

## دراسة العوامل المؤثرة على تحرر الكافيين من أشكال صيدلانية حديثة (جسيمات دقيقة microparticles)

الدكتورة لمى محمد الهوشي\*

الدكتورة فانتن ناجح مدني\*\*

(تاريخ الإيداع 30 / 5 / 2012. قُبل للنشر في 18 / 9 / 2012)

### □ ملخص □

حُضرت جسيمات دقيقة مصنوعة من الإيتيلسلولوز والإيدراجيت (RL100) حاوية على مادة فعالة نموذج (الكافيين) كنظام إيتاء مطول التأثير. كما حُضرت هذه الجسيمات الدقيقة بوساطة طريقة استخلاص/تبخر المُجل عبر تشكيل مُستحلب. وبيّننا في هذه الدراسة تأثير مجموعة من العوامل بعضها مُتعلق بالتحضير (سرعة التحريك) وبعضها مُتعلق بالصياغة (كمية الكافيين والمزيج البوليميري، نسبة البوليميرين إلى بعضهما، إضافة /PEG400، طبيعة العامل الفعّال سطحياً) على خصائص الجسيمات الدقيقة (الأبعاد، مُعدّل الكبسلة والتحرر في الزجاج). حُللت النتائج إحصائياً باستخدام (اختبار ستودنت T-test)، وتبيّن لنا أنّ ما يُؤثّر على الأبعاد هو سرعة التحريك وكمية البوليمير وإضافة الكحول البولي فينيلي والتوين (40). أما العوامل المؤثرة على مُعدّل الكبسلة فهي نسبة الكافيين إلى البوليمير، سرعة التحريك، تركيز الإيتيلسلولوز (ضمن المزيج البوليميري) ووجود الكحول البولي فينيلي. وتأثرت كمية الكافيين الكليّة المُحرّرة بعد (60) يوماً بنسبة الكافيين إلى البوليمير وكمية البوليمير وبسرعة التحريك. أبدت كُُلّ الجسيمات الدقيقة المُحضّرة تحرراً مُطوّلاً وكان تحرر الكافيين منها بشكل رئيساً بالآلية الانتشار وفق نمط التحرر (Higuchi).

**الكلمات المفتاحية:** تحرر، جسيمات دقيقة، تحرر بالآلية الانتشار، طريقة استخلاص/تبخر المُجل عبر تشكيل مُستحلب.

\*مُدريسة-قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدليّة- كُليّة الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.  
\*\*مدرسة- قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدليّة- كُليّة الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

## A Study of Factors Influencing the Release of Caffeine from New Pharmaceutical Dosage Forms (microparticles)

Dr. Lama Mohammad Al haushey\*  
Dr. Faten Najeh Madani\*\*

(Received 30 / 5 / 2012. Accepted 18 / 9 / 2012)

### □ ABSTRACT □

Ethyl cellulose (EC) and Eudragit® RL 100 (Eud) microparticles were developed as a drug delivery system for a model drug (caffeine) sustained release. The microparticles were prepared by emulsion solvent extraction/evaporation method. Different operation and formulation factors were investigated and the microparticles properties studied were: particle size, encapsulation efficiency (EE%) and drug release. The statistic analysis using t-student test allowed determining the most influential factors. The particles size was influenced by: agitation speed, polymer quantity, polyvinyl alcohol and Tween 40. The EE% was influenced by (caffeine: polymer) ratio, agitation speed, polyvinyl alcohol and EC concentration (in the polymeric mixture). All particles formulated showed sustained release. The release rate followed mostly diffusion controlled mechanism based on Higuchi model. The results indicated that the whole drug quantity released was affected by caffeine: polymer ratio, agitation speed and polymer quantity.

**Keywords:** release, microparticles, diffusion-controlled release, emulsion solvent evaporation/extraction

---

\* Assistant Professor, Departement of Pharmaceutics and pharmaceutical technology, Faculty of Pharmacy, University of Tishreen, Lattakia, Syria.

\*\* Assistant Professor, Departement of Pharmaceutics and pharmaceutical technology, Faculty of Pharmacy, University of Tishreen, Lattakia, Syria.

**مُقَدِّمَةٌ:**

يُعرَّف التَمَحُّظُ الدقيق (microencapsulation) بأنه تقنية تُؤدِّي إلى الحصول على جُسيمات دقيقة (microparticles) ذات أبعاد تتراوح من (1 إلى 1000) ميكرون. ونستطيع حسب تَوَرُّع المادَّة الفعَّالة داخل الجُسيمات الدقيقة تمييز إما:

– مَحافظ دقيقة (microcapsules): وفيها تكون المادَّة محجوزة داخل غلاف المَحفظَة،

– كُرَيَّات دقيقة (microspheres): وفيها تكون المادَّة الفعَّالة متوزَّعة بشكل متجانس ضمن شبكة (على شكل كُرَيَّة) بوليميريَّة [1, 2, 3].

يوجد تنوع كبير للبوليميرات التي يمكن استخدامها في عملية التَمَحُّظُ الدقيق ومن بينها نجد المُشتقات السلوليَّة والمُشتقات الأكريليَّة. يتميز الإيتيلسلولز والإيدراجيت (RL100) بأنَّهما بوليميرانلا ينحلان في الماء غير سامَّين وغير دروكين حيويًا ولا يعتمد تحرُّر المواد الفعَّالة منهما على (pH) الوسط.

