بررسي تاثير اعمال حرارت بر رهش تئوفيلين از گرانول و قرص های تهيه شده با پليمرهاي اكريليک

شيرزاد آزرمي*، شيما حتم خاني، فرناز منجم زاده و قباد محمدي

دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز

تاريخ دريافت: ۸۴/۱/۲۹ ، تاريخ پذيرش: ۸۴/۸/۲۳

Effect of thermal-treating on the release of theophylline HCl from the granules prepared using acrylic polymers

Azarmi Sh.*, Hatamkhani Sh., Monajjemzadeh F., Mohammadi Gh.

Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences

Received: 2005/4/18 , Accepted: 2005/11/15

Objectives: The purpose of this study was to investigate the effect of thermal-treating on the release of theophylline HCl from the granules which have been prepared using aqueous dispersions of Eudragit. **Methods:** To accomplish this goal, different granules were prepared using wet granulation method containing three different types of Eudragit aqueous dispersions, NE40D, RS30D, RL30D and dicalcium phosphate. The drug release studies were conducted using USP dissolution apparatus. The concentration of released drug was analyzed using UV spectrophotometer at 271.4 nm. Since the drug release from granules was nearly completed at the first hour, for thermal-treating studies, tablets were prepared using direct compression method. The prepared tablets were thermally treated at 50 and 70 ºC for 24 hours. Release of drug was assessed before and after thermal-treating. **Results:** The results of release study showed that, thermally-treating the tablets at the temperatures higher than Tg of the polymer can decrease the drug release from matrices. For mechanistic evaluation of the effect of thermal-treating, XRD, SEM, DSC and FT-IR have been employed. SEM micrographs showed that the tablets have smoother surface with less porosity after thermal-treating. XRD difractograms showed that during granulation, monohydrate theophylline has been formed but there was no obvious crystal change between control and thermal-treated tablets. FT-IR spectra showed a hydrogen bonding between Eudragit and drug but there was no change in the spectrum of thermally-treated tablet compared to control. In DSC thermograms, endothermic peak of the melting point of theophylline has been disappeared which it can be likely due to the solvation of the drug in polymer during the recording of DSC spectrum. **Conclusion**: Heat treating of Eudragit over the Tg can rotard the drug release from its matrices.

Key words: *Thermal- treating, Theophylline, Eudragit, Dissolution.*

زمينه و هدف: هدف از اين مطالعه بررسي تاثير اعمال حرارت بر رهش تئوفيلين هيدروكلرايد، از گرانولهاي تهيه شده، با استفاده از ديسپرسيونهاي آبي اودراژيت بود. **روشها:** براي انجام اينكار ابتدا گرانولهايي به روش گرانولاسيون مرطوب، با استفاده از سه نوع مختلف ديسپرسيون آبي اودراژيت RL30D, RS30D, NE40D و دي كلسيم فسفات تهيه شد. براي بررسي رهش دارو از فرمولاسيونهاي تهيه شده، از دستگاه انحلال USP II استفاده شد و غلظت دارو در نمونه هاي برداشتي با استفاده از دستگاه اسپكتروفتومتر UV و در طول موج ۲۷۱/۴ نانومتر تعيين گرديد. به دليل كامل شدن رهش دارو از گرانول ها تقريبا در يك ساعت اول، جهت انجام مطالعات اعمال حرارت قرص هايي به روش كمپرسيون مستقيم تهيه شد. قرص هاي تهيه شده به مدت ٢٤ ساعت تحت اعمال حرارت در دماي ۵۰ و ۷۰ درجه سانتيگراد قرار گرفتند و رهش دارو قبل و بعد از اعمال حرارت بررسي شد. **يافته ها:** نتايج تست رهش نشان داد كه اعمال حرارت در دماهاي بالاتر از Tg پليمر باعث كاهش رهش دارو از ماتريكس مي شود. براي تعيين دقيق مكانيسم تاثير اعمال حرارت از دستگاههاي تفرق اشعه X (XRD)، اسكن ميكروسكوپ الكتروني (SEM)، DSC و FT-IR استفاده شد. تصاوير SEM نشان داد كه سطوح قرص ها بعد از اعمال حرارت صاف تر و داراي خلل و فرج كمتري بودند. طيفهاي XRD نشان دادند كه در حين گرانولاسيون فرم مونوهيدراته تئوفيلين تشكيل شده است، اما تغييري از نظر شكل كريستالي بين قرصهاي كنترل و اعمال حرارت شده مشاهده نشد. طيفهاي FT-IR نيز تشكيل باند هيدروژني را بين اودراژيت و دارو نشان دادند ولي تغييري در طيف قرص اعمال حرارت شده نسبت به قرص كنترل مشاهده نگرديد. در طيفهاي DSC، پيك مربوط به نقطه ذوب تئوفيلين حذف شده بود كه اين امر احتمالا به علت انحلال دارو در پليمر در حين ثبت طيف DSC مي باشد. **نتيجه گيري:** اعمال حرارت در دمای بالاتر از Tg اودراژيت می تواند رهش دارو را از ماتريكسهای آن كاهش دهد.

