

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การประยุกต์ใช้โคโคซานในการเตรียมอาร์บูตินไมโครพาร์ติเคิลเพื่อทำให้ผิวขาว

ผู้เขียน นางสาวพอใจ รัตนปนัดดา

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (วิทยาศาสตร์เภสัชกรรม)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

รศ.ภญ. พิมพ์ ทิลาพรพิสิฐ

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

รศ.ดร.ภก. ฐริวัฒน์ ลิ้วสวัสดิ์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

รศ.ดร.ภก. สุรพล นธการกิจกุล

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้เป็นการเตรียมอาร์บูตินไมโครพาร์ติเคิลเพื่อใช้ในเครื่องสำอางทำให้ผิวขาว การเตรียมอาร์บูตินไมโครพาร์ติเคิลใช้วิธีไอออนิกเจเลชั่น โดยมีโคโคซานและไตรพอลีฟอสเฟตเป็นตัวก่ออนุภาคในการกักเก็บอาร์บูติน ได้ทำการศึกษาถึงความเข้ากันได้ระหว่างอาร์บูตินกับพอลิเมอร์ด้วยการวิเคราะห์ด้วยความร้อนโดยใช้เครื่อง Differential Scanning Calorimetry รวมทั้งฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสของอาร์บูติน และ ปัจจัยที่มีผลต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพในการกักเก็บอาร์บูติน ได้แก่ ความเข้มข้น และความเป็นกรด-ด่างของสารละลายโคโคซาน อัตราส่วนโดยน้ำหนักของโคโคซานต่อไตรพอลีฟอสเฟต และอัตราส่วนโดยน้ำหนักของอาร์บูติน ต่อโคโคซาน จากนั้นศึกษาลักษณะรูปร่างและพื้นที่ผิวของอนุภาค โดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องผ่าน และ ส่องกราด วิเคราะห์ปริมาณอาร์บูตินที่ถูกเก็บกักและปลดปล่อยจากโคโคซานไมโครพาร์ติเคิลด้วยวิธีโครมาโตกราฟีเหลวสมรรถนะสูง นำอาร์บูตินไมโครพาร์ติเคิลที่เตรียมได้ มาพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ครีมเพื่อทำให้ผิวขาว ศึกษาความคงตัวของอาร์บูตินไมโครพาร์ติเคิลในครีมโดยเปรียบเทียบปริมาณอาร์บูตินก่อนและหลังการเก็บในสภาวะเร่ง และทดสอบประสิทธิภาพในการทำให้ผิวขาวในอาสาสมัคร 20 คน หลังการทาทันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ผลการวิจัยพบว่า

อาร์บูตินมีความเข้ากันได้ดีกับไคโตซาน บีต้าอาร์บูตินแสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสโดยมีค่า $IC_{50} = 87.72$ ug/ml (เทียบกับสารมาตรฐาน กรดโคจิก และ แอลฟาอาร์บูติน, $IC_{50} = 1.786$ และ 17.85 ug/ml ตามลำดับ) สภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมอาร์บูตินไมโครพาร์ติเคิล คือ สารละลายไคโตซานในความเข้มข้น 0.3% w/w, มีค่าความเป็นกรด-ด่างเท่ากับ 5.5, อัตราส่วนโดยน้ำหนักของไคโตซานต่อไตรพอลิฟอสเฟตเท่ากับ 5:1 โดยมี ขนาดอนุภาคและความต่างศักย์ของอาร์บูตินไมโครพาร์ติเคิลอยู่ในช่วง 400 - 600 นาโนเมตร และ 30 - 32 มิลลิโวลต์ ตามลำดับ อาร์บูตินไมโครพาร์ติเคิลที่เตรียมจากอัตราส่วนโดยน้ำหนักของอาร์บูตินต่อไคโตซานเท่ากับ 10:1 มีเปอร์เซ็นต์การเก็บกักของอาร์บูตินสูงสุดเท่ากับ 40.89% มีขนาดอนุภาค 466.93 นาโนเมตร และเมื่อถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด พบว่า ลักษณะพื้นที่ผิวของอนุภาคค่อนข้างเรียบมีรูพรุนเล็กน้อย และ เมื่อถ่ายโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องผ่าน พบว่าอนุภาคอนุภาคมีรูปร่างกลม เกาะกลุ่มกัน เมื่อศึกษาอัตราการปลดปล่อย พบว่า อาร์บูตินไมโครพาร์ติเคิลมีการปลดปล่อยออกมาอย่างช้า ๆ ผลการทดสอบประสิทธิภาพในการใช้อาร์บูตินครีมและครีมที่มีอาร์บูตินไมโครพาร์ติเคิลในอาสาสมัคร พบว่าสามารถลดปริมาณเมดสีเมลานินได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนใช้ ผลการศึกษาความคงตัวพบว่าอาร์บูตินไมโครพาร์ติเคิลครีมมีความคงตัวดีกว่าอาร์บูตินครีม โดยไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง สรุปการวิจัยครั้งนี้สามารถเตรียมอาร์บูตินไมโครพาร์ติเคิลโดยวิธีไอออนิกเจลเช่น และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในผลิตภัณฑ์เพื่อผิวขาวได้

