พฤติกรรมการกระจายตัวของสารลิโพฟิลิกที่แทรกผสมในอิมัลชันที่มีอนุภาคขนาดซับไมครอน: ผลของคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ ความเข้มข้นและวิธีการแทรกผสม

นางสาววริษฎา ศิลาอ่อน

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-5125-7

PARTITION BEHAVIOR OF LIPOPHILIC COMPOUNDS INCORPORATED IN SUBMICRON EMULSION: EFFECTS OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES, CONCENTRATIONS AND INCORPORATION METHODS

Miss Warisada Sila-on

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy in Pharmaceutics

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2003

ISBN 974-17-5125-7

Thesis Title	Partition Behavior of Lipophilic Compounds Incorporated in Submicron Emulsion: Effects of Physicochemical Properties, Concentrations and Incorporation Methods
By	Miss Warisada Sila-on
Field of study	Pharmaceutics
Thesis Advisor	Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Assistant Professor Boonsri Ongpipattanakul, Ph.D.
	Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.

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

.....Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

.....Chairman

(Associate Professor Porntip Nimmannitya, M.Sc. in Pharm.)

.....Thesis Advisor

(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

.....Thesis Co-advisor

(Assistant Professor Boonsri Ongpipattanakul, Ph.D.)

.....Thesis Co-advisor

(Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)

.....Member

(Assistant Professor Warangkana Warisnoicharoen, Ph.D.)

.....Member

(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

.....Member

(Suchart Watnasirichaikul, Ph.D.)

วริษฎา ศิลาอ่อน: พฤติกรรมการกระจายตัวของสารลิโพฟิลิกที่แทรกผสมในอิมัลชันที่มีอนุภาคขนาดซับไมครอน: ผลของคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ ความเข้มข้นและวิธีการแทรกผสม (PARTITION BEHAVIOR OF LIPOPHILIC COMPOUNDS INCORPORATED IN SUBMICRON EMULSION: EFFECTS OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES, CONCENTRATIONS AND INCORPORATION METHODS)

อ. ที่ปรึกษา: รศ.ดร. พจน์ กุลวานิช อ. ที่ปรึกษาร่วม: ผศ.ดร. บุญศรี องค์พิพัฒนกุล อ.ดร. นนทิมา วรรธนะภูติ

