

ไมโครเอนแคปซูลแห้งของฟ้าทะลายโจร *Andrographis paniculata*

โดยใช้พอลิเมอร์ชีวภาพชนิดละลายน้ำ



นางสาวพิมพ์ใจ อมรศิริรัตนกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาปิโตรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์

หลักสูตรปิโตรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2543

ISBN 974-347-130-8

ลิขสิทธิ์ของ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- 3 S.A. 2546

I 20111125

**MICROENCAPSULATION OF *Andrographis paniculata*
WITH WATER-SOLUBLE BIOPOLYMERS**

Miss Pimjai Amornsiriratanakul

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Petrochemistry and Polymer Science

Program of Petrochemistry and Polymer Science

Faculty of Science

Chulalongkorn University

Academic Year 2000

ISBN 974-347-130-8

Thesis Title MICROENCAPSULATION OF *Andrographis paniculata*
 WITH WATER-SOLUBLE BIOPOLYMERS

By Miss Pimjai Amornsiriratanakul


Field of Study Petrochemistry and Polymer Science


Thesis Advisor Associate Professor Amorn Petsom, Ph.D.

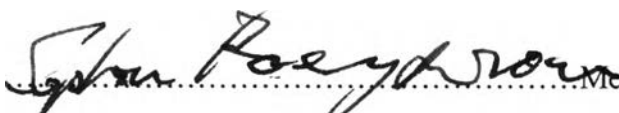
Accepted by the Faculty of Science, Chulalongkorn University in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

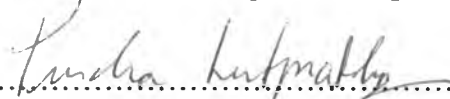

.....Dean of Faculty of Science
(Associate Professor Wanchai Phothiphichitr, Ph.D.)


Thesis Committee


.....Chairman
(Associate Professor Supawan Tantayanon, Ph.D.)


.....Thesis Advisor
(Associate Professor Amorn Petsom, Ph.D.)


.....Member
(Associate Professor Sophon Roengsumran, Ph.D.)


.....Member
(Assistant Professor Preecha Lertpratchya, Ph.D.)


.....Member
(Associate Professor Wimornrat Trakarnpruk, Ph.D.)

พิมพ์ใจ อมรศิริรัตนกุล : ไมโครเอนแคปซูลชันของฟ้าทะลายโจร

Andrographis paniculata โดยใช้พอลิเมอร์ชีวภาพชนิดละลายน้ำ :

(MICROENCAPSULATION OF *Andrographis paniculata* WITH
WATER-SOLUBLE BIOPOLYMERS)

อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.อมร เพชรสม ;

