

## تحضير حبيبات الألبينات الحاوية على الكركمين

### وتوصيفها وضبط بعض شروط التحضير

الباحثة: لينا بديع شنار/ ماجستير + الدكتور المشرف: د. يمن الأتاسي

قسم علوم وهندسة المواد - المعهد العالي للعلوم التطبيقية والتكنولوجيا

#### الملخص

يهدف هذا البحث إلى استخدام البوليميرات طبيعية المنشأ في كبسلة مواد دوائية فعّالة، ضمن حبيبات تستخدم كأنظمة حاملة للدواء في تطبيقات صيدلانية متعدّدة.

ولهذه الغاية جرى تحضير حبيبات من ألبينات الصوديوم وركائز سكريّة أخرى كالكتوزان وكربوكسي متيل السيللوز، وتحميلها بمادة الكركمين التي تمّ استخلاصها من الكركم التجاري، حيث كان مردود الاستخلاص 1.6% ، كما جرى دراسة بعض العوامل المؤثرة في كفاءة الكبسلة %EE وكانت قيمتها 84% من أجل تركيز 2% لمحلول الألبينات كبوليمير، وباستخدام أيون الكالسيوم (0.1M) كعامل مصالب، وزمن (30min) لعملية المصالبة. كما لوحظ أن وجود بوليمير آخر مع الألبينات خفّض كفاءة الكبسلة، وأنّ استخدام Span80 كعامل فعّال على السطح أعطى كفاءة كبسلة أعلى من Tween80. كما جرى توصيف الحبيبات المحضّرة مورفولوجياً وبنيوياً باستخدام المجهر الإلكتروني الماسح SEM، ومطيافية الأشعة فوق البنفسجية والمرئية UV-vis، ودُرست فلورة الكركمين باستخدام مطيافية التألّق الضوئي PL.

كلمات مفتاحية: الكبسلة، حبيبات، ألبينات الصوديوم، الكيتوزان، كربوكسي ميتيل سيللوز، الكركمين.

## Preparation and characterization of Curcumin-loaded calcium alginate beads and optimization of some preparation parameters

### Abstract

The aim of this research is to utilize natural polymers in encapsulation of active pharmaceutical materials within beads, which is used as drug carriers in multiple pharmaceutical applications.

For this purpose, beads from sodium alginate and other polysaccharides like chitosan and carboxymethylcellulose were prepared as a matrix for curcumin that was extracted from turmeric, The extraction yield was 1.6 %.

The factors affecting encapsulation efficiency EE% were studied and EE% was about 84% for sodium alginate 2% as polymer solution, and  $Ca^{2+}$ (0.1M) as a cross-linking agent, the duration of cross-linking (30min) were applied. It was noticed that when we used a second polymer with sodium alginate, the EE% was decreased, further more using Span80 as surfactant gave a higher EE% than Tween80.

The prepared beads were characterized by scanning electron microscopy SEM, UV-visible spectroscopy. The fluorescence of curcumin was studied by photoluminescence spectroscopy PL.

**Keywords: Encapsulation, Beads, Sodium Alginate, Chitosan, carboxymethylcellulose, Curcumin.**

## 1. مقدمة:

يعدّ الكركمين (1,6 Curcumin (4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-(1E,6E)heptadiene-3,5dione (الشكل 1) من أهم الأغذية الوظيفية functional food التي جذبت أنظار الباحثين إليها وبقوة في العقود الماضية [2]. يُستحصل على الكركمين من جذور الكركم الطويل *curcuma longa* الذي ينتمي للفصيلة الزنجبيلية Zingiberaceae [3]؛ ويستخدم في المعالجة الكيميائية للسرطان بجرعة يومية تتراوح من 0.5-8g [4]، فضلاً عن كونه مضاد أكسدة يضاهي فيتامين A، كما ويشكّل معقدات قوية مع أيونات المعادن الثقيلة [5].



الشكل 1: بنية الكركمين

وبالرغم من كلّ المزايا الطبية والصيدلانية التي يتمتع بها الكركمين إلا أنّ استخدامه محدود، بسبب مشاكله الكثيرة مثل اللون القوي الذي يسبّب تصبغات على الجلد، النكهة

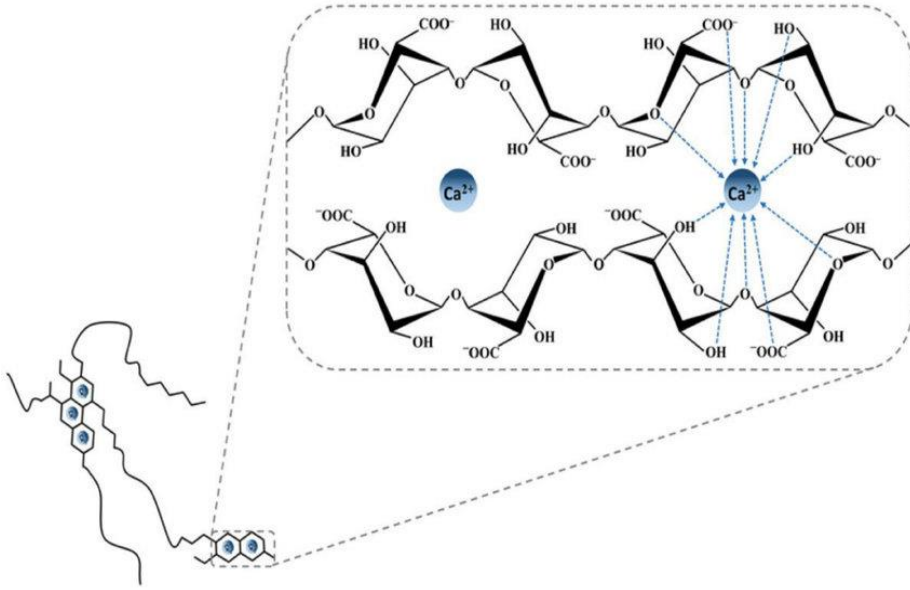
القوية، ضعف ذوبانيته في الماء [6]، وقلة ثباته الكيميائي [7]، والاستقلاب السريع في السبيل الهضمي، وتوافره الحيوي المنخفض، تأثيره بالضوء والأكسجين [8].

