ไมโครเอนแคปซูเลชันของเคอร์คูมินอยด์โดยวิธีพ่นแห้ง

อุมาสม อ่อนศรีทอง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-14-2366-7

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

MICROENCAPSULATION OF CURCUMINOIDS BY SPRAY DRYING TECHNIQUES

Miss Umasom Onsrithong

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

ISBN 974-14-2366-7

Copyright of Chulalongkorn University

17 ต.ค. 2549
I22610066

Thesis Title	MICROENCAPSULATION OF CURCUMINOIDS BY SPRAY DRYING TECHNIQUE
By	Miss Umasom Onsrithong
Field of Study	Pharmaceutical Technology
Thesis Advisor	Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Pornchai Rojsitthisak, Ph.D.

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

Pornpen Pramyothin ..... Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Pornpen Pramyothin, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

Papavadee Klongpityapong ..... Chairman

(Associate Professor Papavadee Klongpityapong)

Ubonthip Nimmannit ..... Thesis Advisor

(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.)

Pornchai Rojsitthisak ..... Thesis Co-advisor

(Pornchai Rojsitthisak, Ph.D.)

Sunanta Pongsamart ..... Member

(Associate Professor Sunanta Pongsamart, Ph.D.)

N. Vardhanabhuti ..... Member

(Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)

อุมาสม อ่อนศรีทอง: ไมโครเอนแคปซูเลชันของเคอร์คูมินอยด์โดยวิธีพ่นแห้ง (MICROENCAPSULATION OF CURCUMINOIDS BY SPRAY DRYING TECHNIQUES) อ.ที่ปรึกษา: รศ.ดร. อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์, อ. ที่ปรึกษาร่วม: อ.ดร. พรชัย โรจน์สิทธิ์ศักดิ์, 131 หน้า. ISBN 974-14-2366-7