يتميز الإيتيلسلولز بكُرهه للماء؛ وبالتالي يتِمُّ الحصول عند استخدامه على أنظمة ذات تحرُّر مُطوَّل. وبما أنَّ الإيدراجيت (RL100) يحتوي على مجموعات أمونيوم رباعيَّة ملحيَّة فإنَّه يسمح للماء بالنفوذ بحُرِّيَّة [4]، بالمقارنة مع الإيتيلسلولز.

تُقدِّم تقنية التَمَحُّظُ الدقيق مزايا كثيرة، منها: إخفاء الطعم والرائحة غير المُستحبِّين، زيادة ثبوتية الأدوية الحساسة للعوامل الخارجية، تعديل زمن ومكان تحرُّر المواد الفعَّالة، تحسين مُطاوعة المرضى واستجابتهم للعلاج بضمن أخذ الجرعات في أوقاتها... إلخ.

من الطرائق المستخدمة في تقنية التَمَحُّظُ الدقيق: البلمرة بين السطوح، التقوُّص، التجفيف بالإرذاذ، استخلاص/تبخر المُحلِّ عبر تشكيل مُستحلب... إلخ [1].

**أهميَّة البحث وأهدافه:**

تعود تقنية التَمَحُّظُ الدقيق إلى ثلاثينيات القرن الماضي وعلى الرغم من التطوُّر الهائل فيها على مستوى البحث ووجودها في أسواق عالميَّة؛ إلاَّ أنَّها لا توجد في سوقنا المحليَّة حتى الآن. أردنا من بحثنا هذا -الذي تمَّ إنجازه في كُليَّة الصيدلة في جامعة تشرين خلال 2012/2011- أن نُعرِّف بهذه الأشكال في خطوة لإدخالها إلى سوقنا المحليَّة، ومن هنا تكمن أهميته. إنَّ تقنية التَمَحُّظُ الدقيق تُطبَّق بطرائق مختلفة؛ حيث أنَّ بعضها بسيط وغير مُكلف، وبالتالي يمكن تطبيقها بسهولة على مستوى الصناعة المحليَّة؛ حيث تقدِّم هذه التقنية فوائدًا كثيرةً في مجال الغذاء والمُنظِّفات والصيدلة والتجميل. كما يمكن استعمال الجُسيمات الدقيقة الناتجة بجميع طرق الاستخدام الممكنة (حسب نوع البوليميرات المُستخدمة وحسب خصائص الجُسيمات الدقيقة المُحضَّرة).

إنَّ الهدف من هذا البحث هو تحضير جُسيمات دقيقة (ذات تحرُّر مُطوَّل) حاوية على الكافيين (مادَّة فعَّالة)، وباستخدام مزيج بوليميري مُكوَّن من الإيتيلسلولز والإيدراجيت (RL 100) بواسطة طريقة استخلاص/تبخر المُحلِّ عبر تشكيل مُستحلب. تختلف خصائص هذه الجُسيمات الدقيقة (الأبعاد، مُعدَّل الكبسلة، التحرُّر في الزجاج) نتيجة تغيُّر بعض عوامل الصياغة أو شروط التحضير، ومن العوامل المُتغيِّرة المدروسة هنا: كميَّة البوليمر والكافيين، سرعة التحريك، طبيعة العوامل الفعَّالة سطحياً، إضافة (PEG 400).

بعد دراسة تحرر الكافيين في الزجاج، لا بد من معرفة نمط التحرر الذي يتبعه الكافيين في تحرره من الجسيمات الدقيقة المصنعة من الإيتيلسلولوز والإيدراجيت (RL100).

## طرائق البحث و مواده :

### المواد والأجهزة المستعملة:

المواد:

كافيين (Merck, Germany)، دي كلور ميتان (SCP, Surechem products LTD)، إيزوبروبانول (CarloErba)، كحول بولي فينيلي PVA (Mw=115000, Lobachemie, India)، فوسفات أحادية الصوديوم /NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/ (Merck, Germany)، فوسفات ثنائية الصوديوم /Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/ (Merck, Germany)، سواغات أخرى مختلفة، مثل: إيتيلسلولوز، إيدراجيت (RL100)، توين /20/، توين /40/، بولي إيتيلينغليكول /400/.

### الأجهزة:

- Vortex (Cyclo Mixer, CM101, Remi-Equipments, India): كوسيلة تحريك لتحضير المستحلب ز/م،  
 - مُحرك ميكانيكي (Heidolph RZR 2021, Germany) كوسيلة تحريك لتحضير وتصليب الجسيمات الدقيقة،  
 - مجهر ضوئي (WETZLAR BX 300, WILL, Germany): المزود بمسطرة لقياس الأبعاد،  
 - مقياس الـ Spectrophotometer (Model T60 U, PG Instruments Ltd, England): لتحديد كمية الكافيين المتحررة أو المُحَفَظَة،  
 - مُحرك مغناطيسي (Monotherm, variomog, Germany): لتحريك أوساط التحرر عند الدرجة /37/م،  
 - مُنقّلة (Heraeus Labofuge 200, Germany): كوسيلة لفصل الأجزاء الصلبة عن السائل.