يمكن التغلب على المشاكل السابقة عن طريق كبسلة الكركمين Encapsulation، ضمن حاضنة بوليميرية [8]، وتستخدم البوليميرات طبيعية المنشأ على نطاق واسع في عمليات الكبسلة لما تتميز به من ثبات، ومأمونية، واحتوائها على عدد كبير من الزمر الفعالة، ووفرته في الطبيعة، بالإضافة إلى خواصها الفريدة (مثل تنوع الكتل المولية والتركيب الكيميائي، وقابليتها للتعديل الجزيئي) [9].

ومن أهم هذه البوليميرات الألبينات (وخاصة ألبينات الصوديوم SA)، الكيتوزان CS، كربوكسي مثيل السيللوز CMC، حيث تستخدم لتشكيل الحبيبات beads المحملة بالدواء والتي تعدّ أحدّ أهمّ الأشكال البوليميرية المستخدمة كنظم لضبط تحرر الدواء [10]. وفي هذه الدراسة تم استخدام حبيبات الألبينات لكبسلة الكركمين والتحكّم في تحرره؛ حيث تنتج هذه الحبيبات من حصول التصالب الشبكي (الشكل 2) عند إجراء التهلّم الأيوني بين ألبينات الصوديوم مع أيونات ثنائية التكافؤ مثل  $Ca^{2+}$  [11].

تمّ استخدام الكيتوزان لأنّ إضافته ستزيد محتوى المركبات الفلوية المتحررة، وتحسّن امتصاص الكركمين داخل الجسم بسبب التوافقية الحيوية الممتازة للكيتوزان [12]، كذلك تمّ استخدام CMC مع SA بسبب التأثيرات القوية بين الزمر الكربوكسيلية في كلا البوليميرين والتي ستشكّل نتيجة تشكّل الروابط الهيدروجينية، كذلك ستشكّل زمر

الكربوكسيل الحرّة في كلا البوليميرين روابط هيدروجينية مع زمرة الهيدروكسيل في الكركمين [10]، ممّا سيؤثّر على احتباس الكركمين في الحبيبات، وتحرّره منها.



الشكل 2: نموذج صندوق البيض للكاتيونات الثنائية ( $Ca^{2+}$ ) المتصالبة مع الألجينات

## 2. هدف البحث

يهدف هذا البحث إلى:

- 1- تحضير حبيبات من الألجينات وركائز سكرية أخرى كالكيتوزان وكربوكسي متيل سيللوز، متضمنة مادة الكركمين المستخلصة من مسحوق الكركمين المتوفّر محلياً، وهي شكل صيدلاني جديد لدواء الكركمين، غير متوفّر في السوق الداخلية، وبكلفة منخفضة.

2- توصيف هذه الحبيبات مورفولوجياً وبنيوياً بهدف الحصول على نظام إيتاء للكركمين يتغلب على المشاكل التي يعاني منها هذا الدواء.

### 3. مواد وطرائق البحث

#### 1.3 المواد المستخدمة:

1- ألبينات الصوديوم، كربوكسي متيل سيللوز، الكيتوزان، Tween80، Span80، من شركة (Sigma-Aldrich/UK).

2- كلوريد الكالسيوم، كلوريد الزنك، إيتانول نقي، حمض كلور الماء من شركة (MERCK/Germany).

3- الكركمين من شركة (Fulka/Germany).

#### 2.3 الأجهزة المستخدمة:

مجففة (PROLABO/France)، محرّك مغناطيسي (BOECO/Germany)، ميزان إلكتروني حسّاس (SHIMADZU/Japan)، قمع بوخنر، مضخة للترشيح، محقن طبي 5mL مجهز بإبرة قطرها 0.86 mm، أدوات زجاجية (بياسر، دوارق معايرة، ممصات، إرلينات)، هاون سيراميكي للطحن، مقياس pH (Sartorius/Germany)، حمام

الأمواج فوق الصوتية (Elma/Germany)، المجهر الإلكتروني الماسح SEM (Brno/Czech) في هيئة الطاقة الذرية (دمشق)، جهاز مطيافية فوق البنفسجي والمرئي (JASCO/Japan)، جهاز قياس التألق الطيفي Spectrofluorometer (JASCO/Japan) في المعهد العالي للعلوم التطبيقية والتكنولوجيا (دمشق).

### 3.3 إجراء التجارب

#### 1.3.3 استخلاص الكركمين

يتم استخلاص الكركمين انطلاقاً من مسحوق الكركم الموجود في الأسواق المحلية وفق الخطوات الآتية [13]:

1- تُطحن كمية من مسحوق الكركم التجاري باستخدام هاون سيراميكي لضمان الحصول على مسحوق ناعم ومتجانس.

