

## دراسة تأثير عدد من العوامل على محصول وكفاءة الكبسلة الدقيقة للباراسيتامول بطريقة التقوسر المعقد

الدكتور وهاد ابراهيم\*

الدكتور فائق مدني\*\*

حسين عاقل\*\*\*

(تاريخ الإيداع 12 / 10 / 2015. قُبِلَ للنشر في 14 / 1 / 2016)

### □ ملخص □

تهدف هذه الدراسة إلى تحضير كبسولات دقيقة لمادة الباراسيتامول كمادة نموذج باستخدام متماثرات محبة للماء هي الجيلاتين من النمط A والصمغ العربي. حُضرت الكبسولات بطريقة التقوسر المعقد (Complex Coacervation). وتمت دراسة تأثير عدة متغيرات على كل من محصول الكبسلة (Coacervation Yield) وعلى كفاءة الكبسلة (Coacervation Efficacy) شملت هذه المتغيرات كل من نسبة اللب إلى الغلاف (اعتمدت النسب 1:2، 1:4، 1:6)، سرعة التحريك (تم العمل على ثلاث سرعات 200 دورة/د، 300 دورة/د، 400 دورة/د)، ونمط التجفيف (هواء الغرفة، محم بدرجة حرارة 26°م). أظهرت النتائج أن زيادة كل من نسبة اللب إلى الغلاف وسرعة التحريك كان لها أثراً إيجابياً، حيث أدى ذلك إلى زيادة في محصول وكفاءة عملية الكبسلة. أما بالنسبة لنمط التجفيف فقد بينت النتائج أن التغيير في نمط التجفيف من هواء بدرجة حرارة الغرفة إلى محم بدرجة حرارة 26°م لم يؤثر بشكل ملحوظ على المحصول والكفاءة حيث كانت النتائج متقاربة في كل منهما عند الانتقال من طريقة تجفيف إلى أخرى. تم الحصول على المحصول والكفاءة المثاليين عند كل من نسبة لب إلى غلاف 1:6 وسرعة تحريك 400 دورة/د في كلا نمطي التجفيف.

الكلمات المفتاحية: الكبسلة الدقيقة، التقوسر المعقد، الجيلاتين A، الصمغ العربي، محصول الكبسلة، كفاءة الكبسلة.

\* دكتورة - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين، سورية.

\*\* دكتورة - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين، سورية.

\*\*\* طالب دراسات عليا (ماجستير) - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين، سورية.

## **A Study of Some Factors Influencing Encapsulation Yield & Efficacy When Preparing Microcapsules By Complex Coacervation**

**Dr. Wehad Ibrahim** \*  
**Dr. Faten Madani** \*\*  
**Hussein Akel** \*\*\*

(Received 12 / 10 / 2015. Accepted 14 / 1 / 2016)

### **□ ABSTRACT □**

The Objective of this study was to prepare Paracetamol Microcapsules using Gelatin type A and Gum Arabic as a hydrophilic polymers. Microcapsules were prepared by complex Coacervation.

Microencapsulation Yield (MEY) and microencapsulation efficacy (MEE) were investigated with respond to three variables including: Ratio of core to wall material (2:1, 4:1, 6:1), Stirring Speed (200, 300, 400) rpm and Drying method (Air at room temperature, Oven at 26°C).

The results showed that increasing core to wall material leads to increase in both MEE & MEY. The same effect was obtained when increasing stirring speed. Finally the change in a way drying leads to unnoticeable change in both MEE & MEY. Optimum MEE & MEY were obtained when using 6:1 core to wall material, 400 rpm in both two ways of drying.

**Key words:** Microencapsulation, Complex Coacervation, Type A Gelatin, Gum Arabic, Microencapsulation Yield, Microencapsulation Efficacy.

---

\* Doctor in Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria.

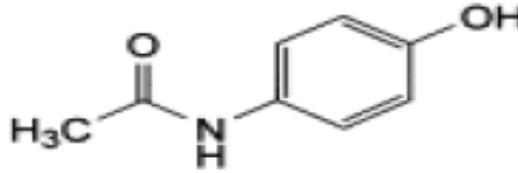
\*\* Doctor in Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria.

\*\*\* Master student in Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria.

