ORIGINAL ARTICLE

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

Majid Saeedi[1],
Katayoun Morteza-Semnani[2],
Ala Soleymani[3],
Mohammad Zahedi[4]

[1] Department of Pharmaceutics, Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Pharm D, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] 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 calorimetery (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 theophylin 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).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و یکم شماره ۸۶ بهمن سال ۱۳۹۰ (۲۳۲-۲۲۳)

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

مجید سعیدی[۱]
کتایون مرتضی سمنانی[۲]
آلا سلیمانی[۳]
محمد زاهدی[۴]

چکیده

سابقه و هدف: پتانسیل روش مایع به جامد (Liquisolid Comppcrs) 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 (به عنوان عامل پوشاننده) با نسبت ۲:۱ استفاده گردید. بدین منظور پودر دارو با پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰ (PEG 200) (به عنوان 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 (Fourier Transform Infrared Spectroscopy) و DSC (Differential Scanning Calorimetery) 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؛ به‌عبارت 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 به‌کار رود.

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

مقدمه

در طی سالیان 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 تامین شده است.

مولف مسئول: مجید سعیدی- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: majsaeedi@yahoo.com

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

کـــردن انـــدازه ذرات، پراکنـــدگی جامـــد (Solid Dispersion)، ترسـیب همـراه (Co-Precipitation)، لیوفیلیزاسیون، میکروانکپسولاسیون و استفاده از شکل مایع یا محلول دارو در کپسول‌های ژلاتینی اشاره نمود؛ و در ایـن میـان روش Liquisolid compacts جـزء 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 اکسیپیان‌های 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 پراکندگی 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(۷،۶).

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 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 روش ها

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 پلی‌اتیلن گلیکول ۲۰۰ انجام پذیرفت. برای این امر مقادیر مازاد دارو به حامل اضافه گردید و در داخل بن ماری شیکردار با دمای ۰/۵±۲۵ 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

(Intraday variation) مختلف در سه نمونه تعیین گردید (r^2=۰/۹۹۹ ،Abs.=۰/۰۵۸ × Conc.+۰/۰۱۴).

تهیه ماتریکس های ساده و تهیه شده به روش Liquisolid compacts تئوفیلین:

قرص‌های ماتریکسی ساده تئوفیلین از اختلاط دارو با پلیمر با نسبت‌های مختلف تهیه گردید. بدین منظور مخلوط فوق به‌مدت ۱۰ دقیقه در یک مخلوط‌کن مکعبی (اروکا، آلمان) مخلوط گردید و پس از اضافه نمودن منیزیم استئارات به‌میزان ۱ درصد کل فرمولاسیون (به‌عنوان لوبریکانت) 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 میلی‌متری به‌صورت قرص تهیه گردید.

قرص‌های تهیه شده با روش مایع به جامد تئوفیلین با تکنیک Liquisolid compacts به روش زیر تهیه شد: ابتدا دارو در PEG 200 (به‌عنوان بهترین حلال) با نسبت ۱:۱ پراکنده گردید. سپس مخلوط‌های 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 می‌باشد. مطابق روش تهیه قرص ماتریکسی ساده، از منیزیم استئارات نیز استفاده گردید. مخلوط حاصل در دستگاه قرص زنی و با استفاده از سنبه ۱۲ میلی‌متری به‌صورت قرص تهیه گردید. خصوصیات فرمولاسیون‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ ذکر شده است. قرص‌های تهیه شده از نظر سختی، درصد فرسایش و مقدار ماده موثره مورد بررسی قرار گرفتند. سختی قرص‌ها 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 موثره بر اساس فارماکوپه ایالات متحده، به روش اسپکتروفتومتری UV تعیین گردید.

بررسی میزان آزادسازی:

بررسی میزان آزادسازی دارو از قرص‌های تهیه شده با استفاده از دستگاه آزمون انحلال شماره یک فارماکوپه آمریکا در محیط مصنوعی معده (بافر ۱/۲)؛ به‌مدت 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 نمونه‌گیری در زمان‌های ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ ساعت انجام پذیرفت. در هر بار نمونه‌گیری ۱۰ میلی‌لیتر 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 اندازه‌گیری شد، درصد آزادسازی دارو مشخص می‌گردید.