2- يُذاب 12.5 غ من الكركم في 50 مل من الإيثانول النقي.

3- يُوضع المزيج في حمام الأمواج فوق الصوتية عند درجة الحرارة  $25^{\circ}\text{C}$  لمدة نصف ساعة.

4- يُحرّك المزيج باستخدام محرّك مغناطيسي لمدة ساعتين.

5- يُجفّف المزيج باستخدام فرن تجفيف كهربائي عند درجة  $75^{\circ}\text{C}$  لتبخير الإيثانول.

6- يُؤخذ 5g من المسحوق الجاف، ويُذاب باستخدام 10mL من الإيثانول النقي، ويتم تحريك المزيج لمدة نصف ساعة في حمام الأمواج فوق الصوتية، ومن ثمّ الترشيح باستخدام قمع بوخنر للتخلّص من البقايا الصلبة، وتحفظ الرشاحة في عبوة داكنة.

### 2.3.3 التحليل الكمي للكركمين

تمّ تعيين تركيز الكركمين المستخلص باستخدام مطيافية UV-VIS ، حيث تمّ أولاً تحضير سلسلة عيارية من الكركمين النقي، ثمّ قيست الامتصاصية عند طول الموجة الموافق للامتصاص الأعظمي في طيف الكركمين  $\lambda_{\text{max}}=420$  نانومتر [14]، ثم قيست شدّة الامتصاص لمحلول الكركمين المستخلص من الكركم بالإيثانول الشكل (3).



الشكل 3: محلول الكركمين الذي تم استخلاصه في الإيثانول النقي



## 3.3.3 تحضير حبيبات ألجينات الصوديوم المحمّلة بالكركمين

تمّ تغيير عدد من العوامل أثناء تحضير الحبيبات كما هو موضح في الجدول التالي:

الجدول 1: ملخص العوامل المدروسة وشروط تحضيرها

العامل المدروس	شروط التحضير
تركيز ألجينات الصوديوم (%)	1%, 2%, 3%
نوع العامل المصالب	CaCl <sub>2</sub> , ZnCl <sub>2</sub>
تركيز العامل المصالب (M)	0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1
زمن عملية المصالبة (min)	30, 60
وجود بوليمير آخر مع الألجينات	CS, CMC
نوع العامل الفعّال على السطح	Span 80, tween 80
الأداة المستخدمة في التنقيط	محقن مزود بإبرة سعة 5mL (القطر الخارجي لفوهة التنقيط 0.86mL)
	ممص بلاستيكي سعة 1mL (القطر الخارجي لفوهة التنقيط 2.81mL)
	سحاحة سعة 25mL (القطر الخارجي لفوهة التنقيط 1mL)
ارتفاع أداة التنقيط	10cm

تمت كبسلة الكركمين باستخدام ألبينات الصوديوم بطريقة التهلم الأيوني (الشكل 4) وفق الخطوات التالية:

1- يُحضّر 100mL من محلول ألبينات الصوديوم بتشتيت كمية مناسبة من البوليمير في الماء باستخدام محرّك مغناطيسي حتى تمام التجانس.

2- يُمزج محلول الكركمين المستخلص بالإيتانول، مع العامل الفعّال على السطح بنسبة 1:1(w/w) باستخدام محرّك مغناطيسي لمدة 20 دقيقة وهي مدة كافية لحصول التجانس [15].

3- تُضيف الطور العضوي (محلول الكركمين مع العامل الفعّال على السطح) إلى الطور المائي (ألبينات الصوديوم) بنسبة 1%(w/w)، ويتمّ التحريك باستخدام محرّك مغناطيسي لمدة نصف ساعة [16].

4- يتمّ تعبئة مزيج ألبينات الصوديوم مع الكركمين والعامل الفعّال على السطح في أداة الحقن.

5- نقوم بإجراء الكبسلة من خلال تنقيط المزيج السابق من المحقن على وعاء يحوي محلول التصالب وحجمه 50mL مع التحريك المستمر [17]، وعلى ارتفاع 10cm من الوعاء، فيحصل تصالب شبكي بين ألبينات الصوديوم وأيونات عامل التصالب وتتشكل الحبيبات (الشكل 4) في درجة حرارة المخبر.

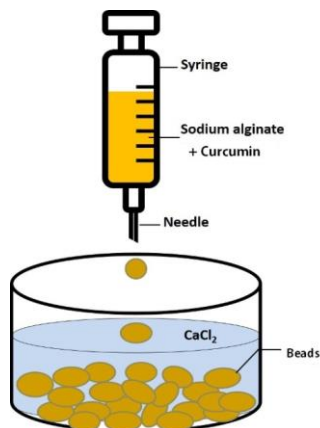
6- تُترك الحبيبات في محلول التصلب الشبكي لمدة مدروسة، ثم تفصل بالترشيح، وتُغسل بالماء المقطّر للتخلص من آثار عامل التصلب.

7- تُترك الحبيبات في جو المخبر لتجفّ في الهواء وبمعزل عن ضوء الشمس، ثم تُعبأ بعد ثبات الوزن وتُحفظ في عبوة خاصة.