265 หน้า ISBN 974-17-5125-7

การศึกษาผลของคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ ความเข้มข้นและวิธีการแทรกผสมสารต่อการกระจายตัวของสารทางเภสัชกรรมไปสู่วัฏภาคต่าง ๆ ในอิมัลชันที่มีอนุภาคขนาดซับไมครอน โดยใช้สารในกลุ่มของอัลคิล-4-ไฮดรอกซีเบนโซเอทได้แก่เมธิลพาราเบน เอธิลพาราเบน โพรพิลพาราเบน และบิวทิลพาราเบน และตัวยาในกลุ่มของเบนโซไดอะซีพีนได้แก่อัลพราโซแลม โคลนาซีแพม ไดอะซีแพม และลอราซีแพม เป็นสาร/ตัวยาต้นแบบในการศึกษานี้ โดยที่ค่าการละลายในน้ำ ค่าการละลายในน้ำมัน และค่าสัมประสิทธิ์การกระจายระหว่างน้ำมันและน้ำของสารในกลุ่มอัลคิล-4-ไฮดรอกซีเบนโซเอทมีความสัมพันธ์กับโครงสร้างทางเคมี ขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในกลุ่มของเบนโซไดอะซีพีน ทำการแทรกผสมสาร/ตัวยาในอิมัลชันที่มีขนาดซับไมครอน 3 วิธีได้แก่การแทรกผสมโดยละลายสาร/ตัวยาในวัฏภาคน้ำมันก่อนนำไปผ่านขบวนการอิมัลซิฟิเคชัน (de novo emulsification) การละลายสาร/ตัวยาในตัวทำละลายก่อนนำไปผสมกับอิมัลชันพื้นที่ไม่มียา (extemporaneous addition) และการปั่นผสมผงของสาร/ตัวยาในอิมัลชันพื้น (shaking method) จากการทดลองพบว่าอิมัลชันที่มีสาร/ตัวยาแทรกผสมอยู่มีขนาดใหญ่ขึ้น ประจุที่พื้นผิวของอนุภาคและความเป็นกรด-เบสมีค่าลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับอิมัลชันพื้นและเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องในระยะเวลา 7 วัน อนุภาคของอิมัลชันของทั้งที่มีและไม่มีสาร/ตัวยาแทรกผสมอยู่มีขนาดใหญ่ขึ้น ขณะที่ประจุที่พื้นผิวของอนุภาคมีปริมาณมากขึ้นและความเป็นกรด-เบสมีค่าลดลง ใช้เทคนิคการปั่นเหวี่ยงความเร็วสูงเพื่อแยกอิมัลชันออกเป็น 4 วัฏภาค ประกอบด้วยวัฏภาคน้ำมัน ชั้นของฟอสโฟลิปิด วัฏภาคน้ำและเมโซเฟสแล้วทำการวิเคราะห์หาปริมาณสารตัวอย่างในแต่ละวัฏภาค การทดลองพบว่าสาร/ตัวยาที่ชอบไขมันมากจะสะสมอยู่ในวัฏภาคน้ำมัน สาร/ตัวยาที่ชอบไขมันปานกลางมักจะกระจายตัวไปยังชั้นของฟอสโฟลิปิดและเมโซเฟส ส่วนสาร/ตัวยาที่ชอบไขมันน้อยมักจะกระจายอยู่ในวัฏภาคน้ำ อย่างไรก็ตามความเข้มข้นของสาร/ตัวยาที่แทรกผสมไม่มีผลอย่างเด่นชัดต่อการกระจายตัวของสาร/ตัวยาในแต่ละวัฏภาคของอิมัลชันที่มีอนุภาคขนาดซับไมครอน นอกจากนี้วิธีการแทรกผสมมีผลต่อการกระจายตัวของสาร/ตัวยาในอิมัลชันที่มีอนุภาคขนาดซับไมครอนซึ่งขึ้นอยู่กับว่าวัฏภาคใดสัมผัสกับสาร/ตัวยาเป็นลำดับแรก จากการทดลองพบว่าสาร/ตัวยาที่แทรกผสมในอิมัลชันที่มีอนุภาคขนาดซับไมครอนโดยวิธีการละลายตัวยาในวัฏภาคน้ำมันก่อนนำไปผ่านขบวนการอิมัลซิฟิเคชันส่วนใหญ่จะสะสมอยู่ในวัฏภาคน้ำมัน และกระจายอยู่ในวัฏภาคน้ำและเมโซเฟสเป็นส่วนใหญ่เมื่อแทรกผสมโดยวิธีละลายสาร/ตัวยาในตัวทำละลายก่อนนำไปผสมหรือปั่นผสมผงยากับอิมัลชันพื้น

ลายมือชื่อนิสิต.....วริษฎา ศิลาอ่อน.....

ภาควิชา เภสัชกรรม/เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

ปีการศึกษา 2546 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4276963233: MAJOR PHARMACEUTICS
KEY WORD: SUBMICRON EMULSION/PARTITION/ALKYL-4-HYDROXYBENZOATE / BENZODIAZEPINE DRUG

WARISADA SILA-ON: PARTITION BEHAVIOUR OF LIPOPHILIC COMPOUNDS INCORPORATED IN SUBMICRON EMULSION: EFFECTS OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES, CONCENTRATIONS AND INCORPORATION METHODS. THESIS ADVISOR: ASSOCIATE PROFESSOR POJ KULVANICH, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR: ASSISTANT PROFESSOR BOONSRI ONGPIPATTANAKUL, Ph.D., NONTIMA VARDHANABHUTI, Ph.D., 265 pp. ISBN 974-17-5125-7

The effects of physicochemical properties, concentration and method of incorporation of pharmaceutical substances on their partitions in various phases of submicron emulsion were studied. Series of alkyl-4-hydroxybenzoate comprising methylparaben, ethylparaben, propylparaben and butylparaben, and series of benzodiazepine drugs comprising alprazolam, clonazepam, diazepam and lorazepam, were used as model substances. Determination of aqueous solubility, oil solubility and oil-water partition coefficient indicated the relationship of these parameters with molecular structure of alkyl-4-hydroxybenzoate group whereas no correlation with chemical structure of benzodiazepine drugs was observed. Three methods of drug incorporation were investigated, dissolved model compound in oil phase prior to emulsification process (de novo emulsification), the model compound was dissolved in solubilizer and then mixed with submicron emulsion base (extemporaneous addition) and directly shaking of drug powder in submicron emulsion base (shaking method). The larger mean particle size and the lower in zeta potential including pH value of drug containing emulsion were observed as compared with submicron emulsion bases. After keeping at ambient temperature for a period of seven days, the mean particle size was larger while the higher zeta potential and lower pH were observed in drug containing submicron emulsions as well as submicron emulsion bases. Ultracentrifugation technique was used to separate emulsion into different phases namely oil phase, phospholipids rich phase, aqueous phase and mesophase, then drug content in each phase was determined. The higher lipophilic model substance was mostly deposited in oil phase. The moderate lipophilic drug likely partitioned to the phospholipids rich phase and mesophase. The lower lipophilic drug predominantly distributed to the aqueous phase. However, the concentration of incorporated drug apparently had less effect on the distribution through various phases of submicron emulsion. In addition, method of incorporation affected the distribution of model substance in submicron emulsion depending on which phase that was firstly contacted with the incorporated drug molecule. Drug incorporating in submicron emulsion by de novo emulsification mostly accumulated in oil phase, whereas was predominantly accumulated in aqueous phase and mesophase when incorporating by extemporaneous addition and shaking method, respectively.

