



**Solubility, Physicochemical and Release Studies of Tetrahydrocurcumin-
Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Inclusion Complexes for Preparing
Solution-Type Lotion**

Chutima Muenho

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of
Master of Sciences program in Cosmetic Sciences (International Program)**

Prince of Songkla University

2014

Copyright of Prince of Songkla University

Thesis Title Solubility, Physicochemical and Release Studies of
Tetrahydrocurcumin-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin
Inclusion Complexes for Preparing Solution-Type Lotion

Author Miss Chutima Muenho

Major Program Cosmetic Sciences

Major Advisor :

.....
(Assoc. Prof. Nattha Kaewnopparat)

Examining Committee :

.....Chairperson
(Dr. Natthida Pakpayat)

Co-advisors :

.....
(Assist. Prof. Dr. Sarunyoo Songkro)

.....
(Assoc. Prof. Nattha Kaewnopparat)

.....
(Assist. Prof. Dr. Sarunyoo Songkro)

.....
(Assist. Prof. Dr. Chutima Jantarat)

The Graduate School, Prince of Songkla University, has approved this thesis as partial fulfillment of the requirements for the Master of Sciences Degree in Cosmetic Sciences.

.....
(Assoc.Prof.Dr.Teerapol Srichana)
Dean of Graduate School

This is to certify that the work here submitted is the result of the candidate's own investigations. Due acknowledgement has been made of any assistance received.

.....Signature
(Assoc. Prof. Nattha Kaewnopparat)
Major Advisor

.....Signature
(Chutima Muenho)
Candidate

I hereby certify that this work has not been accepted in substance for any degree, and is not being currently submitted in candidature for any degree.

.....Signature
(Chutima Muenho)
Candidate

ACKNOWLEDGEMENT

This thesis could not have been successfully completed without the help of many individuals. First of all, I would like to express my most sincere gratitude and deep appreciation to my major advisor, Assoc. Prof. Nattha Kaewnopparat, for her enthusiasm and continued support throughout the project. With her busy schedule, she still took the time to sit with me for hours to discuss and give me firm direction throughout my thesis project. I also would like to thank my co-advisor, Assist. Prof. Dr. Sarunyoo Songkro, for all of the valuable advice, guidance, suggestion, constructive criticism, comments and help throughout this study. And I would like to thank Mrs. Thitima Chuchum, senior scientist for her guidance in using FT-IR and all help. I wish to give special thanks to Department of Pharmaceutical Technology, Pharmaceutical Laboratory Service Center, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University for all support provided during my study and I offer special thanks to all staff of Department of Pharmaceutical Technology, for contributions of facilities throughout this study. Additionally, special thanks to Graduate School, Prince of Songkla University for the grant support during my study.

Finally, I wish to thank my friends and family for their support throughout my graduate years at PSU. My friends have listened to me when stressed with school and accepted my continued flaking on social events for most of the year work on this thesis. Although my family might not know or fully what I have been working on, they continue to support me and I could not have made it through this thesis without them.

Chutima Muenho

ชื่อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการละลาย เคมีกายภาพและการปลดปล่อยของสารเตตระไฮโดรเคอร์คูมินจากสารเชิงซ้อนเตตระไฮโดรเคอร์คูมิน-ไฮดรอกซีโพรพิลเบต้าไซโคลเดกซ์ตรินเพื่อเตรียมโลชันในรูปแบบสารละลาย
ผู้เขียน	นางสาว ชุติมา หมื่นห่อ
สาขาวิชา	วิทยาศาสตร์เครื่องสำอาง (นานาชาติ)
ปีการศึกษา	2556