دُرس تأثير كلّ عامل من العوامل المذكورة سابقاً على كفاءة الكبسلة Encapsulation Efficiency (EE)، والتي تعبر عن فعالية احتباس الدواء داخل الحبيبات، وتُحسب من العلاقة الآتية [10]:

$$(1) \times 100 = \frac{\text{كتلة الكركمين ضمن الحبيبات}}{\text{كتلة الكركمين الكلية}} \text{ كفاءة الكبسلة } \%$$

ولحساب كفاءة الكبسلة %EE تمّ قياس الامتصاصية لمحلول التصلب بعد فصل الحبيبات منه بالترشيح، باستخدام مطيافية UV-vis عند طول الموجة 420 نانومتر، وفي درجة حرارة المخبر وتم إعادة كل تجربة ثلاث مرات n=3.



الشكل 4: تحضير حبيبات ألبينات الكالسيوم بطريقة التهلم الأيوني

#### 4. التوصيف المورفولوجي والبنوي

##### 1.4 التوصيف المورفولوجي

تمّ التوصيف المورفولوجي بالفحص العياني ومن ثمّ تمّ استخدام المجهر الإلكتروني الماسح Scanning Electron Microscope SEM، حيث تمّ أخذ صور SEM للكرويّة Bead، ومن ثمّ تمّ قطعها بشكل طولي باستخدام أداة حادة (مشرط)، وأخذت صور SEM لداخل الكرويّة.

##### 2.4 التوصيف البنوي

##### 1.2.4 مطيافية الأشعة المرئية وفوق البنفسجية UV -vis

تمّ الاعتماد على هذه المطيافية في تعيين تركيز الكركمين المستخلص، ولدراسة كفاءة الكبسلة، وذلك من خلال تحضير سلسلة عيارية من الكركمين النقي بتراكيز (1-3-5-)

7-10 ppm)، انطلاقاً من محلول أم تركيزه 100ppm تمّ تحضيره بإذابة الكمية المطلوبة من الكركمين النقي في الإيتانول، ثمّ قيست شدّة الامتصاص للسلسلة العيارية وعند طول الموجة  $\lambda_{max}=420nm$  .

#### 2.2.4 مقياس التآلق الضوئي (الفلورة)

تمّ تحضير محاليل من الكركمين النقي بتركيز مختلفة على نطاق واسع، وباستخدام الإيتانول النقي كمذيب ثمّ رُسمت السلسلة العيارية لشدّة إصدار فلورة الكركمين، بعد إثارة الكركمين عند  $\lambda_{ex} = 420nm$  .

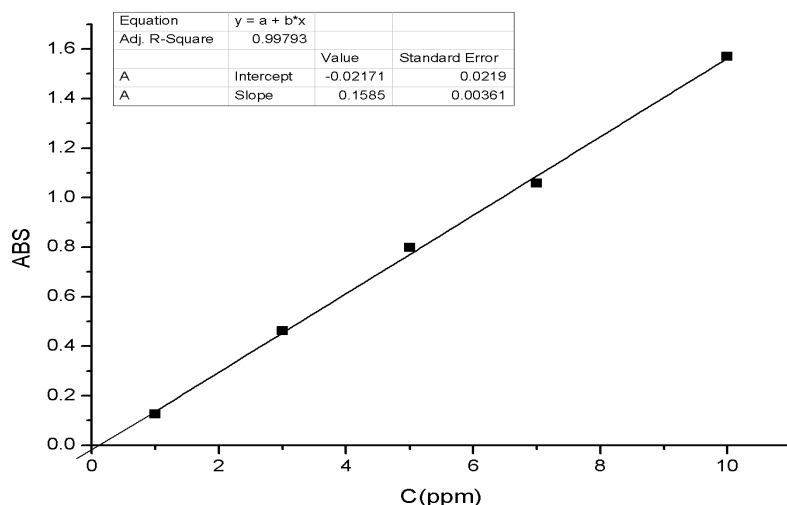
#### 5. النتائج والمناقشة

#### 1.5 التحليل الكمي للكركمين المستخلص

تمّ حساب تركيز الكركمين النقي المستخلص من الكركم من السلسلة العيارية لامتصاص الكركمين باستخدام مطيافية UV-vis (الشكل 5)، ومن ثمّ حُسبت النسبة المئوية للكركمين من العلاقة:

$$\% \text{ الكركمين النقي} = \frac{\text{كتلة الكركمين النقي}}{\text{كتلة الكركم}} \times 100 \quad (2)$$

وكانت النسبة مساوية لـ 1.6%، علماً أنّ نسبة الكركمين في جذور نبات الكركم الطازج 3% فقط [18].



الشكل 5: السلسلة العيارية لامتناس محلول الكركمين النقي باستخدام مطيافية

Uv-vis

## 2.5 الفحص العياني

لقد كانت الحبيبات المحضرة كروية الشكل ضمن محلول التصالب وبعد الجفاف كما هو

موضح في الشكل:



(c)

(b)

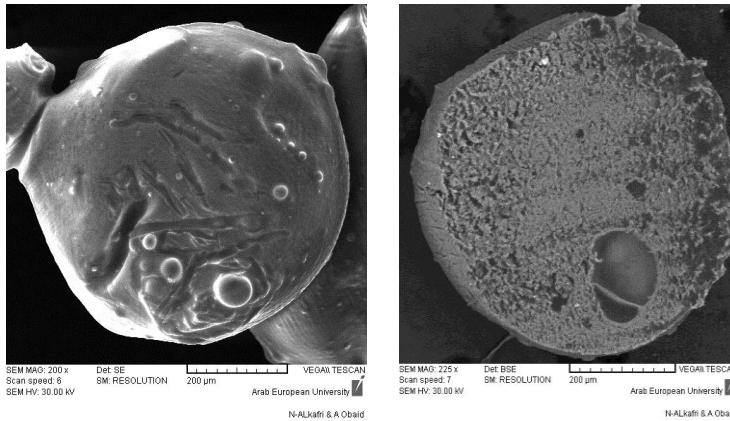
(a)

