

## *Evaluation of Eudragit RS and HPMC K4M Effect on Release Rate of Theophylline Using Liquisolid Systems*

Majid Saeedi<sup>1</sup>,  
Katayoun Morteza-Semnani<sup>2</sup>,  
Ala Soleymani<sup>3</sup>,  
Mohammad Zahedi<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutics, Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Pharm D, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> Pharmacy Students, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 2, 2011 ; Accepted October 1, 2011)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Recent researches have shown that liquisolid technique is a new and promising method for controlling the dissolution rate of drugs. In this study the effects of Eudragit RS PO and HPMC on theophylline release from liquisolid compacts were evaluated.

**Materials and methods:** Theophylline was dispersed in PEG 200 as the liquid vehicle. Then a binary mixture of carrier coating materials (Eudragit or HPMC as the carrier and silica as coating material with 2:1 ratio) was added to the liquid medication under continuous mixing in a mortar for 10 minutes. The mixture was compressed using the manual tableting machine. After preparing several formulations the release profiles were evaluated. To evaluate any interaction between theophylline and the other components in liquisolid formulations the differential scanning calorimetry (DSC) and FTIR were used.

**Results:** Theophylline tablets prepared by liquisolid technique and contained Eudragit RS PO showed greater retardation properties in comparison with conventional matrix tablets. This investigation provided evidence that PEG 200 has important role in sustaining the release of drug from liquisolid. The kinetic studies revealed that in liquisolid formulations, release kinetic was changed in evaluated formulations containing several polymers. DSC and FTIR showed no complexation between drug and polymer and no change in drug polymorphism.

**Conclusion:** The results showed significant effect of liquisolid technique on the theophyllin release rate from related liquisolid systems.

**Key words:** Theophylline, Liquisolid, Eudragit Polimers, Dissolution, Differential Scanning Calorimetry, Fourier Transform Infrared

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(86): 223-232 (Persian).

# بررسی تاثیر پلیمرهای اودراجیت و HPMC با استفاده از روش مایع به جامد بر کنترل رهش تئوفیلین

مجید سعیدی<sup>۱</sup>  
کتایون مرتضی سمنانی<sup>۲</sup>  
آلا سلیمانی<sup>۳</sup>  
محمد زاهدی<sup>۴</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** پتانسیل روش مایع به جامد (Liquisolid Compmpers) جهت افزایش ویژگی‌های انحلال داروهای نامحلول در آب، در سال‌های اخیر مورد بررسی و به اثبات رسیده است. به تازگی استفاده از این روش در کنترل سرعت آزادسازی نیز مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه تأثیر پلیمرهای اودراجیت (Eudragit) و HPMC (Hydroxy Prapyl Methyl Cellulose) بر کنترل رهش تئوفیلین (Theophylline) از فرمولاسیون‌های مختلف قرص‌های مایع به جامد این دارو مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این پژوهش از پلیمرهای اودراجیت و HPMC (به‌عنوان حامل) و سیلیکا (به‌عنوان عامل پوشاننده) با نسبت ۲:۱ استفاده گردید. بدین منظور پودر دارو با پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰ (PEG 200) (به‌عنوان حلال) مخلوط و سپس در حین بهم زدن پلیمر و سیلیکا بدان افزوده شد و به مدت ۱۰ دقیقه اختلاط انجام شد. پس از تهیه قرص، روند انحلال دارو مورد بررسی قرار گرفت. جهت بررسی تداخل بین تئوفیلین و سایر اجزاء فرمولاسیون از روش‌های طیف مادون قرمز (FTIR) و DSC (Differential Scanning Calorimetry) استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد در فرمولاسیون‌های Liquisolid تهیه شده با پلیمر اودراجیت در مقایسه با نمونه‌های تهیه شده با HPMC و قرص‌های معمولی شاهد به شکل معنی‌داری کاهش سرعت آزادسازی را نشان می‌دهند. همچنین این نتایج نشان داد که نسبت پلیمر به حامل PEG 200 تأثیر مستقیم بر سرعت انحلال دارو دارد. بررسی طیف‌های FTIR و DSC مربوطه حاکی از عدم تداخل دارو و پلیمر می‌باشد؛ به عبارت دیگر این امر مؤید آن است که این کنترل سرعت آزادسازی ناشی از روش تهیه قرص‌ها با استفاده از سیستم‌های مایع به جامد است.

**استنتاج:** تهیه Liquisolid Compacts می‌تواند به‌عنوان یک روش برای فرمولاسیون فرآورده‌های با رهش کنترل شده به کار رود.

**واژه‌های کلیدی:** تئوفیلین، Liquisolid، اودراجیت پلیمرها، انحلال، Differential Scanning Calorimetry، Fourier Transform Infrared

## مقدمه

در طی سال‌های اخیر، روش‌های متعددی برای افزایش روند انحلال و به‌دنبال آن کارایی جذب و فراهمی زیستی داروها به انجام رسیده است که از این میان می‌توان به استفاده از اشکال پلی‌مرف، کوچک

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۸۵-۸۵ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تأمین شده است.

E-mail: majsaeedi@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** مجید سعیدی - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. گروه داروسازی صنعتی (فارماسیوتیکس)، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. دکتر داروساز، دانشکده داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۹۰/۴/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۵/۲۶ تاریخ تصویب: ۹۰/۷/۹

رهش مرسوم این دارو نیز، تنظیم روند آزادسازی دارو با مشکلات تکنیکی همراه است و تغییرات بسیاری در بین بسته‌های تولیدی (lot) دیده می‌شود. همین امر روند دارو رسانی را با مشکل مواجه می‌سازد (۱۰). در این پژوهش داروی تئوفیلین به‌عنوان یک داروی مدل با حلالیت به نسبت پائین انتخاب شده است و تأثیر روش Liquisolid compacts با استفاده از حامل غیر فرار و پلیمر اودراجیت RS PO و HPMC K4M در مقایسه با ماتریکس پلیمری ساده آن؛ بر سرعت آزادسازی دارو مورد بررسی قرار گرفته است.

## مواد و روش‌ها

### مواد

پودر تئوفیلین از شرکت داروپخش (تهران، ایران) تهیه گردید. اودراجیت RS PO (Rohm, Germany)، HPMC K4M ساخت انگلستان (Colorcon) و دی اکسید سیلیکون (Mingtai chemical, Taiwan) به‌عنوان پودرهای حامل استفاده گردید. سایر مواد شامل بر گلیسرین، پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰ (PEG 200)، پتاسیم هیدروژن فسفات، سدیم هیدروکساید ساخت شرکت مرک (آلمان) مورد استفاده قرار گرفت.