## طرائق البحث:

### 1- تحضير الجسيمات الدقيقة:

حُضِرَت الجسيمات الدقيقة بواسطة طريقة استخلاص/تبخر المُجَل عبر تشكيل مُسْتَحْلِب [5]، والمُعَدَّلَة بما يناسب ظروف عملنا (الشكل 1). يمكن شرح طريقة التحضير كما يلي: حُضِرَ طور عضوي حاوٍ على البوليمير (الإيتيلسلولوز والإيدراجيت/RL100) بكميات ونسب مختلفة، والكافيين (بكميات مختلفة) ضمن دي كلور ميتان؛ حيث كانت لدينا نسبة الكافيين: بوليمير مساوية لـ /0.2/، /0.33/، /0.5/. اسْتُحْلِبَ هذا الطور العضوي ضمن (10) مل ماء بواسطة الـ (Vortex) لمدة (3) دقائق. نُقِلَ المُسْتَحْلِب الناتج؛ والذي لم تتصلب فيه بعد تشكّل القطيرات المُبعثرة إلى (150) مل ماء تحت التحريك بواسطة مُحرك ميكانيكي بسرعات مختلفة (500 أو 800 دورة/دقيقة) ليتمّ تصليب القطيرات وتشكيل مبدئي للجسيمات الدقيقة. بعد ساعة من التصليب أُضِفَ (5) مل إيزوبروبانول ليُسمح باستخلاص

الديكلورميتان من الجسيمات الدقيقة ونقله إلى الطور المائي ومن ثم تبخيره على السطح الفاصل ماء/هواء. تُركّ المُستحضر لمدة (1.5) ساعة بعد إضافة الإيزوبرينول للسماح للديكلورميتان بالرحيل من القطرات البوليميرية.



الشكل (1): مخطط تحضير الجسيمات الدقيقة وفق طريقة استخلاص/تبخر المُجَل عبر تشكيل مُستحلب

بالنسبة للتجارب التي قمنا فيها بإضافة سواغات أخرى؛ تمت الإضافة إلى الطور العضوي (PEG 400: لكونه مادة محبة للماء وقد استخدم لقدرته على تعديل التحرر) أو في الطور المائي؛ حيث أضيفت مواد مختلفة تزيد من ثبات المُستحلبات، مثل: PVA، توين (20)، توين (40). بعد تحضير الجسيمات الدقيقة، تمَّت ترشيح المُعلَّق الحاوي على هذه الجسيمات بواسطة مرشح ورقية (Zelpha, medium fast, thickness 0.33mm) وغسلها ومن ثمَّتجفيفها في الهواء حتى اليوم التالي، ويبيّن الجدول (1) التجارب المُحضرة تحت شروط وصياغات مختلفة.

الجدول (1): الصيغ المختلفة التي تمَّ وفقها تحضير الجسيمات الدقيقة

العامل رقم الصيغة	EC (غ)	Eu d (غ)	كافيين ن (غ)	سرعة التحريك (دورة/د)	PEG40 0 (غ)	توين 20 (غ)	توين 40 (غ)	PV A (غ)	نسبة (كافيين: بوليمير)
1	0.5	0.5	0.2	500	-	-	-	-	0.2
2	0.3	0.3	0.2	500	-	-	-	-	0.33
3	0.5	0.5	0.5	500	-	-	-	-	0.5
4	0.5	0.5	0.2	800	-	-	-	-	0.2
5	0.5	0.5	0.2	500	0.5	-	-	-	0.2

0.2	-	-	0.5	-	500	0.2	0.5	0.5	6
0.2	-	0.5	-	-	500	0.2	0.5	0.5	7
0.2	0.5	-	-	-	500	0.2	0.5	0.5	8
0.2	-	-	-	-	500	0.2	-	1	9

## 2- تحديد خصائص الجسيمات الدقيقة (Microparticles characterization):

### 2-1- تحديد الأبعاد:

تمَّ تحديد الأبعاد بواسطة المجهر الضوئي والمزود بمسطرة؛ حيث توافق كل تدرجفي هذه المسطرة 10 ميكرون عن طريق عد (200) جسيمة ضمن الساحة المجهرية. و قُسمَ مجال الأبعاد الكلي الذي تنتمي إليه الجسيمات الدقيقة إلى تحت مجالات نوات متوسطات أبعاد محددة. كما أُحصي عدد الجسيمات التابعة لكل مجال أبعاد (ذي متوسط معين) ثمَّ قمنا بتحديد متوسط البعد للجسيمات الدقيقة (لكل تحضير) وبتطبيق العلاقة التالية:

$$\text{متوسط البعد} = \frac{\text{مجموع (عدد الجسيمات الدقيقة} \times \text{متوسط البعد الموافق لكل مجموعة)}}{\text{عدد الجسيمات الكلية المعودة}}$$

### 2-2- تحديد مُعدّل الكبسلة:

قُمنَا بإذابة كمية معينة من الجسيمات الدقيقة ضمن (5) مل أسيتون، وبعد الذوبان التام تُرك الأسيون ليتبخّر، وقبل التبخّر التام أُضيف (40) مل ماء وتُرك المزيج لمدة ساعة ونصف ليتمّ الانحلال الكامل للكافيين ولتبخّر الأسيون التام. ونُقِل جزء من المُحضّر بواسطة مُنقّلة عند (5000 دورة/د)، وقيس تركيز الكافيين بواسطة مقياس ال (Spectrophotometer) عند طول موجة (260) نانومتر، وذلك وفق المعادلة:

$$(r^2=0.9991)Y= 27.851X -0.003$$

يُحسب مُعدّل الكبسلة من العلاقة التالية:

$$\text{مُعدّل الكبسلة} = \frac{\text{الكمية الفعلية (الحقيقية) للكافيين الموجودة ضمن كمية معينة من الجسيمات}}{100X \text{ الكمية النظرية الموجودة ضمن الوزن نفسه من الجسيمات الدقيقة}}$$

## 3-2 - دراسة التحرر في الزجاج:

حُدِّت الكميات المتحررة في الزجاج من الكافيين بدءاً من الجسيمات الدقيقة بالطريقة التالية: أُخِذت وزنات مُحددة من الجسيمات الدقيقة من كل صيغة في الجدول (1)، وعلقت في (2) مل وقاء فوسفاتي (pH=7.4)، ووُضعت في حمام مائي عند  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  باستعمال مُحرك مغناطيسي عند (100 دورة/د).