واژه هاي كليدي: اعمال حرارت، تئوفيلين، اودراژيت، انحلال.

*Corresponding Author: Dr Shirzad Azarmi, Assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tel: 3392610; Fax: 3344798; E-mail: shirzada@yahoo.com

*نويسنده مسئول: دكتر شيرزاد آزرمي، استاديار، دانشكده داروسازي، دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تلفن: ۳۳۹۲۶۱۰ ، نمابر: ۳۳٤٤۷۹۸

۱- مقدمه

در حال حاضر قسمت عمده توليدات دارويي را اشكال دارويي معمولي تشكيل مي‌دهند كه رهش دارو از آنها كنترل شده نيست و جهت نگه داشتن سطح خوني دارو در محدوده درماني بايد دارو را پي‌درپي تجويز كرد كه اين روش تجويز سبب بروز نوسان در سطح خوني و بافتي دارو مي‌شود و غلظت خوني ممكن است در ابتدا آنقدر زياد باشد كه سبب بروز اثرات جانبي و يا سمي شود، سپس سريعاً به حدي كاهش يابد كه در پايان مدت تجويز يك دوز، از حداقل سطح درماني نيز كمتر شود اشكال دارويي آهسته رهش نسبت به اشكال معمول دارويي داراي برتريهاي زيادي هستند. غلظت سرمي داروي آزاد شده از شكل دارويي آهسته رهش به مدت قابل توجهي در محدودة درماني قرار مي‌گيرد كه به روش ساخت بستگي دارد. روش ساخت بركينتيك رهش تأثير مي‌گذارد. در اشكال دارويي آهسته رهش، سرعت جذب دارو بوسيله سرعت رهش آن از شكل دارويي كنترل مي‌شود (۱). در اين تحقيق از مشتقات پليمري متاكريليک اسيد (اودراژيتهاي RL30D, RS30D, NE40D) جهت تهيه ماتريكس هاي حاوي تئوفيلين و بررسي رهش دارو و نيز تاثير اعمال حرارت بر رهش دارو استفاده شد. اين پليمرها در رهش كنترل شده دارو از طريق ديفوزيون بكار مي روند. اودراژيتهاي RL و RS پليمرهايي نامحلول درآب هستند كه قابليت تشكيل فيلم قابل تورم را دارا ميباشند (۲). ايـن پليمرها از استــرهاي خنثي اسيــد متاكريليک تـشكيل مي شوند كه مــقـاديـر كمي تري متيل آمونيوم اتيل متاكريلات كلرايد در ساختمانشان وجود دارد. نسبت مولي گروههاي آمونيوم چهارتايي به گروهــهاي استـري خنـثــي در اودراژيت RL، ۱ : ۲۰ (تــقــريــبا ۲۵ ميلي اكي والان / ۱۰۰گرم) مي باشد. گروههاي آمونيوم چهارتايي ميزان متورم شدن فيلم و قابليت نفوذپذيري آنها را نسبت به آب، نمكهاي محلول و مواد دارويي تعيين ميكنند. از اين رو اودراژيت RL كه حاوي مقادير بيشتري از اين گروهها مي باشد در مقايسه با اودراژيت RS، فيلمهايي با نفوذپذيري بالاتر و عملكرد آهسته رهش و تاخيري كمتر تشكيل مي دهد. در مقابل به علت مقدار كم گروههاي آمونيوم چهارتايي در ساختمان اودراژيت RS، فيلم حاصل از پليمر به راحتي متورم نشده و نسبت به مواد دارويي كمتر نفوذپذير است. بنابراين با ايجاد يک فيلم با ضخامت كافي امكان آهسته كردن نفوذ دارو وجود دارد. اودراژيت NE40D يک ديسپرسيون استري خنثي بدون گروههاي عاملي بوده كه فيلمهاي نامحلول در آب تشكيل مي دهد (۵-۳). اين پليمر از مونومرهاي متيل متاكريلات و اتيل اكريلات به نسبت ۱: ۲ تشكيل شده است. فيلم هاي پليمري حاصل از اودراژيت NE نرم و انعطاف پذير بوده و جهت تهيه روكش هاي آهسته رهش بدون نياز بــــه پلاستي سايزر بكار مي رود (٦).