### بررسی حلالیت:

تعیین حلالیت با استفاده از روش هیگوشی و کانرز انجام پذیرفت (۱). به‌طور خلاصه حلالیت تئوفیلین در بافر pH ۶/۸ و گلیسرین و پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰ انجام پذیرفت. برای این امر مقادیر مازاد دارو به حامل اضافه گردید و در داخل بن ماری شیکردار با دمای  $25 \pm 0.5$  درجه سانتی‌گراد و سرعت ثابت، به مدت ۴۸ ساعت قرار داده شد. در فواصل زمانی مختلف نمونه‌گیری شد و میزان داروی حل شده با استفاده از اسپکتروفتومتر UV، در طول موج ۲۷۱ نانومتر و با استفاده از منحنی استاندارد رسم شده در سه روز متوالی (Interday variation) و هر بار در سه نوبت

کردن اندازه ذرات، پراکنندگی جامد (Solid Dispersion)، ترسیب همراه (Co-Precipitation)، لیوفیلیزاسیون، میکروانکپسولاسیون و استفاده از شکل مایع یا محلول دارو در کپسول‌های ژلاتینی اشاره نمود؛ و در این میان روش Liquisolid compacts جزء روش‌های جدید و مورد اقبال می‌باشد (۵-۱). در این روش، ابتدا با استفاده از یک حلال مناسب، دارو از شکل جامد به‌صورت محلول در آمده و سپس با اختلاط مایع فوق با اکسپان‌های مناسب، پودر مناسب قابل تراکم پذیری تهیه می‌گردد. Liquisolid compacts به‌صورت پودرهایی با ریزش مناسب و قابلیت تراکم پذیری بالا می‌باشند. در این روش با استفاده از حامل غیر فرار، شکل محلول یا سوسپانسیونی از داروی نامحلول در آن تهیه می‌گردد. سپس با استفاده از یک پودر مناسب که توان خشک نمودن پراکنندگی را داشته و بتواند یک مخلوط قابل تبدیل شدن به فرم قرص را ایجاد نماید، با محلول یا سوسپانسیون دارو مخلوط نموده تا یک پودر مناسب به دست آید (۶،۷).

روش Liquisolid تکنیکی می‌باشد که برای تهیه اشکال دارویی جامد سریع آزاد شونده از داروهای نامحلول و کم محلول در آب به‌کار می‌رود. در پژوهشی جدید این روش جهت دست‌یابی به یک سیستم آهسته رهش برای داروی محلول پروپرانولول هیدروکلراید استفاده شده است (۸). در پژوهش دیگری که در سال ۲۰۰۸ چاپ رسیده است از این روش جهت آهسته رهش نمودن قرص‌های ترامادول هیدروکلراید استفاده شده است. پلیمر HPMC K4M به‌عنوان حامل در تهیه سیستم‌های جامد-مایع به‌کار رفته است؛ و آنالیز آماری نتایج تفاوت معنی‌داری را در کنترل رهش دارو در این سیستم‌ها در مقایسه با قرص‌های ماتریکسی عادی نشان می‌دهد (۹).

تئوفیلین دارویی است که برای درمان آسم برونشیال مورد استفاده قرار می‌گیرد. بازه غلظت درمانی این دارو محدود است و جذب دارو به‌راحتی تحت تأثیر رژیم غذایی قرار می‌گیرد. در فرآورده‌های آهسته

Intraday variation) مختلف در سه نمونه تعیین گردید ( $r^2=0/999$ ،  $t=0/14$ ،  $\text{Abs.}=0/058 \times \text{Conc.}$ ).

موثره بر اساس فارماکوپه ایالات متحده، به روش اسپکتروفتومتری UV تعیین گردید.

تهیه ماتریکس های ساده و تهیه شده به روش *Liquisolid compacts* تنوفیلین:

بررسی میزان آزادسازی:

بررسی میزان آزادسازی دارو از قرص های تهیه شده با استفاده از دستگاه آزمون انحلال شماره یک فارماکوپه آمریکا در محیط مصنوعی معده (بافر ۱/۲)؛ به مدت ۲ ساعت و سپس در محیط بافر ۶/۸ تا زمان ۸ ساعت انجام شد. بدین منظور از دور ۱۰۰ در دقیقه استفاده شد و نمونه گیری در زمان های ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ ساعت انجام پذیرفت. در هر بار نمونه گیری ۱۰ میلی لیتر از نمونه برداشته شد و سپس با بافر تازه جایگزین گردید. مقدار داروی آزاد شده با دستگاه اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۲۷۱ نانومتر و با استفاده از منحنی استاندارد اندازه گیری شد، درصد آزادسازی دارو مشخص می گردید.

قرص های ماتریکسی ساده تنوفیلین از اختلاط دارو با پلیمر با نسبت های مختلف تهیه گردید. بدین منظور مخلوط فوق به مدت ۱۰ دقیقه در یک مخلوط کن مکعبی (اروکا، آلمان) مخلوط گردید و پس از اضافه نمودن منیزیم استئارات به میزان ۱ درصد کل فرمولاسیون (به عنوان لویریکنانت) اختلاط به مدت ۵ دقیقه دیگر ادامه یافت. سپس پودر حاصل با استفاده از دستگاه قرص زنی تک سنبه (Korsch، آلمان) و با سنبه و قالب ۱۲ میلی متری به صورت قرص تهیه گردید.