بررسی کینتیک رهش دارو:

بررسی کینتیک آزادسازی دارو بر اساس پنج مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پپاس انجام پذیرفت. جهت بررسی کینتیک آزادسازی، داده‌های حاصل به مدل‌های درجه صفر، درجه یک و هیگوشی برازش شد و براساس ضریب تعیین (r^2) و مجموع مربعات تفاضل (ss)، مدل‌های کینتیکی مورد بررسی قرار گرفت.

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

$$Q_t = k_0 . t$$

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

مدل هیگوشی در بیان رهش دارو از ماتریکس‌های همگن به کار می‌رود. در این حالت رهش دارو به‌وسیله 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 پپاس 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 ۰/۵ باشد، مکانیسم رهش از قانون انتشار فیک یا پدیده دیفوزیون پیروی می‌کند. اگر مقدار n بین ۰/۵ تا ۱ 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 پن‌های آلومینیومی قرار داده شد و ویژگی حرارتی نمونه‌ها با اعمال حرارت با سرعت ۱۰ درجه سانتی‌گراد در دقیقه و بین ۳۰۰-۳۰ درجه سانتی‌گراد 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 میلی‌گرمی به‌دست آید. محدوده اسکن برابر cm^{-1} ۴۰۰۰-۴۰۰ و دقت آن cm^{-1} ۰/۵ بود.

آنالیز آماری:

جهت آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS 11، آنالیز واریانس و به‌دنبال آن آزمون توکی داده‌ها انجام پذیرفت و $p<0/05$ مبنای معنی‌دار 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

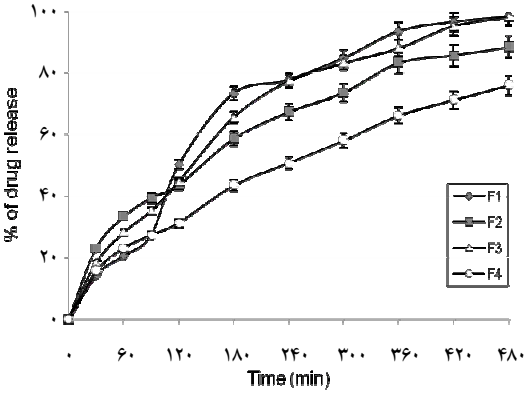
نتایج حاصل از بررسی حلالیت تئوفیلین نشان می‌دهد که دارو دارای حلالیت مناسب درگلیسرین و PEG 200 بود. در این مطالعه از پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰ که حلالیت بیشتری داشت استفاده گردید. ویژگی‌های قرص‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود.

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

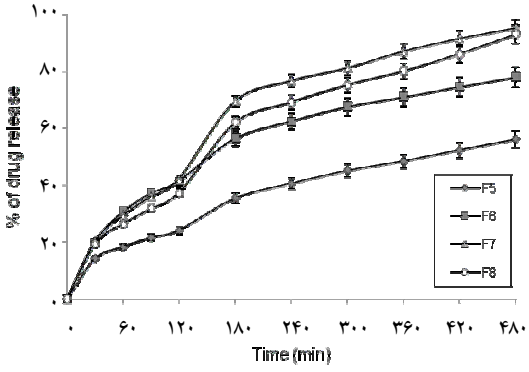
فرمولاسیون	اجزای تشکیل دهنده قرص (mg)					ویژگی های قرص		
	دارو	(PEG 200)	اودراجیت RS PO	HPMC K4M	سیلیکا	سختی (N)	فرسایش (٪)	محتوای دارو (mg)
F1	۱۰۰	۱۰۰	۲۰۰	-	۱۰۰	۱۲/۲ ± ۰/۳	۰/۱۸	۹۷/۸ ± ۳/۲
F2	۱۰۰	-	۲۰۰	-	۱۰۰	۱۴/۴ ± ۰/۴	۰/۲۴	۱۰۱/۲۳ ± ۳/۵
F3	۱۰۰	۱۰۰	-	۲۰۰	۱۰۰	۸/۹ ± ۰/۳	۰/۲۵	۹۸/۳۲ ± ۲/۷
F4	۱۰۰	-	-	۲۰۰	۱۰۰	۸/۲ ± ۰/۳	۰/۳۴	۹۶/۶۱ ± ۳/۹
F5	۱۰۰	۱۰۰	۳۰۰	-	۱۵۰	۸/۳ ± ۰/۴	۰/۳۶	۹۹/۱۱ ± ۲/۴
F6	۱۰۰	-	۳۰۰	-	۱۵۰	۸/۲ ± ۰/۴	۰/۴۷	۹۸/۲۵ ± ۲/۸
F7	۱۰۰	۱۰۰	-	۳۰۰	۱۵۰	۱۰/۹ ± ۰/۵	۰/۳۷	۹۸/۲۴ ± ۳/۱
F8	۱۰۰	-	-	۳۰۰	۱۵۰	۱۱/۵ ± ۰/۳	۰/۲۱	۹۷/۳ ± ۴/۱
F9	۱۰۰	۱۰۰	۴۰۰	-	۲۰۰	۹/۲۵ ± ۰/۵	۰/۳۲	۹۶/۷ ± ۴/۲
F10	۱۰۰	-	۴۰۰	-	۲۰۰	۱۲/۳ ± ۰/۳	۰/۱۶	۹۶/۲۳ ± ۳/۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