۲- مواد و روش ها

۱-۲: مواد

پودر تئوفيلين هيدروكلرايد انيدر (تهيه شده از شركت داروسازي داروپخش تهران – ايران) (آلمان - BASF)، دي كلسيم فسفات (آلمان -Merck)، ديسپرسيون آبي اودراژيت هاي RL30D، RS30D و NE40D (آلمان – Röhm).

۲-۲: دستگاهها

دستگاه اندازه گيري سرعت انحلال USP (آلمان – Erweka)، دستگاه طيف سنج نور مرئي – فرابنفش (ژاپن- Shimadzu)، ترازوي حساس با دقت ۰/۱ ميلي گرم (آلمان _ Sartorius)، دستگاه پرس قرص IR (ژاپن – Riken)

Differential Scanning Calorimeter (DSC) (ژاپن - Shimadzu)، Fourier Transform Infra Red (FT-IR) (كانادا - Bomen.MB)، Scan Electron Microscope (SEM) (انگلستان- LEO 440i)، X-Ray Powder Diffractometer (XRD) (آلمان- Siemens).

۳-۲: كارهاي انجام شده

۱-۳-۲: تهيه فرمولاسيون

ابتدا مقادير مربوط به هر فرمولاسيون كه شامل دارو، پر كننده (دي كلسيم فسفات) و پليمر مي باشد توزين شد. گردها به روش رقت هندسي با هم مخلوط شدند و ديسپرسيون آبي اودراژيت تدريجا به مخلوط گردها اضافه گرديد. توده حاصل از الک با مش ۱۲ عبور داده شد و گرانول هاي حاصل پس از خشک شدن در محيط آزمايشگاه از الک با مش ١٦ گذرانده شدند. به كمک دستگاه پرس قرص و سنبه و قالب با قطر ۱۰ ميلي متر، تحت فشار ۷۰kg/cm^2 قرص هايي با محتوي ۲۵ ميلي گرم تئوفيلين تهيه شد. مقادير بكار رفته در فرمولاسيونهاي مختلف در جدول ۱ آمده است.

۲-۳-۲: اعمال حرارت بر فرمولاسيون هاي دارويي

از گرانول هاي CL، CS و CN (جدول۱)، قرص هاي tCN، tCS و tCL تهيه شده و به مدت ٢٤ ساعت در دماهاي ۵۰ و ۷۰ درجه سانتيگراد قرار داده شدند.

۳-۳-۲: بررسي رهش تئوفيلين

براي بررسي رهش دارو از گرانولهاي تئوفيلين از دستگاه USP II (پدل) و براي بررسي رهش دارو از قرصهاي تئوفيلين از دستگاه USP I (سبد) استفاده شد. دور چرخش پدل و سبد ۵۰ دور در دقيقه و محيـط انحلال ۱۰۰۰ ميلي لـيتر آب مقطر بود (۷). دماي محيط انحلال توسط حمام آب گرم در ۰/۵±۳۷ درجه سانتيگراد ثابت نگه داشته شد. پس از شروع آزمايش در فاصله زمانهاي

معين از ظروف به ميزان ۵ ميلي ليتر نمونه گرفته شد. سپس معادل حجم برداشتي توسط آب مقطر جايگزين گرديد. جذب نمونه هاي برداشت شده جهت تعيين غلظت تئوفيلين، در دستگاه اسپكتروفوتومتر UV و در طول موج ۲۷۱/٤ نانومتر خوانده شد و با استفاده از نمودار كاليبراسيون و برنامه نرم افزاري مربوطه، غلظت تئوفيلين در هر نمونه بدست آمد. در نهايت مقدار تئوفيلين آزاد شده از هر نمونه برآورد گرديد. آزمايش انحلال براي هر فرمولاسيون سه بار تكرار شد. فاكتور DE_8 (Dissolution Efficiency) به عنوان معياري مستقل از مدل جهت مقايسه رهش فرمولاسيونهاي مختلف بكار گرفته شد (۸،۹). فاكتور DE براي يك فرمولاسيون دارويي به عنوان سطح زير نمودار منحني رهش تا زمان مشخص t تعريف ميشود كه بصورت درصدي از سطح زير منحني تا رهش ۱۰۰% در همان زمان t مي باشد.

معادله (۱)

$$DE_t = \frac{\int_0^t f \, .dt}{f_{100} \, t}$$

f : فراكسيون داروي آزاد شده تا لحظه t مي باشد.