บทคัดย่อ

เตตระไฮโดรเคอร์คูมิน (tetrahydrocurcumin) เป็นสารกลุ่มพอลิฟีนอลที่นิยมนำมาใช้เป็นสารสำคัญในการเตรียมผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางเพราะมีคุณสมบัติเป็นสารต้านออกซิเดชันและทำให้ผิวกระจ่างใส อย่างไรก็ตามเตตระไฮโดรเคอร์คูมินละลายน้ำได้น้อยมาก ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มค่าการละลายของเตตระไฮโดรเคอร์คูมินในน้ำ โดยการนำเตตระไฮโดรเคอร์คูมินมาเตรียมในรูปแบบสารเชิงซ้อนอินคลูชันกับไฮดรอกซีโพรพิลเบต้าไซโคลเดกซ์ตริน (hydroxypropyl-beta-cyclodextrin) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของเบต้าไซโคลเดกซ์ตรินที่ละลายน้ำได้ดี สารเชิงซ้อนอินคลูชันเตรียมโดย kneading method และ coevaporation method ในอัตราส่วนของเตตระไฮโดรเคอร์คูมินต่อไฮดรอกซีโพรพิลเบต้าไซโคลเดกซ์ตรินเป็น 1:1 และ 1:2 โดยโมล ทำการศึกษา phase solubility ที่อุณหภูมิ $32 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ และศึกษาคุณสมบัติทางเคมีกายภาพโดยวิธี Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), powder X-ray diffractometry (PXRD) และ differential scanning calorimetry (DSC) ของสารเชิงซ้อนเปรียบเทียบกับสารผสมทางกายภาพ (physical mixture) และเตตระไฮโดรเคอร์คูมินเดี่ยว (pure tetrahydrocurcumin) นอกจากนี้ยังทำการศึกษาค่าการละลาย การต้านออกซิเดชันและการปลดปล่อยเตตระไฮโดรเคอร์คูมินผ่านเยื่อกั้นเซลล์โลสอะซีเตต จากการศึกษา phase solubility พบว่าเมื่อความเข้มข้นของไฮดรอกซีโพรพิลเบต้าไซโคลเดกซ์ตรินเพิ่มขึ้น จะทำให้การละลายของเตตระไฮโดรเคอร์คูมินเพิ่มขึ้น phase solubility diagram ที่ได้มีลักษณะเป็น A_L -type ซึ่งบ่งชี้ได้ว่าการเกิดสารเชิงซ้อนอินคลูชันใน

อัตราส่วน 1:1 โดยโมลในช่วงความเข้มข้นของไฮดรอกซีโพรพิลเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่ทำการศึกษา และค่า apparent stability constant เท่ากับ 505 M^{-1} จากการศึกษาค่าการละลายน้ำพบว่าลำดับการละลายน้ำของ coevaporated sample อัตราส่วน 1:2 โดยโมล ($96.06 \text{ } \mu\text{g/ml}$) > kneaded sample อัตราส่วน 1:2 โดยโมล ($82.94 \text{ } \mu\text{g/ml}$) > coevaporated sample อัตราส่วน 1:1 โดยโมล ($57.13 \text{ } \mu\text{g/ml}$) > kneaded sample อัตราส่วน 1:1 โดยโมล ($56.50 \text{ } \mu\text{g/ml}$) > physical mixture อัตราส่วน 1:2 โดยโมล ($53.78 \text{ } \mu\text{g/ml}$) > physical mixture อัตราส่วน 1:1 โดยโมล ($35.23 \text{ } \mu\text{g/ml}$) > pure THC ($22.13 \text{ } \mu\text{g/ml}$) จากผลการศึกษาโดย DSC และ PXRD พบว่าเตตระไฮโดรเคอร์คูมินในรูปสารเชิงซ้อนอินคลูชันที่อัตราส่วน 1:1 และ 1:2 โดยโมลที่เตรียมโดยวิธี coevaporation method จะอยู่ในรูปอสัณฐานและเกิดสารเชิงซ้อนอินคลูชันที่มีอันตรกิริยาระหว่างเตตระไฮโดรเคอร์คูมินกับไฮดรอกซีโพรพิลเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินที่แข็งแรงกว่า kneaded samples และสารผสมทางกายภาพ จากผลการศึกษา FT-IR พบว่าวงแหวนอะโรมาติกของเตตระไฮโดรเคอร์คูมินเข้าไปอยู่ในช่องว่างของไฮดรอกซีโพรพิลเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน เมื่อนำสารตัวอย่างมาเก็บที่อุณหภูมิ $8 \pm 2^\circ\text{C}$, อุณหภูมิห้อง ($30 \pm 2^\circ\text{C}$) and 45°C และทำการศึกษาความคงตัวโดยประเมินจากฤทธิ์ต้านออกซิเดชันพบว่าความคงตัวของเตตระไฮโดรเคอร์คูมินจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีไฮดรอกซีโพรพิลเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน จากการศึกษาการปลดปล่อยของเตตระไฮโดรเคอร์คูมินจากสารเชิงซ้อน เปรียบเทียบกับสารผสมทางกายภาพและเตตระไฮโดรเคอร์คูมินเดี่ยว พบว่า coevaporated sample อัตราส่วน 1:2 โดยโมล ให้ค่าการปลดปล่อยของเตตระไฮโดรเคอร์คูมินผ่านเยื่อกั้นเซลลูโลสอะซีเตตสูงกว่าสารตัวอย่างอื่นๆ เมื่อนำ coevaporated sample อัตราส่วน 1:2 โดยโมล ซึ่งให้ค่าการละลายน้ำสูงสุดมาเตรียมโลชันชนิดสารละลาย (solution-type lotion) และศึกษาความคงตัวทางกายภาพและเคมีเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ $8 \pm 2^\circ\text{C}$, อุณหภูมิห้อง ($30 \pm 2^\circ\text{C}$) และ 45°C โดยเก็บพื้นแสงเป็นเวลา 180 วัน จากการทดลองพบว่าโลชันมีความคงตัวทางกายภาพและเคมีเป็นเวลา 90 วัน และ 60 วัน เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ $30 \pm 2^\circ\text{C}$ และ 45°C ตามลำดับ ส่วนโลชันที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ $8 \pm 2^\circ\text{C}$ มีความคงตัวทางกายภาพและเคมีอย่างน้อย 180 วัน

