FORMULATION OF MICROENCAPSULATED PARACETAMOL BEADS IN DRIED JELLY FORM FOR PAEDIATRIC

BY

SAMAH HAMED ABDULRAHMAN ALMURISI

A thesis submitted in fulfillment of the requirement for the degree of Doctor of Philosophy in Pharmaceutical Sciences (Pharmaceutical Technology)

Kulliyyah of Pharmacy
International Islamic University Malaysia

MAY 2020

ABSTRACT

Taste masking is required for bitter drugs to enhance patient compliance, especially among the paediatric population. Paracetamol is a drug that exhibits bitter taste because of its chemical structure. This study aims to improve the palatability of paracetamol through using microencapsulation technique to mask the bitter taste of paracetamol and jelly dosage form to make it easy for swallowing. Paracetamol was encapsulated in alginate beads using electrospray technique to create spherically shaped beads with a diameter size of less than 1.5 mm. The alginate beads were coated with 0.3% w/v low molecular weight chitosan to provide an extra barrier for taste masking properties. The optimised paracetamol beads were 1.39 ± 0.08 mm in size and spherical with an encapsulation efficiency of 99 ± 1.087%. *In vitro* studies show that the beads effectively masked the bitter taste of paracetamol. For the jelly dosage form, five different gelling agents including gelatin, three types of carrageenan namely kappa (κ)-, iota (ι)-, lambda (λ), and low acyl gellan gum were selected for the study. The jelly dosage form acts as a vehicle and eases the swallowing process. Iota-carrageenan had the best results in terms of texture, rheology and absence of syneresis. Based on this result, ι-carrageenan was modified to a dry form for reconstitution before use. The instant jelly form is more practical in terms of shipping, storage, stability and low amount of excipient used. The dry chitosan coated paracetamol alginate beads, and instant jelly was mixed to form a single dose (in sachet). Compatibility study was performed on the dosage form using differential scanning calorimetry (DSC) supported by attenuated total reflection-fourier transform infrared spectral studies (ATR-FTIR). The DSC and FTIR results showed compatibility between paracetamol and the instant jelly excipient. The optimised paracetamol jelly was easily reconstituted in 20 mL of water within 2 minutes. The beads were distributed in the jelly with no sedimentation. The time needed to release 80% of paracetamol ranged between 54-62 minutes, depending on the pH of the medium, and ingestion time was within 30 minutes after reconstitution to effectively mask the bitter taste. For the stability study, the dosages were packaged in semipermeable and impermeable sachets and stored both in real-time and accelerated stability chamber. The stability of paracetamol in the impermeable sachets, including appearance and drug content, met compendia specifications. Meanwhile, the semipermeable sachets stored in accelerated stability chamber underwent significant changes in formulation properties. The dry chitosan coated paracetamol alginate beads in jelly dosage had similar palatability and texture to commercial Panadol children's suspension and overcome the bitter aftertaste of paracetamol. Additionally, the jelly dosage form recorded low taste feeling score compared to commercial paracetamol suspension. In conclusion, the combined microencapsulation technique and jelly vehicle dosage form can replace the use of sweetening and flavouring agents in paracetamol dosage forms for the paediatric population and is comparable to commercial children’s paracetamol suspension.