قرص های تهیه شده با روش مایع به جامد تنوفیلین با تکنیک *Liquisolid compacts* به روش زیر تهیه شد: ابتدا دارو در PEG 200 (به عنوان بهترین حلال) با نسبت ۱:۱ پراکنده گردید. سپس مخلوط های دوگانه پلیمر (اودراجیت RS یا HPMC K4M) و سیلیکا با نسبت ۲:۱ به پراکندگی دارو در پلی اتیلن گلیکول اضافه گردید (پلیمر نقش پودر حامل و سیلیکا نقش ماده پوشاننده را داشت). این مقادیر از حامل و عامل پوشاننده جهت ایجاد خواص ریزش مناسب پودر و تراکم پذیری آن کافی می باشد. مطابق روش تهیه قرص ماتریکسی ساده، از منیزیم استئارات نیز استفاده گردید. مخلوط حاصل در دستگاه قرص زنی و با استفاده از سنبه ۱۲ میلی متری به صورت قرص تهیه گردید. خصوصیات فرمولاسیون های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ ذکر شده است. قرص های تهیه شده از نظر سختی، درصد فرسایش و مقدار ماده موثره مورد بررسی قرار گرفتند. سختی قرص ها با استفاده از دستگاه سختی سنج (Erweka TBH30MD, Germany) و بر روی ده عدد قرص انجام گرفت. میزان فرسایش نیز با دستگاه مربوطه (Erweka TDR 100, Germany) بر روی ۱۰ قرص انجام گرفت و درصد فرسایش تعیین گردید. مقدار ماده

بررسی کینتیک رهش دارو:

بررسی کینتیک آزادسازی دارو بر اساس پنج مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس انجام پذیرفت. جهت بررسی کینتیک آزادسازی، داده های حاصل به مدل های درجه صفر، درجه یک و هیگوشی برازش شد و بر اساس ضریب تعیین ( $R^2$ ) و مجموع مربعات تفاضل (SS)، مدل های کینتیکی مورد بررسی قرار گرفت.

در مدل درجه صفر، مقدار داروی حل شده، غیر وابسته به میزان داروی اولیه است:

$$Q_t = k_0 \cdot t$$

در این رابطه  $Q_t$  معادل مقدار داروی حل شده تا زمان  $t$  و  $k_0$  ثابت سرعت درجه صفر دارو است. در مدل درجه یک تغییرات مقدار ماده حل نشده به زمان، با توان اول مقدار داروی حل نشده ارتباط مستقیم دارد:

$$\ln M = \ln M_0 - k_1 t$$

در این رابطه  $M$ ، مقدار داروی حل نشده در زمان  $t$ ،  $M_0$  مقدار تام داروی مورد مطالعه و  $k_1$  ثابت سرعت درجه اول است.

درجه سانتی گراد در دقیقه و بین ۳۰۰-۳۰ درجه سانتی گراد بررسی شد.

#### طیف FTIR:

طیف‌های FTIR نمونه‌های مورد بررسی (تئوفیلین، پلیمرها، مخلوط فیزیکی و سیستم Liquisolid) توسط دستگاه FTIR ساخت Perkin elmer مدل Spectrum one تهیه گردید. بدین منظور نمونه‌های مذکور با پودر برمید پتاسیم مخلوط شده و تحت فشار ۶-۳ تن به مدت ۳ دقیقه پرس شدند تا دیسک‌های ۱۰ میلی گرمی به دست آید. محدوده اسکن برابر  $4000-400 \text{ cm}^{-1}$  و دقت آن  $0.5 \text{ cm}^{-1}$  بود.

#### آنالیز آماری:

جهت آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS 11، آنالیز واریانس و به دنبال آن آزمون توکی داده‌ها انجام پذیرفت و  $p < 0.05$  مبنای معنی دار بودن تفاوت بین داده‌ها تلقی گردید. آنالیز رگرسیون خطی نیز جهت بررسی وجود رابطه بین جذب نوری و غلظت مورد استفاده قرار گرفت.

### یافته ها

نتایج حاصل از بررسی حلالیت تئوفیلین نشان می‌دهد که دارو دارای حلالیت مناسب در گلیسرین و PEG 200 بود. در این مطالعه از پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰ که حلالیت بیشتری داشت استفاده گردید. ویژگی‌های قرص‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود.

مدل هیگوشی در بیان رهش دارو از ماتریکس‌های همگن به کار می‌رود. در این حالت رهش دارو به وسیله نفوذ مواد محلول در ماتریکس کنترل و محدود می‌شود و مکانیسم آزادسازی از دیفوزیون پیروی می‌کند. در این مدل مقدار داروی حل شده با ریشه دوم زمان در ارتباط است (۱۱):

$$Q_t = kt^{1/2}$$

در مدل پیاس جزء داروی آزاد شده نسبت به داروی تام با توان  $n$  ام زمان در ارتباط می‌باشد.

$$M_t/M = kt^n$$

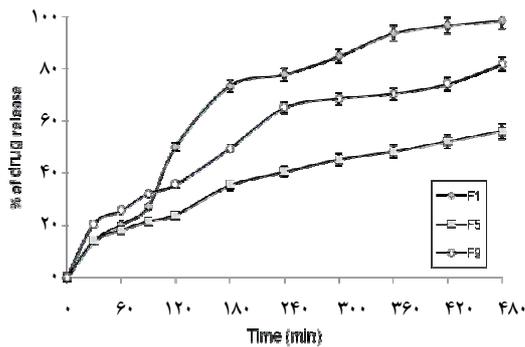
در این مدل اگر  $n$  معادل  $0.5$  باشد، مکانیسم رهش از قانون انتشار فیک یا پدیده دیفوزیون پیروی می‌کند. اگر مقدار  $n$  بین  $0.5$  تا  $1$  باشد مکانیسم دیفوزیون و فرسایش (Erosion) ماتریکس پلیمری در رهش دارو مؤثر می‌باشند، و اگر  $n$  برابر یک باشد، رهش دارو مستقل از زمان است یا به عبارتی از مدل درجه صفر پیروی می‌کند، در سایر موارد مکانیسم خاصی را نمی‌توان برای رهش دارو عنوان نمود (۱۲).

