BRIEF REPORT

# *Investigating the Effects of Humidity and Temperature on Rate and Kinetics of Theophylline Release from Hydrophilic Matrices*

Reza Enayatifard[1,2],
Jafar Akbari[2,3],
Sina Alami[4]

[1] Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Pharmaceutical Sciences Research Center, Haemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Pharm.D, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 26, 2017 ; Accepted June 20, 2018)

## *Abstract*

**Background and purpose:** The dissolution of a drug has a major role on its bioavailability. Any change in physico-chemical properties can result in changes in drug release, and furthermore in its bioavailability. Evidence suggest that physicochemical properties of medicinal solids depend on the presence of heat and humidity. In order to overcome such changes, it is necessary to determine the storage conditions required for obtaining a desired drug release.

**Materials and methods:** Theophylline tablets were prepared by Direct Compression method using Carbapol 934 and HPMC K15M. After conducting some initial tests, the tablets were subjected to different conditions of temperature and humidity for six months. Theophylline release from different formulations was analyzed. The data were then fitted to Kinetic model. Differential Scanning Calorimetry (DSC) was used to determine the physical stability of tablets and possible adverse interactions between drugs with polymers or other materials.

**Results:** The results of drug release from different formulations showed no significant differences between various times (zero, three, and six months) (P= 0.207). Also, by studying the Dsc thermogram of different formulations the peak Theophylline was seen at approximately 275°C, and the thermogram did not show any changes.

**Conclusion:** In this study, keeping Theophylline tablets for three and six months in different conditions did not cause significant changes in drug release. Moreover, no change was observed in the physical stability of tablets.

***Keywords:*** Theophylline, stability, release

**J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (163): 113-118 (Persian).**

*** Corresponding Author: Reza Enayatifard -** Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: enayatifard_r@yahoo.com)

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24 ]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۳ مرداد سال ۱۳۹۷ (۱۱۸-۱۱۳)

# بررسی اثر دما و رطوبت بر سرعت و کینتیک رهش تئوفیلین از ماتریکس های هیدروفیل

رضا عنایتی فرد [۱و۲]
جعفر اکبری [۲و۳]
سینا اعلمی [۴]

## چکیده

**سابقه و هدف:** انحلال یک دارو نقش مهمی را در فراهمی زیستی فرآورده ایفاء می‌کند. هر تغییر در خصوصیات فیزیک و شیمیایی می‌تواند سبب تغییر در آزادسازی دارو و در نتیجه سبب تغییر در زیست دستیابی دارو گردد. خصوصیات فیزیکوشیمیایی جامدات دارویی به حضور دما و رطوبت بستگی دارد و گزارشات زیادی از این اثر در مقالات دیده می‌شود. بنابراین برای غلبه بر این تغییرات لازم است که شرایط نگهداری برای حصول آزادسازی مورد نظر از دارو سنجیده شود.

**مواد و روش‌ها:** قرص‌های تئوفیلین به روش پرس مستقیم و با استفاده از کاربپول ۹۳۴ و HPMC K15M و با نسبت‌های گوناگون تهیه گردیدند. پس از تهیه قرص‌ها و انجام آزمون‌های اولیه، قرص‌ها در شرایط مختلف دمایی و رطوبتی به مدت ۶ ماه قرار گرفتند. میزان رهش تئوفیلین از فرمولاسیون‌ها بررسی گردید و سپس داده‌های حاصل به مدل‌های کینتیکی برازش گردیدند. از روش DSC برای تعیین پایداری فیزیکی قرص‌ها و امکان تداخل بین دارو با پلیمر و یا مواد جانبی استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج حاصل از رهش دارو از فرمولاسیون‌های مختلف در زمان صفر، سه و شش ماه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($p= ۰/۲۰۷$). هم چنین با مطالعه ترموگرام‌های DSC فرمولاسیون‌های فوق، پیک مشخص تئوفیلین در حدود ۲۷۵ درجه سانتی‌گراد دیده شد و شکل ترموگرام‌ها تغییری را نشان نداد.

**استنتاج:** به‌طور کلی مطالعات آماری نتایج انحلال نشان داد که قرار دادن قرص‌های تئوفیلین تهیه شده به مدت ۳ و ۶ ماه در شرایط مختلف، تغییرات معنی‌داری در رهش دارو ایجاد نمی‌نماید. هم چنین تغییری در پایداری فیزیکی قرص‌ها دیده نشد.