۲-۳-٤: تهيه تصاوير ميكروسكوپ الكتروني از قرص ها

جهت بررسي مورفولوژي سطح قرصها، از اسكن ميكروسكوپ الكتروني SEM استفاده شد. قرص ها بر روي ديسك هاي آلومينيومي قرار گرفتند و جهت افزايش هدايت پذيري چنين نمونه هاي نارسانا, سطح قرصها در حد آنگستروم توسط دستگاه پاشش طلا (Gold Sputtering) و در حضور پلاسماي آرگون با لايه نازكي از طلا پوشش داده شد و توسط دستگاه اسكن ميكروسكوپ الكتروني عكسبرداري از سطح آنها صورت گرفت.

۲-۳-۵: تهيه طيف هاي **DSC** **(Differential Scanning Calorimetry)**

جهت بررسي تاثير اعمال حرارت بر روي قرصها از دستگاه DSC استفاده شد. بدين منظور ۵ ميلي گرم از پودر صلايه شده قرص مورد نظر به عنوان نمونه در پن آلومينيومي قرار داده شد و افزايش دماي محفظه با سرعت ۱۰°C/min تا ۳۰۰ °C صورت گرفت. جهت انجام آزمايش DSC مربوط به ديسپرسيونهاي آبي اودراژيت ها، پودر مربوط به اودراژيت RS30D و RL30D در دسترس بود. بنابراين آزمايش با استفاده از پودر آنها صورت گرفت. ولي در مورد ديسپرسيون آبي NE لايه نازكي از ديسپرسيون آبي در دماي ۲۵ درجه سانتيگراد محيط آزمايشگاه خشک شد و جهت حذف آب باقيمانده در دسيكاتور حاوي خشک كن سيليكاژل به مدت ۸ ساعت تحت خلأ قرار داده شد (٦). پس از خشك شدن كامل فيلم اودراژيت NE طيف DSC از آن گرفته شد.

۲-۳-٦: تهيه طيف هاي **FT-IR** **(Fourier Transform Infra Red)**

ابتدا از هر يک از نمونه ها مخلوطي به نسبت تقريبي ۱ به ۱۰ دارو به برميد پتاسيم تهيه شد و طيف FT-IR با استفاده از ديسک بسيار نازک از پودر تهيه شده ثبت گرديد.

۲-۳-۷: تهيه طيف هاي **XRD** **(X-ray Diffraction)**

لايه نازكي از پودر صلايه شده نمونه بر روي اسلايد مخصوص قرار داده شد و از سيليس خالص به عنوان شاهد استفاده گرديد. براي ژنراتور دستگاه از ولتاژ ٤۰ kv و جريان ۳۰ mA استفاده شد. نمونه ها تحت تاثير تابش Cuk α در دامنه زاويه هاي ۲ تا ٦۰ درجه با سرعت زاويه اي ۱°(۲θ) بر دقيقه قرار گرفتند.

۳- نتايج

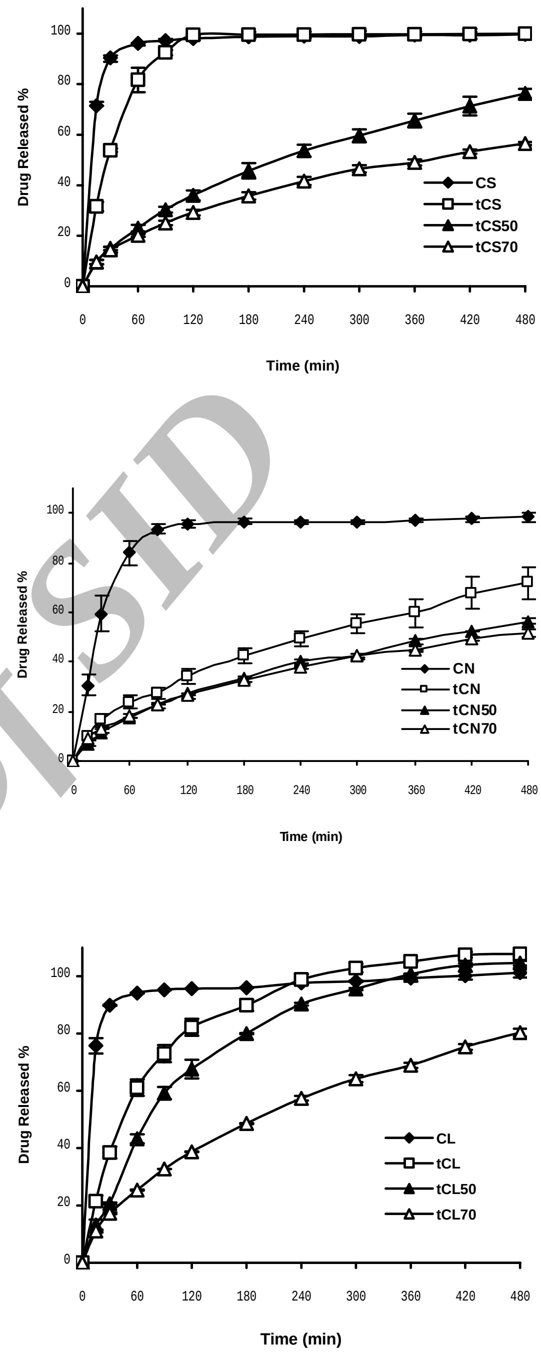
نتايج حاصل از آزمايش سرعت انحلال تئوفيلين از فرمولاسيونهاي تهيه شده به صورت گرانول (CL, CN, CS), قرص (tCL, tCN, tCS) و قرصهاي حرارت داده شده در دماهاي ۵۰ و ۷۰ درجه سانتي گراد درشكل ۱ آمده است.