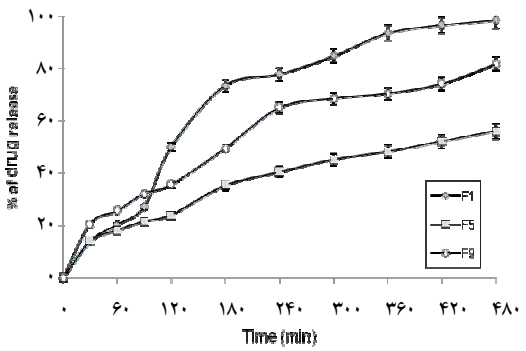
نتایج حاصل از بررسی روند آزادسازی دارو در نمودارهای شماره ۱ تا ۳ مشاهده می‌گردد. همان‌گونه که در نمودار شماره ۱ مشاهده می‌گردد در فرمولاسیون‌های F1 و F2 رهش دارو در فرمولاسیون F2 که فاقد حامل بود کمتر از فرمولاسیون F1 است (p=۰/۰۱۱). مقایسه فرمولاسیون‌های F3 و F4 نیز نشان می‌دهد که در این مقدار از HPMC K4M، میزان رهش دارو در فرمولاسیون F3 بیشتر از F4 می‌باشد (p<۰/۰۰۰).



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



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

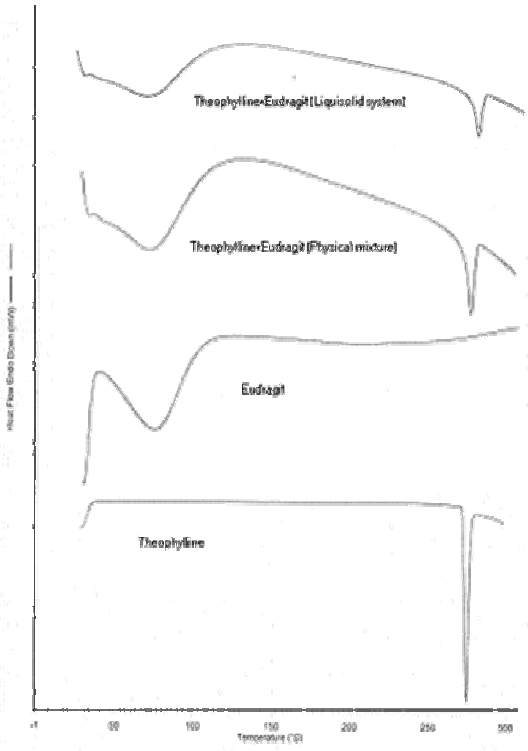
براساس آن‌چه در نمودار شماره ۲ دیده می‌شود در فرمولاسیون‌های F5 و F6 ، رهش دارو به شکل قابل ملاحظه‌ای در سیستم Liquisolid کاهش می‌یابد(p=۰/۰۰۱). مقایسه فرمولاسیون‌های F7 و F8 نشان می‌دهد که با افزایش میزان HPMC K4M تأثیر حامل PEG 200 کاهش می‌یابد به گونه‌ای که تفاوت معنی‌داری در رهش دارو در این دو فرمول مشاهده نمی‌شود (p=۰/۰۸).

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<۰/۰۱) 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.

