การเตรียมไอบูโปรเฟนไลโปโซมจากเลซิทินถั่วเหลืองโดยวิธีเมคานิคัลดิสเพอร์ชัน

นางสาว นฤมล วังวิทยา

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2540

ISBN 974-638-556-9

PREPARATION OF IBUPROFEN LIPOSOMES USING SOYBEAN LECITHIN BY MECHANICAL DISPERSION METHOD

Miss Narumol Vangvithya

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 1997

ISBN 934-638-556-9

Thesis Title	Preparation of Ibuprofen Liposomes Using Soybean Lecithin by Mechanical Dispersion Method
By	Miss Narumol Vangvithya
Department	Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Suchada Prasertvithyakarn, M. Sc. in Pharm
Thesis Co-Advisor	Associate Professor Ubonthip Nimmannit, 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 Uthai Suvanakoot, Ph. D.)

..... Thesis Advisor

(Associate Professor Suchada Prasertvithyakarn, M. Sc. in Pharm)

..... Thesis Co-Advisor

(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph. D.)

..... Member

(Associate Professor Nuansri Niwattisaiwong, M. Sc. in Chem)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

นฤมล วังวิทยา : การเตรียมไอบูโปรเฟนไลโปโซมจากเลซิทินถั่วเหลืองโดยวิธีเมคานิคัลดิสเพอร์ชัน (PREPARATION OF IBUPROFEN LIPOSOMES USING SOYBEAN LECITHIN BY MECHANICAL DISPERSION METHOD) อ. ที่ปรึกษา : รศ. สุชาดา ประเสริฐวิทยาการ, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. ดร. อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์ ; 157 หน้า. ISBN 974-638-556-9.

ไอบูโปรเฟนไลโปโซมเตรียมจากเลซิทินถั่วเหลืองด้วยวิธีเมคานิคัลดิสเพอร์ชัน สภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมเพื่อให้ได้เป็นฟิล์มไขมันบางคือ ใช้คลอโรฟอร์มปริมาณ 20 มิลลิลิตรละลายไอบูโปรเฟนและเลซิทินถั่วเหลืองที่อุณหภูมิระเหยแห้ง 35 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3 ชั่วโมง สารแขวนลอยไอบูโปรเฟนไลโปโซมเกิดขึ้นหลังจากผสมกับน้ำ 3 มิลลิลิตร นาน 2 ชั่วโมง การศึกษาภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอนพบว่า ไลโปโซมที่ได้มีลักษณะกลมและมีโครงสร้างผนังไลโปโซมหลายชั้น สัดส่วนโดยโมลของเลซิทินถั่วเหลืองต่อไอบูโปรเฟนเท่ากับ 1:0.144 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่ไอบูโปรเฟนไลโปโซมมีอนุภาคใหญ่ที่สุดและไอบูโปรเฟนถูกกักเก็บไว้ในไลโปโซมมากที่สุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) โดยไม่มีผลกีดขวางปรากฏ สัดส่วนโดยโมลของเลซิทินถั่วเหลืองต่อโคเลสเตอรอลเท่ากับ 9:1 ทำให้ขนาดอนุภาคของไอบูโปรเฟนไลโปโซมเล็กลงและการกักเก็บยาลดลง เมื่อเติมสเตียริลเอมีนปริมาณ 2.50 โมลเปอร์เซ็นต์ ทำให้ขนาดอนุภาคของไอบูโปรเฟนไลโปโซมเล็กลงและการกักเก็บยาลดลง ขณะที่เติมอัลฟาโทโคเฟอรอลปริมาณ 0.001-0.025 เปอร์เซ็นต์ ทำให้อนุภาคของไอบูโปรเฟนไลโปโซมใหญ่ขึ้นแต่การกักเก็บยาไม่เปลี่ยนแปลง ความเข้มข้นของไอบูโปรเฟนมีผลต่อขนาดอนุภาคและการกักเก็บยาของไอบูโปรเฟนไลโปโซมมากกว่าสารชอบไขมันตัวอื่นที่เติมลงไป การเปรียบเทียบไอบูโปรเฟนไลโปโซมที่เตรียมขึ้นใหม่กับที่เก็บไว้ที่ 4 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 เดือนพบว่า มีไอบูโปรเฟนไลโปโซมเพียง 2 สูตรเท่านั้นที่ขนาดอนุภาคของไลโปโซมและการกักเก็บยาไม่มีการเปลี่ยนแปลง สูตรแรกประกอบด้วยสัดส่วนโดยโมลของเลซิทินถั่วเหลืองต่อโคเลสเตอรอล เท่ากับ 9:1 และสเตียริลเอมีนปริมาณ 2.50 โมลเปอร์เซ็นต์ สูตรที่สองประกอบด้วย สัดส่วนโดยโมลของเลซิทินถั่วเหลืองต่อโคเลสเตอรอลเท่ากับ 9:1 สเตียริลเอมีนปริมาณ 2.50 โมลเปอร์เซ็นต์และอัลฟาโทโคเฟอรอลปริมาณ 0.0125 เปอร์เซ็นต์ ไอบูโปรเฟนไลโปโซมทั้งสองสูตรยังคงเป็นสารแขวนลอย การศึกษาภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอนพบว่า ไลโปโซมไม่เปลี่ยนแปลงยังคงมีลักษณะกลม