وتمت الدراسة لمدة (60) يوماً؛ وفي أوقات معينة نُقلت المُعلقات الناتجة بواسطة مُنقّلة عند (10000) دورة/د، ولمدة (20) دقيقة، وأُخذ المحلول الطافي الحاوي على الكافيين لتحديد تركيزه بواسطة مقياس ال (spectrophotometer)، وفق المعادلة:

$$Y = 30.551X + 0.0212 \quad (r^2 = 0.996) \quad \text{عند } 260 \text{ نانومتر}$$

وأعيد تعليق الجسيمات الدقيقة المترسبة (بعد التثقيب) في (2) مل منالوقاء الفوسفاتي، وأعيدت إلى الحمام المائي لحين وقت سحب العينة التالي. تُمرّست المخططات الدالة على الكميات المتحررة من الكافيين بدلالة الزمن (أيام) وبدلالة الجذر التربيعي للزمن لتحديد نمط التحرر وتحديد الآلية التي يتم وفقها تحرر الكافيين من الجسيمات الدقيقة المدروسة.

**3- التحليل الإحصائي:** حُلّت جميع النتائج إحصائياً باستخدام اختبار (t-Student)، وقد اعتبرت الفروقات ذات دلالات إحصائية هامة عندما كانت قيمة (p) أصغر أو تساوي (0.05).

### النتائج والمناقشة:

حضرت الجسيمات الدقيقة المصنوعة من الإيتيلسلولز والإيدراجيت (RL100) والحاوية على الكافيين بطريقة (استخلاص/تبخر) المُجل عبر تشكيل مُستحلب، نُدرسنا تأثير مجموعة من العوامل على خصائص الجسيمات الدقيقة من متوسط أبعاد، مُعدّل كبسلة وتحرر في الزجاج. إن الصيغة (1) في الجدول (1) هي الصيغة الأساسية؛ التي تمّ الانطلاق منها لتغيير ولدراسة تأثير بعض العوامل على خصائص الجسيمات الدقيقة.

#### 1- تأثير العوامل المدروسة على متوسط الأبعاد:

تراوح متوسط أبعاد الجسيمات الدقيقة من (46) إلى (82) ميكرونًا بحسب المتغيرات التي خضعت لها كل صيغة (الجدول 2). إن نقص كمية البوليمير من (1) إلى (0.6) غ أدى إلى نقص متوسط الأبعاد من (82) إلى (46) ميكرونًا، وكان ( $P < 0.05$ )، مع الحفاظ على الشروط الأخرى ثابتة. وهذا ما لوحظ في دراسات سابقة [6]. ويُعزى هذا النقص إلى نقص لزوجة الطور العضوي المرافق لنقص كمية البوليمير مما يُصبح من السهل أكثر تجزئ هذا الطور القطيرات ذات أبعاد أصغر. [7، 8]

ولُوحظ نقص في متوسط الأبعاد عند زيادة سرعة التحريك إلى (800) دورة/د، وكان ( $P < 0.05$ ). وذلك نتيجة زيادة القدرة الكلية في الجملة على تجزئة القطيرات المُبعثرة إلى قطيرات بأبعاد أصغر. [9، 10]

ويؤدّي وجود التوين (40) أو الكحول البولي فينيلي - بالكميات المستخدمة في دراستنا: 0.5 غ- في الطور الخارجي المائي إلى نقص في الأبعاد من (82) إلى (51) و (47) ميكرونًا على التوالي ( $P < 0.05$ ). وهذا ما لوحظ في دراسات سابقة [7]. ويُمكن تفسير هذا النقص بأن المواد المُضافة هنا تلعب دور عوامل خافضة للتوتر السطحي؛ مما يؤدي إلى ثبات القطيرات المُتشكّلة وبعثرتها نتيجة التحريك وعدم تجمعها فنحصل بعد التصليب والتجفيف على جسيمات دقيقة بمتوسط أبعاد أصغر.

الجدول (2): يُظهر خصائص الجسيمات الدقيقة المُحضرة وفق الصيغ الموجودة في الجدول (1)

الخاصة المدروسة	متوسط الأبعاد	مُعدّل الكبسلة	الكمية الكلية المتحررة من الكافيين
رقم الصيغة	S.D±M (ميكرون)	S.D±M(%)	S.D±M(%)
1	8.45±81.81	2.66±56.23	4.32±45.67
2	3.18±46.27	2.32±27.72	8.29±60.8
3	2.37±70.36	0.21±30.7	2.82±63.93

5.95±64.3	2.16±46.93	3.07±63.5	4
3.44±40.98	11.24±59.21	4.69±72.61	5
1.57±46.36	0.73±55.28	4.5±69.44	6
3.07±40.39	16.49±43.53	7.04±50.91	7
16.35±50.61	2.93±64.8	0.53±47.37	8
3.02±56.14	3.93±76.78	1.75±69.63	9