**مقدمة:**

تعتبر الكبسلة الدقيقة تقنية حديثة يتم من خلالها تضمين مواد ذات طبيعة سائلة أو صلبة داخل غلاف بوليميري، حيث تدعى المواد الصلبة أو السائلة باللب (النواة) والبوليميرات المحيطة بها بالغلاف (القشرة) [1][2][3]. تؤمن عملية الكبسلة الدقيقة عدداً من الميزات أهمها تحويل السوائل إلى جزيئات صلبة [4]، والتحكم بخصائص التحرر للجزيئات اللبية [3]، وحماية المادة اللبية من تأثيرات العوامل المحيطة [5]. يتم تحضير الكبسولات الدقيقة وفق عدة طرائق تصنف إلى فيزيائية، كيميائية، وفيزيوكيميائية. يندرج التقووسر في صف الطرائق الفيزيوكيميائية، وله نوعان: البسيط وفيه يكون الغلاف مكوناً من مادة بوليميرية واحدة ترسب حول المادة اللب بإضافة ملح أو محل مناسف، والنوع الثاني هو التقووسر المعقد الذي يكون الغلاف فيه عبارة عن مادتين بوليميريتين تشكلان معاً عند تغيير درجة pH الوسط معقداً يغلف المادة اللبية [3][6].

يعتبر الباراسيتامول مسكن ألم غير أفيوني، لا يملك خواصاً مضادة للالتهاب ويستخدم كخافض للحرارة ومسكن للألم. وهو عبارة عن مسحوق كريستالي أبيض اللون، مر الطعم، لا ينحل بالماء البارد (يمكن تحسين الانحلالية بالتسخين)، ينحل بالميتانول، دي ميثيل فورم ألدهيد، الأسيتون، وينحل بشكل خفيف بالإيثروالبنزن والكلوروفورم [7]. ينصهر بدرجة حرارة (168-172°C). يجب حفظه بمعزل عن الرطوبة ضمن عبوات عاتمة للضوء وذلك لتأثره سلباً بهما، وتتم معايرته دستورياً بمقياس الطيف الضوئي باستخدام الأشعة فوق البنفسجية UV وله الصيغة التالية  $C_8H_9NO_2$ : [8]



تأتي أهمية تحضير كبسولات دقيقة للباراسيتامول كنموذج في هذه العملية من كونه سيساعد على زيادة مقاومة هذه المادة للعوامل الخارجية كالضوء والرطوبة [8]، وسيقلع الطعم المر للباراسيتامول مما سيزيد من تقبله لدى المرضى [9]، إيمان صياغة مواد صيدلانية متنافرة معاً ضمن شكل صيدلاني واحد، وتقليل تهيج السبيل الهضمي المسبب ببعض المواد الدوائية المخرشة [10].

تهدف هذه الدراسة (المجراة في جامعة تشرين، كلية الصيدلة، مخبر البحث العلمي. للعام الدراسي / 2015-2014) إلى تحضير كبسولات دقيقة لمادة الباراسيتامول بطريقة التقووسر المعقد باستخدام الجيلاتين أ والصمغ العربي كبوليميرات مغلقة محبة للماء، ودراسة تأثير العوامل التالية: (نسبة اللب إلى الغلاف، سرعة التحريك، نمط التحفيف) على كل من محصول عملية الكبسلة (MEY) وعلى كفاءة عملية الكبسلة (MEE).

## المواد والأدوات وطرائق البحث:

2 1 - المواد والأدوات:

2 1 1 المواد:

## جدول 1. المواد التي تم استعمالها لإجراء البحث

المادة	الشركة المصنعة
الباراسيتامول	LOBA CHEMIE PVT. LTD, INDEA
الجيلاتين A	TECHNO PHARM CHEM HARYANA, INDEA
الصمغ العربي	TITAN BIOTECH. LTD, INDEA
الميتانول	SHAMLAB, SYRIA
حمض الخل الثلجي	MERCK, GERMANY
فتالات ثنائية البوتاسيوم	MERCK, GERMANY
فوسفات أحادية الصوديوم	MERCK, GERMANY
فورم ألدهيد	MERCK, GERMANY
ماء مقطر حديثاً	-

2 1 2 - الأدوات:

## جدول 2. الأدوات المستخدمة لإجراء البحث

الطراز	الجهاز
BANDELIN ELECTRONIC, GERMANY	حمام مائي
JASCO V-530 UV, JAPAN	مقياس الطيف الضوئي
HEIDOLPH RZR 2021, GERMANY	خلاط كهربائي
HANNA INSTRUMENTS, ROMANIA	مقياس pH
RADWAG AS 220/c/2 (P= 0.0001g), POLAND	ميزان حساس
CARBOLITE, ENGLAND	مجفف هوائي

2 2 - الطرائق:

2 2 1 تحضير الكبسولات الدقيقة:

تم تحضير الكبسولات الدقيقة لمادة الباراسيتامول بطريقة التقوسر المعقد حيث اعتمدت الطريقة المرجعية للتحضير<sup>[1]</sup> مع بعض التعديلات وذلك وفق التالي:

- تم تحضير محلولين غرويديين لكل من الجيلاتين والصمغ العربي .
- تم تعليق الباراسيتامول بعد نخله ضمن محلول الصمغ العربي باستخدام الخلاط الكهربائي.

