

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดและคุณสมบัติของผลึกเหลวจาก  
สารลดแรงตึงผิวและเลซีทิน

นางสาว สุภาวดี อาชวาคม



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม  
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2541  
ISBN 974-639-593-9  
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**FACTORS AFFECTING FORMATION AND  
PROPERTIES OF LIQUID CRYSTALS FROM  
SURFACTANTS AND LECITHIN**

**Miss Supawadee Archawakom**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy**

**Department of Pharmacy**

**Graduate School**

**Chulalongkorn University**

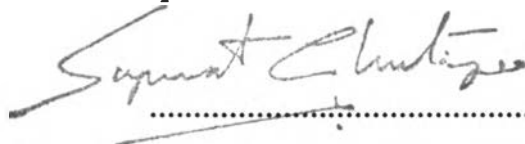
**Academic Year 1998**

**ISBN 974-639-593-9**


Thesis Title            Factors Affecting Formation and Structures of Liquid  
                                 Crystals from Surfactants and Lecithin  
By                            Miss Supawadee Archawakom  
Department            Pharmacy  
Thesis Advisor        Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.  
Thesis Co-Advisor    Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.

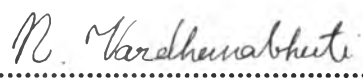
---


Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial  
Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.


  
.....Dean of Graduate School  
(Professor Supawat Chutivongse, M.D.)

Thesis committee

  
.....Chairman  
(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

  
..... Thesis Advisor  
(Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)

  
.....Thesis Co-Advisor  
(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

  
.....Member  
(Assistant Professor Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

สุภาวดี อาชวาคม : ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดและคุณสมบัติของผลึกเหลวจากสารลดแรงตึงผิวและเลซิทิน (FACTORS AFFECTING FORMATION AND PROPERTIES OF LIQUID CRYSTALS FROM SURFACTANTS AND LECITHIN) อ.ที่ปรึกษา : ดร. นนทิมา วรธนะภูติ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ดร. นฤพร สุตันหาวิบูลย์, 244 หน้า ISBN 974-639-593-9

ในการวิจัยนี้ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาผลึกเหลวจากสารลดแรงตึงผิวและเลซิทินในแง่ของการเกิดและโครงสร้างของผลึกเหลว ผลของสารอื่น (ทรีฮาโลส, ยูเรีย, โซเดียมคลอไรด์ และ แอลฟาโทโคเฟอร์อล) ต่อการเกิดและโครงสร้างของผลึกเหลว รวมทั้งประเมินความเป็นไปได้ในการใช้ระบบผลึกเหลวเป็นระบบนำส่งยา การประเมินทำโดยศึกษาความสามารถของระบบในการเพิ่มการละลายยา การควบคุมการปลดปล่อยด้วยการเปลี่ยนแปลงอัตราการระเหยของน้ำออกจากระบบ และความคงตัวของระบบเมื่อเก็บไว้ สารลดแรงตึงผิวที่นำมาศึกษาได้แก่ บริจ72 บริจ721 ไตรเอทธานอลามีนโอลีเอท และ โซเดียมโดดีซิลซัลเฟต (เอสดีเอส) โดยใช้โพรพิลโทอีรูราซิล (พีทียู) และ ไตรแอมซิโนโลน อะเซโตไนต์ (ทีเอ) เป็นตัวอย่างยาที่เลือกนำมาศึกษาในบางระบบที่ศึกษาได้ใส่อะรามอลอี หรือ ไอโซโพรพิลมัริสเตด หรือ เดคานอล เพื่อให้ผลึกเหลวเกิดได้ดีขึ้นด้วย เมื่อเตรียมระบบจากส่วนประกอบต่าง ๆ ได้นำผลที่ได้มาเตรียมเป็นเฟสโคอะแกรม ด้วยวิธีการใช้กล้องโพลาริส และได้ตรวจสอบการเกิดและกำหนดลักษณะโครงสร้างของผลึกเหลวที่เกิดขึ้น และใช้ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลลอริเมทรี เพื่อศึกษาคุณสมบัติที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิของผลึกเหลวที่เลือกมาบางระบบ