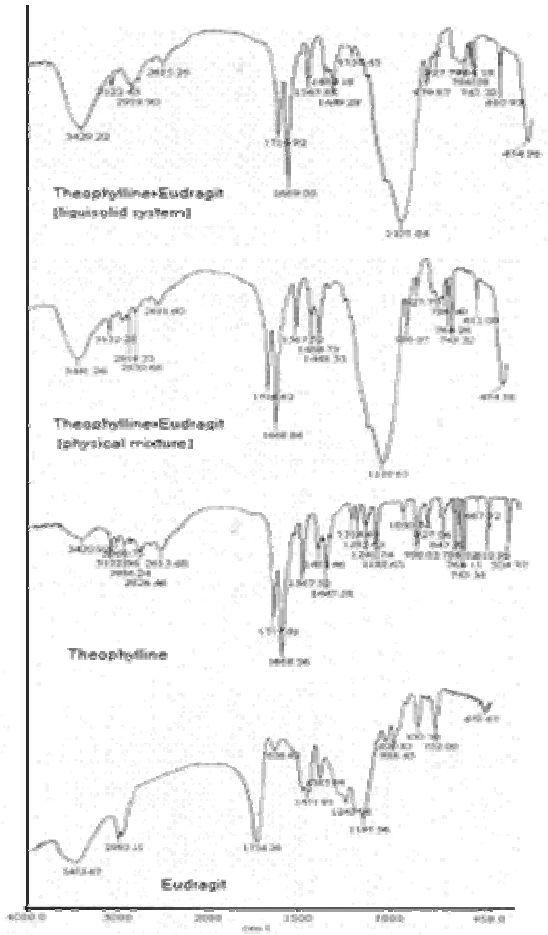
نتایج حاصل از برازش داده‌های حاصل از آزادسازی دارو در مدل‌های کینتیکی در جدول شماره ۲ دیده می‌شود. نمودارهای شماره ۴ و ۵ نشان‌دهنده طیف‌های DSC و FTIR جهت بررسی برهمکنش‌های احتمالی دارو- پلیمر بویژه در سیستم مایع به جامد می‌باشند. همان‌گونه که دیده می‌شود ابتدا طیف دارو و پلیمر خالص تهیه وسپس جهت بررسی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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

Liquisolid دارو و پلیمر همراه با حامل PEG 200 تهیه شد.



نمودار شماره ٤ : 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 .



نمودار شماره ٥ : 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 .

جدول ۲ : نتایج حاصل از برازش داده های حاصل از بررسی آزادسازی تئوفیلین از فرمولاسیون های 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 پپاس			
	K_0 %.min^{-1}	r^2	ss	K_1 min^{-1}	r^2	ss	K_H %.min$^{-1/2}$	r^2	ss	K_p %.min^{-n}	n	r^2	ss
F1	۰/۰۰۲	۰/۸۸	۱۵۳۶۰	-۰/۰۰۹	۰/۹۷۶	۲۵۷۴۶	۰/۰۵۷	۰/۹۴۷	۳۹۹۱۸	۰/۰۰۷۵	۰/۸۳۵۳	۰/۸۹۱	۹۲۲
F2	۰/۱۵۰۰	۰/۹۵۳	۲۹۴۷۳	-۰/۰۰۴	۰/۹۹۳	۳۶۸۷	۰/۰۴۱۸	۰/۹۹۱	۱۰۴	۰/۰۴۱۸	۰/۵۰۱	۰/۹۸۹	۵۲
F3	۰/۰۰۱۸	۰/۹۳۳	۲۱۰۱۹	-۰/۰۰۸	۰/۹۱۶	۷۵۶۷	۰/۰۵۲۳	۰/۹۸۲	۸۲۳۲	۰/۰۵۲۳	۰/۶۳۲۸	۰/۹۹۷	۱۵
F4	۰/۰۰۱۴	۰/۹۸۵	۲۰۴۹۴	-۰/۰۰۳	۰/۹۹۷	۳۹۶۰	۰/۰۳۸۱	۰/۹۹۵	۵۲۰۴	۰/۰۳۸۱	۰/۵۷۲۳	۰/۹۹۳	۹۹
F5	۰/۰۰۰۹	۰/۹۶۸	۲۵۴۹۹	-۰/۰۰۱	۰/۹۸۸	۱۲۵۸۷	۰/۰۲۶۸	۰/۹۸۹	۱۰۸۰	۰/۰۲۶۸	۰/۵۲۶۵	۰/۹۸۴	۳۴۲
F6	۰/۰۰۱۲	۰/۹۱۹	۱۰۱۱۳	-۰/۰۰۳	۰/۹۸۱	۱۰۱۳	۰/۰۳۵۷	۰/۹۸	۶۹۹	۰/۰۳۱۴	۰/۵۴۸۵	۰/۹۹۳	۵۹
F7	۰/۰۰۱۷	۰/۹۰۹	۱۲۱۱	-۰/۰۰۶	۰/۹۸۸	۱۲۱۱	۰/۰۴۹	۰/۹۶۵	۳۷۳۷	۰/۰۳۵	۰/۵۲۹۹	۰/۹۹۹	۱/۲
F8	۰/۰۰۱۷	۰/۹۴۲	۱۵۱۱	-۰/۰۰۵	۰/۹۷۵	۱۵۱۱	۰/۰۴۷۴	۰/۹۷۸	۶۵۵۳	۰/۰۲۲۶	۰/۶۰۸۴	۰/۹۳۲	۴۹۰
F9	۰/۰۰۱۴	۰/۹۷۶	۵۲۱۶	-۰/۰۰۳	۰/۹۹۲	۵۲۱۵	۰/۰۳۸۵	۰/۹۹۳	۸۶۱	۰/۰۳۶۳	۰/۴۹۳	۰/۹۷۳	۱۹۲
F10	۰/۰۰۱۷	۰/۹۳۸	۱۹۱۳	-۰/۰۰۷	۰/۹۷۸	۱۹۱۳	۰/۰۴۹۱	۰/۹۷۹	۲۵۵۵	۰/۰۳۲۱	۰/۵۵۶۵	۰/۹۶۱	۲۳۱