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2540 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

C875054 : MAJOR PHARMACY
KEY WORD: IBUPROFEN LIPOSOMES / SOYBEAN LECITHIN / CHOLESTEROL / STEARLYAMINE / (±)-α-TOCOPHEROL

NARUMOL VANGVITHYA : PREPARATION OF IBUPROFEN LIPOSOMES USING SOYBEAN LECITHIN BY MECHANICAL DISPERSION METHOD. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. SUCHADA PRASERTVITHYAKARN, THESIS CO-ADVISOR : ASSO. PROF. UBONTHIP NIMMANNIT, Ph. D. 157 pp. ISBN 974-638-556-9.

Ibuprofen liposomes were prepared using soybean lecithin by mechanical dispersion method. The appropriate conditions to prepare such a thin film of lipid were found when 20 ml of chloroform was used to dissolve ibuprofen and soybean lecithin and the evaporation temperature was set at 35°C for 3 hours. Milky suspension was obtained after 2 hours of hydration of the thin film with 3 ml of sterile water. Electron microscopic analysis showed that the spherical vesicle with multilamellar structure was formed. The 1:0.144 molar ratio of soybean lecithin to ibuprofen provided the significantly highest size and percentage drug entrapment without crystal of drug ($P < 0.05$). The 9:1 molar ratio of soybean lecithin to cholesterol led to decrease in size and the percentage drug entrapment. Addition of 2.50 mole% of stearylamine reduced size and the percentage drug entrapment whilst 0.001-0.025% of (±)-α-tocopherol increased size with no change in the percentage drug entrapment. The concentration of ibuprofen had more influence on size and the percentage drug entrapment of ibuprofen liposomes than other lipophilic components added in the liposomal preparation. The comparison of freshly prepared ibuprofen liposomes and after storage at 4°C for 1 month was found to be only two formulations with no change in size and the percentage drug entrapment. The first one was ibuprofen liposomes containing 9:1 molar ratio of soybean lecithin to cholesterol with 2.50 mole% of stearylamine and the latter was that containing 9:1 molar ratio of soybean lecithin to cholesterol with 2.50 mole% of stearylamine and 0.0125% of (±)-α-tocopherol. They were still as milky suspension. Electron microscopic analysis showed that they were unchanged spherical shapes.

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2540 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

ACKNOWLEGEMENTS

I would like to express my special, sincere thanks and gratitude to my advisor, Associate Professor Suchada Prasertvithyakarn, for her helpful advices, guidance, suggestions and encouragement throughout my study. No words can express my gratitude for the contribution she has made.

I am very grateful to my co-advisor, Associate Professor Dr. Ubonthip Nimmannit, for her kindness, invaluable advices and correction of this thesis.