Thesis Title	Solubility, Physicochemical and Release Studies of Tetrahydrocurcumin-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Inclusion Complexes for Preparing Solution-Type Lotion
Author	Miss Chutima Muenho
Major Program	Master of Sciences Program in Cosmetic Sciences (International Program)
Academic Year	2013

ABSTRACT

Tetrahydrocurcumin (THC) is a polyphenolic compound that has been widely used in cosmetic formulations because of its antioxidant and skin-lightening properties. However, it is poorly soluble in water. Therefore, this research aimed to enhance the solubility of THC by inclusion complex with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP β CD), a highly water-soluble derivative of β -cyclodextrin. The inclusion complexes in molar ratios of 1:1 and 1:2 were prepared by kneading method and coevaporation method. The stoichiometric ratio and stability constant was determined by phase solubility measurement. The physicochemical properties of inclusion complexes were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), Powder X-ray diffractometry (PXRD) and differential scanning calorimetry (DSC) compared with pure THC and their physical mixtures. The solubility, antioxidant and release of THC across cellulose acetate membrane were determined. The solubility of THC increased linearly as the function of HP β CD concentration in the range of 0-60 mM. The phase solubility profile was classified as A_L-type, indicating the formation of 1:1 stoichiometric inclusion complex with the apparent stability constant of 505 M⁻¹. The water solubility of THC was increased in order of coevaporated sample in 1:2 molar ratio (96.06 μ g/ml) > kneaded sample in 1:2 molar ratio (82.94 μ g/ml) > coevaporated sample in 1:1 molar ratio (57.13 μ g/ml) > kneaded sample in 1:1 molar ratio (56.50 μ g/ml) > physical mixture in 1:2 molar ratio (53.78

$\mu\text{g/ml}$) > physical mixture in 1:1 molar ratio (35.23 $\mu\text{g/ml}$) > pure THC (22.13 $\mu\text{g/ml}$). The results of PXRD and DSC studies indicated that coevaporated samples in 1:1 and 1:2 molar ratios gave THC in amorphous state, stronger complex formation than that of kneaded samples, physical mixtures. The FTIR results indicated that the carbonyl groups of THC might be possibly entrapped in the HP β CD cavity. After storage at $8\pm 2^\circ\text{C}$, room temperature ($30\pm 2^\circ\text{C}$) and 45°C , the stability of THC, in terms of antioxidant activity, was enhanced when included in HP β CD. The amount of THC released through cellulose acetate membrane from coevaporated sample in molar ratio of 1:2 was higher than that of coevaporated sample in molar ratio of 1:1, kneaded samples, physical mixtures and pure THC. The coevaporated sample in 1:2 molar ratio which gave the highest water solubility was selected to prepare solution-type lotion. This lotion showed physically and chemically stable when stored at room temperature ($30\pm 2^\circ\text{C}$) and 45°C , protected from light, for 90 and 60 days and when stored at $8\pm 2^\circ\text{C}$ for at least 180 days.