–أضيف بعدها محلول الجيلاتين أ إلى المعلق السابق مع استمرار التحريك.  
 –أحدث التقوُّص بتخفيض قيمة pH المحلول إلى 4.4 وذلك بإضافة قطرات من حمض الخل الثلجي<sup>[11]</sup>  
 –ترك المزيج بعدها للتحريك مدة ساعة كاملة، ووضعه بعدها في حمام تجميع استمرار عملية التحريك حتى أصبحت درجة حرارة المزيج 8° م.

–أضيف بعدها الفورم ألدهيد 4مل إلى المزيج السابق وحرك المزيج لمدة ساعتين.  
 –رشح بعدها المزيج بمراشح سيللوزية عادية ثم رشحت الرشاحة بمراشح سيللوزية ميكرونية (0.45 ميكرومتر).  
 –غُسلت الرسابة بالماء ثم بمزيج للماء والميتانول بنسبة (5:95) وأعيد الترشيح بعد كل عملية غسل.  
 –تركت الكبسولات الدقيقة لتجف ضمن أطباق من الألمنيوم وفق نمط التجفيف المتَّبَع.

## 2 2 2 حساب المرودود: Microencapsulation Yield

بعد أن تم تجفيف الكبسولات الدقيقة تم وزنها عند كل تحضيرية ومن ثم تطبيق القانون التالي لحساب المرودود العملي لعملية الكبسولة<sup>[3]</sup>:

$$MEY = \frac{\text{وزن الكبسولات الدقيقة الناتجة}}{\text{وزن الباراسيتامول + الصمغ + الجيلاتين الذي تم استخدامه}} \times 100$$

## 2 2 3 حساب كفاءة عملية الكبسولة: Microencapsulation Efficacy

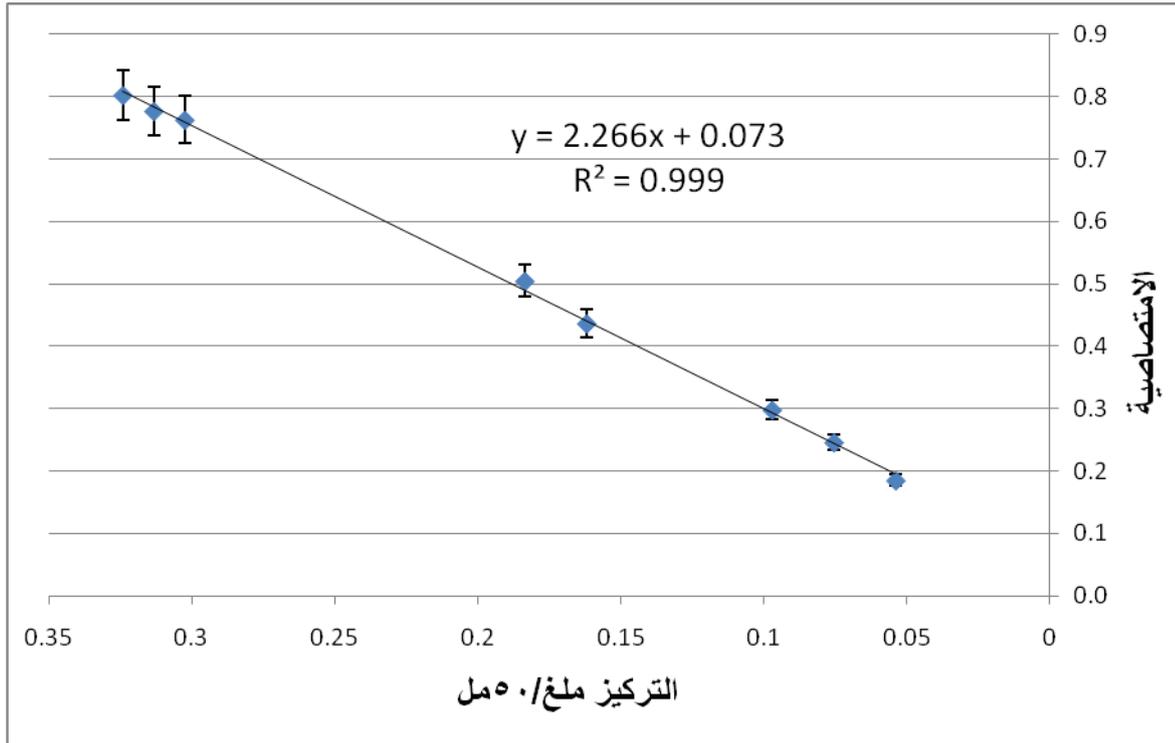
حضرت سلسلة عيارية للباراسيتامول ضمن الميتانول وكررت العملية ثلاث مرات وأخذ الوسطي لها لاستخدامه كسلسلة عيارية مرجعية لحساب كفاءة عملية الكبسولة. تم بعدها اعتيان جزء من الناتج العملي لعملية الكبسولة وتم وزنه بدقة ثم استخلاص محتواه من الباراسيتامول وذلك بسحق الكتلة الموزونة وإضافة كمية زائدة إضافية من الميتانول. رُشِّحت الخلاصة الناتجة للتخلص من المواد الرسابة غير المنحلة والحصول على خلاصة ميتانولية نقية للباراسيتامول المكبس. قمنا بعدها بحساب تركيز الباراسيتامول ضمن المحلول وذلك بقياس امتصاصيته عند طول موجة 249 نانومتر ثم التعويض بمعادلة السلسلة العيارية لحساب كمية الباراسيتامول المكبسلة. حيث تم تطبيق القانون التالي لحساب كفاءة العملية<sup>[3]</sup>:

$$MEE = \frac{\text{وزن الباراسيتامول المكبس}}{\text{وزن الباراسيتامول المستخدم}} \times 100$$

## النتائج والمناقشة:

### 1-تحضير السلسلة العيارية:

تم تحضير سلسلة عيارية للباراسيتامول ضمن الميتانول، حيث حضرت بداية ثلاث سلاسل عيارية تم الانطلاق من محلول أم 5.4ملغ/50مل" في كل منها ثمانية تراكيز، وقيست الامتصاصية عند كل تركيز ثلاث مرات وأخذ الوسطي لها. بعد ذلك تم أخذ المتوسط للسلاسل الثلاثة وبتمثيلها بيانياً حصلنا على الشكل التالي:



شكل 1. السلسلة العيارية للباراسيتامول في الميثانول

## 2-دراسة تأثير نسبة لب - غلاف على محصول وكفاءة عملية الكبسلة:

لدراسة نسبة اللب إلى الغلاف كمتغير مستقل تم تثبيت كل من نمط التجفيف وسرعة التحريك ودرس أثر زيادة

نسبة اللب إلى غلاف عند كل منها وكانت النتائج التالية (الجدولين 3 و 4):

جدول 3: تأثير متغيرات البحث على محصول وكفاءة الكبسلة باعتماد نمط التجفيف (هواء)

نمط التجفيف هواء						N=3
400 دورة/دقيقة		300 دورة/دقيقة		200 دورة/دقيقة		
%MEE	%MEY	%MEE	%MEY	%MEE	%MEY	لب : غلاف
± 28.5	± 44.48	± 19.41	± 31.91	± 17.35	± 30.24	1:2
1.64	1.24	1.67	1.06	1.38	1.47	
± 56.11	± 57.74	± 53.99	± 50.14	± 45.23	± 43.69	1:4
1.21	1.46	1.09	1.44	1.66	1.47	
± 70.24	± 62.28	± 65.37	± 58.75	± 61.44	± 54.07	1:6
1.29	1.52	1.31	1.16	1.17	1.2	

جدول 4: تأثير متغيرات البحث على محصول وكفاءة الكبسولة باعتماد نمط التجفيف (محم 26°)