104 หน้า. ISBN 974-347-130-8

ฟ้าทะลายโจรเป็นยาสมุนไพรไทยที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย และสามารถรักษาโรคท้องเสีย
ในลูกสุกรได้ แต่มีรสขมมากทำให้ลูกสุกรไม่ยอมบริโภคน้ำ จึงนำเทคนิคไมโครเอนแคปซูลชันมาแก้
ปัญหาดังกล่าว ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงศึกษาการทำไมโครเอนแคปซูลชันของฟ้าทะลายโจรโดยเทคนิค
โคอาเซอเวชันเชิงซ้อน ศึกษาผลกระทบของชนิดพอลิเมอร์ประจุลบ อัตราส่วนระหว่างเจลาตินต่อ
พอลิเมอร์ประจุลบ อัตราส่วนระหว่างสารแกนต่อสารเคลือบ เวลาที่ใช้ในการแข็งตัว ปริมาณของ
สารช่วยแข็งตัวต่อการเตรียม และคุณสมบัติของฟ้าทะลายโจรไมโครแคปซูล ผลการศึกษาพบว่า
ฟ้าทะลายโจรไมโครแคปซูล เตรียมได้จากการใช้อะคาเซียเป็นชนิดพอลิเมอร์ประจุลบ สภาวะที่
เหมาะสมในการเตรียมไมโครแคปซูลที่มีลักษณะเป็นผงสีเทา ให้ปริมาณไมโครแคปซูลที่เตรียมได้
และมีปริมาณสารสำคัญสูงคือ เมื่อใช้อัตราส่วนระหว่างเจลาตินต่ออะคาเซียที่ 50:50 อัตราส่วน
ระหว่างสารแกนต่อสารเคลือบเป็น 1:2 เวลาที่ใช้ในการแข็งตัว 120 นาที และสารช่วยในการแข็งตัว
เป็นสารละลายฟอร์แมลดีไฮด์ในปริมาณ 5 มิลลิลิตร ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จากทุกตำรับมีขนาด
เฉลี่ย 50 ไมโครเมตร เป็นผลเนื่องมาจากใช้อัตราเร็วในการคนจำนวนรอบต่อนาทีเท่ากันทุกการ
ทดลอง การเพิ่มอัตราส่วนระหว่างสารแกนต่อสารเคลือบทำให้ไมโครแคปซูลมีอัตราการปลด
ปล่อยสารแกนสูงขึ้น เนื่องจากการเพิ่มอัตราส่วนระหว่างสารแกนต่อสารเคลือบทำให้ไมโคร-
แคปซูลมีผนังบางลง การศึกษาการคงตัวของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้แสดงให้เห็นว่าแอนโตร-
กราไฟไลด์ในไมโครแคปซูลที่เก็บในสภาวะที่โดนแสง จะสลายตัวเร็วกว่าเก็บในสภาวะที่พ้นจาก
แสง

หลักสูตร.....ปีโตเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์.....ลายมือชื่อนิติ.....
สาขาวิชา.....ปีโตเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา..... 2543.....

4172378323 : MAJOR PETROCHEMISTRY AND POLYMER SCIENCE

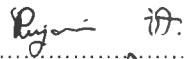
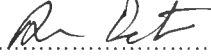
KEY WORD : *Andrographis paniculata* Nees. / MICROENCAPSULATION /
COACERVATION / NEGATIVE CHARGE POLYMER

PIMJAI AMORNSIRIRATANAKUL : MICROENCAPSULATION OF
Andrographis paniculata WITH WATER-SOLUBLE BIOPOLYMERS.

THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. AMORN PETSOM, Ph.D.

104p. ISBN 974-347-130-8

Andrographis paniculata Nees. is widely used as traditional Thai medicine for the treatment of diarrhea in baby pigs. Due to the high bitterness taste, the baby pigs were not able to consume it. Microencapsulation is one of the methods that can help solving this problem. The aim of this research work is to study the microencapsulation of *Andrographis paniculata* Nees. by a complex coacervation technique. The effects of negative charge polymer, gelatin to negative charge polymer ratio, core to wall ratio, hardening time and amount of hardening agent on the properties of the microcapsules were investigated. The results showed that microcapsules could be prepared when acacia was used as negative charge polymer. The optimum condition, which provided grey and powder-like microcapsules and a high percentage of yield and drug entrapped were 50:50 gelatin to acacia ratio, 1:2 core to wall ratio, 120 minutes of hardening time and 5 ml of formaldehyde solution as a hardening agent. The mean size of microcapsules from all formulations was 50 micrometers. The higher the core to wall ratio, the greater the drug release rate. This was because the higher core to wall ratio yielded a thinner film coating of polymer. The stability study indicated that andrographolide in the microcapsule without light protection degraded faster than those protected from light.

Program.....Petrochemistry and Polymer science.....Student's signature.....
Field of study.....Petrochemistry and Polymer science.....Advisor's signature.....
Academic year.....2000.....

ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Amorn Petsom, Ph.D., for his supervision, guidance, encouragement and beneficial suggestions throughout the course of this research. I am grateful to Associate Professor Sophon Roengsumran, Ph.D., for his guidance and valuable advice during this research work. I also wish to express deep appreciation to all members of the thesis committee for their valuable suggestions and comments. Their patience and kindness are also deeply appreciated.

Special thanks are also extended to the Program of Petrochemistry and Polymer Science and the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this study. I am thankful to my friends and all staff members of the Program of Petrochemistry and Polymer science for their assistance and great encouragement. Above all, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my family for giving me the education opportunity, care, help, understanding and encouragement.