สารสกัดเคอร์คูมินอยด์เป็นสารสำคัญที่สกัดได้จากขมิ้นชัน (*Curcuma Longa* L.) ประกอบด้วยสารสำคัญ 3 ชนิด คือ เคอร์คูมิน, เดสเมทอกซีเคอร์คูมิน และ บิสเดสเมทอกซีเคอร์คูมิน ซึ่งมีฤทธิ์ที่มีประโยชน์ทางด้านยาและเครื่องสำอาง เช่น ต่อต้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบ ต้านเชื้อจุลินทรีย์ และต้านมะเร็ง เป็นต้น สารสกัดเคอร์คูมินอยด์มีคุณสมบัติ ที่ไม่คงตัวต่อแสง ความชื้น และในสภาวะที่เป็นด่าง ในงานวิจัยนี้นี้ ศึกษาการพัฒนาไมโครแคปซูลของสารสกัดเคอร์คูมินอยด์โดยวิธีพ่นแห้งเพื่อเพิ่มความคงตัวของเคอร์คูมินอยด์ โดยใช้โพลิเมอร์ที่แตกต่างกัน 3 ชนิด คือ โพลีเมทาครีเลท โพลีไวนีลอะซีเตท และเอทิลเซลลูโลส ร่วมกับพลาสติไซเซอร์ที่ต่างกัน 3 ชนิด คือ โพรพีลีนไกลคอล โพลีเอทีลีนไกลคอล-400 และ กลีเซอรอลไตรอะซิเตทเป็นสารห่อหุ้ม กำหนดอัตราส่วนระหว่างสารสกัดเคอร์คูมินอยด์กับโพลิเมอร์ไว้ที่ 1:1, 1:2, และ 1:3 และ ปริมาณของแข็งในสูตรตำรับเตรียมพ่นที่ร้อยละ 1 และ 2 โดยสภาวะในการพ่นแห้งมีดังนี้ อุณภูมิอากาศเข้า120 องศาเซลเซียส ปริมาณลม 28 ลบ.ม./ชม. อัตราการพ่น 5 มล./นาที ได้สูตรตำรับของเคอร์คูมินอยด์ไมโครแคปซูลที่มีปริมาณร้อยละของเคอร์คูมินอยด์ที่ถูกห่อหุ้มและความสามารถในการกักเก็บเคอร์คูมินอยด์ได้ดี คือ เคอร์คูมินอยด์ไมโครแคปซูลที่เตรียมโดยใช้โพลีเมทาครีเลทร่วมกับกับโพรพีลีนไกลคอลเป็นสารห่อหุ้มโดยมีปริมาณสารสกัดที่ถูกห่อหุ้มร้อยละ 37.27 และ ประสิทธิภาพในการห่อหุ้มสารสกัดร้อยละ 74.54 เคอร์คูมินอยด์ไมโครแคปซูลที่เตรียมโดยใช้โพลีเมทาครีเลทร่วมกับโพรพีลีนไกลคอลและโพลีเอทีลีนไกลคอล400เป็นสารห่อหุ้มโดยมีปริมาณสารสกัดที่ถูกห่อหุ้มร้อยละ 27.30 และประสิทธิภาพในการห่อหุ้มสารสกัดร้อยละ 54.60 เคอร์คูมินอยด์ไมโครแคปซูลที่เตรียมโดยใช้เอทิลเซลลูโลสร่วมกับโพรพีลีนไกลคอลและกลีเซอรอลไตรอะซิเตทเป็นสารห่อหุ้มโดยมีปริมาณสารสกัดที่ถูกห่อหุ้มร้อยละ 41.90 และประสิทธิภาพในการห่อหุ้มสารสกัดร้อยละ 83.89 เคอร์คูมินอยด์ไมโครแคปซูลที่เตรียมโดยใช้เอทิลเซลลูโลสร่วมกับโพรพีลีนไกลคอลเป็นสารห่อหุ้มโดยมีปริมาณสารสกัดที่ถูกห่อหุ้มร้อยละ 53.60 และประสิทธิภาพในการห่อหุ้มสารสกัดร้อยละ 107.20 และเคอร์คูมินอยด์ไมโครแคปซูลที่เตรียมโดยใช้เอทิลเซลลูโลสร่วมกับโพรพีลีนไกลคอลและโพลีเอทีลีนไกลคอล400เป็นสารห่อหุ้มโดยมีปริมาณสารสกัดที่ถูกห่อหุ้มร้อยละ 48.11 และประสิทธิภาพในการห่อหุ้มสารสกัดร้อยละ 96.22 ศึกษาความคงตัวของเคอร์คูมินอยด์ที่ถูกห่อหุ้มโดยไมโครแคปซูลพบว่า ในจำนวนเคอร์คูมินอยด์ไมโครแคปซูลที่เก็บรักษาที่อุณหภูมิห้องและ 40 องศาเซลเซียส เคอร์คูมินอยด์ไมโครแคปซูลที่เตรียมโดยใช้โพลีเมทาครีเลทร่วมกับโพรพีลีนไกลคอลและโพลีเอทีลีนไกลคอล400เป็นสารห่อหุ้มมีความคงตัว และมีปริมาณร้อยละของสารสกัดที่คงเหลือมากกว่าสูตรตำรับอื่นๆอย่างมีนัยสำคัญ และศึกษาความคงตัวของเคอร์คูมินอยด์ที่ถูกห่อหุ้มโดยไมโครแคปซูลในผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดผิว pH 5 เป็นเวลา 4 เดือน พบว่า เคอร์คูมินอยด์ไมโครแคปซูลที่เตรียมโดยใช้โพลีเมทาครีเลทร่วมกับกับโพรพีลีนไกลคอลเป็นสารห่อหุ้ม และเคอร์คูมินอยด์ไมโครแคปซูลที่เตรียมโดยใช้เอทิลเซลลูโลสร่วมกับโพรพีลีนไกลคอลเป็นสารห่อหุ้มสามารถเพิ่มความคงตัวของสารสกัดเคอร์คูมินอยด์ในผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดผิว แลพบว่าปริมาณร้อยละของสารสกัดที่คงเหลือมากกว่าสูตรตำรับอื่นๆอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างระหว่างปริมาณร้อยละของสารสกัดที่คงเหลืออย่างมีนัยสำคัญ ของเคอร์คูมินอยด์ไมโครแคปซูลตำรับต่างๆในครีมบำรุงผิว

สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรมนานาชาติ ลายมือชื่อนิสิต.....