## 2- تأثير العوامل المدروسة على مُعدّل الكبسلة:

حصلنا عند تغيير عوامل الصياغة وعوامل التحضير على مُعدلات كبسلة تراوحت ما بين (28) إلى (77)% (الجدول 2). كما أدت كل العوامل المدروسة، من بينها تلك التي زادت فيها النسبة بين (الكافيين:البوليمير) ضمن الصيغة إلى نقص في مُعدّل الكبسلة، مثلاً: عند زيادة النسبة (كافيين:بوليمير) من 0.2/ إلى 0.33/ و 0.5/، ونقص مُعدّل الكبسلة من (56) إلى (28) و (31)% على الترتيب ( $P < 0.05$ ).

كما لوحظت هذه النتيجة كذلك في دراسات أخرى؛ حيث أن زيادة كمية المادة المُحفظة بالنسبة لكمية البوليمير لا توفر كمية كافية من البوليمير لتغطية ولكبسلة هذه المادة، مما يؤدي إلى نقص في مُعدّل الكبسلة. [11] وإن نقص البوليمير كما في الصيغة رقم (2) في الجدول (2) يؤدي إلى نقص لزوجة الجملة مما يعطي حرية أكبر لجزيئات المادة الفعالة للحركة؛ أي أن تُهاجر نحو الطور الخارجي، وبالتالي ينقص مُعدّل الكبسلة. [8, 12, 13] وأدت زيادة سرعة التحريك من (500) إلى (800) دورة/د إلى نقص في مُعدّل الكبسلة من (56) إلى (47)% ( $P < 0.05$ ).

ويمكن إرجاع السبب في ذلك بزيادة سرعة التحريك تؤدي إلى نقص في الأبعاد مما يزيد من المساحة الكلية للجسيمات في الوسط، وبالتالي إلى زيادة احتمال رحيل وهجرة جزيئات الكافيين نحو الخارج. وقد لوحظ هذا التأثير لسرعة التحريك في دراسات مرجعية أخرى. [12] كما أدى وجود الكحول البولي فينيلي في الطور المائي الخارجي إلى زيادة في مُعدّل الكبسلة إلى 65%، وكان ( $P < 0.05$ ). وهذا ما يمكن تفسيره بثبات المُستحلب الناتج عن هذه الإضافة؛ أي قلّة احتمال هجرة جزيئات الكافيين إلى الطور الخارجي المائي بالإضافة إلى أن الكحول البولي فينيلي يزيد من لزوجة الطور المائي [4]؛ مما يحد من هجرة الكافيين نحوه.

أخيراً نجد أن استعمال الإيتيلسلولز لوحده كبوليمير مُحفظ يؤدي إلى زيادة مُعدّل الكبسلة إلى 77%، وكان ( $P < 0.05$ )؛ وذلك بسبب كون الإيتيلسلولز بوليميراً كارهاً للماء؛ وبشكل أكثر من الإيدراجيت (RL100) مما يقلل من اختراق الماء لبنية الجسيمات الدقيقة التي يُشكلها، وخروجه منها مُحملاً بالمادة الدوائية. [4] ونجد أن هذه النتيجة توافقت مع أبحاث أخرى كان مُعدّل الكبسلة فيها ضمن الإيتيلسلولز أكبر من الإيدراجيت. [8]

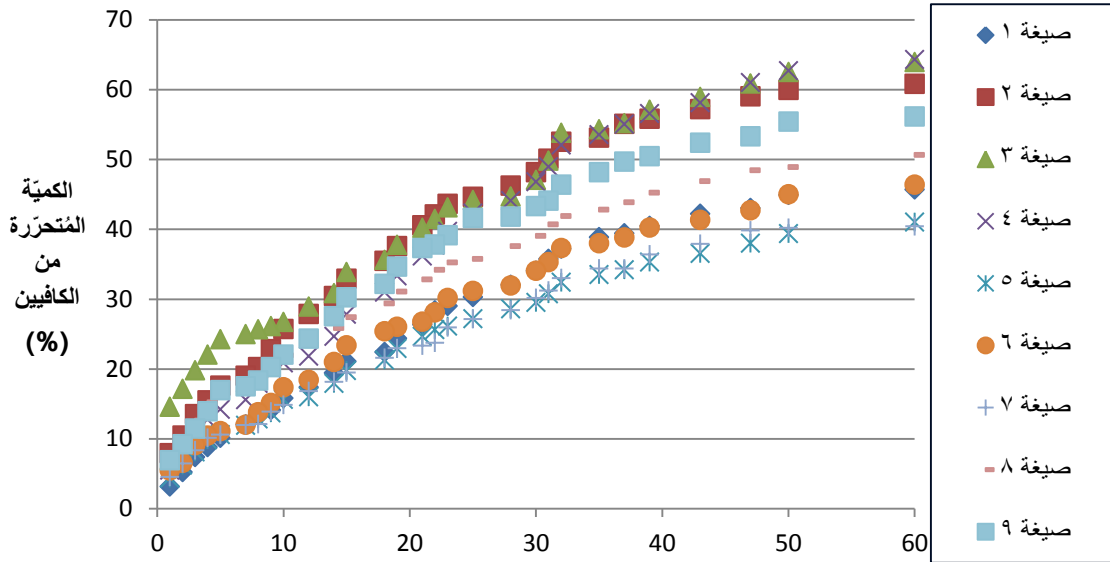
## 3- تأثير العوامل المختلفة على كمية الكافيين المُتحررة:

يُوضّح الشكل (2) الخطوط البيانية للكميات المُتحررة (%) بدلالة الزمن (يوم) لكافة الصيغ المُحضرة ضمن وقاء فوسفاتي/ pH=7.4/ عند درجة حرارة 37±0.5<sup>o</sup>م. ويظهر هذا الشكل التحرر المُطوّل للكافيين من الجسيمات الدقيقة وغالباً (عدا الصيغة 3) دون كمية مُتحررة كبيرة في النقاط الأولى (أي من دون Burst effect)؛ حيث أن الإيتيلسلولز يُنقص من التحرر الكبير للمواد المُتحمّلة في بداية الدراسة [14, 15, 16]، كما لوحظ عدم تحرر كامل للكافيين من الجسيمات الدقيقة في نهاية الدراسة وذلك لمقاومة ولممانعة الإيتيلسلولز للتحرر. [17, 3]

كما نجد أن زيادة نسبة (كافيين: بوليمير) من 0.2/ إلى 0.5/ (الصيغة 3) تؤدي إلى زيادة كمية الكافيين



الكُلِّيَّة المُتحرَّرة من الجُسيمات الدقيقة من 46/ إلى 64%/، وهذا ما أثبتته دراسات أخرى [5, 11, 18, 19]؛ حيثُ يُمكن تفسير هذه الزيادة بأنَّ زيادة كميَّة الكافيين بالنسبة إلى البوليمير تؤدي إلى زيادة الكميَّة الموجودة قرب السطح وبالتالي نشاهد تحرراً كبيراً عند النقاط الزمنيَّة الأولى من دراسة التحرر في هذه الصيغة (الشكل 2). كما نجد أنَّ زيادة كميَّة الكافيين بالنسبة للبوليمير يزيد من مدرج التركيز بين الوسط الداخلي للجُسيمات الدقيقة وبين وسط التحرر الخارجي مما يؤدي بدوره إلى زيادة الكميَّة المُتحرَّرة الكُلِّيَّة. [12]



الشكل (2): مخططات التحرر في الزجاج للكافيين من الجُسيمات الدقيقة المُحضَّرة بشروط مختلفة بدلالة الزمن

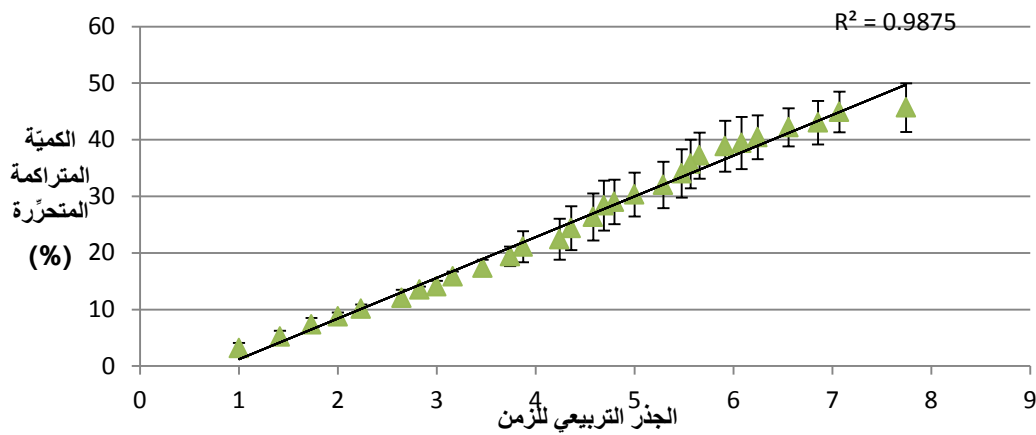
يؤدي نقص البوليمير بالنسبة إلى الكافيين كما في الصيغة (2) في الجدول (1) إلى زيادة في كميَّة الكافيين الكُلِّيَّة المُتحرَّرة إلى 60.8% ( $P < 0.05$ ). كما نجد أنَّ زيادة الكافيين بالنسبة إلى البوليمير في هذه الصيغة تؤدي كما في الصيغة (3) إلى زيادة مدرج تركيز الكافيين داخل وخارج الجُسيمات الدقيقة وبالتالي زيادة الكميَّة المُتحرَّرة. [3] وتتعلَّق زيادة البوليمير بطول الطريق الذي يجب أن يتبعه الكافيين ليتحرر وبالتالي يؤدي هذا الأمر لنقص في كميَّته المُتحرَّرة [20, 8, 2]، كما يُترجم نقص كميَّة البوليمير بزيادة المسامية؛ والتي تسمح برحيل أسرع للمادَّة الفعَّالة إلى وسط التحرر وبالتالي زيادة الكميَّة المُتحرَّرة. [21] وتؤدي زيادة سرعة التحريك إلى (800 دورة/د) إلى زيادة في كميَّة الكافيين الكُلِّيَّة المُتحرَّرة ( $P < 0.05$ )، والذي يمكن تفسيرها بأنَّ زيادة سرعة التحريك تؤدي إلى نقص في الأبعاد وبالتالي زيادة السطح الكُلِّي للجُسيمات الدقيقة؛ أيَّ زيادة تبادل الكافيين مع الوسط الخارجي وهذا ما لوحظ في دراسات سابقة. [12, 8]

كما نجد أنَّ الجُسيمات الدقيقة الأصغر حجماً تحوي على جزيئات أكثر من الكافيين قرب السطح وبالتالي زيادة الكميَّة المُتحرَّرة. [9]

أظهرت حركة تحرر الكافيين من الجُسيمات الدقيقة (الشكل 3) أنَّ التحرر هنا يُفسر بشكله الأفضل بمعادلة (Higuchi):

$$Q = K\sqrt{t}$$

حيث أن (Q): هي الكميَّة المُتحرَّرة من الدواء في الزمن، (K, t): هي ثابتة التحرر.