Thesis Title Application of Chitosan for Preparation of Arbutin Microparticles as Skin Whitening

Author Miss Porjai Rattanapanadda

Degree Master of Science (Pharmaceutical Sciences)

Thesis Advisory Committee

Assoc. Prof. Pimporn	Leelapornpisid	Advisor
Assoc. Prof. Dr. Phuriwat	Leesawat	Co-advisor
Assoc. Prof. Dr. Surapol	Natakankitkul	Co-advisor

ABSTRACT

This research was aimed for the preparation of arbutin microparticles and formulated as skin whitening cosmetic. Arbutin loaded microparticles were prepared by ionic gelation using chitosan as a coating material and tripolyphosphate (TPP) as a cross-linking agent. The compatibility of arbutin with polymer was determined by thermal analysis method using the differential scanning calorimetry (DSC). The *in vitro* tyrosinase inhibitory effect of β -arbutin was tested and compared with α -arbutin and kojic acid. The variation in chitosan concentrations, pH of chitosan solution, weight ratios of chitosan/tripolyphosphate and weight ratios of arbutin/chitosan were systematically design and determined for their effects on the prepared microparticles by characterization of the physicochemical properties. The amount of arbutin loading and arbutin releasing profile were measured by HPLC. The stability of cream containing arbutin microparticles and cream containing arbutin were studied by comparing amount of arbutin between before and after heating-cooling cycle. The particle shape and surface morphology of arbutin microparticles were examined by transmission electron microscope (TEM) and scanning electron microscope (SEM). Cosmetic creams containing arbutin and arbutin

microparticles were prepared and tested for whitening efficacy in 20 volunteers after 8 weeks by application twice daily to the forearm and using Mexameter to determine the effectiveness. These results indicated that arbutin was compatible with chitosan. The tyrosinase inhibitory effect of β -arbutin was expressed as IC_{50} values. The IC_{50} of β -arbutin was 87.72 μ g/ml, where of kojic acid and α -arbutin were 1.786 and 17.85 μ g/ml, respectively. The microparticle preparation using 0.3% w/w chitosan concentration at pH 5.5 and volume ratio of chitosan /tripolyphosphate as 5/1 was the most optimum condition. The average sizes and zeta potential of chitosan microparticles were in the range of 400-600 nm and 30-32 mV, respectively. The arbutin microparticles prepared by weight ratio of arbutin/chitosan as 10/1 expressed the highest arbutin entrapment efficiency (40.89%) was found to be in the particle size of 466.93 nm. The arbutin microparticles exhibited a smooth surface with slightly porous (SEM image) and were distinctive spherical shapes with some aggregate (TEM image). The arbutin microparticles showed a slow release profile. Creams containing arbutin and arbutin microparticles were demonstrated a high significant whitening efficacy (compared with before) using in tested human volunteers and showed no sign of any skin irritation. The stability of arbutin was higher in cream containing microparticles than in cream base. This was concluded that arbutin can be entrapped in chitosan microparticles by ionic gelation method and applicable in skin whitening cosmetics.