ปีการศึกษา 2548 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4676854933: MAJOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (INTERNATIONAL) PROGRAM
KEYWORD: CURCUMINOIDS / MICROENCAPSULATION / SPRAY DRYING / STABILITY
UMASOM ONSRITHONG: MICROENCAPSULATION OF CURCUMINOIDS BY SPRAY DRYING TECHNIQUES. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. UBONTHIP NIMMANNIT, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR: PORNCHAI ROJSITTHISAK,Ph.D. 131 pp.
ISBN 974-14-2366-7

Curcuminoids were extracted from *Curcuma Longa L.* Its active constituents, curcumin, desmethoxycurcumin, and bisdesmethoxycurcumin, have been known to possess various pharmaceutical and cosmetic benefits, including anti-oxidation, inti-inflammation, anti-microbial, anti-cancer, etc. Curcuminoids are unstable when exposed to al-alkaline condition. In this study, the curcuminoids microcapsules were prepared by spray-drying technique in order to increase the stability of curcuminoids by employing of three different polymers; polymethacrylate (PM), polyvinyl acetate (PVA), and ethylcellulose(EC), and three different plasticizers; propylene glycol (PG), PEG-400, and glycerol triacetate (GTA) as the wall materials. The curcuminoid: polymer ratios were 1:1, 1:2, and 1:3 and percentage of solid content of the feed formulation were 1% and 2%. The spray-drying conditions were set as followed; inlet temperature of 120°C, aspirator (air-flow volume) of 28 m^3/h, and feed rate of 5 ml/min. The resulting curcuminoid microcapsules formulations with superior percent curcuminoids content and entrapment efficiency were selected. The selected formulations were PM-coated microcapsules plasticized with PG with percent curcuminoids content of 37.27% and percent entrapment of 74.54%, PM-coated microcapsules plasticized with PG/PEG400 with percent curcuminoids content of 27.30% and percent entrapment of 54.60%, EC-coated microcapsules plasticized with PG/GTA with percent curcuminoids content of 41.90% and percent entrapment of 83.80%, EC-coated microcapsules plasticized with PG with percent curcuminoids content of 53.60% and percent entrapment of 107.20%, and EC-coated microcapsules plasticized with PG/PEG400 with percent curcuminoids content of 48.11% and percent entrapment of 96.22%. Among these formulations of microencapsulated curcuminoids, PM-coated microcapsules plasticized with PG/PEG400 was found to be more stable and had remarkably higher percent retention of curcuminoids than other formulations. After the incorporation of selected microencapsulated curcuminoids and curcuminoid extract into cleansing gel pH 5 for 4 weeks, PM- and EC-coated microcapsules plasticized with PG were found to increase the curcuminoid stability in cleansing gel pH 5 and their percent retention of curcuminoids were markedly higher than those of other microcapsule formulations. However, it was not remarkedly different percent retention of curcuminoids from differently-coated microcapsules.

Field of Study Pharmaceutical Technology
Academic year 2005

Student's signature.....
Advisor's signature.....
Co-advisor's signature.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I am very grateful for the extreme support and valuable guidance from my lovely advisor, Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D. I sincerely appreciate Dr. Pornchai Rojsitthisak for devoting his valuable time to comment, suggest and help me getting through all difficulties. I also would like to express my gratitude to my thesis committee for their scrutiny and discussion.