จากผลการศึกษาพบว่า สารลดแรงตึงผิวส่วนใหญ่และเลซิทินเกิดผลึกเหลวเมื่อมีน้ำ ยกเว้นระบบที่มี บริจ721 หรือ อะราโทน 2121 เป็นสารลดแรงตึงผิวในระบบเพียงตัวเดียว การเติมสารอื่นลงไปในระบบผลึกเหลว มีผลกระทบต่อเกิดและโครงสร้างของผลึกเหลวรวมทั้งลักษณะภายนอกเมื่อความเข้มข้นสูงถึงระดับหนึ่ง ในการประเมินความเป็นไปได้ในการใช้ระบบผลึกเหลวเป็นระบบนำส่งยา ระบบผลึกเหลวทั้งจากบริจและเอสดีเอส สามารถละลายพีทียู ได้ 0.2% ความเข้มข้นสูงสุดของพีทียูในระบบไตรเอทธานอลามีนและเลซิทินเป็น 1.1 และ 0.5% ตามลำดับ ซึ่งค่าเหล่านี้มากกว่าค่าการละลายของพีทียูในน้ำ (0.15%) ในขณะที่ระบบผลึกเหลวไม่สามารถละลายทีเอได้ อัตราการระเหยของน้ำจากทุกระบบของผลึกเหลวช้ากว่าอัตราการระเหยโดยปกติของน้ำ ทุกระบบควบคุมการปลดปล่อยตัวยานี้ในลักษณะออกฤทธิ์เนิ่น อัตราการปลดปล่อยพีทียูจากระบบบริจ72 ไตรเอทธานอลามีน โอลีเอท และครีมเบสที่เกิดจากสารลดแรงตึงผิวที่ไม่มีประจุเป็นแบบดิฟฟิวชันคอนโทรล อัตราการปลดปล่อยยาจากระบบเอสดีเอส เป็นไปตามจลนศาสตร์อันดับหนึ่ง ระบบผลึกเหลวบางระบบไม่คงตัวเมื่อเก็บไว้นาน 2 เดือน และเนื่องจากในระบบเหล่านี้ใช้ความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวในขนาดสูง การศึกษาต่อไปจึงควรมุ่งเน้นในการพยายามลดความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิว โดยการใช้ส่วนประกอบอื่นที่ทำให้เกิดผลึกเหลวโดยไม่ก่อให้เกิดความระคายเคือง

ภาควิชา .....เภสัชกรรม.....  
สาขาวิชา .....เภสัชกรรม.....  
ปีการศึกษา .....2541.....

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 3972223133 : MAJOR PHARMACY

KEY WORD: LYOTROPIC LIQUID CRYSTAL / INCREASED DRUG SOLUBILITY /

CONTROLLED DRUG RELEASE / RATE OF WATER EVAPORATION / STABILITY /  
POLARIZED LIGHT MICROSCOPY / DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY

SUPAWADEE ARCHAWAKOM : FACTORS AFFECTING FORMATION AND  
PROPERTIES OF LIQUID CRYSTALS FROM SURFACTANTS AND LECITHIN.

THESIS ADVISOR : NONTIMA VARDHANABHUTI, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR :  
NARUEPORN SUTANTHAVIBUL, Ph.D. 244 pp. ISBN 974-639-593-9

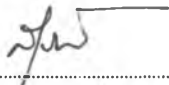
Liquid crystals from surfactants and lecithin were studied regarding the formation and structures of liquid crystals, the effects of additives (trehalose, urea, sodium chloride and  $\alpha$ -tocopherol) on the formation and structures of liquid crystals, and the possibilities of using the liquid crystalline systems as a drug delivery system. The assessment was made by investigating the potential of the system to increase drug solubility, to control drug release, and to modify rate of water evaporation and by examining the stability of the system upon storage. Surfactants selected to study were Brij<sup>®</sup>72, Brij<sup>®</sup>721, Arlatone<sup>®</sup>2121, triethanolamine oleate and sodium dodecyl sulfate (SDS). Propylthiouracil (PTU) and triamcinolone acetonide (TA) were used as model drugs. In some systems, an oil (Arlamol<sup>®</sup>E or isopropyl myristate) or decanol was added to promote formation of liquid crystals. Partial phase diagrams were constructed from various combinations of surfactants or lecithin, oils or decanol, and water. Polarized light microscopy was used to detect the formation and to identify microscopic phases of the liquid crystals. Differential scanning calorimetry was used to investigate thermal behavior of some selected systems.