الشكل 6: حبيبات الألبينات في محلول التصالب (a)، في مرحلة الجفاف (b)، وبعد

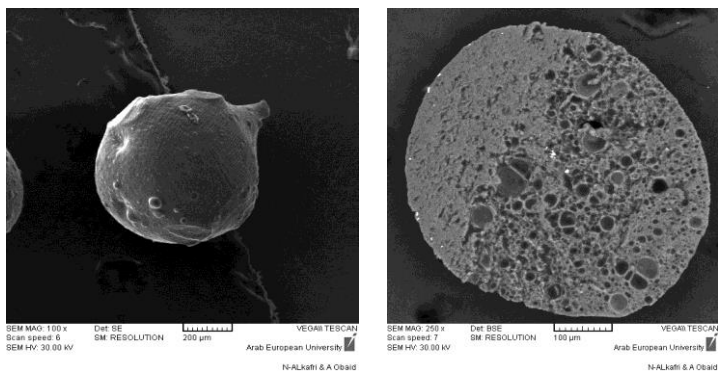
الجفاف (c)

## 3.5 الفحص المجهرى

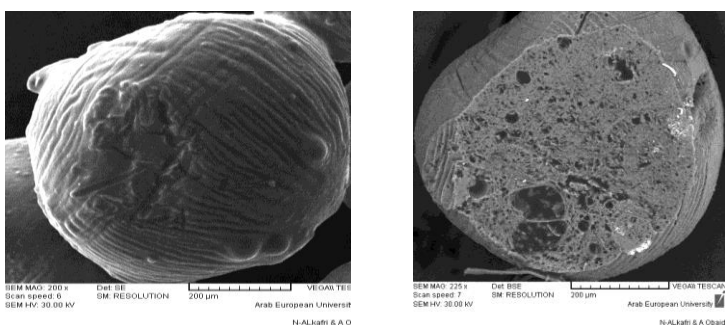
بيّنت صور SEM لصيغ الحبيبات الثلاث (الأشكال 7-8-9) بنية ذات طبقات صلبة وكتيمة، وكانت أبعاد الحبيبات متقاربة تتراوح بين (500-600) ميكرومتر، وأوضحت الصور سطحاً يحوي نتوءات عديدة وشقوقاً في كل منها، تحتجز حبيبات الألجينات الكركمين داخلها، وتتحزّر عبر السطوح، حيث لعب الكيتوزان دور مغلف لإعطاء الشحنة الموجبة لسطح الحبيبات بسبب وجود زمر الأمين [12]، في حين كان كربوكسي ميثل سيللوز بوليميراً بنيوياً للحبيبات المصنّعة [10].



الشكل 7: صور SEM لحبيبات SA/curcumin



الشكل 8: صور SEM لحبيبات SA/CS/curcumin



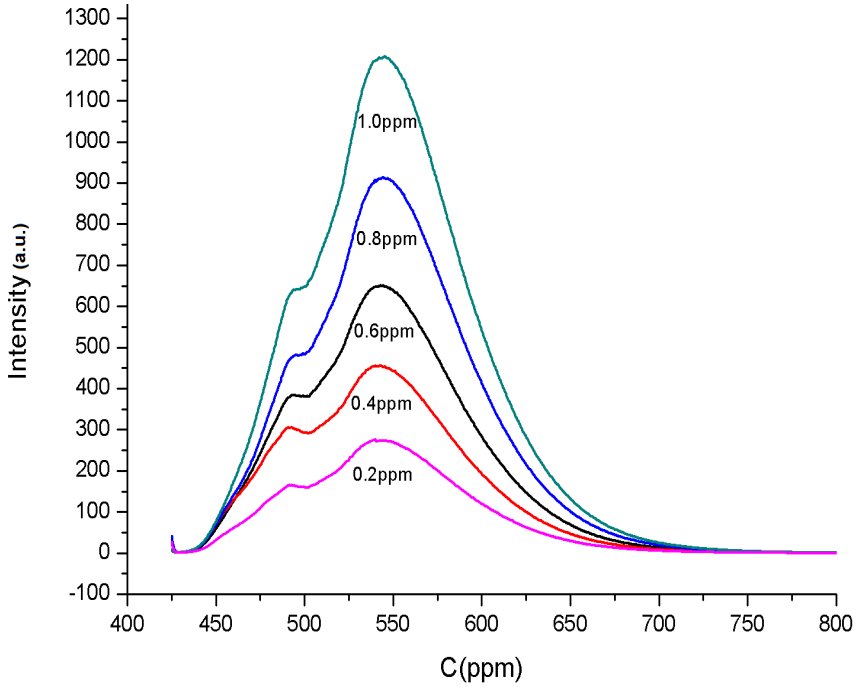
الشكل 9: صور SEM لحبيبات SA/CMC/curcumin

