

Abstract

Project Code : MRG5680099

Project Title : Development of nanosized drug delivery system for alpha-mangostin to improve its bioavailability

Investigator : Dr.Waree Limwikrant Faculty of Pharmacy, Mahidol University

E-mail Address : waree.lim@mahidol.ac.th

Project Period : June 3, 2013 – June 2, 2018

Alpha-mangostin (AMG) has been popular for having many pharmacological properties. However it has the low aqueous solubility problem. Hence the main aim of this project was to overcome poor aqueous solubility of AMG by nanosuspension technology. AMG nanosuspension (AMG-NS) was initially tried to prepare by piston-gap high pressure homogenization method. Screening of stabilizers was performed to study their solubility enhancing effect on AMG. However, the particle size of AMG suspension could not reach the targeted nanometer size because of high AMG's crystallinity. Then precipitation-evaporation method was used instead and finally AMG-NS was successfully prepared. The effects of different stabilizers (poloxamer 188 (P188), poloxamer 407 (P407), polyvinylpyrrolidone (PVP) K30, and PVP K17) and volume ratios of solvent to anti-solvent (1:2 and 1:10) on physical properties of AMG-NS and physical stability were scrutinized by design of experiment. The effects of AMG and stabilizer concentrations were also investigated by short-term physical stability study. Optimum formulations, F1 (AMG 1% w/v with P188 0.5% w/v), F2 (AMG 2.5% w/v with P188 0.5% w/v), and F3 (AMG 1% w/v with P407 0.5% w/v) were selected. The particle sizes of F1, F2 and F3 formulations were 148 nm, 153 nm and 28 nm, respectively, which were compromised with particle sizes observed from transmission electron microscope photographs. AMG-NSs were then prepared in solid form by freeze-drying process using a 5% w/v mannitol as a cryoprotectant. According to powder X-ray diffraction patterns, AMG transformed into amorphous state in all freeze-dried (FD) samples. Moreover, the solid-state characterizations (powder X-ray diffractometry, differential scanning calorimetry and Fourier transform infrared spectroscopy) of FD samples showed transformation of β -form mannitol to δ -form mannitol. From the dissolution study, unlike AMG intact and physical mixtures, the dissolution rate of FD sample was remarkably enhanced. In conclusion, this study proved that AMG-NS could be prepared by the application of appropriate stabilizers along with simple precipitation and evaporation techniques to improve the dissolution rate of AMG. However, further studies should be continued to develop a more stable formulation in solid form.

Keywords: alpha-mangostin, nanosuspension, solubility, precipitation-evaporation method, piston-gap high pressure homogenization method

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG5680099

ชื่อโครงการ : การพัฒนาระบบนำส่งยาขนาดนาโนสำหรับแอลฟาแมงโกสทินเพื่อเพิ่มสภาพพร้อมใช้ทางชีวภาพ

ชื่อนักวิจัย : ดร.วารีย์ ลิมปวีกรานต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

อีเมลล์ : waree.lim@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 3 มิถุนายน 2556 – 2 มิถุนายน 2561

แอลฟาแมงโกสทินเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามากมาย อย่างไรก็ตามแอลฟาแมงโกสทินมีปัญหาการละลายในน้ำต่ำ ดังนั้นจุดประสงค์หลักของโครงการนี้คือเพื่อเพิ่มค่าการละลายในน้ำของแอลฟาแมงโกสทินด้วยเทคโนโลยีนาโนซัสเพนชัน เริ่มต้นการเตรียมแอลฟาแมงโกสทินนาโนซัสเพนชันด้วยวิธีพิสตันแกปไฮเพรสเซอร์โฮโมจีไนเซชัน ศึกษาสารเพิ่มความคงตัวที่ช่วยเพิ่มการละลายของแอลฟาแมงโกสทิน พบว่าขนาดอนุภาคของแอลฟาแมงโกสทินซัสเพนชันที่เตรียมด้วยวิธีพิสตันแกปไฮเพรสเซอร์โฮโมจีไนเซชันยังไม่ถึงระดับนาโนเมตรตามที่ต้องการ เนื่องจากแอลฟาแมงโกสทินมีความเป็นผลึกสูง ต่อมาจึงเลือกใช้วิธีการตกตะกอน-ระเหยในการเตรียมแอลฟาแมงโกสทินนาโนซัสเพนชันแทนวิธีเดิม พบว่าสามารถเตรียมแอลฟาแมงโกสทินนาโนซัสเพนชันได้สำเร็จ ศึกษาผลของชนิดของสารเพิ่มความคงตัว (พอลอคซาเมอร์ 188, พอลอคซาเมอร์ 407, โพลีไวนิลไพโรลิโดน (พีวีพี) เค30 และ พีวีพี เค17) และอัตราส่วนโดยปริมาตรของตัวทำละลายต่อตัวที่ไม่ใช่ตัวทำละลาย (1:2 และ 1:10) ที่มีต่อคุณสมบัติทางกายภาพและความคงตัวของแอลฟาแมงโกสทินนาโนซัสเพนชันโดยวิธีการออกแบบการทดลอง ศึกษาผลของความเข้มข้นของแอลฟาแมงโกสทินและความเข้มข้นของสารเพิ่มความคงตัวที่มีต่อความคงตัวของแอลฟาแมงโกสทินในระยะเวลาสั้น สูตรตำรับที่เหมาะสมคือ F1 (แอลฟาแมงโกสทิน 1% โดยน้ำหนักต่อปริมาตร และพอลอคซาเมอร์ 188 0.5% โดยน้ำหนักต่อปริมาตร), F2 (แอลฟาแมงโกสทิน 2.5% โดยน้ำหนักต่อปริมาตร และพอลอคซาเมอร์ 188 0.5% โดยน้ำหนักต่อปริมาตร), และ F3 (แอลฟาแมงโกสทิน 1% โดยน้ำหนักต่อปริมาตร และพอลอคซาเมอร์ 407 0.5% โดยน้ำหนักต่อปริมาตร) ขนาดอนุภาคของตำรับคือ 148, 153 และ 28 นาโนเมตร ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับขนาดอนุภาคจากภาพถ่ายด้วยวิธีทรานสมิซชันอิเล็กตรอนไมโครสโกปี จากนั้นนำแอลฟาแมงโกสทินนาโนซัสเพนชันมาเตรียมให้อยู่ในรูปผงแห้งโดยวิธีทำแห้งเยือกแข็ง และใช้แมนนิทอล 5% โดยน้ำหนักต่อปริมาตรเป็นสารโครโอโพรเทคแทนท์ จากการวัดตัวอย่างด้วยวิธีพาร์เตอร์เอกซ์เรย์ดิฟแฟรกโทเมตรีพบว่า แอลฟาแมงโกสทินในตัวอย่างที่ผ่านการทำแห้งเยือกแข็งเกิดการเปลี่ยนรูปเป็นรูปอสัณฐาน นอกจากนี้จากการประเมินคุณลักษณะเฉพาะทางของแข็ง (วิธีพาร์เตอร์เอกซ์เรย์ดิฟแฟรกโทเมตรี, วิธีดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมตรี และวิธีอินฟราเรดสเปกโทรสโกปีชนิดฟูเรียร์ทรานสฟอร์ม) ของตัวอย่างที่ผ่านการทำแห้งเยือกแข็งพบว่าเกิดการเปลี่ยนรูปของแมนนิทอลจากรูปปีตาเป็นรูปเตลตา อัตราการละลายของแอลฟาแมงโกสทินจากตัวอย่างที่ผ่านการทำแห้งเยือกแข็งมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับแอลฟาแมงโกสทินเดี่ยว และสารผสมระหว่างแอลฟาแมงโกสทิน สารเพิ่มความคงตัว และแมนนิทอล จากการศึกษานี้พิสูจน์ได้ว่าแอลฟาแมงโกสทินนาโนซัสเพนชันสามารถเตรียมได้โดยการใช้สารเพิ่มความคงตัวที่เหมาะสมร่วมกับวิธีการตกตะกอน-ระเหย ส่งผลให้อัตราการละลายของแอลฟาแมงโกสทินดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อพัฒนาตำรับในรูปผงแห้งให้มีความคงตัวเพิ่มขึ้น

คำหลัก: แอลฟาแมงโกสทิน, นาโนซัสเพนชัน, ค่าการละลาย, วิธีการตกตะกอน-ระเหย, วิธีพิสตันแกปไฮเพรสเซอร์โฮโมจีไนเซชัน