نمط التجفيف محم بدرجة حرارة 26°م						N=3
400 دورة/دقيقة		300 دورة/دقيقة		200 دورة/دقيقة		
%MEE	%MEY	%MEE	%MEY	%MEE	%MEY	لب : غلاف
1.4 ± 28.2	± 43.81 1.17	± 19.95 1.27	± 32.74 1.23	± 18.45 1.06	± 30.69 1.54	1:2
± 57.7 1.07	± 59.29 1.61	±54.7 1.08	±51.03 1.33	± 46.03 1.35	1 ± 44.27	1:4
± 69.85 1.03	± 62.43 1.06	± 66.71 1.12	± 57.57 1.16	± 61.32 1.15	± 53.88 1.49	1:6

نلاحظ أنه عند زيادة نسبة اللب إلى الغلاف زاد كل من المحصول وكفاءة الكبسولة بشكل مرافق، يمكن تفسير ذلك بأن الزيادة في الكمية المتبعثرة من المادة اللبية ضمن نفس الحجم من محلول المواد المغلفة ستقود إلى زيادة في احتمالية تغليف الكتلة المعلقة بالبوليميرات الراسبة عند إحداث عملية التقوصر، وهذا يتوافق مع الدراسة التي قام بها ( Lee- (Fong Siow et al) والدراسة المجراة من قبل (Varaporn Buraphacheep Junyaprasert et al)، والتي وجدنا أن زيادة نسبة اللب إلى الغلاف قادت لزيادة متناغمة في المحصول<sup>[3]</sup> والكفاءة<sup>[12][3]</sup>.

### 3-دراسة تأثير سرعة التحريك على محصول وكفاءة عملية الكبسولة:

تمت دراسة أثر سرعة التحريك كمتغير مستقل بتثبيت كل من نمط التجفيف ونسبة اللب إلى الغلاف الجدولين 3 و4) حيث بينت النتائج أنه عند زيادة سرعة التحريك حصلنا على زيادة مرافقة في كل من محصول وكفاءة العملية وهذا الأمر يمكن تفسيره بأن الزيادة في سرعة التحريك سوف تقود إلى زيادة في تجزئة جزيئات الباراسيتامول اللبية مما سيزيد من السطح النوعي للجزيئات اللبية وبالتالي السماح للمزيج البوليميري الراسب بتغليف الكتلة المعلقة بغلاف مستمر ذي كفاءة أعلى، وهذا ما وجده (Hiep X. Nguyen, Chien N. Nguyen) حيث أن القيام بزيادة سرعة التحريك سيفقد لزيادة مرافقة في المحصول والكفاءة<sup>[13]</sup>.

### 4-دراسة تأثير نمط التجفيف على محصول وكفاءة عملية الكبسولة:

لدراسة تأثير نمط التجفيف كمتغير مستقل قمنابنتهبت كل من نسبة اللب إلى الغلاف وسرعة التحريك وملاحظة أثر تغيير نمط التجفيف محم هوائي بدرجة حرارة 26°م وترك الكبسولات تجف ضمن درجة حرارة الغرفة التي تراوحت بين (21 و37)°م أي وسطياً بحدود 29°م، حيث انتهت عملية التجفيف بثبات وزن الكبسولات الدقيقة بعد أن تم وزنها عدة مرات خلال فترة التجفيف.

نلاحظ من النتائج التي يظهرها الجدولان (3 و 4) أن تغيير نمط التجفيف بين هواء الغرفة " 29°م" والمحم بدرجة حرارة 26°م لم يؤد إلى تغييرات ملحوظة تذكر في كل من محصول وكفاءة عملية الكبسولة. يمكن تفسير ذلك بأن عملية التجفيف هي عملية لاحقة لعملية التقوصر والكبسولة، فهي إذاً لن تؤثر على محصول أو كفاءة الكبسولة لأن الكبسولات الدقيقة تكون قد تشكلت، إنما ما قد تؤثر عليه هو الخواص الشكلية لهذه الكبسولات فيما يخص انتظام الحواف. وما يدعو للشك بذلك هو أن التجفيف بالمحم استغرق تقريبا حوالي 9 ساعات بينما ضمن حرارة الغرفة استغرق

حوالي الثلاثة أيام، أي أن هذا الفرق من الممكن أن يقود لتغيرات مورفولوجية في الكبسولات الناتجة<sup>[14]</sup> وهذا ما قد يدرس مجهرياً في مرحلة لاحقة.