در مقايسه تاثير نوع اودراژيتهاي بكار رفته بر سرعت انحلال، قرص هاي تهيه شده از گرانولهاي تئوفيلين حاوي اودراژيت NE40D نسبت به دو نوع پليمر RS30D و RL30D آغاز رهش كمتري را نشان مي دهد و در بررسي طول رهش، دو پليمر NE40D و RS30D نسبت به پليمر RL30D درمدت طولاني تري ميزان رهش خود را به حدود ۸۰% يا بالاتر مي رسانند.

با مقايسه فاكتور DE8 (جدول ۲) براي فرمولاسيونهاي مختلف قبل و بعد از اعمال حرارت چنين بر مي آيد كه در مورد تمام فرمولاسيونها اعمال حرارت منجر به كاهش رهش دارو از قرص ها شده است. همچنين داده ها نشان مي دهند كه اين كاهش در مورد قرصهايي كه تحت حرارت ۷۰ درجه سانتيگراد قرار گرفته اند بيشتر از قرص هاي تحت حرارت ۵۰ درجه سانتيگراد گرفته مي باشد.

با توجه به شكل ۱ مشاهده مي شود كه در مورد اودراژيت RL اعمال حرارت در ۵۰°C تاثير زيادي بر كاهش رهش دارو نداشته ولي قرصهاي اعمال حرارت شده در دماي ۷۰°C رهش بسيار كمتري را نشان مي دهند.

با دقت در شكل مي توان مشاهده كرد كه اعمال حرارت در مورد اودراژيت NE تاثير چنداني در كاهش رهش نداشته و تفاوت قابل توجهي در مقايسه دماهاي ۵۰°C و ۷۰°C نيز ديده نمي شود. با مراجعه به شكل مي توان دريافت كه در مورد اودراژيت RS كاهش رهش در قرص هاي اعمال حرارت شده در دماي ۵۰°C كاملا مشهود است و اين مقدار نسبت به قرصهايي كه در دماي ۷۰°C اعمال حرارت شده اند تفاوت چندان محسوسي نميكند.



شكل ۱: نمودار رهش تئوفيلين از گرانولهاي (CN, CL, CS) در مقايسه با قرصهاي مربوطه (tCL ،tCS و tCN) قبل و بعد از اعمال حرارت در دماهاي ۵۰°C و ۷۰°C (n=۳).

اثر اعمال حرارت بر ويــژگيهاي مورفولوژي قرصهاي تئوفــيلين قبل و بـعد از اعمال حرارت با استفاده از SEM بررسي شد. به عنوان نمونه تصاوير ميكروسكوپ الكتروني از سطوح قرص هاي حاوي اودراژيت RL30D (TCL) در شكل۲ آمـده است. همـان طور كــه ديـده مي شود سطح قرص بعد از اعمال حرارت صاف تر و يكنواخت تر از قبل از اعمال حرارت مي باشد.

طيفهاي DSC مربوط به تئوفيلين، اودراژيت RS (طيف ساير اودراژيت ها نيز مشابه مي باشد)، دي كلسيم فسفات و قرصهاي محتوي اين سه تركيب قبل و بعد از اعمال حرارت در ۷۰ درجه سانتي گراد در شكل ۳ آمده است.

تئوفيلين پيک اندوترميک بسيار تيزي را در نقطه ذوب خود نشان مي دهد. پيک اودراژيت، ساختماني كاملا آمورف را براي آن نشان می دهد. در مورد كلسيم دي فسفات هم پيک اندو ترميك را در نقطه ذوب آن مي توان ديد.

