

Abstract

Project Code: TRG5780116
Project Title: Development and characterization of lipid nanoparticles for lipophilic phytoconstituents using the phase inversion temperature method
Investigator: Dr. Anchalee Jintapattanakit Faculty of Pharmacy, Mahidol University
E-mail Address: anchalee.jin@mahidol.ac.th
Project Period: June 2, 2014 – May 31, 2020

This research aimed to study the preparation of lipid-based nanocarriers, i.e., nanoemulsions (NE), lipid nanocapsules (LNC) and lipid nanoparticles (LP) by phase inversion temperature (PIT) method for lipophilic phytoconstituents. Curcuminoids and cremophor RH40 were used as model lipophilic phytoconstituent and non-ionic surfactant, respectively. All nanocarriers were prepared by PIT with various oil types, NaCl concentration, lipid phase ratio, surfactant ratio and preparation processes. Their physicochemical properties were investigated in terms of particle size, zeta potential, thermal properties, crystallinity, incorporation efficiency and drug release. The results demonstrated that the suitable oil for preparing nanocarriers with 20 – 100 nm and low particle size distribution ($PDI < 0.2$) was medium chain triglyceride (MTC). The appropriate NaCl concentration to yield the PIT of 80 °C was 5-6 %w/w. For curcuminoids NE, it was found that surfactant concentration played an important role in particle size and stability of curcuminoids NE. The increase in particle size with increasing curcuminoids concentration was found with NE prepared using 10 %w/w cremophor RH40. At the concentration of cremophor RH 40 > 10%, the physical properties of the NE were not dependent on the concentration of the curcuminoid. Moreover, the stability of curcuminoids decreased with increasing the surfactant concentration. In the case of curcuminoids LNC, the results revealed that the mole ratio of surfactant and phospholipid was the main factor for physicochemical properties, stability and drug release of curcuminoids LNC which was related to the strength of surfactant film. When increasing the mole ratio of a phospholipid, the particle size increased. Moreover, it was found that increased phospholipid mole ratio increased the release of curcuminoids from LNC. For the preparation of LP using MTC and Dynasan 114 as lipid phase, the PIT method would prepare LP with the particle in the range of 30 -35 nm and $PDI < 0.1$, while the high-pressure homogenization provided the LP with the particle size in the range of 100 – 120 nm and $PDI > 0.15$. The suitable MTC: Dynasan 114 ratios for the preparation of LP were 0:10 and 3:7. In conclusion, these results clearly demonstrate that the PIT method would be used as an alternative method for preparing lipid-based nanocarriers for lipophilic phytoconstituents and drugs with small particle size and low particle size distribution.

Keywords: curcuminoids, nanoemulsions, lipid nanocapsules, lipid nanoparticles, phase inversion temperature, cremophor RH40

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5780116
 ชื่อโครงการ: การพัฒนาและการแสดงลักษณะเฉพาะไลปิดพาทิเคิลสำหรับสารสำคัญจากพืชชนิดไม่ชอบน้ำที่เตรียมโดยวิธีการกลับวัฏภาคตามการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิ
 ชื่อนักวิจัย: ดร.อัญชลี จินตพัฒนากิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
 อีเมล : anchalee.jin@mahidol.ac.th
 ระยะเวลาโครงการ: 2 มิถุนายน 2557 – 30 พฤษภาคม 2563

