

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 Alami⁴

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)

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

رضا عنایتی فرد^۱

جعفر اکبری^۲

سینا اعلمی^۴

چکیده

سابقه و هدف: انحلال یک دارو نقش مهمی را در فراهمی زیستی فرآورده ایفاء می کند. هر تغییر در خصوصیات فیزیکی و شیمیایی می تواند 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 می شود. بنابراین برای غلبه بر این تغییرات لازم است که شرایط نگهداری برای حصول آزادسازی مورد نظر از دارو سنجیده شود.

مواد و روش ها: قرص های تئوفیلین به روش پرس مستقیم و با استفاده از کارباپول ۹۳۴ و HPMC K15M و با نسبت های گوناگون تهیه گردیدند. پس از تهیه قرص ها و انجام آزمون های اولیه، قرص ها در شرایط مختلف دمایی و رطوبتی به مدت ۶ ماه قرار گرفتند. میزان رهش تئوفیلین از فرمولاسیون ها بررسی گردید و سپس داده های حاصل به مدل های کینتیکی برازش گردیدند. از روش DSC برای تعیین پایداری فیزیکی قرص ها و امکان تداخل بین دارو با پلیمر و یا مواد جانبی استفاده شد.

یافته ها: نتایج حاصل از رهش دارو از فرمولاسیون های مختلف در زمان صفر، سه و شش ماه تفاوت معنی داری را نشان نداد ($p=0/207$). هم چنین با مطالعه ترموگرام های DSC فرمولاسیون های فوق، پیک مشخص تئوفیلین در حدود ۲۷۵ درجه سانتی گراد دیده شد و شکل ترموگرام ها تغییری را نشان نداد.

استنتاج: به طور کلی مطالعات آماری نتایج انحلال نشان داد که قرار دادن قرص های تئوفیلین تهیه شده به مدت ۳ و ۶ ماه در شرایط مختلف، تغییرات معنی داری در رهش دارو ایجاد نمی نماید. هم چنین تغییری در پایداری فیزیکی قرص ها دیده نشد.

واژه های کلیدی: تئوفیلین، پایداری، آزاد سازی

مقدمه

داروی آزاد شده از شکل دارویی آهسته رهش به مدت قابل توجهی در محدوده درمانی قرار می گیرد که به روش

اشکال دارویی آهسته رهش نسبت به اشکال معمول دارویی دارای برتری های زیادی هستند. غلظت سرمی

مؤلف 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

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. هم‌چنین تغییری در پایداری فیزیکی قرص‌ها دیده نشد (۸). با توجه به تاثیر عوامل محیطی بر پایداری فیزیکی فرآورده‌های دارویی جامد، در این پژوهش به بررسی اثر دما و رطوبت بر سرعت و کینتیک رهش تنوفیلین از قرص‌های تهیه شده با استفاده از پلیمر کارباپول ۹۳۴ و HPMC K15M پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

جهت انجام پژوهش از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC K15M) کارخانه کالرکون انگلستان، کارباپول ۹۳۴ شرکت بی اف گودریچ آمریکا، منیزیم استئارات تهیه شده از شرکت مرک آلمان و پودر تنوفیلین 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

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 سیستم‌های ماتریکسی حاوی پلیمرهای هیدروفیل، یکی از روش‌های مرسوم در طراحی قرص‌های با رهش کنترل شده بوده که به دلیل سازگاری با بسیاری از داروها با خصوصیات پیش فرمولاسیون متفاوت می‌باشد. رهش دارو از ماتریکس‌های هیدروفیل با خصوصیات مختلف از جمله اجزای فرمولاسیون، روش تولید، خصوصیات دارو و ویژگی‌های پلیمرها در ماتریکس همانند وزن مولکولی، میزان آبدوستی، میزان پیوندهای عرضی و درجه جایگزینی کنترل می‌گردد (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 به دنبال نگهداری در شرایط حرارتی و رطوبت بالا مشاهده گردید که به دلیل جذب آب توسط PVP بوده است (۶). در مطالعه‌ای 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. هم‌چنین تغییری در پایداری فیزیکی قرص‌ها دیده نشد (۷). در کار تحقیقاتی دیگری، قرص‌های کاربامازپین به روش کمپرسیون مستقیم و با استفاده از پلی‌اتیلن گلاکول و Precirol با نسبت‌های

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.

یافته‌ها 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 این که 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 سرعت تر 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 قرص‌ها			
	HPMC K15M	کارباپول ۹۳۴	لاکتوز	استتارات منیزیم	وزن (mg) (n=۱۰)	سختی (N ^۰) (n=۱۰)	استحکام کششی (N/mm ^۲) (n=۱۰)
F1	۵۰	۵۰	-	۳	۳۰۲ ± ۴/۲	۵۷ ± ۴/۴	۱/۳۴۴ ± ۰/۱۰۳
F2	۱۰۰	-	-	۳	۲۹۹ ± ۳/۸	۶۹ ± ۴/۰۵	۱/۶۲۷ ± ۰/۰۹۵
F3	۵۰	-	۵۰	۳	۳۰۱ ± ۳/۶	۶۵ ± ۴/۵	۱/۵۳۲ ± ۰/۱۰۶
F4	۷۵	-	۲۵	۳	۳۰۰ ± ۴/۴	۵۴ ± ۳/۱۱	۱/۱۷۳ ± ۰/۰۲۳
F5	۷۵	۲۵	-	۳	۲۹۸ ± ۳/۵	۶۲ ± ۵/۱۶	۱/۴۶۲ ± ۰/۱۲۱

a : Newton

رطوبت ۷۵ درصد تغییرات معنی داری در رهش دارو ایجاد نمی نماید ($p=0/207$). قرار دادن قرص های تثوفیلین در معرض دمای 25°C و رطوبت ۶۰ درصد و همین طور در دمای 40°C و رطوبت ۷۵ درصد پس از ۳ ماه و ۶ ماه باعث تغییر در شکل ترموگرام های پلیمرهای HPMC، کارباپول و دارو نمی شود و با توجه به عدم تغییر در شکل پیک های دارو با پلیمرها، تغییری در پایداری فیزیکی قرص ها دیده نمی شود.

سپاسگزاری

بدین وسیله از حمایت مالی حوزه معاونت محترم تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تشکر می گردد. این تحقیق حاصل پایان نامه دکترای داروسازی آقای سینا اعلمی دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.

نشان می دهد که حتی مقادیر بالا از این پلیمر و به تنهایی قادر به ایجاد تاخیر در رهش تثوفیلین نمی باشد. نتایج مشابه در یک تحقیق انجام شده بر روی HPC که مشابه HMPC می باشد، نشان می دهد 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 آب دوست و آب گریز توسط پلیمر آب دوست مشخص می شود (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 نمی شود (۱۵). به طور کلی مطالعات آماری نتایج انحلال نشان می دهد که قرار دادن قرص های تثوفیلین تهیه شده به مدت ۳ و ۶ ماه در دمای 25°C و رطوبت ۶۰ درصد و همین طور در دمای 40°C

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, tableting and storage. *Int J Pharm* 2004; 275(1-2): 29-39.
6. Fitzpatrick S, McCabe JF, Petts CR, Booth SW. Effect of moisture on polyvinylpyrrolidone 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

- 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. Assesment 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, Vrečer 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 CO₂ gas-forming agents. *Int J Pharm* 2002; 239(1-2): 81-91.