I am truly thankful to the Pharmaceutical Technology (international) Program, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University. Special thanks are also extended to all my friends for their sincere help and encouragement and Ms. Nantawan Pidthong for her kindness and the facilitation that she has made for all students of this program.

I truly appreciate all the professors, students, and staffs in the department of Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for the equipments, facilities, instructions, and sincere help that they provided.

Above all, I would like to express my ultimate gratitude to my mom, my dad, and infinite thanks to my sister, my brothers, my husband, and my nephews for their patience, understanding, cheerful, and support during the extensive period devoted by me to this study.

Finally, I would like to thank all of those whose names have not been mentioned and those who in one way or another have helped me to make this study accomplished.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI)	iv
ABSTRACT (ENGLISH)	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
CONTENTS	vii
LIST OF TABLES	viii
LIST OF FIGURES	xi
LIST OF ABBREVIATIONS	xiv
CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
II LITERATURE REVIEW	3
1. CURCUMUNOIDS	3
2. MICROENCAPSULATION	8
3. SPRAY-DRYING	25
III MATERIALS AND METHODS	29
IV RESULTS AND DISCUSSION	43
1. YIELD OF MICROCAPSULES	43
2. PERCENT CONTENT AND ENTRAPMENT EFFICIENCY	63
3. PHYSICAL PROPERTIES	66
4. CHEMICAL STABILITY OF CURCUMINOID MICROCAPSULES	75
5. CHEMICAL STABILITY OF SKIN-CARE PREPARATION CONTAINING CURCUMINOID MICROCAPSULES	79
V CONCLUSION	89
REFERENCES	92
APPENDICES	
APPENDIX I	101
APPENDIX II	109
VITA	131

LISTS OF TABLES

Table **Page**

1. Some commonly used film formers for microencapsulation and related use..... 14
2. Glass Transition Temperature (T_g) of some polymers used as film former..... 19
3. Permeability of various polymers to oxygen, carbon dioxide, and water vapor at 0°C..... 23
4. Microencapsulation processes and their application..... 25
5. Formulation composition indicating polymers, plasticizers, drug: polymer ratios, and percent solid content..... 32
6. The compositions of microcapsules and the percent yields..... 44
7. Peak area of curcuminoid working standard (Standard curve)..... 49
8. Peak area of curcuminoids working standard (Standard curve)..... 51
9. Accuracy of curcumin..... 55
10. Accuracy of desmethoxycurcumin..... 56
11. Accuracy of bisdesmethoxycurcumin..... 57
12. Precision of curcumin..... 58
13. Precision of desmethoxycurcumin..... 58
14. Precision of bisdesmethoxycurcumin..... 59
15. Linearity of curcumin..... 60
16. Linearity of desmethoxycurcumin..... 61
17. Linearity of bisdesmethoxycurcumin..... 62
18. The percent content and percent entrapment of curcuminoids in spray-dried microcapsules..... 64
19. Bulk density, tapped density, and Hausner ratio of microencapsulated curcuminoids..... 73
20. Moisture content of curcuminoid microcapsules..... 74

Table **Page**

21. Percent retention of curcuminoids in PG-plasticized microcapsules coated with different polymers..... 75
22. Percent retention of curcuminoids in PG/PEG400-plasticized microcapsules coated with different polymers..... 76
23. Percent retention of curcuminoids in PM-coated microcapsules plasticized with different plasticizers..... 76
24. Percent retention of curcuminoids in EC-coated microcapsules plasticized with different plasticizers..... 77
25. Chemical stability of curcuminoid microcapsules at different storage temperatures..... 78
26. The percent retention of curcuminoids in the skin-care preparations containing PG-plasticized microcapsules coated with different polymers..... 80
27. The percent retention of curcuminoids in the skin-care preparations containing PG/PEG400-plasticized microcapsules coated with different polymers..... 81
28. The percent retention of curcuminoids in the skin-care preparations containing PM-coated microcapsules plasticized with different plasticizers..... 82
29. The percent retention of curcuminoids in the skin-care preparations containing EC-coated microcapsules plasticized with different plasticizers..... 83
30. Chemical stability of curcuminoid microcapsule and curcuminoid extract in skin-care preparations..... 84
31. Peak area, curcuminoids concentration, and percent curcuminoids content of curcumin, desmethoxycurcumin, and bisdesmethoxycurcumin at month 0.....