#### آنالیز حرارتی DSC:

ترموگرام‌های نمونه‌های مورد بررسی (تئوفیلین، پلیمرها، مخلوط فیزیکی و سیستم Liquisolid) توسط دستگاه Differential Scanning Calorimeter ساخت Perkin elmer مدل Pyris 6 تهیه گردید. بدین منظور نمونه‌های مذکور در پین‌های آلومینیومی قرار داده شد و ویژگی حرارتی نمونه‌ها با اعمال حرارت با سرعت ۱۰

جدول شماره ۱: اجزای تشکیل دهنده و ویژگی‌های فرمولاسیون‌های Liquisolid و نمونه‌های شاهد مورد بررسی

فرمولاسیون	دارو	اجزای تشکیل دهنده قرص (mg)				ویژگی‌های قرص	
		PEG 200	اودراجت RS PO	HPMC K4M	سیلیکا	سختی (N)	فرسایش (%)
F1	۱۰۰	۱۰۰	۲۰۰	-	۱۰۰	۱۲.۲ ± ۰.۳	۰.۱۸
F2	۱۰۰	-	۲۰۰	-	۱۰۰	۱۴.۴ ± ۰.۴	۰.۲۴
F3	۱۰۰	۱۰۰	-	۲۰۰	۱۰۰	۸.۹ ± ۰.۳	۰.۲۵
F4	۱۰۰	-	-	۲۰۰	۱۰۰	۸.۲ ± ۰.۳	۰.۳۴
F5	۱۰۰	۱۰۰	۳۰۰	-	۱۵۰	۸.۳ ± ۰.۴	۰.۳۶
F6	۱۰۰	-	۳۰۰	-	۱۵۰	۸.۲ ± ۰.۴	۰.۴۷
F7	۱۰۰	۱۰۰	-	۳۰۰	۱۵۰	۱۰.۹ ± ۰.۵	۰.۳۷
F8	۱۰۰	-	-	۳۰۰	۱۵۰	۱۱.۵ ± ۰.۳	۰.۲۱
F9	۱۰۰	۱۰۰	۴۰۰	-	۲۰۰	۹.۲۵ ± ۰.۵	۰.۳۲
F10	۱۰۰	-	۴۰۰	-	۲۰۰	۱۲.۳ ± ۰.۳	۰.۱۶



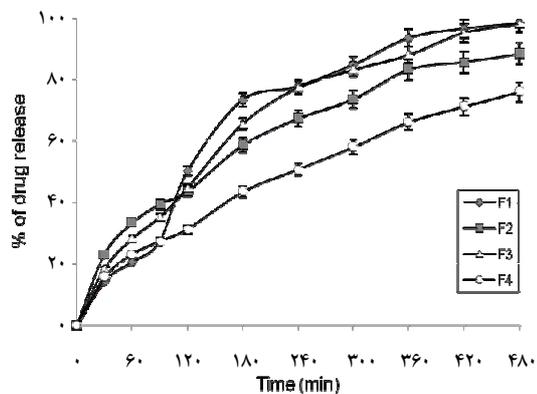
نمودار شماره ۳: نمودار روند آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های F1, F5, F9، حاوی نسبت‌های مختلف از پلیمر اودراجیت و تهیه شده با سیستم Liquisolid

براساس آنچه در نمودار شماره ۲ دیده می‌شود در فرمولاسیون‌های F5 و F6، رهش دارو به شکل قابل ملاحظه‌ای در سیستم Liquisolid کاهش می‌یابد ( $p=0/01$ ). مقایسه فرمولاسیون‌های F7 و F8 نشان می‌دهد که با افزایش میزان HPMC K4M تأثیر حامل PEG 200 کاهش می‌یابد به گونه‌ای که تفاوت معنی‌داری در رهش دارو در این دو فرمول مشاهده نمی‌شود ( $p=0/08$ ).

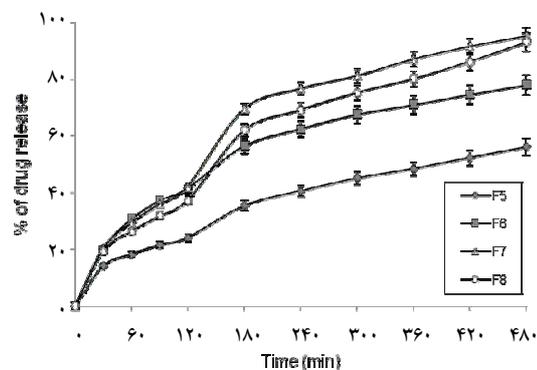
با توجه به نمودار شماره ۳، مقایسه فرمولاسیون‌های F1، F5 و F9 از دیدگاه رهش دارو نشان می‌دهد که کمترین میزان آزادسازی دارو در F5 دیده می‌شود ( $p<0/01$ ) یا به عبارت دیگر این نسبت، فرمولاسیون مناسبی را برای کاهش سرعت آزادسازی فراهم نموده است و با افزایش میزان اودراجیت در F9 مجدداً میزان آزادسازی دارو افزایش می‌یابد.

نتایج حاصل از برآزش داده‌های حاصل از آزادسازی دارو در مدل‌های کینتیکی در جدول شماره ۲ دیده می‌شود. نمودارهای شماره ۴ و ۵ نشان‌دهنده طیف‌های DSC و FTIR جهت بررسی برهمکنش‌های احتمالی دارو-پلیمر بویژه در سیستم مایع به جامد می‌باشند. همان‌گونه که دیده می‌شود ابتدا طیف دارو و پلیمر خالص تهیه و سپس جهت بررسی برهمکنش احتمالی مخلوط ساده (فیزیکی) دارو و پلیمر و سیستم

نتایج حاصل از بررسی روند آزادسازی دارو در نمودارهای شماره ۱ تا ۳ مشاهده می‌گردد. همان‌گونه که در نمودار شماره ۱ مشاهده می‌گردد در فرمولاسیون‌های F1 و F2 رهش دارو در فرمولاسیون F2 که فاقد حامل بود کمتر از فرمولاسیون F1 است ( $p=0/011$ ). مقایسه فرمولاسیون‌های F3 و F4 نیز نشان می‌دهد که در این مقدار از HPMC K4M، میزان رهش دارو در فرمولاسیون F3 بیشتر از F4 می‌باشد ( $p<0/000$ ).