### الاستنتاجات والتوصيات:

تم تحضير كبسولات دقيقة لمادة الباراسيتامول بطريقة التقوسر المعقد باستخدام الجيلاتين A والصبغ العربي كبوليميرات مغلفة محبة للماء. أظهرت النتائج أن الزيادة في نسبة اللب إلى الغلاف وكذلك الحال في الزيادة بسرعة التحريك أعطت زيادة مرافقة في المحصول والكفاءة. أما التغيير في نمط التجفيف لم يقود إلى تغيرات تذكر فيهما. حيث أعطت نسبة اللب إلى الغلاف 1:6 وسرعة التحريك 400 دورة/د، المحصول الأعظمي (( $62.28 \pm 1.52\%$  عند التجفيف بالهواء) و ( $62.43 \pm 1.06$  عند التجفيف بالمحم) والكفاءة العظمى (( $70.24 \pm 1.29$  عند التجفيف بالهواء) و ( $69.85 \pm 1.03$  عند التجفيف بالمحم))

يمكن الانطلاق من تلك الصيغ لإجراء الدراسات اللاحقة على الكبسولات الدقيقة الناتجة كدراسة الخواص الفيزيائية والكيميائية والمورفولوجية وكذلك إجراء دراسات التحرر عليها

### المراجع:

1. Agnihotri, N.; Mishra, R.; Goda, C. & Arora, M. *Microencapsulation – A Novel Approach in Drug Delivery: A Review*. Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.2, NO.1, 2012, 1-20.
2. Dubey, R.; Shami, T.C. & Bhasker Rao, K.U. *Microencapsulation Technology and Applications*. Defence Science Journal, Vol.59, No.1, 2009, 82-95.
3. Siow, L.F. & Ong, C.S. *Effect of pH on Garlic Oil Encapsulation by Complex Coacervation*. Journal of Food Process & Technology, Vol.4, NO1, 2013, 1-5.
4. Sampath Kumar, K.P.; Tejbe, Sk.; Shameem Banu, P.; Lakshmi, N. & Bhowmik, D. *Microencapsulation Technology*. Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology, Vol.1, NO.3, 2013, 324-328.
5. Comunian, T.A.; Thomazini, M.; Gouvêa Alves, A.J.; Eustáquio, F de Matos Junior.; Júlio de Carvalho Balieiro, C.; S, Carmen. & T, Favaro. *Microencapsulation of ascorbic acid by complex coacervation: Protection and controlled release*, Food Research International, Vol.52, 2013, 373–379.
6. Venkata, N.; Naga Jyothi, P.; Muthu, P.; Narayan, S.; Sakarkar, K.; Surya Prabha, P.; Ramaiah, S & Srawan, G.Y. *Microencapsulation Techniques, factors influencing encapsulation efficiency*. Journal of Microencapsulation, Vol.27, NO.3, 2010, 187–197.
7. United State Pharmacopoeia, 2006, USP30 – NF25.
8. British Pharmacopoeia, 2009, Vol. I & II.
9. Patel Chirag, J.; Prof. T, Satyanand.; D, Mangukia.; I, Mangukia.; G, Anil Kumar.; M. U, Mohammed Rageeb.; M, Jony.; S, Nikhala & P, Shravan Kumar. *Pharmaceutical Taste Masking Technologies of Bitter Drugs. A Concise Review*. Journal of Drug Discovery and Therapeutics. Vol.1, NO.5, 2013, 39-46.
10. Bansode, S. S; Banarjee, S. K; Gaikwad, D. D; Jadhav, S. L & Thorat, R. M. *Microencapsulation. A Review*. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. Vol.1, NO.2, 2010, 38-43.

11. Patrick, K.E; Abbas, S.; Lva, Yi.; BoueletNtsama, I.S.; Zhang, X.. *Microencapsulation by complex coacervation of fish oil using gelatin/SDS/NaCMC*. Pakistan Journal of Food Sciences.Vol.23, NO.1, 2013, 17 – 25.
12. Junyaprasert,V.B.;Mitrevej, A.; Sinchaipanid, N.; Boonme, Prapaporn.; Wurster, D.E. *Effect of Process Variables on the Microencapsulation of Vitamin APalmitate by Gelatin-Acacia Coacervation*. Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol.26, NO.6, 2001, 561–566.
13. Nguyen, H.X& Nguyen, C.N. *Microencapsulation of fish liver oil by complex coacervation method with gelatin-arabic gum*. Pharmaceutical Journal, Vol. 52, No.437, 2012, 6-10.
14. ALVIM, I.D; Ferreira GROSSO, C.R. *Microparticles Obtained by Complex Coacervation: Influence of The Type of Reticulation and The Drying Process on The Release of The Core Material*. Food Science and Technology. Vol.30, NO.4, 2010, 1069-1076.