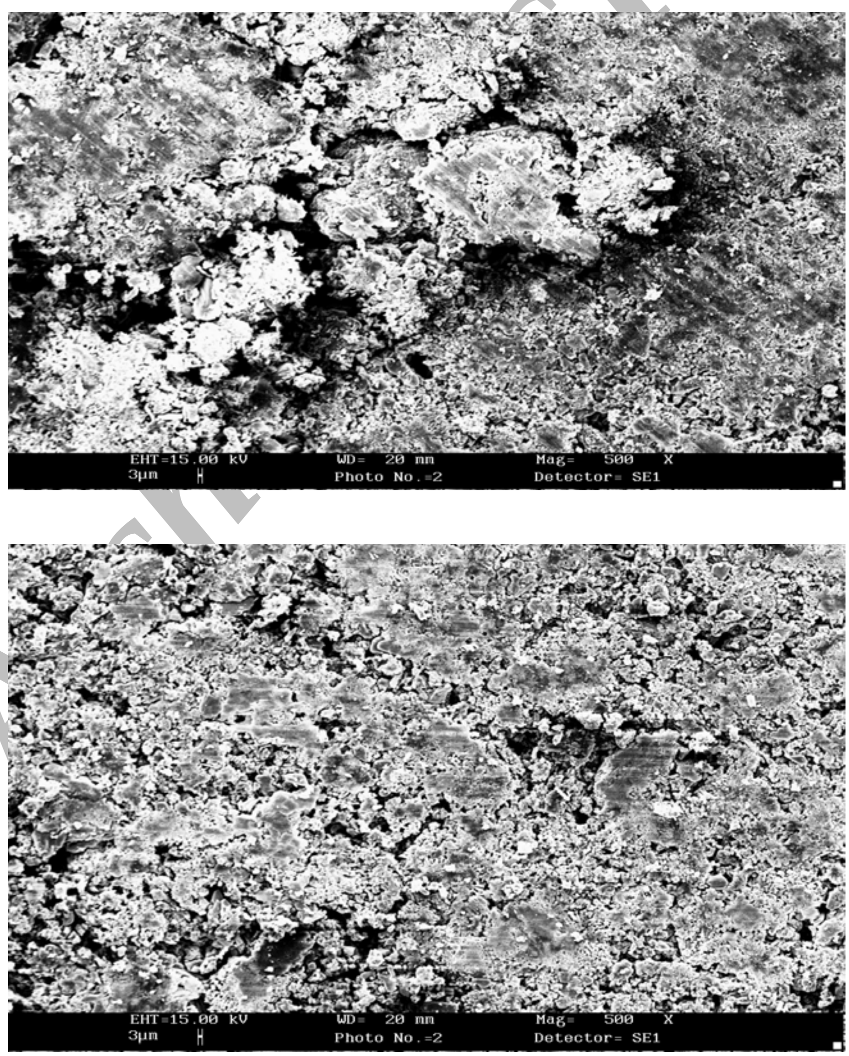
همان طور كه مشاهده مي شود نمودارهاي DSC مربوط به قرصهاي تهيه شده از دي كلسيم فسفات (DCP)، اودراژيت و تئــوفيلين تــقريبا مشابه نمودار مربوط به دي كلسيم فسفات (DCP) بود و پيک مربوط به تئوفيلين مشاهده نشد. طيــف FT-IR مربوط به تــئوفيـلين و ساير تــركيبات موجود در فــرمــولاسيون TCS (به عنوان نمونه) در شكل ٤ نشان داده شده است. با توجه به شكل مي توان پيكهاي مشخص تئوفيلين را در طول موجهاي ۷٤٥، ۹۸۰، ۱۱۹۰، ۱٥٦۷، ۱٦۷۰ و ۱۷۱۷ cm^{-1} مشاهده كرد (۱۱). پيك هاي جذبي تئوفيلين انيدر در طول موجهاي ۱۷۱۷ و ۱٦٦۸ cm^{-1} مربوط به ارتعاشات كششي گروه هاي كربونيل مي باشد. همچنين ارتعاشات كششي مربوط به گروه ايميني تئوفيلين در طول موج ۱٥٦۷ cm^{-1} مشاهده شد. پيوند هيدروژني با يك گروه كربونيل اتصال C=O را بلندتر كرده و ثابت نيروي كششي k را كاهش مي دهد اين عمل باعث كاهش فركانس جذب مي گردد (۱۲). طيف تفرق اشعه x تئوفيلين و فرمولاسيون TCS (به عنوان نمونه) قبل و بـعـد از اعـمال حرارت در شكل٥ نشان داده شده است. در طيف قرصهاي بدست آمده از تئوفيلين، دي كلسيم فسفات و اودراژيت شدت پيك ها كمتر شده است (۱۳) الگوي تفرق اشعه X قبل و بعد از اعمال حرارت نسبت بهم تغيير موقعيت ندادند.