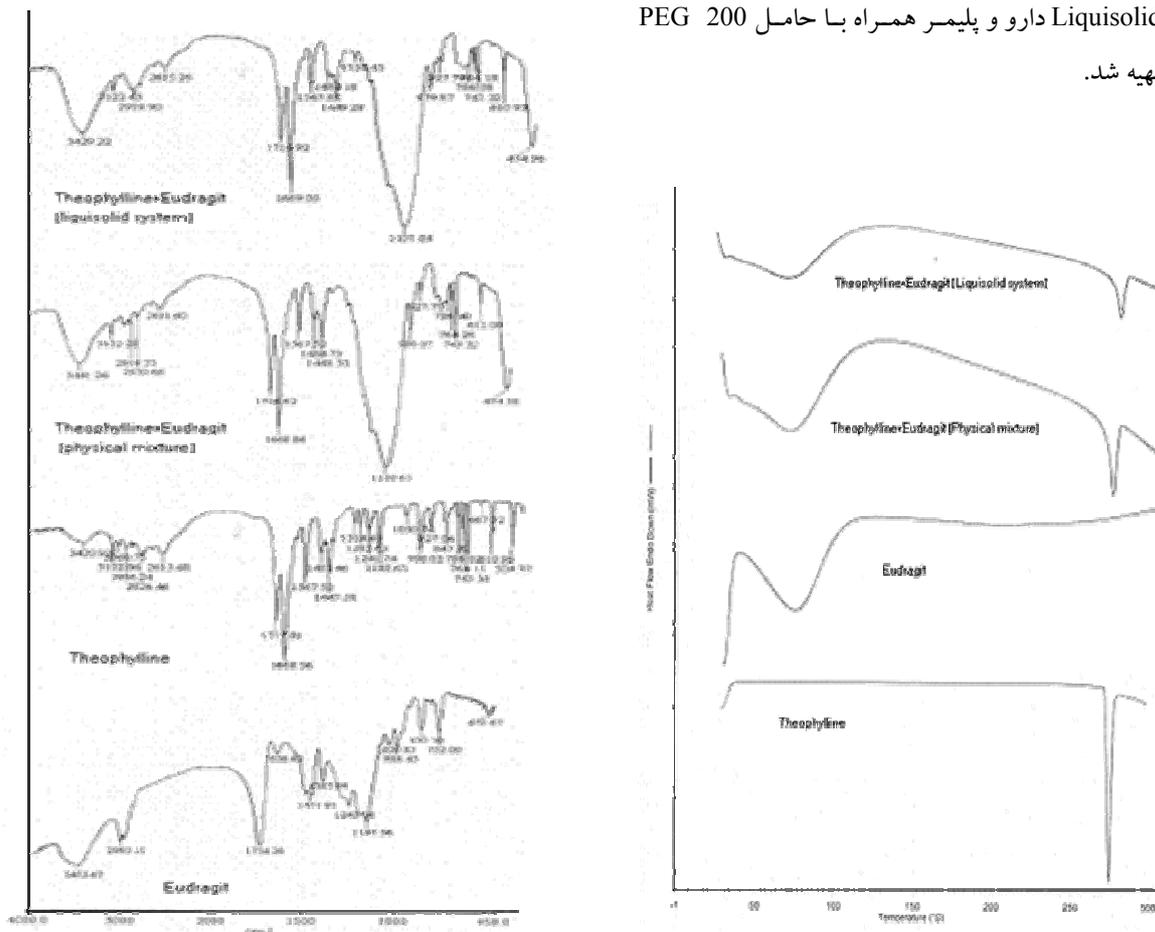
نمودار شماره ۱: نمودار روند آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های F1-F4، حاوی نسبت‌های مساوی از دو پلیمر اودراجیت و HPMC و تهیه شده با دو روش ماتریکس ساده و سیستم Liquisolid



نمودار شماره ۲: نمودار روند آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های F5-F8، حاوی نسبت‌های مساوی از دو پلیمر اودراجیت و HPMC و تهیه شده با دو روش ماتریکس ساده و سیستم Liquisolid

PEG 200 دارو و پلیمر همراه با حامل

تهیه شد.



نمودار شماره ۵: طیف FTIR نمونه‌های مورد بررسی، شامل تئوفیلین خالص، اودراجیت خالص، مخلوط فیزیکی دارو و پلیمر و سیستم Liquisolid تهیه شده از دارو و پلیمر با حامل PEG 200.

نمودار شماره ۴: ترموگرام DSC نمونه‌های مورد بررسی، شامل تئوفیلین خالص، اودراجیت خالص، مخلوط فیزیکی دارو و پلیمر و سیستم Liquisolid تهیه شده از دارو و پلیمر با حامل PEG 200.

جدول ۲: نتایج حاصل از برازش داده‌های حاصل از بررسی آزادسازی تئوفیلین از فرمولاسیون‌های حاوی اودراجیت RS و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC K4M) از دو سیستم ماتریکس ساده و Liquisolid

فرمولاسیون	مدل درجه صفر			مدل درجه یک			مدل هیگوشی			مدل پیاس			
	SS	r <sup>2</sup>	K <sub>0</sub> %·min <sup>-1</sup>	SS	r <sup>2</sup>	K <sub>1</sub> min <sup>-1</sup>	SS	r <sup>2</sup>	K <sub>H</sub> %·min <sup>-1/2</sup>	SS	r <sup>2</sup>	n	K <sub>p</sub> %·min <sup>-n</sup>
F1	۱۵۳۶۰	۰/۸۸	۰/۰۰۲	۲۵۷۴۶	۰/۹۷۶	-۰/۰۰۹	۳۹۹۱۸	۰/۹۴۷	۰/۰۵۷	۹۲۲	۰/۸۹۱	۰/۸۳۵۳	۰/۰۰۷۵
F2	۲۹۴۷۳	۰/۹۵۳	۰/۱۵۰۰	۳۶۸۷	۰/۹۹۳	-۰/۰۰۴	۱۰۴	۰/۹۹۱	۰/۰۴۱۸	۵۲	۰/۹۸۹	۰/۵۰۱	۰/۰۴۱۸
F3	۲۱۰۱۹	۰/۹۳۳	۰/۰۰۱۸	۷۵۶۷	۰/۹۱۶	-۰/۰۰۸	۸۱۳۲	۰/۹۸۲	۰/۰۵۲۳	۱۵	۰/۹۹۷	۰/۶۳۲۸	۰/۰۵۲۳
F4	۲۰۴۹۴	۰/۹۸۵	۰/۰۰۱۴	۳۹۶۰	۰/۹۹۷	-۰/۰۰۳	۵۲۰۴	۰/۹۹۵	۰/۰۳۸۱	۹۹	۰/۹۹۳	۰/۵۷۲۳	۰/۰۳۸۱
F5	۲۵۴۹۹	۰/۹۶۸	۰/۰۰۰۹	۱۲۵۸۷	۰/۹۸۸	-۰/۰۰۱	۱۰۸۰	۰/۹۸۹	۰/۰۲۶۸	۳۴۲	۰/۹۸۴	۰/۵۲۶۵	۰/۰۲۶۸
F6	۱۰۱۱۳	۰/۹۱۹	۰/۰۰۱۲	۱۰۱۳	۰/۹۸۱	-۰/۰۰۳	۶۹۹	۰/۹۸	۰/۰۳۵۷	۵۹	۰/۹۹۳	۰/۵۴۵۸	۰/۰۳۱۴
F7	۱۲۱۱	۰/۹۰۹	۰/۰۰۱۷	۱۲۱۱	۰/۹۸۸	-۰/۰۰۶	۳۷۳۷	۰/۹۶۵	۰/۰۴۹	۱/۲	۰/۹۹۹	۰/۵۱۹۹	۰/۰۳۵
F8	۱۵۱۱	۰/۹۴۲	۰/۰۰۱۷	۱۵۱۱	۰/۹۷۵	-۰/۰۰۵	۶۵۵۳	۰/۹۷۸	۰/۰۴۷۴	۴۰	۰/۹۳۲	۰/۶۰۸۴	۰/۰۲۲۶
F9	۵۲۱۶	۰/۹۷۶	۰/۰۰۱۴	۵۲۱۵	۰/۹۹۲	-۰/۰۰۳	۸۶۱	۰/۹۹۳	۰/۰۳۸۵	۱۹۲	۰/۹۷۳	۰/۴۹۳	۰/۰۳۶۳
F10	۱۹۱۳	۰/۹۳۸	۰/۰۰۱۷	۱۹۱۳	۰/۹۷۸	-۰/۰۰۷	۲۵۵۵	۰/۹۷۹	۰/۰۴۹۱	۲۳۱	۰/۹۶۱	۰/۵۵۶۵	۰/۰۳۲۱