Table **Page**

32. Peak area, curcuminoids concentration, and percent curcuminoids content of curcumin, desmethoxycurcumin, and bisdesmethoxycurcumin at month 1.....
33. Peak area, curcuminoids concentration, and percent curcuminoids content of curcumin, desmethoxycurcumin, and bisdesmethoxycurcumin at month 2.....
34. Peak area, curcuminoids concentration, and percent curcuminoids content of curcumin, desmethoxycurcumin, and bisdesmethoxycurcumin at month 3.....
35. Peak area, curcuminoids concentration, and percent curcuminoids content of curcumin, desmethoxycurcumin, and bisdesmethoxycurcumin at week 0.....
36. Peak area, curcuminoids concentration, and percent curcuminoids content of curcumin, desmethoxycurcumin, and bisdesmethoxycurcumin at week 2.....
37. Peak area, curcuminoids concentration, and percent curcuminoids content of curcumin, desmethoxycurcumin, and bisdesmethoxycurcumin at week 4.....

LISTS OF FIGURES

Figure **Page**

1. Structures of curcumin (CUR I), desmethoxycurcumin (CUR II) and bisdesmethoxycurcumin (CUR III)..... 4
2. Some typical structures of microcapsules..... 9
3. Pressure-activated release of encapsulated dye precursor to give a color reaction on paper coated with an acidic clay..... 10
4. Plane structure of a typical film former showing ordered (crystalline A) and disordered (amorphous B) alignment of linear polymeric molecules..... 18
5. Uncoiling and extension of a linear polymer molecule with increasing efficiency of solvent used..... 20
6. Schematic diagram of a co-current spray-dryer..... 26
7. The schematic diagram of the extraction of curcuminoids in cleansing gel..... 36
8. The schematic diagram of the extraction of curcuminoids in skin-care preparations..... 42
9. Chromatogram of working standard of curcumin, desmethoxycurcumin, and bisdesmethoxycurcumin..... 48
10. Standard curve of curcumin..... 49
11. Standard curve of desmethoxycurcumin..... 50
12. Standard curve of bisdesmethoxycurcumin..... 50
13. Standard curve of curcumin..... 51
14. Standard curve of desmethoxycurcumin..... 52
15. Standard curve of bisdesmethoxycurcumin..... 52
16. Linearity graph of curcumin..... 60
17. Linearity graph of desmethoxycurcumin..... 61
18. Linearity graph of bisdesmethoxycurcumin..... 62
19. Chromatogram showing the specificity of analytical method..... 63