k_0: zero order release rate constant, k_1: first order release rate constant, k_H: Higuchi model release rate constant, k_p: Peppas model release rate constant, n: release exponent in Peppas model, r^2 : definition coefficient, ss : sum of squares of errors;

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

بحث

همان‌گونه 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=۰/۰۱۱). 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. امّا 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=۰/۰۰۱)؛ ولی بررسی کینتیکی 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 می شود. به عبارت دیگر استفاده از تکنیک Liquisolid سبب کاهش سرعت آزادسازی دارو می‌گردد (p=۰/۰۰۱). 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 به‌صورت پودر در سیستم‌های ماتریکسی یا روکش مورد استفاده قرار می‌گیرند. پلیمرهای فوق میزان هیدروفیلیسیته کمی دارند و تاثیر 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 هیدروفیلیسیته 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 K_4M می‌باشند که F3 و F7 به روش Liquisolid تهیه شده‌اند. مقایسه فرمولاسیون‌های F3 و F4 نشان می‌دهد که در این مقدار از HPMC K_4M، میزان رهش دارو در فرمولاسیون F3 بیشتر از F4 می‌باشد که همانند سیستم‌های Liquisolid افزایش حلالیت عمل نموده است (p<۰/۰۰۰).

در این دو فرمولاسیون وجود حامل PEG 200 مانع از تشکیل یک ماتریکس کامل شده است این امر در بررسی کینتیکی نیز مشاهده می‌گردد به گونه‌ای که توان پیاس در F3 معادل ۰/۶۳۲۸ است در حالی که در F4 این توان ۰/۵۷۲۳ است.

مقایسه فرمولاسیون‌های F7 و F8 نتایج دیگری را نشان می‌دهد: با افزایش میزان HPMC K_4M تأثیر حامل PEG 200 کاهش می‌یابد به گونه‌ای که تفاوت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

معنی‌داری در رهش دارو در این دو فرمول مشاهده نمی‌شود (p=۰/۰۸). بررسی کینتیکی نیز نشان می‌دهد که مکانیسم رهش دارو نزدیک به مدل هیگوشی می‌باشد. به‌عبارت دیگر با افزایش میزان پلیمر هیدروفیل، توان ایجاد لایه ژل اطراف قرص به حدی است که تحت تاثیر PEG 200 قرار نمی‌گیرد. در مطالعات متعددی رابطه میان میزان پلیمر HPMC و سرعت آزادسازی دارو مشاهده می‌گردد. در بررسی این رابطه در رهش داروی آتنولول از ماتریکس‌های حاوی این پلیمر، رابطه معکوس میان محتوای پلیمر و درصد رهش دارو مشاهده گردید. به‌عبارت دیگر با افزایش میزان پلیمر، سرعت آزادسازی دارو کاهش معنی‌داری را نشان داد(۱۶).