#### 4.5 مقياس التآلق الضوئي (الفلورة) Spectrofluorometer

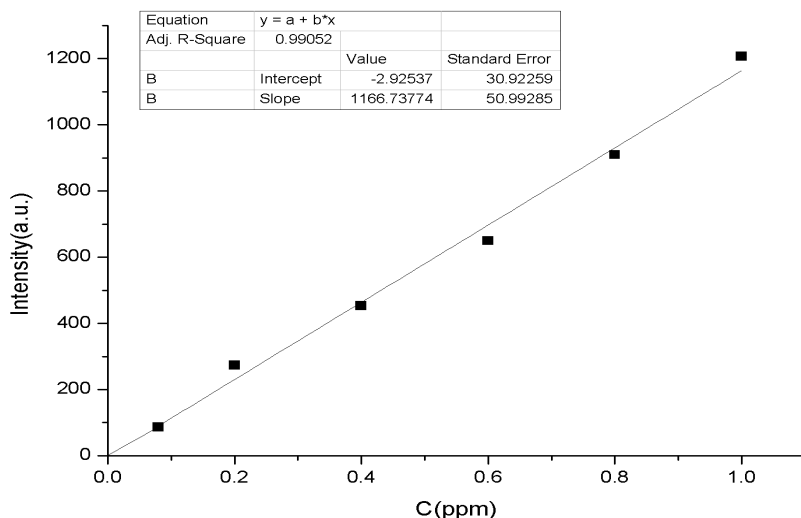
لوحظ حدوث فلورة للكركمين بعد إثارته عند طول الموجة  $\lambda_{ex} = 420\text{nm}$ ، تمّ قيس شدّة إصدار الفلورة لتراكيز مختلفة من محلول الكركمين النقي (الشكل 10)، ورُسم الخط البياني للسلسلة (الشكل 11)، ومن تمّ إعادة حساب النسبة المئوية للكركمين المستخلص من العلاقة (2) وكانت مساوية لـ 1.6%، أي كانت النتيجة متطابقة مع تلك



التي توصلنا إليها باستخدام مطيافية UV-vis، مما يبيّن إمكانية الاعتماد على الفلورة كطريقة بسيطة وسهلة لتحديد تركيز الكركمين.



الشكل 10: منحنيات شدة إصدار فلورة الكركمين من أجل تراكيز مختلفة



الشكل 11: السلسلة العيارية لشدة إصدار فلورة محلول الكركمين النقي

## 5.5 شروط تحضير حبيبات الألجينات

### 1.5.5 تركيز العامل المصالب

لوحظ أنّ أعلى قيمة لكفاءة الكبسلة % EE كانت من أجل تركيز 0.1M من أيونات  $Ca^{2+}$ ، وعند استخدام تركيز أقلّ من 0.1M تفكّكت الحبيبات بعد تجفيفها، وعند استخدام تركيز أعلى من هذه القيمة انخفضت كفاءة الكبسلة (الجدول 2)، ويفسر ذلك بأنّه عند ازدياد تركيز  $Ca^{2+}$  بشكل كبير، ستزداد التصالبات الشبكية عند حدوث الكبسلة، ممّا يقلّل حجم المسامات ضمن حبيبات الألجينات فتتخفّض كمية الكركمين المحتجز [19].

الجدول 2: تأثير تغير تركيز  $Ca^{2+}$  على كفاءة الكبسلة (المتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف

المعياري من أجل  $n=3$ )

تركيز العامل المصالب (M)	EE $\pm$ SD (%)
0.1	84.11 $\pm$ 0.92
0.25	80.25 $\pm$ 1.13
0.5	71.10 $\pm$ 0.63
0.75	50.01 $\pm$ 1.08
1	57.09 $\pm$ 0.87

### 2.5.5 نوع العامل المصالب

أستخدم كلوريد الزنك (0.1M) كعامل تصالب بدلاً من  $Ca^{2+}$  لعدة أسباب، منها فعاليته كمضاد سرطان، وكونه معزز لنظام المناعة وتوافره، ودوبانيتيه في الماء.

لوحظ أنّ أيون الكالسيوم أعطى تصالباً شبكياً أفضل من أيون الزنك (الجدول 3)، وذلك بسبب الربط الأيوني ذي الانتقائية العالية [20]، ومن جهة ثانية إنّ نصف القطر الأيوني للكالسيوم أكبر من نصف القطر الأيوني للزنك.

الجدول 3: تأثير نوع العامل المصالب على كفاءة الكبسلة (المتوسط الحسابي ±

الانحراف المعياري من أجل n=3)

العامل المصالب	EE ± SD (%)
Ca <sup>2+</sup>	84.11 ± 0.92
Zn <sup>+2</sup>	70.14 ± 1.53

### 3.5.5 تركيز ألبينات الصوديوم

لُوحظ ازدياد كفاءة الكبسلة بازدياد تركيز محلول الألبينات (الجدول 4) يعزى ذلك إلى ازدياد متانة بنية الحبيبات بازدياد تركيز محول الألبينات، فيسبب ذلك إعاقة تسرب الدواء من الحبيبات إلى وسط المصالبة أثناء عملية التصالب، الأمر الذي يؤدي إلى تحسّن كفاءة الكبسلة [21]، وتمّ اعتماد التركيز 2% في تحضير الحبيبات لأنه أدى إلى شكل كروي أكثر انتظاماً من التركيز 3% الذي أعطى شكل دمة للحبيبات المحضرة؛ بسبب تغيّر التوتر السطحي عند زيادة لزوجة الألبينات [21].

الجدول 4: تأثير تركيز SA على كفاءة الكبسلة (المتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف

المعياري من أجل  $n=3$ )

تركيز ألجينات الصوديوم %	EE $\pm$ SD (%)
1	61.40 $\pm$ 1.33
2	84.11 $\pm$ 0.92
3	86.79 $\pm$ 0.51

4.5.5 زمن عملية المصالبة

لوحظ أنّ كلما زاد زمن عملية التصالب الشبكي انخفضت كفاءة الكبسلة (الجدول 5)، يمكن أن يعزى ذلك إلى خروج الكركمين من الحاضنة البوليميرية لاحقاً بسبب الانتشار [22].