جدول ۱ مقادير اجزاي بكار رفته در هر فرمولاسيون جهت تهيه ۱۰ گرم گرانول

فرمولاسيون	تئوفيلين هيدروكلرايد (g)	اودراژيت RL (ml)	اودراژيت RS (ml)	اودراژيت NE (ml)	دي كلسيم فسفات (g)
CN	۰/۵	-	-	٤/۷	۹/۵
CL	۰/۵	۳	-	-	۹/۵
CS	۰/۵	-	۳/۱	-	۹/۵

جدول ۲ مقادير DE8 براى فرمولاسيونهاى مختلف قبل و بعد از اعمال حرارت

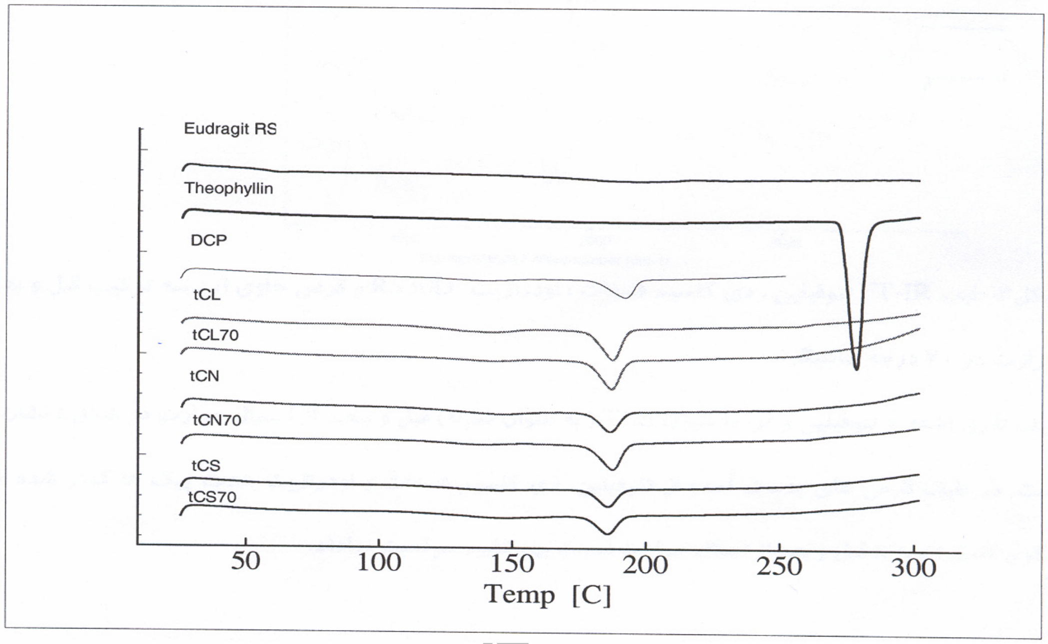
فرمولاسيون	بدون اعمال حرارت	اعمال حرارت در ۵۰°C	اعمال حرارت در ۷۰°C
tCN	۴۶/۲	۳۶/۴	۳۴/۹
tCL	۸۸/۳	۷۹/۴	۵۲/۷
tCS	۹۳/۱	۴۹/۴	۳۸/۳