مقایسه دو فرمول F3 و F7 نیز نشان می‌دهد که در هر دو فرمول تهیه شده به روش Liquisolid نیز تفاوت معنی‌داری در رهش دارو دیده نمی‌شود (p=۰/۰۹). براساس پژوهش‌های انجام شده مکانیسم آزادسازی دارو از ماتریکس‌های حاوی HPMC وابسته به لایه ژل تشکیل شده در اطراف قرص می‌باشد و ویسکوزیته و ضخامت این لایه تأثیر مستقیم بر رهش دارو دارد(۱۸،۱۷). در سیستم‌های Liquisolid به‌نظر می‌رسد استفاده از حامل غیرفعال سبب افزایش حلالیت پلیمر هیدروفیل می‌گردد این امر می‌تواند سبب شود تا در ویژگی‌های لایه ژل تاثیر داشته باشد. با توجه به داده‌های موجود در جدول شماره ۲ در هر دو فرمولاسیون کینتیک آزادسازی از مدل پپاس تبعیت می‌کند و مقایسه توان معادله پپاس نشان می‌دهد که در هر دو فرمول مکانیسم آزادسازی دارو مشابه است.

مقایسه فرمولاسیون‌های F1 و F3 با روش مشابه فرمولاسیون و پلیمرهای مختلف، تفاوتی را در رهش دارو نشان نمی‌دهد. اما مقایسه فرمولاسیون‌های F5 و F7 تفاوت معنی‌داری را در رهش دارو نشان می‌دهد (p<۰/۰۰۰)، به گونه‌ای که کاربرد تکنیک Liquisolid در F5 به شکل بارزی سبب کاهش رهش دارو در مقایسه با F7 با همان میزان پلیمر HPMC K_4M شده است. این امر بیانگر تأثیر حامل غیر فرار (PEG 200) مورد استفاده در فرمولاسیون می‌باشد که روند رهش دارو از یک سیستم حاوی پلیمر هیدروفیل نیز بیشتر بوده است.

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

همانگونه که در نمودار شماره ۴ دیده می‌شود دارو در حدود دمای ۲۷۴/۵ درجه سانتی‌گراد دارای یک پیک اندوترم می‌باشد. مطالعات انجام شده بر روی تئوفیلین نشان می‌دهد که این دارو دارای پلی‌مرفیسم با دو شکل کریستالی I و II می‌باشد. شکل I از این دارو دارای یک پیک اندوترم در محدوده دمای ۲۷۴ درجه سانتی‌گراد می‌باشد که مربوط به ذوب شدن دارو است. این پیک در شکل II دارو در دمای حدود ۲۶۹ درجه سانتی‌گراد مشاهده می‌گردد(۱۹). با توجه به پیک به‌دست آمده در این مطالعه، تئوفیلین از نوع I می‌باشد. پلیمر اودراجیت نیز یک پیک اندوترم پهن از محدوده بالای ۵۰ درجه تا پیک ۷۵ درجه نشان می‌دهد که مربوط به دمای شیشه‌ای شدن (glass transition) آن می‌باشد(۲۰). بررسی و مقایسه طیف‌های DSC مخلوط‌های ذکر شده با نمونه خالص تئوفیلین و اودراجیت حاکی از عدم بر هم کنش میان پلیمر و دارو می‌باشد که مؤید تأثیر روش تهیه فرآورده بر رهش دارو است. بررسی مخلوط فیزیکی و سیستم Liquisolid

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

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

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

محدوده 1000–1300 cm^{-1} مربوط به C-O ؛ محدوده 1000–135 cm^{-1} مربوط به C-N ؛ محدوده 1387, 1451 cm^{-1} مربوط به CH_3 خمشی؛ 1465 cm^{-1} مربوط به CH_2 خمشی ؛ 1734 cm^{-1} مربوط به C=O استری کششی، ناحیه 2850-3000 cm^{-1} مربوط به C-H کششی می‌باشد.

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 cm^{-1})، C=O ($\approx$1668cm^{-1})، C=O کششی ($\approx$1717 cm^{-1}) و N-H کششی (3420 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 می باشد.

References

1. Nokhodchi A, Javadzadeh Y, Siahi-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, Siahi-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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

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, Lotfipoor 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 hydrophyllic 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]