Figure **Page**

20. SEM image of spray-dried curcuminoid microcapsules no.7 (polymer: polymethacrylate, plasticizer: PG, 1:1 curcuminoid: polymer ratio)..... 67
21. Size distribution of spray-dried curcuminoid microcapsules no.7 (polymer: polymethacrylate, plasticizer: PG, 1:1 curcuminoid: polymer ratio)..... 67
22. SEM image of spray-dried curcuminoid microcapsules no.13 (polymer: polymethacrylate, plasticizer: PG and PEG400, 1:1 curcuminoid: polymer ratio)..... 68
23. Size distribution of spray-dried curcuminoid microcapsules no.13 (polymer: polymethacrylate, plasticizer: PG and PEG400, 1:1 curcuminoid: polymer ratio)..... 68
24. SEM image of spray-dried curcuminoid microcapsules no.37 (polymer: ethylcellulose, plasticizer: PG and GTA, 1:1 curcuminoid: polymer ratio)..... 69
25. Size distribution of spray-dried curcuminoid microcapsules no.37 (polymer: ethylcellulose, plasticizer: PG and GTA, 1:1 curcuminoid: polymer ratio)..... 70
26. SEM image of spray-dried curcuminoid microcapsules no.43 (polymer: ethylcellulose, plasticizer: PG, 1:1 curcuminoid: polymer ratio)..... 71
27. Size distribution of spray-dried curcuminoid microcapsules no.43 (polymer: ethylcellulose, plasticizer: PG, 1:1 curcuminoid: polymer ratio)..... 71
28. SEM image of spray-dried curcuminoid microcapsules no.49 (polymer: ethylcellulose, plasticizer: PG and PEG400, 1:1 curcuminoid: polymer ratio)..... 72
29. Size distribution of spray-dried curcuminoid microcapsules no. 49 (polymer: ethylcellulose, plasticizer: PG and PEG400, 1:1 curcuminoid: polymer ratio)..... 72

Figure **Page**

30. Percent retention of curcuminoid of different microcapsules and curcuminoid extract in cleansing gel pH5..... 86
31. Percent retention of curcuminoid of different microcapsules and curcuminoid extract in cleansing gel pH7..... 86
32. Percent retention of curcuminoid of different microcapsules and curcuminoid extract in cleansing gel pH8..... 87
33. Percent retention of curcuminoid of different microcapsules and curcuminoid extract in moisturizing cream..... 87
34. Structural formula of ethylcellulose.....
35. Structural formula of glycerol triacetate.....
36. Structural formula of polyethylene glycol.....
37. Structural formular of polymethacrylate.....
38. Structural formula of propylene glycol.....
39. Standard curve of curcumin for month 1.....
40. Standard curve of desmethoxycurcumin for month 1.....
41. Standard curve of bisdesmethoxycurcumin for month 1.....
42. Standard curve of curcumin for month 2.....
43. Standard curve of desmethoxycurcumin for month 2.....
44. Standard curve of bisdesmethoxycurcumin formonth 2.....
45. Standard curve of curcumin for month 3.....
46. Standard curve of desmethoxycurcumin for month 3.....
47. Standard curve of bisdesmethoxycurcumin for month 3.....
48. Standard curve of curcumin for determination of curcuminoids in skin-care preparations.....
49. Standard curve of desmethoxycurcumin for determination of curcuminoids in skin-care preparations.....
50. Standard curve of bisdesmethoxycurcumin for determination of curcuminoids in skin-care preparations.....

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	=	Degree Celsius
cm	=	centimeter
cm^2	=	square centimeter
CMCs	=	curcuminoid microcapsules
conc	=	concentration
cP	=	centipoise
C:W	=	core to wall ratio
CV	=	coefficient of variation
EC	=	ethylcellulose
e.g.	=	for example (example gratia)
et al.	=	and others (et alii)
etc.	=	and so on (et cetera)
g	=	gram
GTA	=	glycerol triacetate
HLB	=	hydrophilic-lipophilic balance
HPLC	=	high performance liquid chromatography
h	=	hour
i.e.	=	that is (id est)
kg	=	kilogram
M	=	molar
m^3	=	cubic meter
mg	=	milligram
min	=	minute
mL	=	milliliter
mM	=	millimolar
MW	=	molecular weight
No.	=	number
o/w	=	oil in water
PEG	=	polyethylene glycol
PG	=	propylene glycol

PM	=	polymethacrylate
PVA	=	polyvinyl acetate
R^2	=	coefficient of determination
R.H.	=	relative humidity
SD	=	standard deviation
SEM	=	scanning electron microscopy
μg	=	microgram
USP	=	United States Pharmacopeia
Wt	=	weight
λ_{max}	=	wavelength of maximum absorbtion
%	=	percent
%w/v	=	percent weight by volume
%w/w	=	percent weight by weight