الشكل (3): تحرر الكافيين وفق نموذج (Higuchi) بدءاً من الجسيمات الدقيقة المحضرة وفق الصيغة الأساسية لُوَحِظَ أنَّمُعَامِلَ التحديد ( $r^2$ ) هنا تراوح ما بين /0.9802/ إلى /0.9922/ (الجدول 3). وهذا ما لُوَحِظَ أيضاً في دراسات سابقة؛ حيث أنَّ التحرر من القوالب المضغوطة المصنوعة من الإيتيلسلولز والإيدراجيت يخضع لهذا النموذج من التحرر. [24,23,22]

الجدول (3): قيم مُعَامِلَ التحديد لمختلف التحضيرات وفق نموذج (Higuchi)

رقم الصيغة	$r^2_H$
1	0.9875
2	0.9841
3	0.9802
4	0.9826
5	0.9922
6	0.9897
7	0.9861
8	0.9922
9	0.9866

يخضع تحرر الكافيين من الجسيمات الدقيقة المحضرة وفق تجارينا إلى آلية الانتشار (Diffusion) بشكل غالب؛ حيثُ أنَّالإيدراجيت (RL100) يسمح للماء بالنفاذ عبره بسبب بنيته المحبة للماء (hydrophilic) والناجمة عن وجود مجموعات أمونيوم محبة للماء في تركيبه [20,4]، كما أظهرت دراسات عدّة [16,15] تحرر المواد الممحافظة بالآلية الانتشار من جسيمات الإيتيلسلولز الدقيقة.

### الاستنتاجات والتوصيات:

تمّ في هذه الدراسة تحضير جسيمات دقيقة حاوية على الكافيين كمادة فعّالة وباستخدام مزيج بوليميري مكوّن من الإيتيلسلولز والإيدراجيت (RL100) بواسطة طريقة استخلاص/تبخر المُجَل عبر تشكيل مُستحلب. من بين العوامل

الهامة المؤثرة والمنقصة لمتوسط أبعاد الجسيمات نجد: نقص كمية البوليمير، زيادة سرعة التحريك ووجود التوين (40) أو الكحول البولي فينيلي. أما العوامل المدروسة التي تؤثر على معدل الكبسلة في دراستنا فهي: النسبة بين الكافيين والبوليمير، سرعة التحريك، وجود الكحول البولي فينيلي واستخدام الإيتيلسلولز لوحده كبوليمير في عملية التمحفظ الدقيق. ووجدنا في هذه الدراسة أن زيادة النسبة بين الكافيين والبوليمير، زيادة سرعة التحريك ونقص كمية البوليمير هي من العوامل التي تؤدي إلى زيادة كمية الكافيين الكليّة المتحررة. بنمذجة التحرر، سلك الكافيين في تحرره نموذج (Higuchi) وفق آلية الانتشار بشكل مسيطروفي كل الصيغ المدروسة. كما تم الحصول على معدلات كبسلة عالية بتغيير بعض الشروط واستطعنا التأثير على الكمية الكليّة المتحررة من المادة الفعالة. وأخيراً استطعنا أن نتوصل إلى مخطط تحرر دون أومع كمية كبيرة متحررة في بداية زمن التحرر والتي يمكن الاستفادة منها في بعض الحالات ولبعض الأدوية كجرعة هجومية (كما في حالة الصيغة 3/ من الجدول 1/). أما بقية العوامل المدروسة (ضمن مجال دراستنا) فلم تُبدِ أي تأثير هامّ ولموس على خصائص الجسيمات الدقيقة.

### المراجع:

- 1- PUEL, F.; BRIANÇON, S. FESSI, H. *Industrial Technologies and Scale-Up. In: Microencapsulation: Methods and Industrial Applications, 2<sup>nd</sup> ed.*, Taylor and Francis, New York- London, 2006, 149.
- 2- CHELLA, N.; YADA, K. K.; VEMPATI, R. *Preparation and Evaluation of Ethyl Cellulose Microspheres Containing Diclofenac Sodium by Novel W/O/O Emulsion Method.* Journal of pharmaceutical sciences and research, Vol.2 (12), 2010, 884-888
- 3- YÜCE, M.; CANEFE, K. *Indomethacin-loaded microspheres: preparation, characterization and in-vitro evaluation regarding ethylcellulose matrix material.* Turk J. Pharm. Sci. 5 (3), 2008, 129-142.
- 4- Handbook of pharmaceutical excipients. 5<sup>th</sup> ed., Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London- Chicago, 2006.
- 5- FERNANDEZ-URRUSUNO, R.; GINES, J. M. ; MORILLO, E. *Development of controlled release formulations of alachlorinethylcellulose.* J. Microencapsulation. Vol. 17, No. 3, 2000, 331 – 342.
- 6- YANG, Y-Y ; CHUNG, T-S ; BAI, X-L et al. *Effect of preparation conditions on morphology and release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double-emulsion method.* Chemical Engineering Science. 55, 2000, 2223-2236.
- 7- YANG, Y-Y; CHAUNG, T-S; PING, NG N. *Morphology, drug distribution, and in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double emulsion solvent extraction: evaporation method.* Biomaterials. 22, 2001, 231-241.
- 8- GADAD, A.; NAVAL, CH.; PATEL, K.; DANDAGI, P.; MASTIHOLIMATH, V. *Formulation and Evaluation of Floating Microspheres of Captopril for Prolonged Gastric Residence Time.* Indian Journal of Novel Drug delivery 3(1), 2011, 17-23.
- 9- DASHORA, K.; SARAF, SH.; SARAF, S. *Effect of Processing Variables on Micro Particulate System of Nimesulide.* The Chinese pharmaceutical Journal, 58, 2006, 67-74.
- 10- AL HAUSHEY, L.; BOLZINGER, M.A.; BORDES, C.; GAUVRIT, J.Y.; BRIANCON, S. *Improvement of a bovine serum albumin microencapsulation process by screening design.* Int J Pharm., 344, 2007, 16-25.