**واژه های کلیدی:** تئوفیلین، پایداری، آزاد سازی

## مقدمه

اشکال دارویی آهسته رهش نسبت به اشکال معمول داروی آزادشده از شکل دارویی آهسته رهش به مدت دارویی دارای برتری‌های زیادی هستند. غلظت سرمی قابل توجهی درمحدودهٔ درمانی قرار می‌گیرد که به روش

**مولف مسئول: رضا عنایتی فرد**– ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده داروسازی E-mail: enayatifard_r@yahoo.com
۱. دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دکتر داروساز، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۶/۱۰/۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۶/۱۰/۱۶ تاریخ تصویب : ۱۳۹۷/۳/۳۰



[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24 ]

ساخت بستگی دارد. روش ساخت بر کینتیک رهش تأثیر می‌گذارد. اشکال دارویی آهسته رهش، سرعت جذب دارو به وسیله سرعت رهش آن از شکل دارویی کنترل می‌شود(۱، ۲). استفاده از سیستم های ماتریکسی حاوی پلیمرهای هیدروفیل، یکی از روش‌های مرسوم در طراحی قرص های با رهش کنترل شده بوده که به دلیل سازگاری با بسیاری از داروها با خصوصیات پیش فرمولاسیون متفاوت می باشد. رهش دارو از ماتریکس های هیدروفیل با خصوصیات مختلف از جمله اجزای فرمولاسیون، روش تولید، خصوصیات دارو و ویژگی های پلیمرها در ماتریکس همانند وزن مولکولی، میزان آبدوستی، میزان پیوندهای عرضی و درجه جایگزینی کنترل می گردد(۳).

خصوصیات فیزیکوشیمیایی جامدات دارویی به حضور دما و رطوبت بستگی دارد و گزارشات زیادی از این اثر در مقالات دیده می‌شود(۴). در مطالعه‌ای شکل فیزیکی دارو در طی گرانولاسیون، قرص‌سازی و نگهداری ارزیابی گردید. نتایج نشان داد که فرایند تولید و شرایط نگهداری در این تغییر وضعیت‌ها نقش بسیار مهمی دارد(۵). در یک کار تحقیقاتی، اثر رطوبت روی پلی‌وینیل پیرولیدون در آزمایشات تسریع شده پایداری مورد بررسی قرار گرفت. کاهش سرعت انحلال فرمولاسیون به‌دنبال نگهداری در شرایط حرارتی و رطوبت بالا مشاهده گردید که به دلیل جذب آب توسط PVP بوده است(۶). در مطالعه ای دیگر، قرص‌های دیلتیازم به روش پرس مستقیم و با استفاده از اتیل سلولز و HPMC K4M و با نسبت‌های گوناگون تهیه گردیدند. نتایج انحلال نشان داد که قرار دادن قرص‌های دیلتیازم تهیه شده به مدت ۳ و ۶ ماه در شرایط مختلف، تغییرات معنی‌داری در رهش دارو ایجاد نکرد. هم چنین تغییری در پایداری فیزیکی قرص‌ها دیده نشد(۷). در کار تحقیقاتی دیگری، قرص‌های کاربامازپین به روش کمپرسیون مستقیم و با استفاده از پلی‌اتیلن گلایکول و Precirol با نسبت‌های گوناگون تهیه گردیدند. قرص‌ها در شرایط مختلف دمایی و رطوبتی به مدت ۶ ماه قرار گرفتند. نتایج انحلال نشان داد که قرار دادن قرص‌های کاربامازپین تهیه شده در شرایط مختلف، تغییرات معنی‌دار در بعضی از فرمولاسیون‌ها و غیر معنی‌دار در بعضی دیگر از فرمولاسیون‌ها ایجاد می‌نماید. هم چنین تغییری در پایداری فیزیکی قرص‌ها دیده نشد(۸). با توجه به تاثیر عوامل محیطی بر پایداری فیزیکی فراورده های دارویی جامد، در این پژوهش به بررسی اثر دما و رطوبت بر سرعت و کینتیک رهش تئوفیلین از قرص های تهیه شده با استفاده از پلیمر کارباپول ۹۳۴ و HPMC K15M پرداخته شده است.