k<sub>0</sub>: zero order release rate constant, k<sub>1</sub>: first order release rate constant, k<sub>H</sub>: Higuchi model release rate constant, k<sub>p</sub>: Peppas model release rate constant, n: release exponent in Peppas model, r<sup>2</sup>: definition coefficient, ss: sum of squares of errors;

## بحث

همان گونه که در جدول اجزاء فرمولاسیون (جدول شماره ۱) مشاهده می‌گردد، شش فرمولاسیون حاوی اودراجیت RS تهیه گردید، در این نمونه‌ها سه فرمولاسیون Liquisolid و با استفاده از PEG 200 تهیه شد و سه فرمولاسیون شاهد برای هر یک آماده گردید. بررسی‌های انجام شده بر روی سیستم‌های مایع به جامد نشان داده است که نوع حامل غیر فعال در سیستم Liquisolid تأثیر مستقیم بر رهش دارو دارد (۱۳). بر همین اساس در این پژوهش PEG 200 با بیشترین حلالیت انتخاب گردید.

مقایسه فرمولاسیون‌های F1 و F2 نشان می‌دهد که رهش دارو در فرمولاسیون F2 که فاقد حامل بود کمتر از فرمولاسیون F1 است ( $p=0/011$ ). بررسی کینتیک آزاد سازی در این دو فرمول نیز نشان می‌دهد که در F2 رهش از مدل هیگوشی تبعیت می‌کند و آزادسازی وابسته به جذر زمان است ولی در F1 مجموعه‌ای از مکانیسم‌های انتشار و فرسایش در آزادسازی دارو مؤثر می‌باشند. اما این مقایسه در فرمولاسیون‌های F5 و F6 حاکی از آن است که در این نسبت از اودراجیت، رهش دارو به شکل قابل ملاحظه‌ای در سیستم Liquisolid کاهش می‌یابد ( $p=0/001$ )؛ ولی بررسی کینتیک آزاد سازی دارو حکایت از تبعیت رهش از سیستم هیگوشی و وابستگی آزاد سازی با جذر زمان دارد. این نتایج در مقایسه دو فرمولاسیون F9 و F10 نیز دیده می‌شود. به عبارت دیگر استفاده از تکنیک Liquisolid سبب کاهش سرعت آزادسازی دارو می‌گردد ( $p=0/001$ ). کینتیک غالب در آزادسازی دارو با مدل هیگوشی می‌باشد.

مقایسه فرمولاسیون‌های F1، F5 و F9 از دیدگاه رهش دارو نشان می‌دهد که کمترین میزان آزادسازی دارو در F5 دیده می‌شود یا به عبارت دیگر این نسبت، فرمولاسیون مناسبی را برای کاهش سرعت آزادسازی فراهم نموده است. با افزایش میزان اودراجیت در F9

مجدداً میزان آزاد سازی دارو افزایش می‌یابد. اودراجیت از جمله پلیمرهایی است که توان کنترل آزادسازی دارو را در شکل ماتریکسی دارد (۱۴). این پلیمرها با انواع مختلف موجود می‌باشند که به صورت پودر در سیستم‌های ماتریکسی یا روکش مورد استفاده قرار می‌گیرند. پلیمرهای فوق میزان هیدروفیلیته کمی دارند و تأثیر نفوذ آب به این پلیمرها تأثیر معنی‌داری بر روند آزادسازی دارو دارد (۱۵). در سیستم‌های Liquisolid وجود حامل غیر فعال بر این روند تأثیر مهمی ایفا می‌کند. بررسی کینتیک رهش نیز نشان می‌دهد که در F1 کینتیک آزادسازی از مدل درجه یک تبعیت می‌نماید ولی با افزایش میزان پلیمر آزادسازی از مدل هیگوشی تبعیت می‌کند. بالا رفتن نسبت پلیمر در F9 و عدم کاهش آزادسازی دارو ناشی از هیدروفیلیته اندک این پلیمر می‌باشد، لذا بالا رفتن میزان اودراجیت از یک میزان مشخص تأثیری بر لایه ژل تشکیل شده در اطراف قرص ندارد؛ و با توجه به ثابت ماندن میزان حامل غیر فرار (PEG 200) افزایش پلیمر نتوانسته است سبب تأخیر بیشتر در رهش گردد.

فرمولاسیون‌های F3، F4، F7 و F8 حاوی پلیمر HPMC K4M می‌باشند که F3 و F7 به روش Liquisolid تهیه شده‌اند. مقایسه فرمولاسیون‌های F3 و F4 نشان می‌دهد که در این مقدار از HPMC K4M، میزان رهش دارو در فرمولاسیون F3 بیشتر از F4 می‌باشد که همانند سیستم‌های Liquisolid افزایش حلالیت عمل نموده است ( $p<0/000$ ).