Student's signature W. Sila-on
Advisor's signature
Co-advisor's signature
Co-advisor's signature

Department of Pharmacy/Manufacturing Pharmacy
Field of study Pharmaceutics
Academic year 2003

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D., for his excellent meaningful guidance, supervision, kindness, and encouragement throughout this study.

I also like to thank my co-advisors, Dr. Nontima Vardhanabhuti and Assistant Professor Boonsri Ongpipattanakul, Ph.D., for their valuable advice, comments and helpful suggestions for the correction of this thesis.

I would like to acknowledge thesis committee for their valuable suggestions, comments and helpful discussions.

Special thanks are extended to the Graduate School, Chulalongkorn University, and the Ministry of University Affairs for granting partial financial support to fulfill this study.

I am deeply thankful to Dr. Parinya Arunothayanun, Research & Development Institute, Government Pharmaceutical Organization, Thailand, for his kind support and helpful advice on the operation of the particle size and zeta potential analysis instruments.

Very special thanks go to Assistant Professor Warangkana Warisnoicharoen, Ph. D., for her kind provision of phospholipids used throughout my study.

I am satisfied to thank Siam Pharmaceutical Ltd. (Bangkok, Thailand) for kind support of benzodiazepine drugs used in this study.

I wish to express my thanks to Miss Putcharin Chittiteeranon, Mr. Samreng Thienyen, Mr. Prasong Changmai, technicians at the Department of Manufacturing Pharmacy and Mr. Amnat Pakdeeto, technician at the central laboratory, Chulalongkorn University, for their helpful technical guidance on the equipment.

I would like to thank all my friends in the Department of Manufacturing Pharmacy and other persons whose names have not been mentioned here for their friendship, support and encouragement.

Finally, I would like to express my love and sincere thanks to my parents, and sisters for their assistance, care, and encouragement throughout my life.

CONTENTS

LIST OF TABLES

LIST OF TABLES (Continued)

LIST OF TABLES (Continued)

LIST OF TABLES (Continued)

LIST OF TABLES (Continued)

TABLE **PAGE**

LIST OF TABLES (Continued)

TABLE **PAGE**

LIST OF TABLES (Continued)

LIST OF TABLES (Continued)

TABLE **PAGE**

LIST OF TABLES (Continued)

TABLE **PAGE**

LIST OF TABLES (Continued)

TABLE **PAGE**

LIST OF FIGURES

FIGURE **PAGE**

LIST OF FIGURES (Continued)

FIGURE **PAGE**

LIST OF FIGURES (Continued)

FIGURE **PAGE**

LIST OF FIGURES (Continued)

FIGURE **PAGE**

LIST OF FIGURES (Continued)

FIGURE **PAGE**

LIST OF FIGURES (Continued)

FIGURE **PAGE**

LIST OF FIGURES (Continued)

FIGURE **PAGE**

LIST OF FIGURES (Continued)

FIGURE **PAGE**

LIST OF ABBREVIATIONS

° C	:	degree celcius
μm	:	micrometre
aq.	:	aqueous
cm	:	centimetre
DMA	:	dimethylacetamide
DMSO	:	dimethylsulfoxide
g	:	gram
HPLC	:	High Performance Liquid Chromatrography
hr	:	hour
LCT	:	long chain triglyceride
LD	:	Laser Diffraction
Log $P_{o/w}$	:	oil-water partition coefficient
MCT	:	medium chain triglyceride
mg	:	milligram
ml	:	millilitre
mV	:	millivolt
nm	:	nanometre
O/W	:	oil in water
O/W/O	:	oil in water in oil
PC	:	phosphatidylcholine

LIST OF ABBREVIATIONS (Continued)

PCS	:	Photon Correlation Spectroscopy
PG	:	phosphatidylglycerol
PI	:	polydispersity index
r	:	correlation
R^2	:	coefficient of determination
SD	:	standard deviation
SLN	:	solid lipid nanoparticle
SPE	:	solid phase extraction
W/O	:	water in oil
W/O/W	:	water in oil in water