การเตรียมและศึกษาลักษณะเฉพาะของอนุภาคนาโนจากระบบไมโครอิมัลชันเพื่อการนำส่งโคเอนไซม์คิวเทนแบบเฉพาะที่

นางสาวพัชรภรณ์ มโนภินิเวศ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-14-2441-8

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF NANOPARTICLES FROM MICROEMULSION SYSTEM FOR TOPICAL DELIVERY OF COENZYME Q_{10}

Miss Patcharaporn Manopinives

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Sciences Program in Pharmaceutical Technology
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2005

ISBN 974-14-2441-8

Thesis Title	PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF NANOPARTICLES FROM MICROEMULSION SYSTEM FOR TOPICAL DELIVERY OF COENZYME Q_{10}
By	Miss Patcharaporn Manopinives
Field of study	Pharmaceutical Technology
Thesis Advisor	Assistant Professor Warangkana Warisnoicharoen, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirement for the Master's Degree

..... Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Pornpen Pramyothin, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman

(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.)

..... Thesis Advisor

(Assistant Professor Warangkana Warisnoicharoen, Ph.D.)

..... Member

(Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)

..... Member

(Suchat Watnasirichaikul, Ph.D.)

พัชรภรณ์ มโนภินิเวศ : การเตรียมและศึกษาลักษณะเฉพาะของอนุภาคนาโนจากระบบไมโครอิมัลชันเพื่อการนำส่งโคเอนไซม์คิวเทนแบบเฉพาะที่ (PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF NANOPARTICLES FROM MICROEMULSION SYSTEM FOR TOPICAL DELEVERY OF COENZYME Q_{10}) อ.ที่ปรึกษา: ผศ.ดร. วรางคณา วารีสน้อยเจริญ, 158 หน้า. ISBN 974-14-2441-8

อนุภาคนาโนสามารถเตรียมโดยการทำแม่แบบไมโครอิมัลชันที่เกิดขึ้นขณะร้อนให้เย็นแบบปกติ ในงานศึกษานี้ทำการปรับเปลี่ยนวัฏภาคน้ำมัน (อิมัลซิฟายอิงแวกซ์ หรือ บริจ 72) และวัฏภาคของสารลดแรงตึงผิว (บริจ 78 หรือ ทวีน 80) เพื่อให้ได้ไมโครอิมัลชัน จากการศึกษาพบว่าชนิดของเมทริกซ์ไขมัน และความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวมีผลต่อขนาดของอนุภาคนาโนที่ได้ รวมทั้งยังพบว่า การทำไมโครอิมัลชันที่เกิดขึ้นขณะร้อนให้เย็นทันทีในอ่างน้ำแข็ง จะมีผลให้เกิดการแยกชั้นของวัฏภาคไขมันและก่อให้เกิดอนุภาคนาโน ที่มีขนาดเล็กกว่าการทำให้เย็นแบบปกติ ตำรับไมโครอิมัลชันที่ประกอบด้วยแวกซ์ (ซีโตสเทียริวแอลกอฮอล์ กับ ซีโตแมคโครกอล) และทวีน 80 จะให้อนุภาคนาโนที่มีขนาดเล็ก สม่ำเสมอ และมีความคงตัว โคเอนไซม์คิวเทนจะถูกกักเก็บลงในอนุภาคนาโนที่ได้ และพบว่า ความเข้มข้นของแวกซ์และทวีน80จะมีผลต่อขนาดของอนุภาคนาโนที่กักเก็บโคเอนไซม์คิวเทน สูตรตำรับที่ถูกเลือกเพื่อใช้กักเก็บโคเอนไซม์คิวเทนประกอบด้วย แวกซ์ 4 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ทวีน 80 48 มิลลิโมลาร์ อนุภาคนาโนที่กักเก็บโคเอนไซม์คิวเทนแสดงลักษณะอนุภาคที่กลมและมีขนาดเล็กกว่า 100 นาโนเมตร รวมทั้งมีเปอร์เซ็นต์การกักเก็บที่สูง คือ ร้อยละ 80.19 และ 78.00 สำหรับ อนุภาคนาโนที่กักเก็บโคเอนไซม์คิวเทนไว้ 2 และ 4 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ จากการวิเคราะห์ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิงแคลลอลิเมททรีแสดงให้เห็นว่า โคเอนไซม์คิวเทนที่อยู่ในเมทริกซ์ไขมันกระจายอยู่ในรูปอสัณฐานและอนุภาคนาโนที่กักเก็บโคเอนไซม์คิวเทนนี้ ไม่ได้เกิดจากการผสมทางกายภาพของแต่ละองค์ประกอบ โคเอนไซม์คิวเทนจะถูกปลดปล่อยจากอนุภาคนาโนอย่างรวดเร็วในสิบชั่วโมงแรก จากนั้นจะช้าลงและคงที่ อนุภาคนาโนที่กักเก็บโคเอนไซม์คิวเทนที่อยู่ในรูปผงแห้งโดยใช้แมนนิทอลร้อยละ 2 เป็นตัวปกป้องอนุภาคขณะทำให้เย็นจะให้ความคงตัวดีกว่าอนุภาคที่ไม่อยู่ในรูปผงแห้ง นอกจากนี้ยังพบว่า ครีมที่ผสมรวมกับอนุภาคนาโนที่กักเก็บโคเอนไซม์คิวเทนมีความคงตัวทางกายภาพที่ดีภายใต้สภาวะเร่ง จากผลการทดลองสามารถสรุปได้ว่า อนุภาคนาโนที่กักเก็บโคเอนไซม์คิวเทน เตรียมได้จากแม่แบบไมโครอิมัลชันและสามารถบรรจุลงในสูตรตำรับเฉพาะที่ได้

สาขาวิชา เทคโนโลยีเภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต.....