The results showed that most surfactants and lecithin formed lyotropic liquid crystalline phases in the presence of water except for systems consisting of Brij<sup>®</sup>721 or Arlatone<sup>®</sup>2121 as the sole surfactant in the system. When the additives were added into the liquid crystalline systems, they influenced the formation and structures of liquid crystals as well as the gross physical appearance of the preparation when the concentration reached a certain level. Results from assessment of the possibilities of using liquid crystalline systems as drug delivery systems showed that the liquid crystalline systems from Brij and SDS could hold a maximum of 0.2% PTU. Maximal saturation concentrations of PTU in the systems of triethanolamine and lecithin were 1.1 and 0.5%, respectively. These values are more than the solubility of PTU in water (0.15%). On the contrary, the liquid crystalline systems studied could not accommodate any significant amounts of TA. The rates of water evaporation from all liquid crystalline systems were slower than that from bulk water. All of these systems could sustain the release of PTU. Rates of release from Brij<sup>®</sup>72, triethanolamine oleate, and nonionic cream base systems were diffusion-controlled, whereas rate of release from the SDS system followed first-order kinetics. Some of the liquid crystalline systems were not stable after 2 months. Due to high concentrations of surfactants required in these systems, future studies should be aimed at reducing surfactant concentration by inclusion of other non-irritating liquid crystal forming components into the system.

ภาควิชา..... เกษษกรรม.....

สาขาวิชา..... เกษษกรรม.....

ปีการศึกษา 2541.....

ลายมือชื่อนิติ..... 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... 



## ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere thanks and gratitude to my advisor, Dr. Nontima Vardhanabhuti, for her invaluable advice, guidance, kindness, encouragement, and understanding throughout my graduate years.

Very special thanks go to Dr. Narueporn Sutanthavibul, my co-advisor, for her kindness, encouragement, and invaluable advice.

I also would like to acknowledge the members of my thesis committee, Associate Professor Dr. Poj Kulvanich and Assistant Professor Dr. Panida Vayumhasuwan, for their advice and helpful discussions.

A special thank goes to Dr. Walapa Tatong for her advice in validation method of UV spectroscopy.

I also would like to express my sincere and deepest gratitude to my parents for their care and encouragement throughout my life.

My deep appreciation goes to Mr. Wichitwong Saengruji for his help and encouragement and also to my friends and other persons whose names have not been mentioned for helping me in anyway during the time of my study.

Also, I would like to thank all the faculty members both inside and outside the Department of Pharmacy for their assistance and encouragement.

I also wish to thank The East Asiatic (Thailand) Public Company Limited for supplying Brij<sup>®</sup>72, Brij<sup>®</sup>721, Arlatone<sup>®</sup>2121, and Arlamol<sup>®</sup>E. Thanks are also due to Sriprasit Dispensary R O P for supplying Propylthiouracil.

Finally, thanks are extended to the Graduate School, Department of Pharmacy, and the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for their partial financial support.

# CONTENTS

ABSTRACT [THAI] .....	iv
ABSTRACT [ENGLISH].....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	viii
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	x
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xvi
CHAPTER	
I    INTRODUCTION.....	1
II   LITERATURE REVIEW.....	6
III  MATERIALS AND METHODS.....	46
IV  RESULTS AND DISCUSSION.....	60
V   CONCLUSIONS.....	130
REFERENCES.....	133
APPENDICES.....	144
VITA.....	244



## LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1. Expected Aggregate Characteristics in Relation to Surfactant Critical Packing Parameter, $P_c$ .....	27
2. Some Physicochemical Properties and Potential Pharmaceutical Applications of Surfactant Phase Structure.....	37
3. Effects of Trehalose.....	80
4. Effects of Urea.....	81
5. Effects of Sodium Chloride.....	82
6. Effects of $\alpha$ -Tocopherol.....	83

## LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1. Thermotropic Liquid Crystals.....	8
2. Lamellar Phases: (a) Planar Bilayer (b) Closed Bilayer [Vesicle or Liposome].....	10
3. Structure of an Oil/Liquid Crystal/Water Emulsion.....	11
4. States of the Hydrocarbon Chains of the Bilayer Structure: (a) Gel State; (b) Liquid Crystalline State.....	11
5. The Normal and Reverse Hexagonal Phase: (a) $H_I$ ; (b) $H_{II}$ .....	14
6. Cubic Phase.....	15
7. Textures of Lamellar Phase Under the Polarized Light Microscope .....	17
8. Textures of Hexagonal Phase Under the Polarized Light Microscope.....	18
9. Phospholipid Gel to Liquid Crystalline Phase Transition.....	21
10. The Lamellar Liquid Crystal is Divided into Three Zones: (A) Water Layer (B) Amphiphiles, (C) Space Between the Terminal Methyl Groups .....	20
11. Binary Phase Diagram of Glyceryl Monooleate and Water.....	29
12. Binary Phase Diagram of Pure 1-Monoglycerides in Water.....	30
13. Schematic Representation of Franz Diffusion Cell.....	40
14. Continuous Flow Drug Release Apparatus.....	43
15. Release Profiles of Pseudoephedrine Hydrochloride and Chlorpheniramine Maleate from Myverol 18-99 Matrices in 0.1 M, pH 7.4 Phosphate Buffer.....	44

## LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
16. Log Amount of Propanolol Remaining in a Monoolein-Water System as a Function of Time, for Different Initial Drug Loading Concentrations: (* ) 1.0%; (o) 2.5%; (□) 5.0%; (◆) 10.0%; (★) 15.0%; (■) 20.0%.....	45
17. Ternary Phase Diagram from the System of Brij <sup>®</sup> 72:Arlamol <sup>®</sup> E:Water.....	61
18. Ternary Phase Diagram from the System of Brij <sup>®</sup> 72:IPM:Water.....	62
19. Ternary Phase Diagram from the System of Brij <sup>®</sup> 72:Brij <sup>®</sup> 721 (3:2) Arlamol <sup>®</sup> E: Water.....	63
20. Ternary Phase Diagram from the System of Triethanolamine:Oleic Acid:Water...	64
21. Ternary Phase Diagram from the System of SDS:Decanol:Water.....	65
22. Photomicrograph from Polarized Light Microscopy Showing the Lamellar Structure of Lecithin:Water (40:60).....	67
23. Photomicrograph from Polarized Light Microscopy Showing the Lamellar Structure of Brij <sup>®</sup> 72:Arlamol <sup>®</sup> E:Water (15:10:75).....	67
24. Photomicrographs from Polarized Light Microscopy Showing the Lamellar Structure of SDS:Decanol:Water (a) 5:10:85 (b) 20:30:50.....	68
25. Photomicrographs from Polarized Light Microscopy Showing the Structure of Triethanolamine:Oleic Acid:Water (a) 10:50:40, hexagonal (b) 15:50:35.....	69
26. Photomicrograph from Polarized Light Microscopy Showing the Lamellar Structure of Triethanolamine:Oleic Acid:Water (15:50:35).....	71

## LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
27. Photomicrograph from Polarized Light Microscopy Showing the Lamellar Structure of SDS:Decanol:Water (30:40:30).....	69
28. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of (a) Brij <sup>®</sup> 72:Water (40:60) (b) Brij <sup>®</sup> 72:Arlamol <sup>®</sup> E:Water (15:10:75).....	74
29. DSC Thermogram of Pure Arlamol <sup>®</sup> E.....	75
30. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of Triethanolamine:Oleic acid: and Water (a) 10:50:40 (b) 25:30:45.....	76
31. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of SDS:Decanol:and Water (a) 5:10:85 (b) 20:30:50.....	78
32. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of Lecithin:Water (a) Emulsion (40:60) (b) Liposomal System.....	79
33. Photomicrographs from Polarized Light Microscopy Showing the Lamellar Structure of Brij <sup>®</sup> 72:Arlamol <sup>®</sup> E:Water (a) Without Trehalose (b) With 5% Trehalose.....	83
34. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems composed of Lecithin:Water (40:60) (a) Without Trehalose (b) With 20%Trehalose.....	84
35. DSC Thermograms of the Liposomal Systems (a) Without Trehalose (b) With 5% Trehalose.....	86

## LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
36. DSC Thermogram of the Liquid Crystalline System Composed of Triethanolamine:Oleic Acid:Water (15:50:35).....	89
37. DSC Thermogram of the Liquid Crystalline System Composed of Triethanolamine:Oleic Acid:Water (15:50:35) With 10% Trehalose .....	89
38. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of Brij <sup>®</sup> 72: Arlamol <sup>®</sup> E:Water (15:10:75) (a) Without Trehalose (b) With 3% Trehalose.....	90
39. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of SDS:Decanol:Water (20:30:50) (a) Without Trehalose (b) With 20% Trehalose.....	91
40. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of Triethanolamine:Oleic Acid:Water (15:50:35) (a) Without Urea (b) With 10%Urea.....	93
41. DSC Thermograms of the Liposomal Systems (a) Without Urea (b) With 10% Urea.....	94
42. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of Lecithin:Water (40:60) (a) Without Urea (b) With 10% Urea.....	95
43. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of Triethanolamine:Oleic Acid:Water (10:50:40) (a) Without Urea (b) With 10% Urea.....	96

## LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
44. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of Triethanolamine:Oleic Acid:Water (25:30:45) (a) Without Urea (b) With 10% Urea.....	98
45. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of SDS:Decanol:Water (20:30:50) (a) Without Urea (b) With 10% Urea.....	99
46. Photomicrograph from Polarized Light Microscopy Showing the Lamellar Structure of Brij <sup>®</sup> 72:Arlamol <sup>®</sup> E:Water (15:10:75) With 6% Sodium Chloride...	102
47. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of Triethanolamine:Oleic Acid:Water (25:30:45) (a) Without Sodium Chloride (b) With 1% Sodium Chloride.....	103
48. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of Brij <sup>®</sup> 72: Arlamol <sup>®</sup> E:Water (15:10:75) (a) Without Sodium Chloride (b) With 6%Sodium Chloride.....	104
49. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of Lecithin:Water (40:60) (a) Without Sodium Chloride (b) With 9% Sodium Chloride.....	105
50. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of SDS:Decanol:Water (20:30:50) (a) Without Sodium Chloride (b) With 1% Sodium Chloride.....	106

## LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
51. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of Triethanolamine:Oleic Acid:Water(25:30:45) (a) Without $\alpha$ -Tocopherol (b) With 10% $\alpha$ -Tocopherol.....	108
52. Percent Cumulative Water Loss Normalized to the Total Water Content of the Liquid Crystalline Systems Versus Time.....	112
53. Percent Cumulative Water Loss from Bulk Water as a Function of Time.....	113
54. Photomicrographs from Polarized Light Microscopy Showing the Hexagonal Structure of Triethanolamine:Oleic Acid:Water (a) 10:50:40 (b) 25:30:45.....	115
55. Release Profile of PTU from Aqueous Solution.....	118
56. Photomicrograph from Polarized Light Microscopy Showing the Lamellar Structure of Nonionic Cream Base.....	120
57. Photomicrograph from Polarized Light Microscopy Showing the Lamellar Structure of Nonionic Cream Base With 0.2% PTU.....	120
58. Release Profiles of PTU from Liquid Crystalline Systems Including Nonionic Cream Base to Sorensen Phosphate Buffer pH 6.5.....	122
59. The Percentage of Drug Release Against the square root of time.....	124
60. The Log amount of Drug Remaining in the Donor Compartment Versus Time.....	125

## LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
61. DSC Thermograms of the Liquid Crystalline Systems Composed of Triethanolamine:Oleic Acid:Water (25:30:45) With 10% $\alpha$ -tocopherol (a) at 3 Days (b) at 2 Months.....	127
62. DSC Thermograms of the Liposomal Systems With 1% $\alpha$ -tocopherol (a) at 3 Days (b) at 2 Months.....	129



## LIST OF ABBREVIATIONS

$\mu\text{g}$	=	microgram
$\Delta\text{H}$	=	transition enthalpy
A	=	Arlamol <sup>®</sup> E
B72	=	Brij <sup>®</sup> 72
Conc.	=	concentration
D	=	decanol
DSC	=	differential scanning calorimetry
g	=	gram
H	=	hexagonal
hr	=	hour
IPM	=	isopropyl myristate
IUPAC	=	International Union of Pure and Applied Chemistry
L	=	lamellar
LCD	=	liquid crystal display
LUV	=	large unilamellar vesicles
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	milliliter
MLV	=	multilamellar vesicles
mm	=	millimeter
$\mu\text{mol}$	=	micromole
MWCO	=	molecular weight cut off
nm	=	nanometer

O	=	oleic acid
P <sub>c</sub>	=	critical packing parameter
PTU	=	propylthiouracil
R <sup>2</sup>	=	correlation coefficient
S	=	Brij <sup>®</sup> 72:Brij <sup>®</sup> 721 (3:2)
SD	=	standard deviation
SDS	=	sodium dodecyl sulfate
SUV	=	small unilamellar vesicles
T	=	triethanolamine
TA	=	triamcinolone acetonide
T <sub>m</sub>	=	transition temperature
W	=	water
w/w	=	weight by weight