I am very appreciate to Associate Professor Nuansri Niwattisaiwong for her helpful and invaluable advices in UV spectrophotometric analysis.

My very deep appreciation is extended to Dr. Narumol Sutcharitdham, my former boss, who gave me a chance, supporting and invaluable advices.

Special thanks to grant from the Graduate School, Department of Pharmacy and the Government Fund through Chulalongkorn University including all of people whom my thesis concerned with, for their assistance in the supported equipment and the help during my study.

Ultimately, I would like to express my infinite gratitude to my family, especially my sisters, and my friends for their love, kindness, enthusiastic support and understanding throughout my graduate study.

CONTENTS

LIST OF TABLES

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

LIST OF FIGURES

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

LIST OF ABBREVIATIONS

ANOVA	=	analysis of variance
AUCs	=	serum concentration-time curves
^{o}C	=	degree Celsius
CHEMS	=	cholesteryl hemisuccinate
cm	=	centimeter
conc.	=	concentration
CV	=	coefficient of variation
Da	=	Dalton
DDAB	=	dimethyl-dioctadecyl ammonium chloride
DMRIE	=	1,2-dimyristyloxypropyl-3-dimethyl-hydroxyethyl ammonium bromide
DNA	=	deoxyribonucleic acid
DOGS	=	dioctadecyldimethyl ammonium chloride
DOPE	=	dioleylphosphatidyl ethanolamine
DORIE	=	1,2-dioleyloxypropyl-3-dimethyl-hydroxyethyl ammonium bromide
DOSPA	=	2,3-dioleyloxy-N-(2(spermine carboxamido)-ethyl)-N,N-dimethyl-l-propanamonium fluoroacetate
DOTAP	=	1,2-dioleyloxy-3-(trimethylammonio) propane
DOTMA	=	N-{1-(2,3-dioleyloxy)propyl}-N,N,N-trimethyl ammonium chloride
DRV	=	dried-reconstituted vesicles

ed. (eds)	=	editor
EDTA	=	ethylenedinitrilo tetraacetic acid
EIV	=	ether injection vesicles
et al	=	et alii, and others
FPV	=	french press vesicles
g	=	gram
g/mol	=	gram per mole
µg/ml	=	microgram per milliliter
GM1	=	monigenic liposomes
HPI	=	hydrogenated phosphatidylinositol
IUV	=	intermediate-size unilamellar vesicles
kg	=	kilogram
l	=	liter
l/mole	=	liter per mole
µl	=	microliter
LUV	=	large unilamellar vesicles
mg	=	milligram
mg/kg	=	milligram per kilogram
mg/ml	=	milligram per milliliter
min	=	minute
ml	=	milliliter
ml/min	=	milliliter per minute
mm	=	millimeter
µm	=	micrometer
µmol	=	micromole
µmol/ml	=	micromole per milliliter
M	=	molar

MEL	=	micro-emulsification liposomes
MIC	=	minimum inhibitory concentration
MLV	=	multilamellar vesicles
MVL	=	multivesicular liposomes
nm	=	nanometer
no.	=	number
OA	=	oleic acid
OLV	=	oligo-lamellar vesicles
PBS	=	phosphate buffer saline
PE	=	phosphatidylethanolamine
PEG-DSPE	=	polyethylene glycol conjugated with distearoyl phosphatidylethanolamine
pH	=	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration
pp.	=	page
ppm	=	part per million
RES	=	reticuloendothelial system
REV	=	reverse-phase evaporation vesicles
RNA	=	ribonucleic acid
rpm	=	revolutions per minute
SD	=	standard deviation
SEM	=	scanning electron microscope
SPLV	=	stable plurilamellar vesicles
SUV	=	small unilamellar vesicles
T_C	=	phase transition temperature
TEM	=	transmission electron microscope
ULV	=	unilamellar vesicles

UV	=	ultraviolet
v/v	=	volume by volume
w/v	=	weight by volume
w/w	=	weight by weight
%	=	percent
<	=	less than
>	=	greater than
≤	=	less than or equal to