الجدول 5: تأثير زمن التصالب على كفاءة الكبسلة (المتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف

المعياري من أجل  $n=3$ )

زمن التصالب (min)	EE $\pm$ SD (%)
30	84.11 $\pm$ 0.92
60	78.34 $\pm$ 0.96

### 5.5.5 وجود بوليمير آخر مع ألبينات الصوديوم

حضّر ثلاث صيغ من الحبيبات: الصيغة الأولى تحوي SA فقط، الثانية تحوي الألبينات مع (0.25% CS)، أما الصيغة الثالثة تحوي الألبينات مع (2% CMC).

نلاحظ أن EE% انخفضت عند وجود بوليمير ثانٍ مع بوليمير ألبينات الصوديوم (الجدول 6) سواءً كان بوليميراً بينيوياً في تصيغ الحبيبات مثل CMC أو مغلفاً يعطي الشحنة الإيجابية لسطح الحبيبات مثل CS، حيث أنّ التأثيرات الحاصلة بين البوليميرين ستجعل المسامات في الحبيبات أصغر، ومن ثمّ ستقلّ كمية الدواء المحتجزة ضمنها، ولكنّه سيؤدّي إلى إطالة زمن تحرّر الدواء من الحبيبات [10].

الجدول 6: تأثير صيغة المزيج البوليميري على كفاءة الكبسلة (المتوسط الحسابي ±

الانحراف المعياري من أجل n=3)

صيغة الحبيبات	EE ± SD (%)
SA فقط	84.11 ± 0.92
SA + CS	79.50 ± 1.08
SA + CMC	74.65 ± 2.01

### 6.5.5 نوع العامل الفعال على السطح

لوحظ أن Span80 أعطى نتيجة أفضل لكفاءة الكبسلة من Tween80 (الجدول7)، وشكلاً كروياً أكثر انتظاماً [23]، ويمكن أن يعزى ذلك إلى أن قيمة التوازن المحب الكاره للماء HLB التي يمتلكها Span80 (HLB=4.3) أصغر من تلك التي يمتلكها Tween80 (HLB=15)، أي سيخفّض لزوجة البوليمير بشكل يسمح بحدوث ارتباطات أقوى بين السلاسل البوليميرية للأجينات، فتنتج حبيبات بحجم أقل، وتزداد كفاءة الكبسلة عند استخدام Span80 [10].

الجدول 7: تأثير نوع العامل الاستحلابي على كفاءة الكبسلة (المتوسط الحسابي ±

الانحراف المعياري من أجل n=3)

العامل الفعال على السطح	EE ± SD (%)
Span 80	84.11 ± 0.92
Tween 80	71.90 ± 1.82

### 7.5.5 الأداة المستخدمة في التنقيط

نلاحظ أن استخدام المحقن المزود بإبرة أعطى الحبيبات ذات كفاءة الكبسلة الأعلى (الجدول8)؛ حيث إن حجم فوهة أداة التنقيط يؤثر على التوتر السطحي، حيث ينقص

التوتر السطحي بنقصان قطر الفوهة، مما يتيح تشابكاً أفضل بين السلاسل، ومن ثم احتباساً أكبر للدواء [24].

الجدول 8: تأثير القطر الخارجي لفوهة أداة التنقيط على كفاءة الكبسلة (المتوسط

الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري)

أداة التنقيط	EE $\pm$ SD (%)
محقن مزود بإبرة	84.11 $\pm$ 0.92
ممص بلاستيكي	71.25 $\pm$ 2.04
سحاحة	80.01 $\pm$ 1.49

#### 8.5.5 ارتفاع الأداة المستخدمة في التنقيط

لم يؤثر ارتفاع أداة التنقيط على كفاءة الكبسلة، ولكن شكل الحبيبات كان أكثر كروية وانتظاماً، وأقل تشوهاً في شكل الحبيبات بعد الجفاف من أجل ارتفاع 10cm [24].

#### 6. الاستنتاجات والتوصيات

قمنا في هذا البحث باستخدام بوليميرات طبيعية المنشأ وهي ألبينات الصوديوم، بالإضافة إلى ركائز سكرية أخرى مثل الكيتوزان وكربوكسي مثيل السيللوز لكبسلة الكركمين، وهي مادة فعالة صيدلانياً، ولها تطبيقات مهمة كمضاد أكسدة ومضاد



سرطان، لذا تمّ تحضير صيغ مختلفة من حبيبات الألبينات المتضمّنة على الكركمين المستخلص من الكركم التجاري، واستخدمت الحبيبات المحضّرة كحامل دوائي للكركمين، وتمّ ضبط بعض شروط تحضير الحبيبات للحصول على كفاءة كبسلة عالية (84-86%) EE=، كما تمّ توصيف الحبيبات المحضّرة مورفولوجياً وبنويماً باستخدام المجهر الإلكتروني الماسح، ومطيافية الضوء المرئي وفوق البنفسجي UV-Vis ومطيافية التألّق الضوئي (الفلورة).

تبيّن أنه يمكن استخدام حبيبات الألبينات المحمّلة بالكركمين كنظام إيّناء دوائي للتغلّب على مشاكل الكركمين مثل ضعف الذوبانية، وانخفاض التوافر الحيوي، وقلة الثبات، وتأثره بالعوامل الخارجية مثل الضوء والأكسجين.