## مواد و روش ها

جهت انجام پژوهش از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC K15M) کارخانه کالرکون انگلستان، کاربوپول ۹۳۴ شرکت بی اف گودریچ آمریکا، منیزیم استئارات تهیه شده از شرکت مرک آلمان و پودر تئوفیلین تهیه شده از کارخانه داروپخش، استفاده گردید.

*تهیه قرص و ارزیابی آن*

قرص‌ها به روش پرس مستقیم و با استفاده از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC K15M) و کارباپول ۹۳۴ با نسبت‌های گوناگون طبق جدول شماره ۱ تهیه گردیدند. پس از تهیه قرص‌ها، آزمون‌های اولیه شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، استحکام کششی (Tensile strength)، یکنواختی ماده مؤثره (تعیین مقدار ماده مؤثره در طول موج ۲۷۱ نانومتر با استفاده از روش اسپکتروفتومتری ماوراء بنفش) و آزاد سازی دارو انجام گرفت. کینتیک رهش دارو نیز تعیین شد.

*تست پایداری*

فرمولاسیون‌های تهیه شده، درون ظرف‌های پلاستیکی در دمای ۲۵° و رطوبت ۶۰ درصد و دمای ۴۰° و



[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24 ]

رطوبت ۷۵ درصد برای مدت ۳ ماه و ۶ ماه نگهداری شدند. در پایان این مدت قرص‌ها خارج شده، تغییرات انحلال و DSC آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تهیه رطوبت ۷۵ درصد از محلول اشباع نمک NaCl و برای تهیه رطوبت ۶۰ درصد از محلول اشباع نمک NaCl و MgCl2 در درون دسیکاتور استفاده شد.

*آنالیز آماری*

جهت بررسی داده‌های حاصل از آزمون رهش دارو از آنالیز واریانس و آزمون توکی (Tukey Test) استفاده گردید و ارزش P کوچک‌تر از ۰/۰۵ به عنوان مبنا در نظر گرفته شد.

## یافته ها و بحث

خصوصیات فیزیکی قرص‌های آهسته رهش تئوفیلین در جدول شماره ۱ مشخص گردیده است. آزمایشات اولیه روی خصوصیات فیزیکوشیمیایی قرص‌های ماتریکسی شامل یکنواختی وزن، سختی، فرسایش، استحکام کششی و تعیین مقدار انجام گردید. نتایج نشان می‌دهد که میزان دارو در تمام فرمولاسیون‌ها بین ۹۸/۸۴۷ و ۹۹/۵۴۷ می‌باشد، که می‌توان نتیجه گرفت مقدار دارو در این فرمولاسیون‌ها در حد قابل قبولی می‌باشد. هم‌چنین میزان سختی قرص‌ها در محدوده ۵۴ تا ۶۹ نیوتن و درصد فرسایش بین ۰/۴۱۴ تا ۰/۶۷۴ بود که با توجه به این‌که حداقل سختی قرص‌های خوراکی ۳۹ نیوتن و میزان فرسایش مورد قبول کم‌تر از ۱ درصد می‌باشد، نتایج مناسب بودن این دو پارامتر طبق استانداردهای مربوطه را نشان می‌دهد(۱۲-۱۰). نتایج رهش دارو در فرمولاسیون‌های مختلف، نشان‌دهنده تفاوت در میزان آزادسازی تئوفیلین به دلیل تفاوت در اجزای فرمول می‌باشد، به نحوی که در فرمولاسیون‌های F1 و F5 به ترتیب با میزان آزادسازی تقریبی ۳۵ و ۳۰ درصد، شاهد کم‌ترین میزان رهش دارو می‌باشیم. دلیل این امر به حضور همزمان پلیمر HPMC K15M و کارباپول ۹۳۴ و عدم وجود لاکتوز ارتباط پیدا می‌کند. پلیمر کربوپول خاصیت رتاردکننده و زیست چسبی خوبی دارد. کربوپول هنگامی که به آب یا سایر محلول‌های پلار افزوده گردد، به سرعت‌تر می‌شود و به شکل توده‌هایی متراکم می‌گردد. میزان رهش دارو در فرمولاسیون F3 نسبت به F4 بیش‌تر می‌باشد که به علت کم‌تر بودن مقدار HPMC K15M و بیش‌تر بودن میزان لاکتوز می‌باشد. افزایش لاکتوز به عنوان یک پرکننده محلول در آب رهش دارو را عمدتاً به وسیله تغییر دادن قابلیت نفوذ دارو در لایه ژلی تغییر می‌دهد. سرعت انحلال ماتریکسی به‌طور معکوس با نسبت پلیمر- لاکتوز متناسب می‌باشد. هر چه مقدار لاکتوز در ماتریکس بیش‌تر باشد، نیاز به زمان کوتاه‌تری برای تبدیل هسته خشک ماتریکس به ژل مورد نیاز می‌باشد. لاکتوز هم‌چنین پیچ و خم منافذ مسیر انتشار دارو را کاهش می‌دهد که این امر نیز خود به آزاد شدن سریع دارو کمک می‌نماید(۱۳). در فرمولاسیون F2 فقط پلیمر HPMC K15M حضور دارد، که میزان رهش دارو از این فرمولاسیون در مقایسه با دیگر فرمولاسیون‌ها