ปีการศึกษา.....2548..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

4776853333: MAJOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (INTERNATIONAL) PROGRAM
KEY WORD: COENZYME Q_{10} / NANOPARTICLES / MICROEMULSION / TOPICAL /

PATCHARAPORN MANOPINIVES: PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF NANOPARTICLES FROM MICROEMULSION SYSTEM FOR TOPICAL DELIVERY OF COENZYME Q_{10}. THESIS ADVISOR: ASSISTANT PROFESSOR WARANGKANA WARISNOICHAROEN, Ph.D. 158 pp. ISBN 974-14-2441-8

Nanoparticles have been prepared by simple cooling of a warm microemulsion template. In this study, the microemulsion was achieved by varying the oil phase (emulsifying wax or Brij® 72) and surfactant phase (Brij® 78 or Tween® 80). It was found that the type of lipid matrix and concentration of surfactant had an effect on the size of the nanoparticles. The rapid cooling of a warm microemulsion in an ice-bath caused the precipitation of the lipid phase to form the smaller nanoparticles. The systems composed of emulsifying wax (cetostearyl alcohol and cetomacrogol) and Tween® 80 offered the small, uniform and stable nanoparticles. Coenzyme Q_{10} was then incorporated into the nanoparticles and it was shown that the concentration of wax and Tween® 80 had influence on the size of Coenzyme Q_{10}-loaded nanoparticles. The formulation which was selected to incorporate Coenzyme Q_{10} was composed of 4 mg/mL wax and 48 mM Tween® 80. The Coenzyme Q_{10}-loaded nanoparticles were spherical and had the size smaller than 100 nm and high percentage entrapment efficiency; 80.19% and 78.00 % for 2 and 4 mg/mL Coenzyme Q_{10}, respectively. The differential scanning calorimetry analysis indicated that Coenzyme Q_{10} was dispersed in lipid matrix as an amorphous state and the Coenzyme Q_{10}-loaded nanoparticles were not a simple physical mixture of their individual component. The *in vitro* release profile of Coenzyme Q_{10} from nanoparticles exhibited a rapidly initial release in the first ten hours, followed by a period of slower and extened release. Freeze-dried Coenzyme Q_{10}-loaded nanoparticles using 2% w/w mannitol as a cryoprotectant showed a greater stability than non freeze-dried nanoparticles. Moreover the cream mixed with Coenzyme Q_{10}-loaded nanoparticles offered a good physical stability under accelerated condition. In conclusion, Coenzyme Q_{10}-loaded nanoparticles were prepared from microemulsion template and could be incorporated in to topical preparation.

Field of study Pharmaceutical Technology Student's signature Patcharaporn Manopinives

Academic year.....2005.....Advisor's signature Warangkana Warisnoicharoen

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my grateful thank and deepest appreciation to many people who have made their critical support and assistance to complete my thesis.

First of all, I would like to express my gratitude and deepest appreciation to my thesis advisor, Assistant Professor Dr. Warangkana Warisnoicharoen, for her valuable comments and enlightening suggestions as well as kindness, cheerfulness, understanding and constant encouragement throughout my graduate study. My sincere appreciation also goes to Associate Professor Dr. Ubonthip Nimmannit, chairman of my thesis committee for her comment, kindness and encouragement. I am very much obliged to the members of my thesis committee, Dr. Nontima Vardhanabhuti and Dr. Suchat Watnasirichaikul, for their scrutinizing and discussions.

I would like to express my sincere gratitude to National Metal and Materials Technology Center (MTEC), National Science and Technology Development Agency, Thailand for partial support in particle size analysis. My sincere gratitude is also extended to the Scientific and Technological Research Equipment Center of Chulalongkorn University for the supply of its useful data to my thesis.

I cordially thank and greatly appreciate assistance from Namsiang International Co., Ltd and the East Asiatic Co., Ltd., Thailand for furnishing chemicals necessary for conducting this thesis.

Thanks are expressed to all of the members and staffs in the Pharmaceutical Technology (International) Program and department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for their assistance.

Above all, I would like to express my sincerest and deepest gratitude to my family; parents, sister and brothers, for their endless love, assistance, understanding, encouragement, and precious spiritual support throughout my life.

Finally, I would like to extend my thanks and gratitude to every one, whose names have not been mentioned, for their helping in anyway.

CONTENTS

PAGE

PAGE

LIST OF TABLES

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

LIST OF FIGURES

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

LIST OF ABBREVIATIONS

^{o}C	=	Degree celsius
CV	=	coefficient of variation
DSC	=	differential scanning calorimetry
HLB	=	hydrophilic-lipophilic balance
HPLC	=	high performance liquid chromatography
ME	=	microemulsion
min	=	minute
mL	=	milliliter
mg	=	milligram
mM	=	millimolar
MP	=	melting point
mW	=	molecular weight
nm	=	nanometer
o/w	=	oil-in-water
PCS	=	photon correlation spectroscopy
SD	=	standard deviation
TEM	=	transmission electron microscope
µg	=	microgram
µL	=	microgram
UV	=	ultraviolet
w/v	=	weight by volume
w/w	=	weight by weight