Finally, I would like to express my thanks to all of those names that have not been mentioned and those who in one way or another have helped to make this thesis a reality.

CONTENTS

	PAGE
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENT.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	xii
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xiv
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II THEORY AND LITERATURE REVIEWS.....	4
2.1 History of microencapsulation technique.....	4
2.2 Reasons for microencapsulation.....	6
2.3 Core and coating materials.....	8
2.4 Microencapsulation procedures.....	10
2.5 Release characteristics.....	24
III MATERIALS AND METHODS.....	28
3.1 Preparation of andrographolide microcapsules.....	29
3.2 Evaluation of andrographolide microcapsules.....	32
3.3 Stability of andrographolide microcapsules.....	35
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	37
4.1 Physical properties of andrographolide microcapsules.....	37
4.2 Preparation of standard curve of andrographolide.....	43
4.3 Yield of andrographolide microcapsules.....	44
4.4 Evaluation of factors and conditions for preparation of andrographolide microcapsules.....	45

	PAGE
4.5 Release characteristics.....	49
4.6 Stability of andrographolide microcapsules.....	50
V CONCLUSIONS.....	56
REFERENCES.....	58
APPENDICES.....	62
APPENDIX I.....	63
APPENDIX II.....	79
VITA.....	104

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
2-1 Representatives of coating materials and their application to microencapsulation processes.....	9
2-2 Summary of major microencapsulation processes.....	11
2-3 Principal monomer combinations investigated for the microencapsulation of pharmaceuticals by interfacial polymerization....	14
2-4 Microcapsule size ranges produced by various production procedures...	17
2-5 Characteristics of simple and complex coacervations.....	22
3-1 Formulation of andrographolide microcapsules.....	31
4-1 Summary of physical properties of andrographolide microcapsules.....	38
4-2 Particle size of andrographolide microcapsules.....	42
4-3 Standard calibration of andrographolide.....	43
4-4 Yield of andrographolide microcapsules.....	45
4-5 Effect of gelatin to acacia ratio on the properties of andrographolide microcapsules.....	46
4-6 Effect of core to wall ratio on the properties of andrographolide microcapsules.....	47
4-7 Effect of hardening time on the properties of andrographolide microcapsules.....	48
4-8 Effect of amount of hardening agent on the properties of andrographolide microcapsules.....	49
4-9 Comparison of physical characteristics between freshly prepared andrographolide microcapsules and those after 3 months storage.....	53
A-1 Particle size of microcapsules which were prepared by formulation no.1 (run1).....	80
A-2 Particle size of microcapsules which were prepared by formulation no.1 (run2).....	81

TABLE	PAGE
A-3 Particle size of microcapsules which were prepared by formulation no.9 (run1).....	82
A-4 Particle size of microcapsules which were prepared by formulation no.9 (run2).....	83
A-5 Particle size of microcapsules which were prepared by formulation no.12 (run1).....	84
A-6 Particle size of microcapsules which were prepared by formulation no.12 (run2).....	85
A-7 Particle size of microcapsules which were prepared by formulation no.13 (run1).....	86
A-8 Particle size of microcapsules which were prepared by formulation no.13 (run1).....	87
A-9 Standard calibration of andrographolide.....	88
A-10 Yield of andrographolide microcapsules.....	89
A-11 Drug content and drug entrapment of andrographolide microcapsules.....	90
A-12 The summary of the release rate constants (K) of Higuchi equation plots and the correlation coefficients (r) at a selected time range (min) of the andrographolide microcapsules.....	91
A-13 Percent drug released from microcapsules prepared by formulation no.1.....	92
A-14 Percent drug released from microcapsules prepared by formulation no.9.....	93
A-15 Percent drug released from microcapsules prepared by formulation no.12.....	94
A-16 Percent drug released from microcapsules prepared by formulation no.13.....	95
A-17 Percent drug remaining of formulation no.1 microcapsules in protected from light (amber-glass) condition.....	96