- 11- RAHMAN, MD. M.; ISLAM, MD. S.; SHARMIN, N.; CHOWDHURY, J.A.; JALIL, R. *Preparation and Evaluation of Cellulose Acetate Phthalate and Ethyl cellulose based Microcapsules of Diclofenac Sodium using Emulsification and Solvent- Evaporation Method.* J. Pharm. Sci. 9(1),2010, 39-46.
- 12- MALAY K. D.; KALAKUNTALA, R. *Evaluation of Zidovudine encapsulated ethylcellulose microspheres prepared by water-in-oil-in-oil (w/o/o) double emulsion solvent diffusion technique.* ActaPoloniaePharmaceutica - Drug Research, Vol. 63 No. 2, 2006, 141-148.
- 13- RAFFATI, H.; COOMBES, A.G.A. ; ADLER, J. ; HOLLAND, J.; DAVIS, S.S. *Protein-loaded poly(DL-lactide-co-glycolide) microparticles for oral administration: formulation, structural and release characteristics.* J. Control. Release. 43, 1997, 89-102.
- 14- ATUL K.; ASHOK K. T.; NARENDRA, K. J.; SUBHEET J. *Formulation and In Vitro, In Vivo Evaluation of Extended- release Matrix Tablet of Zidovudine: Influence of Combination of Hydrophilic and Hydrophobic Matrix Formers.* AAPS Pharm Sci Tech., 7 (1) 2006, E1-E9.
- 15- HOMAR, M.; UBRICH, N.; EL GHAZOUANI, F.; KRISTL, J.; KERC, J.; MAINCENT, PH. *Influence of polymers on the bioavailability of microencapsulated celecoxib.* Journal of Microencapsulation, 24(7), 2007; 621–633.
- 16- SENDEL, C.T.; HASCICEK, C.; GONUL, N. *Development and in-vitro evaluation of modified release tablets including ethylcellulose microspheres loaded with diltiazem hydrochloride.* Journal of Microencapsulation. 23, 2006,135–152.
- 17- AMPERIADOU, A., GEORGARAKIS, M. *Controlled release salbutamol sulphate microcapsules prepared by emulsion solvent-evaporation technique and study on the release affected parameters.* Int. J. Pharm., 115, 1995,1-8.
- 18- ALEX, R.; BODMEIER, R., *Encapsulation of watersoluble drugs by a modified solvent evaporation method I. Effect of process and formulation variables on drug entrapment.* J. Microencaps. 7, 1990,347-353.
- 19- KRISTMUNDSDÓTTIR, T.; GUDMUNDSON, O. S.; INGVARSDOTTIR, K. *Release of Diltiazem from Eudragitmicroparticles prepared by spray-drying.* Int. J. Pharmaceutics. 137, 1996,159-165.
- 20- KHAMANGA, S. M.; PARFITT, N.; NYAMUZHIWA, T.; HAIDULA, H., B.; WALKE, R. *The Evaluation of Eudragit Microcapsules Manufactured by Solvent Evaporation Using USP Apparatus I.* Dissolution Technologies | MAY 2009, 15-22.
- 21- MAITI, S.; DEY, P.; KAITY, S.; RAY, S.; MAJI, S.; SA, B. *Investigation on Processing Variables for the Preparation of Fluconazole-Loaded Ethyl Cellulose Microspheres by Modified Multiple Emulsion Technique.* AAPS PharmSciTech, Vol. 10, No. 3, September 2009, 703-715.
- 22- TABANDEH, H.; MORTAZAVI, S. A.; GUILANI, T. B. *Preparation of Sustained-Release Matrix Tablets of Aspirin with Ethylcellulose, Eudragit RS100 and Eudragit S100 and Studying the Release Profiles and their Sensitivity to Tablet Hardness.* Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2, 2003, 201-206
- 23- MAKHIJA, S.N.; VAVIA, P.R. *Once daily sustained release tablets of venlafaxine, a novel antidepressant.* Eur. J. Pharm. Biopharm. 54, 2002, 9-15.
- 24- KATIKANENI, P.R.; UPADRASHTA, S.M.; NEAU, S.H.; MITRA, A.K. *Ethylcellulose matrix controlled release tablets of a water-soluble drug.* Int. J. Pharm. 123, 1995, 119-125.