**جدول شماره ۱:** میزان کلی مواد تشکیل‌دهنده فرمولاسیون‌ها بر حسب میلی‌گرم و خصوصیات فیزیکی قرص‌های ماتریکسی آهسته رهش تئوفیلین (در تمام فرمولاسیون‌ها مقدار تئوفیلین ۲۰۰ میلی‌گرم می‌باشد)

| کد فرمولاسیون | اجزای فرمولاسیون | | | | خصوصیات فیزیکی قرص ها | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | HPMC K15M | کارباپول ۹۳۴ | لاکتوز | استئارات منیزیم | وزن (mg) (n =۱۰) | سختی ($N^a$) (n =۱۰) | استحکام کششی ($N/mm^2$) (n =۱۰) | فرسایش (درصد) | مقدار دارو (درصد) (n =۴) |
| F1 | ۵۰ | ۵۰ | - | ۳ | ۳۰۲ ±۴/۲ | ۵۷ ± ۴/۴ | ۱/۳۴۴ ± ۰/۱۰۳ | ۰/۵۳۵ | ۹۹/۰۵۵ ± ۰/۳۰ |
| F2 | ۱۰۰ | - | - | ۳ | ۲۹۹ ± ۳/۸ | ۶۹ ± ۴/۰۵ | ۱/۶۲۷ ± ۰/۰۹۵ | ۰/۴۱۴ | ۹۹/۲۴۵ ± ۰/۸۳ |
| F3 | ۵۰ | - | ۵۰ | ۳ | ۳۰۱ ± ۳/۶ | ۶۵ ± ۴/۵ | ۱/۵۳۲ ± ۰/۱۰۶ | ۰/۴۵۹ | ۹۹/۱۱۷ ± ۰/۵۸ |
| F4 | ۷۵ | - | ۲۵ | ۳ | ۳۰۰± ۴/۴ | ۵۴ ± ۳/۱۱ | ۱/۲۷۳ ± ۰/۰۲۳ | ۰/۶۷۴ | ۹۸/۸۴۷ ± ۰/۳۶ |
| F5 | ۷۵ | ۲۵ | - | ۳ | ۲۹۸± ۳/۵ | ۶۲ ± ۵/۱۶ | ۱/۴۶۲ ± ۰/۱۲۱ | ۰/۴۷۶ | ۹۹/۵۴۷ ± ۰/۱۸ |

a : Newton

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24 ]

نشان می‌دهد که حتی مقادیر بالا از این پلیمر و به تنهایی قادر به ایجاد تاخیر در رهش تئوفیلین نمی باشد. نتایج مشابه در یک تحقیق انجام شده بر روی HPC که مشابه HMPC می‌باشد، نشان می‌دهد که در شرایط شبیه به این پژوهش هیچ تغییری در انحلال دارو دیده نشده است(۶). در مقاله منتشر شده توسط Baumgartner ذکر شده است که عامل کلیدی انحلال در ترکیب یک پلیمر آب‌دوست و آب‌گریز توسط پلیمر آب دوست مشخص می‌شود(۱۴). در یک تحقیق صورت گرفته مشخص شده است در صورتی که محتوای رطوبت HPMC بین ۱۰/۸۵-۲/۲۵ درصد باشد، تفاوتی در آزادسازی داروی هیدروکلروتیازید دیده نمی‌شود(۱۵). به طور کلی مطالعات آماری نتایج انحلال نشان می‌دهد که قرار دادن قرص‌های تئوفیلین تهیه شده به مدت ۳ و ۶ ماه در دمای ۲۵ $^{oc}$ و رطوبت ۶۰ درصد و همین‌طور در دمای ۴۰ $^{oc}$ و رطوبت ۷۵ درصد تغییرات معنی‌داری در رهش دارو ایجاد نمی‌نماید ($p= ۰/۲۰۷$). قرار دادن قرص‌های تئوفیلین در معرض دمای ۲۵ $^{oc}$ و رطوبت ۶۰ درصد و همین‌طور در دمای ۴۰ $^{oc}$ و رطوبت ۷۵ درصد پس از ۳ ماه و ۶ ماه باعث تغییر در شکل ترموگرام‌های پلیمرهای HPMC، کارباپول و دارو نمی‌شود و با توجه به عدم تغییر در شکل پیک‌های دارو با پلیمرها، تغییری در پایداری فیزیکی قرص‌ها دیده نمی‌شود.