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการเตรียมระบบนำส่งอนุภาคนาโนไขมันชนิดนาโนอิมัลชัน ลิพิดนาโนแคปซูล และลิพิดนาโนพาร์ติเคิล ด้วยวิธีการกลับวัฏภาคตามการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิ (PIT) สำหรับการนำส่งสารสำคัญจากพืชชนิดที่ไม่ชอบน้ำ สารสำคัญจากพืชชนิดที่ไม่ละลายน้ำ และสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุที่ใช้เป็นสารต้นแบบในการศึกษาคือ เคอร์คูมินอยด์ และ cremophor RH40 ตามลำดับ อนุภาคนาโนชนิดต่างๆถูกเตรียมขึ้นด้วยวิธี PIT โดยศึกษาหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ทั้งชนิดน้ำมัน ความเข้มข้นของเกลือ NaCl สัดส่วนของวัฏภาคไขมัน สัดส่วนของสารลดแรงตึงผิว ขั้นตอนในการเตรียม ซึ่งอนุภาคนาโนที่เตรียมได้จะถูกตรวจสอบในด้านขนาดอนุภาค ศักย์ซีต้า คุณสมบัติทางความร้อนและผลึกประสิทธิภาพในการกักเก็บยา การปลดปล่อยยา จากการศึกษาพบว่าน้ำมันที่เหมาะสมที่สุดที่ใช้ในการเตรียมอนุภาคในช่วง 20 – 100 นาโนเมตร และมีการกระจายขนาดอนุภาคต่ำ ($PDI < 0.2$) คือ medium chain triglyceride (MTC) ความเข้มข้นของสารละลาย NaCl ที่เหมาะสมในการเตรียมคือ 5 – 6 %w/w ที่จะให้ค่า PIT ของระบบคือ 80 °C สำหรับการเตรียมเคอร์คูมินอยด์นาโนอิมัลชันพบว่า ขนาดอนุภาค และความคงตัวขึ้นกับความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิว นาโนอิมัลชันที่เตรียมโดยใช้ cremophor RH 40 ในความเข้มข้น 10 %w/w การเพิ่มขึ้นของขนาดอนุภาคจะเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของเคอร์คูมินอยด์ ขณะที่นาโนอิมัลชันที่เตรียมโดยใช้ cremophor RH40 ในความเข้มข้นมากกว่า 10 %w/w สมบัติทางกายภาพของเคอร์คูมินอยด์นาโนอิมัลชันไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของเคอร์คูมินอยด์ และความคงตัวของเคอร์คูมินอยด์จะลดลงเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิว สำหรับการเตรียมเคอร์คูมินอยด์ ลิพิดนาโนแคปซูลพบว่า อัตราส่วนโมเลกุลระหว่างสารลดแรงตึงผิวและฟอสโฟลิปิด เป็นปัจจัยที่สำคัญต่อสมบัติทางกายภาพ ความคงตัวของตำรับ และการปลดปล่อยตัวยา ซึ่งสัมพันธ์กับความแข็งแรงของฟิล์มของสารลดแรงตึงผิวที่ล้อมรอบหดยอนุภาค คือเมื่อเพิ่มอัตราส่วนโมล ของ phospholipon 90H ขนาดอนุภาคเพิ่มขึ้น และความคงตัวของตำรับลดลงด้วยกลไกการรวมหดย และ Oswald Ripening อย่างไรก็ตามพบว่าการเพิ่มอัตราส่วนโมลของฟอสโฟลิปิดจะทำให้ curcuminoids ปลดปล่อยออกมาจาก LNC มากขึ้น สำหรับการเตรียมลิพิดนาโนพาร์ติเคิลที่วัฏภาคไขมันประกอบด้วย MTC และ Dynasan 114 พบว่าการเตรียมด้วยวิธี PIT จะให้ลิพิดนาโนพาร์ติเคิลที่มีขนาดอนุภาคในช่วง 30 -35 นาโนเมตร และค่า $PDI < 0.1$ เมื่อเทียบกับลิพิดนาโนพาร์ติเคิลที่เตรียมโดยวิธีการปั่นผสมเป็นเนื้อเดียวกันด้วยความดันสูง ที่เตรียมได้ลิพิดนาโนพาร์ติเคิลที่มีขนาดอนุภาค 100 – 120 นาโนเมตร และค่า $PDI > 0.15$ อัตราส่วนของ MTC และ Dynasan 114 ที่เหมาะสมในการเตรียมลิพิดนาโนพาร์ติเคิลคือ 0:10 และ 3:7 ผลที่ได้จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นชัดเจนว่า วิธี PIT เป็นวิธีที่สามารถใช้ในการเตรียมอนุภาคนาโนไขมันชนิดต่างๆ ที่มีขนาดอนุภาคเล็ก และการกระจายขนาดที่แคบ มีความเป็นไปได้ที่จะใช้เป็นวิธีใหม่ในการเตรียมระบบนำส่งอนุภาคนาโนไขมันสำหรับสารชนิดที่ไม่ชอบน้ำอื่นๆ

คำสำคัญ: เคอร์คูมินอยด์, นาโนอิมัลชัน, ลิพิดนาโนแคปซูล, ลิพิดนาโนพาร์ติเคิล, การกลับวัฏภาคตามการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิ, cremophor RH40