در این دو فرمولاسیون وجود حامل PEG 200 مانع از تشکیل یک ماتریکس کامل شده است این امر در بررسی کینتیک نیز مشاهده می‌گردد به گونه‌ای که توان پیاس در F3 معادل  $0/6328$  است در حالی که در F4 این توان  $0/5723$  است.

مقایسه فرمولاسیون‌های F7 و F8 نتایج دیگری را نشان می‌دهد: با افزایش میزان HPMC K4M تأثیر حامل PEG 200 کاهش می‌یابد به گونه‌ای که تفاوت

معنی داری در رهش دارو در این دو فرمول مشاهده نمی شود ( $p=0/08$ ). بررسی کینتیکی نیز نشان می دهد که مکانیسم رهش دارو نزدیک به مدل هیگوشی می باشد. به عبارت دیگر با افزایش میزان پلیمر هیدروفیل، توان ایجاد لایه ژل اطراف قرص به حدی است که تحت تاثیر PEG 200 قرار نمی گیرد. در مطالعات متعددی رابطه میان میزان پلیمر HPMC و سرعت آزادسازی دارو مشاهده می گردد. در بررسی این رابطه در رهش داروی آنتولول از ماتریکس های حاوی این پلیمر، رابطه معکوس میان محتوای پلیمر و درصد رهش دارو مشاهده گردید. به عبارت دیگر با افزایش میزان پلیمر، سرعت آزادسازی دارو کاهش معنی داری را نشان داد (۱۶).

مقایسه دو فرمول F3 و F7 نیز نشان می دهد که در هر دو فرمول تهیه شده به روش Liquisolid نیز تفاوت معنی داری در رهش دارو دیده نمی شود ( $p=0/09$ ). براساس پژوهش های انجام شده مکانیسم آزادسازی دارو از ماتریکس های حاوی HPMC وابسته به لایه ژل تشکیل شده در اطراف قرص می باشد و ویسکوزیته و ضخامت این لایه به تاثیر مستقیم بر رهش دارو دارد (۱۷، ۱۸). در سیستم های Liquisolid به نظر می رسد استفاده از حامل غیرفعال سبب افزایش حلالیت پلیمر هیدروفیل می گردد این امر می تواند سبب شود تا در ویژگی های لایه ژل تاثیر داشته باشد. با توجه به داده های موجود در جدول شماره ۲ در هر دو فرمولاسیون کینتیک آزادسازی از مدل پاس تبعیت می کند و مقایسه توان معادله پاس نشان می دهد که در هر دو فرمول مکانیسم آزادسازی دارو مشابه است.

مقایسه فرمولاسیون های F1 و F3 با روش مشابه فرمولاسیون و پلیمرهای مختلف، تفاوتی را در رهش دارو نشان نمی دهد. اما مقایسه فرمولاسیون های F5 و F7 تفاوت معنی داری را در رهش دارو نشان می دهد ( $p<0/000$ )، به گونه ای که کاربرد تکنیک Liquisolid در F5 به شکل بارزی سبب کاهش رهش دارو در

مقایسه با F7 با همان میزان پلیمر HPMC K4M شده است. این امر بیانگر تأثیر حامل غیر فرار (PEG 200) مورد استفاده در فرمولاسیون می باشد که روند رهش دارو از یک سیستم حاوی پلیمر هیدروفیل نیز بیشتر بوده است.

همان گونه که می توان انتظار داشت، یکی از احتمالات تغییر رفتار آزادسازی دارو در سیستم های دارو رسانی احتمال برهمکنش دارو با پلیمر یا با سایر اجزای فرمولاسیون است. با توجه به اینکه در این مطالعه سیستم های Liquisolid حاوی پلیمر اودراجیت رفتار دگرگون شده ای را در آزادسازی دارو نشان دادند، به بررسی این برهمکنش احتمالی با استفاده از تهیه طیف های DSC و FTIR دارو و پلیمر در دو حالت مخلوط فیزیکی و سیستم مایع به جامد پرداخته شد؛ تا با مقایسه با طیف های دارو و پلیمر خالص، برهمکنش احتمالی بررسی گردد.

همانگونه که در نمودار شماره ۴ دیده می شود دارو در حدود دمای ۲۷۴/۵ درجه سانتی گراد دارای یک پیک اندوترم می باشد. مطالعات انجام شده بر روی تفویلین نشان می دهد که این دارو دارای پلی مریسم با دو شکل کریستالی I و II می باشد. شکل I از این دارو دارای یک پیک اندوترم در محدوده دمای ۲۷۴ درجه سانتی گراد می باشد که مربوط به ذوب شدن دارو است. این پیک در شکل II دارو در دمای حدود ۲۶۹ درجه سانتی گراد مشاهده می گردد (۱۹). با توجه به پیک به دست آمده در این مطالعه، تفویلین از نوع I می باشد. پلیمر اودراجیت نیز یک پیک اندوترم پهن از محدوده بالای ۵۰ درجه تا پیک ۷۵ درجه نشان می دهد که مربوط به دمای شیشه ای شدن (glass transition) آن می باشد (۲۰). بررسی و مقایسه طیف های DSC مخلوط های ذکر شده با نمونه خالص تفویلین و اودراجیت حاکی از عدم برهم کنش میان پلیمر و دارو می باشد که مؤید تأثیر روش تهیه فرآورده بر رهش دارو است. بررسی مخلوط فیزیکی و سیستم Liquisolid

مقایسه طیف‌های FTIR مربوط به مخلوط فیزیکی اودراجیت-تئوفیلین و سیستم جامد-مایع حاوی اودراجیت-تئوفیلین و PEG 200، تفاوتی را در پیک‌های اصلی دو ماده نشان نمی‌دهد. در خصوص تئوفیلین، پیک‌های مربوط به C=N کششی ( $1484\text{ cm}^{-1}$ )، C=O ( $1668\text{ cm}^{-1}$ )، کششی ( $1717\text{ cm}^{-1}$ ) و N-H کششی ( $3420\text{ cm}^{-1}$ )؛ تقریباً در همان محدوده و بدون تغییر در دو مخلوط فیزیکی و همراه با حامل دیده می‌شوند. این امر حکایت از عدم ایجاد کمپلکس در مخلوط‌های فوق می‌باشد و مؤید این امر است که تغییرات حاصل در رهش دارو مربوط به تکنیک تهیه سیستم جامد-مایع (Liquisolid) است و به تشکیل کمپلکس وابسته نیست.