نوصي بإجراء دراسة تحرّر الكركمين من الحبيبات في الزجاج *In vitro* ومن ثمّ في العضوية الحية *In vivo* لتقييم الفعالية العلاجية لهذا الشكل الصيدلاني.

## 7. المراجع

1. S Prasad, SC Gupta, AK Tyagi, BB Aggarwal, 2014, Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back, **Biotechnology advances**, 32. 1053–1064.
2. H Turasan, S Sahin, G Sumnu, 2015, Encapsulation of rosemary essential oil, **science and technology**, 64(1). 112–119.
3. Y Zhang, Y Bai, H Chen, Y Huang, P Yuan, 2017, Preparation of a colon-specific sustained-release capsule with curcumin-loaded SMEDDS alginate beads, **RSC advances**, 7(36). 22280–22285.
4. EA Alkhader, 2018, Curcumin containing chitosan-pectinate nanoparticulate drug delivery system for colon cancer treatment, **Thesis**, 19–20.
5. KI Priyadarsini, 2014, The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent, **Molecules**, 19. 20091–20112.
6. CM Zamarioli, RM Martins, EC Carvalho, 2015, Nanoparticles containing curcuminoids (Curcuma longa): development of topical delivery formulation, **Revista Brasileira**, 25. 53–60.

7. Z Zhang, R Zhang, L Zou, L Chen, Y Ahmed, 2016, Encapsulation of curcumin in polysaccharide-based hydrogel beads: Impact of bead type on lipid digestion and curcumin bioaccessibility, **Food Hydrocolloids**, 58. 160–170.
8. AS Kulkarni, SS Bhujbal, 2019, Design and development of microparticulate delivery system for Curcumin, **Pharmacognosy Research**, 11(3). 321–328.
9. Q Huang, H Yu, Q Ru, 2010, Bioavailability and delivery of nutraceuticals using nanotechnology, **Journal of food science**, 75. 50–55.
10. CH Lee, LP Nalluri, SR Popuri, 2019, Optimization studies for encapsulation and controlled release of curcumin drug using  $Zn^{+2}$  cross-linked alginate and carboxy methylcellulose blend, **Journal of Polymer Research**, 26. 13.
11. AS Loquercio, 2014, Preparation and Characterization of Chitosan-Alginate Nanoparticles for Trans-Cinnamaldehyde Entrapment, **Thesis**, 31–32.

12. JO Akolade, HOB Oloyede, PC Onyenekwe, 2017, Encapsulation in chitosan-based polyelectrolyte complexes enhances antidiabetic activity of curcumin, **Journal of functional foods**, 35. 584–594.
13. T Perko, M Ravber, Ž Knez, M Škerget, 2015, Isolation, characterization and formulation of curcuminoids and in vitro release study of the encapsulated particles, **The Journal of Supercritical Fluids**, 103. 48–54.
14. R Li, C Xiang, M Ye, HF Li, X Zhang, DA Guo, 2011, Qualitative and quantitative analysis of curcuminoids in herbal medicines derived from Curcuma species, **Food Chemistry**, 126. 1890–1895.
15. S Song, Z Wang, Y Qian, L Zhang, 2012, The release rate of curcumin from calcium alginate beads regulated by food emulsifiers, **Journal of agricultural and Food Chemistry**, 60. 4388–4395.
16. R Stoica, SF Pop, RM Ion, 2013, Evaluation of natural polyphenols entrapped in calcium alginate beads prepared by the ionotropic gelation method, **journal of optoelectronics and advanced materials**, 15. 893–895.

17. B Lupo, A Maestro, JM Gutiérrez, C González, 2015, Characterization of alginate beads with encapsulated cocoa extract to prepare functional food: Comparison of two gelation mechanisms, **Food Hydrocolloids**, 49. 25–34.
18. S Prasad, SC Gupta, AK Tyagi, BB Aggarwal, 2014, Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back, **Biotechnology advances**, 32. 1053–1064.
19. SA Riyajan, J Nuim, 2013, Interaction of green polymer blend of modified sodium alginate and carboxymethyl cellulose encapsulation of turmeric extract, **International Journal of Polymer Science** , 3. 1–10.
20. JP Quintal Martínez, JC Ruiz Ruiz, 2018, Release Kinetic Studies of Stevia rebaudiana Extract Capsules from Sodium Alginate and Inulin by Ionotropic Gelation, **Advances in Materials Science and Engineering**, 2108. 1–8.
21. IT Leirvåg, 2017, Strategies for stabilising calcium alginate gel beads: Studies of chitosan oligomers, alginate molecular weight and concentration, **Thesis**, 35–38.

22. F Lotfipour, S Mirzaeei, M Maghsoodi, 2012, Evaluation of the effect of  $\text{CaCl}_2$  and alginate concentrations and hardening time on the characteristics of *Lactobacillus acidophilus* loaded alginate beads using response surface analysis, **Advanced pharmaceutical Bulletin**, 2(1). 71–78.
23. L Deng, X Kang, Y Liu, F Feng, 2017, H Zhang, Effects of surfactants on the formation of gelatin nanofibres for controlled release of curcumin, **Food chemistry**, 231. 70–77.
24. F Davarci, D Turan, B Ozcelik, D Poncelet, 2017, The influence of solution viscosities and surface tension on calcium–alginate microbead formation using dripping technique, **Food Hydrocolloids**, 62. 119–127.