## سپاسگزاری

بدین‌وسیله از حمایت مالی حوزه معاونت محترم تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تشکر می‌گردد. این تحقیق حاصل پایان‌نامه دکترای داروسازی آقای سینا اعلمی دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

## References

1. Azarmi Sh, Hatamkhani Sh, Monajjemzadeh F, Mohammadi Gh. Effect of thermal-treating on the release of theophylline HCl from the granules prepared using acrylic polymers. Pharmaceutical Sciences 2006; 4: 17-26 (Persian).
2. Enayatifard R, Saeedi M, Akbari J, Haeri Tabatabaee Y. Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose and Ethyl Cellulose Content on Release Profile and Kinetics of Diltiazem HCl from Matrices. Trop J Pharm Res 2009; 8(5): 425-432 (Persian).
3. Körner A, Piculell L, Iselau F, Wittgren B, Larsson A. Influence of Different Polymer types on the Overall Release Mechanism in Hydrophilic Matrix Tablets. Molecules. 2009; 14(8): 2699-2716.
4. Goskonda VR, Reddy IK, Durrani MJ, Wilber W, Khan MA. Solid-state stability assessment of controlled release tablets containing Carbopol 971P. J Control Release 1998; 54(1): 87-93.
5. Williams AC, Cooper VB, Thomas L, Griffith LJ, Petts CR, Booth SW. Evaluation of drug physical form during granulation, tabletting and storage. Int J Pharm 2004; 275(1-2): 29-39.
6. Fitzpatrick S, McCcabe JF, Petts CR, Booth SW. Effect of moisture on polyvinylpyrolidone in accelerated stability testing. Int J Pharm 2002; 246(1-2): 143-151.
7. Enayatifard R, Saeedi M, Akbari J, Shafiee V. Investigating the Impacts of the Amount and Type of Polymer on Solid State Physical Stability and Dissolution of Diltiazem Sustained Release Tablets. J Mazand Univ Med Sci 2012;22(Supple 1): 216-226 (Persian).
8. Akbari J, Enayatifard R, Saeedi M, Morteza-Semnani K, mohammadian L. Effect of

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24 ]

Temperature and Moisture on Physical properties and Release of Carbamazepine from the Polyethylene Glycol and Precirol Base. J Mazand Univ Med Sci 2014; 24(Supple 1): 95-105 (Persian).

9. Enayatifard R, Azadbakht M, Fadakar Y. Assesement of Ferulagummosa gum as a binding agent in tablet formulations. Acta Pol Pharm 2012; 69(2): 291-298.
10. Gennaro A. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 19th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1995.
11. United States Pharmacopoeia. USP 30, NF 25. Rockville; United States Pharmacopoeial convention Inc. 2007.
12. Enayatifard R, Saeedi M, Akbari J, Amiri S. Effect of HPMC K100M and Carbopol 974P on Floating Characteristics and Release Profile of Indomethacin from floating Drug Delivery Systems. Pharm Sci. 2010; 15(4): 339-352 (Persian).
13. Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Hand book of Pharmaceutical excipients. 4th ed. London: Pharmaceutical press; 2003.
14. Baumgartner S, Kristl J, Vrecer F, Vodopivec P, Zorko B. Optimization of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. Int J Pharm 2000; 195(1-2): 125-135.
15. Choi BY, Park HJ, hwang SJ, Park JB. Preparation of alginate beads for floating drug delivery systems: effect of CO(2) gas-forming agents. Int J Pharm 2002; 239(1-2): 81-91.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24 ]