TABLE	PAGE
A-18 Percent drug remaining of formulation no.9 microcapsules in protected from light (amber-glass) condition.....	97
A-19 Percent drug remaining of formulation no.12 microcapsules in protected from light (amber-glass) condition.....	98
A-20 Percent drug remaining of formulation no.13 microcapsules in protected from light (amber-glass) condition.....	99
A-21 Percent drug remaining of formulation no.1 microcapsules in nonprotected from light (clear-glass) condition.....	100
A-22 Percent drug remaining of formulation no.9 microcapsules in nonprotected from light (clear-glass) condition.....	101
A-23 Percent drug remaining of formulation no.12 microcapsules in nonprotected from light (clear-glass) condition.....	102
A-24 Percent drug remaining of formulation no.13 microcapsules in nonprotected from light (clear-glass) condition.....	103

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1-1 <i>A.paniculata</i> Nees.....	2
2-1 Some typical structures of microcapsules.....	5
2-2 Pressure-activated release of encapsulated dye precursor to give a color reaction on paper coated with an acidic clay.....	5
2-3 Schematic representation of microencapsulation of a droplet by interfacial polymerization.....	13
2-4 Schematic drawing of Wurster Air Suspension Apparatus.....	15
2-5 Schematic representation of an operating coating pan.....	16
2-6 Schematic diagram of a cocurrent spray dryer.....	16
2-7 General process description of coacervation technique.....	18
2-8 A magnified photograph of microencapsulated liquid.....	20
2-9 A magnified photograph of microencapsulated solid.....	20
2-10 Release of water-soluble drug from ethylcellulose walled microcapsules by diffusion.....	25
2-11 Drug released from homogeneous matrices(a) and granular matrices(b).	27
3-1 Schematic of complex coacervation technique for the microencapsulation of andrographolide microcapsules.....	31
4-1 Photograph of grey powder-like microcapsules which were prepared by acacia.....	39
4-2 Scanning electron micrograph of andrographolide (Magnification 200x and scale bar 100 μm).....	39
4-3 Scanning electron micrograph of formulation no. 1 microcapsules (Magnification 400x and scale bar 50 μm).....	40
4-4 Scanning electron micrograph of formulation no. 9 microcapsules (Magnification 500x and scale bar 50 μm).....	40

FIGURE	PAGE
4-5 Scanning electron micrograph of formulation no. 12 microcapsules (Magnification 350x and scale bar 50 μm).....	41
4-6 Scanning electron micrograph of formulation no. 13 microcapsules (Magnification 500x and scale bar 50 μm).....	41
4-7 Standard curve of andrographolide assayed by UV/Visible spectrophotometer ($r^2 = 0.9998$).....	44
4-8 Release profiles (a) and Higuchi release plots (b) of the andrographolide microcapsules with 1:1 and 1:2 core to wall ratios (formulation no. 1 and 9, respectively).....	51
4-9 Release profiles (a) and Higuchi release plots (b) of the andrographolide microcapsules with 120 and 180 min of hardening time and 10 and 5 ml of hardening agent (formulation no. 13 and 12, respectively).....	52
4-10 The percentage of andrographolide remaining in protected from light (amber-glass) condition.....	54
4-11 The percentage of andrographolide remaining in nonprotected from light (clear-glass) condition.....	54
4-12 Comparison to the percentage of andrographolide remaining in protected from light (amber-glass) condition and nonprotected from light (clear-glass) condition after 3 months.....	55

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	=	degree Celsius
e.g.	=	for example
eq.	=	equation
et al.	=	and others
etc.	=	and so on
HCl	=	hydrochloric acid
i.e.	=	that is
IPA	=	isopropyl alcohol
K	=	release rate constant ($\% \text{ min}^{-1/2}$)
MeOH	=	methanol
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	milliliter
no.	=	number
r	=	coefficient of correlation
r ²	=	coefficient of determination
rpm	=	revolutions per minute
SD	=	standard deviation
SEM	=	scanning electron microscope
sol ⁿ	=	solution
μg	=	microgram
μm	=	micrometer
UV	=	ultraviolet
wt	=	weight
λ _{max}	=	wavelength of maximum absorption
%	=	percent
%w/v	=	percent weight by volume
%w/w	=	percent weight by weight