### سپاسگزاری

بدینوسیله از حمایت مالی حوزه معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تشکر می‌گردد. این تحقیق حاصل پایان نامه دکترای داروسازی خانم آلا سلیمانی می‌باشد.

### References

1. Nokhodchi A, Javadzadeh Y, Siah-Shadbad MR, Barzegar-Jalali M. The effect of type and concentration of vehicles on the dissolution rate of a poorly soluble drug (indomethacin) from liquisolid compacts. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2005; 8(1): 18-25.
2. Kapsi SG, Ayres JW. Processing factors in development of solid solution formulation of itraconazole for enhancement of drug dissolution and bioavailability. *Int J Pharm* 2001; 229(1-2): 193-203.
3. Aguiar AJ, Zelmer AJ, Kinkel AW. Deagglomeration behaviour of relatively insoluble benzoic acid and its sodium salt. *J Pharm Sci* 1967; 56(10): 1243-1252.
4. Finholt P, Solvang S. Dissolution kinetics of drugs in human gastric juice, the rule of surface tension. *J Pharm Sci* 1968; 57(8): 1322-1326.
5. Javadzadeh Y, Siah-Shadbad MR, Barzegar-Jalali M, Nokhodchi A. Enhancement of dissolution rate of piroxicam using liquisolid compacts. *Il Farmaco* 2005; 60(4): 361-365.
6. Liao C, Jarowski CI. Dissolution rate of corticoid solutions dispersed on silica. *J Pharm Sci* 1984; 73(4): 401-403.
7. Spireas S, Sadu S. Enhancement of prednisolone dissolution properties using liquisolid compacts. *Int J Pharm* 1998; 166(2): 177-188.

نشان می‌دهد که تغییری در این اندوترم در هیچ‌یک از دو حالت فوق دیده نمی‌شود. این امر هرگونه برهمکنش احتمالی دارو با پلیمر یا تغییر شکل (Polymorphism) را منتفی می‌سازد.

بررسی طیف FTIR مربوط به تئوفیلین بیانگر پیک‌های اصلی در پیک‌های زیر می‌باشد:

$1188\text{ cm}^{-1}$  مربوط به C-N،  $1447\text{ cm}^{-1}$  مربوط به C-H خمشی،  $1484\text{ cm}^{-1}$  مربوط به C=N کششی،  $1565\text{ cm}^{-1}$  مربوط به C=C کششی،  $1568\text{ cm}^{-1}$  مربوط به C=O،  $1717\text{ cm}^{-1}$  مربوط به C=O کششی و  $3420\text{ cm}^{-1}$  مربوط به N-H کششی می‌باشد.

در بررسی طیف FTIR مربوط به اودراجیت RS، پیک‌های زیر شاخص می‌باشد:

محدوده  $1000-1300\text{ cm}^{-1}$  مربوط به C-O؛ محدوده  $1000-135\text{ cm}^{-1}$  مربوط به C-N؛ محدوده  $1387, 1451\text{ cm}^{-1}$  مربوط به  $\text{CH}_3$  خمشی؛  $1465\text{ cm}^{-1}$  مربوط به  $\text{CH}_2$  خمشی؛  $1734\text{ cm}^{-1}$  مربوط به C=O استری کششی، ناحیه  $2850-3000\text{ cm}^{-1}$  مربوط به C-H کششی می‌باشد.

8. Javadzadeh Y, Mussaalrezaei L, Nokhodchi A. Liquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices, *Int J Pharm* 2008; 362 (1-2): 102-108.
9. Gonjari ID, Karmarkar AB, Hosmani AH. Evaluation of in vitro dissolution profile comparison methods of sustained release tramadol HCl liquisolid compact formulations with marketed sustained release tablets. *Digest J Nanomater Biostruct* 2009; 4(4): 651-661.
10. Hayashi T, Kanbe H, Okada M, Kawase I, Ikeda Y, Onuki Y, Kaneko T, Sonobe T. In vitro and in vivo sustained-release characteristics of theophylline matrix tablets and novel cluster tablets. *Int J Pharm* 2007; 341(1-2): 105-113.
11. Higuchi T. Mechanism of sustained action medication, theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci* 1963; 52(12): 1145-1149.
12. Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker EM, Buri P, Peppas NA. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int J Pharm* 1983; 15(1): 25-35.
13. Saeedi M, Akbari J, Morteza-Semnani K, Enayatifard R, Sar-Reshtehdar S, Soleymani A. 2011, Enhancement of Dissolution Rate of Indomethacin Using Liquisolid Compacts. *Iranian J Pharm Res* 2011; 10(1): 25-34.
14. Nokhodchi A, Norouzi-Sani S, Siahi-Shadbad MR, Lotfipour F, Saeedi M. The effect of various surfactants on the release rate of propranolol hydrochloride from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-Eudragit. *Eur J Pharm Biopharm* 2002; 54(3): 349-356.
15. Gubbi S, Jarag R. Liquisolid technique for enhancement of dissolution properties of Bromhexine HCl. *Res J Pharm Tech* 2009; 2(2): 382-386.
16. Lotfipour F, Nokhodchi A, Saeedi M, Norouzi-Sani S, Sharbafi J, Siahi-Shadbad MR. The effect of hydrophilic and lipophilic polymers and fillers on the release rate of atenolol from HPMC matrices. *Il Farmaco* 2004; 59(10): 819-825.
17. Enayatifard R, Saeedi M, Akbari J, Haeri-Tabatabaee Y. Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose and Ethylcellulose content on release profile and kinetics Diltiazem HCl from matrices. *Trop J Pharm Res* 2009; 8(5): 425-432.
18. Akbari J, Adrangui M, Farid Dj, Siahi-Shadbad MR, Saeedi M, Nokhodchi A. The effects of various factors on the release rate of a poorly soluble drug (carbamazepine) from hydroxypropyl methylcellulose matrices. *S.T.P. Pharm Sci* 2000; 10(6): 473-478.
19. Legendre B, Randzio SL. Transitiometric analysis of solid II/ solid I transition in anhydrous Theophylline. *Int J Pharm* 2007; 343(1-2): 41-47.
20. Abbaspour MR, Sadeghi F, Afrasiabi-Garekani H. Thermal treating as a tool to produce plastic pellets based on Eudragit RS PO and RL PO aimed for tableting. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 67(1): 260-267.