خلاصة البحث

إخفاء المذاق المرير للأدوية هو شرط أساسي لتحسين إمتثال المريض للدواء وخاصة الأطفال. الباراسيتامول هو أحد الأدوية التي لديها مذاق مرير بسبب تركيبته الكيميائية. الهدف من هذه الدراسة هو إخفاء الطعم المر للباراسيتامول واستكشاف قدرة الكبسلة الدقيقة والجيلي على استساغة الدواء. يتم تغليف الباراسيتامول بالألجينات عن طريق إستخدام تقنيه الطلاء الكهربائي للحصول على حبيبات ألجينات مقاسها لايتعدى ١,٥ مم و كروية الشكل. بالإضافه إلى ذلك فإن طلاء حبيبات الألجينات بالشيتوزان يوفر حاجزا إضافيًا لتعزيز إخفاء المذاق المرير للباراسيتامول. بناء على ذلك تم اختيار حبيبات الباراسيتامول المغلفه بالألجينات والمطليه ب ٠,٣ % من الشيتوزان المنخفض الوزن الجزيئي وكان حجمها ١,٣٩ ± ٠.٠٨ مم وكرويه الشكل وكانت كفاءه التغليف ٩٩% ± ١,٠٨٧, كما أنها كانت فعالة في إخفاء مذاق الباراسيتامول المر بناءا على الدراسه المخبريه.علاوه على ذلك فإن هلام الجيلي يستخدم ايضا كوسيلة للمساعدة في البلع. تمت دراسة خمسة عوامل تبلور مختلفة: الجيلاتين و الكاراجينان بأنواعل الثلاثه إيوتا و كابا و لامبدا بالإضافة إلى صمغ الجيلان منخفض الأسيل, كان الأيوتا كاراجينان الأفضل من حيث الملمس وعلم الريولوجيا وغياب التآزر. بناءً على هذه النتيجة فإنه يعدّل ليكون بشكل جاف يذوب بالماء قبل الاستخدام حيث أن الجيلي الجاف يعتبر عمليا أكثر من حيث الشحن والتخزين و يحتاج سواغات أقل. بعد ذلك يتم خلط كل من حبيبات ألجينات الباراسيتامول الجافة المطلية بالشيتوزان والجيلي الجاف معًا لتكون جرعة واحدة (كيس) وتم إجراء عدة دراسات عليها بداية بدراسة التوافق بين الباراسيتامول والسواغات المستخدمه وكانت النتيجه هي التوافق بين الباراسيتامول والسواغات.من ناحية أخرى يجب التنويه بأنه يجب تناول الجيلي خلال ٣٠ دقيقة بعد التحضير لتجنب الشعور بالطعم المر. بعد ذلك تم أخذ عينات في أكياس شبه منفذة وغير منفذة وخزنها في درجه حراره الغرفه وفي إستقرار لدراسه ثبات المنتج وقد تبين من النتائج أن جميع العينات حافظت على خصائصها ولم تتغير باستثناء العينات التي حفظت في أكياس شبه منفذة و خزنت في غرفة الثبات المتسارع حيث أنها تغيرت تغيرا ملحوظا واخيرا تم إختبار إستساغة حبيبات ألجينات الباراسيتامول الجافة المطلية بالشيتوزان في الجيلي عن طريق تجربتها على الكائن الحي و تمت مقارنتها مع تعليق الباراسيتامول الأطفال التجاري (البنادول) و كانت النتيجة أن حبيبات ألجينات الباراسيتامول الجافة المطلية بالشيتوزان في الجيلي بدون إضافه محليات ونكهات تعمل على إخفاق مذاق الباراسيتامول المر و يوفر ملمسا يشابه تعليق البندول ويتفوق على تعليق البندول التجاري من ناحيه أنه لا يعطي مذاق مرعالق في الفم بعد تناوله وكذلك سجل أقل درجة شعور تذوق للباراسيتامول. كل هذا يدل على أن تقنية الكبسلة الدقيقة إلى جانب استخدام الجيلي يمكن أن تعوض استخدام عوامل التحلية والنكهة وتتغلب ايضا على المذاق المر العالق في الفم بعد تذوق الباراسيتامول و الذي لوحظ في تعليق الباراسيتامول التجاري (البنادول).

APPROVAL PAGE

The thesis of Samah Hamed Abdulrahman Almurisi has been approved by the following:

_____
Abd Al Monem Doolaanea
Supervisor

_____
Md.Zaidul Islam Sarker
Chairman of Supervisory Committee

_____
Bappaditya Chatterjee
Member

_____
Mohd Rushdi Abu Bakar
Internal Examiner

_____
Yusrida Darwis
External Examiner

_____
Haliza Katas
External Examiner

_____
Suzanah Abdul Rahman
Chairperson

DECLARATION

I hereby declare that this thesis is the result of my own investigations, except where otherwise stated. I also declare that it has not been previously or concurrently submitted as a whole for any other degrees at IIUM or other institutions.

Samah Hamed Abdulrahman Almurisi

Signature …… Date ……..

INTERNATIONAL ISLAMIC UNIVERSITY MALAYSIA

DECLARATION OF COPYRIGHT AND AFFIRMATION OF FAIR USE OF UNPUBLISHED RESEARCH

FORMULATION OF MICROENCAPSULATED PARACETAMOL BEADS IN DRIED JELLY FORM FOR PAEDIATRIC

I declare that the copyright holders of this thesis are jointly owned by the student and IIUM.

By signing this form, I acknowledged that I have read and understand the IIUM Intellectual Property Right and Commercialization policy.

Affirmed by Samah Hamed Abdulrahman Almurisi

……. ……..
Signature Date

ACKNOWLEDGMENT

First and foremost, I would like to thank ALLAH the almighty for standing by me in the most difficult situations in my research and giving me the strength, knowledge and ability to undertake this research of study, with the help of ALLAH under whose blessing and guidance I have completed this thesis as a requirement for my PhD in Pharmaceutical Technology.

I would like to dedicate my degree to the family, especially to my father, the late Hamed Almurisi and my mother Badria Abdulrazaq for their support, motivation and courage to keep me moving forward. I would like to extend heartfelt gratitude to my siblings; Hanan, Mohammed, Layal, Abdulaziz, and Marwa who have given me effective incentive and encouragement which kept me motivated, sane and on schedule to complete this research. Without their support and pep talks, this research and thesis would not have been possible.

My deepest gratitude to my supervisor Asst. Prof. Dr Abd Almonem Doolaanea, who has given me support and encouragement, facilitated the successful completion of my work. I appreciate his detailed comments and useful suggestions which have considerably improved this thesis. My highest appreciation also goes all my all colleagues and friends Atheer, Bayan, Sarah, Asma, Anjli, Rana, Doaa and Dana for their support and encouragement during my PhD journey.

I would like to convey a very special thanks to my co-supervisor, Assoc. Prof. Dr Bappaditya Chatterjee, Pharm. Tech Department and Kulliyyah for their help in my research. I am also very thankful to Pharm Tech science officer, laboratory staff and PG friends.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES

LIST OF FIGURES