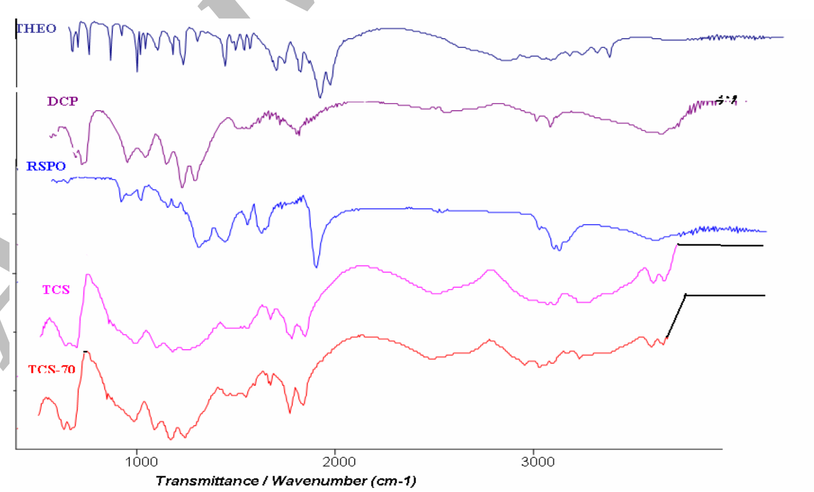
a

b

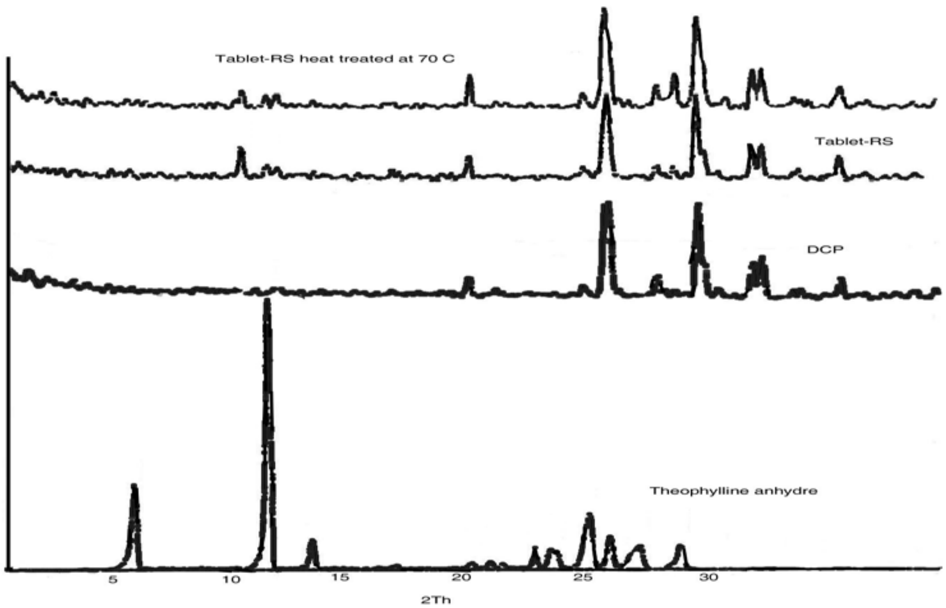
شكل ۲: تصاوير ميكروسكوپ الكتروني از سطوح قرصهاي حاوي اودراژيت RL30D (TCL)
a: قبل از اعمال حرارت. b: بعد از اعمال حرارت در دماي ۷۰° C به مدت ٢٤ ساعت (بزرگنمايي ۵۰۰ برابر).



شكل۳: طيف DSC اودراژيت RS، تئوفيلين، دي كلسيم فسفات (DCP) و قرصهاي تهيه شده با فرمولاسيونهاي TCS، TCL و TCN قبل و بعد از اعمال حرارت در ۷۰ درجه سانتيگراد.



شكل٤: طيف FT-IR تئوفيلين، دي كلسيم فسفات؛ اودراژيت RS30D و قرص حاوي اين سه تركيب قبل و بعد از اعمال حرارت در ۷۰ درجه سانتيگراد



شکل۵: طيف تفرق اشعه X مربوط به تئوفيلين آنيدر, دي کلسيم فسفات, قرص حاوي تئوفيلين، دي کلسيم فسفات و اودراژيت RS30D (TCS) قبل وبعد از اعمال حرارت در ۷۰ درجه سانتي گراد.

۴- بحث

دماهاي اعمال شده بر فرمولاسيونهاي مختلف بر اساس Tg اودراژيتهاي RS و RL مي باشد. مقادير Tg براي اودراژيتهاي RS و RL به ترتيب ۵۰ و ۵۵ درجه سانتيگراد است (۱٤). درجه حرارت ۵۰°C معادل Tg اودراژيت RS بوده و مي تواند حالت شيشه اي پليمر را بصورت لاستيکي درآورد. افزايش دماي حرارت اعمال شده بيش از ۵۰°C اثري بر حالت شيشه اي اودراژيت RS ندارد (۱۰). همانطور که شکل ۱ نشان ميدهد در فرمولاسيونهاي حاوي اين پليمر کاهش رهش تحت حرارت ۵۰°C کاملا مشهود است و اين مقدار نسبت به قرصهاي تحت حرارت ۷۰°C تفاوت چندان محسوسي نمي کند. اعمال حرارت بر فرمولاسيونهاي حاوي اودراژيت RL تا ۵۰°C نيز نمي تواند اثري مشهود بر حالت شيشه اي پليمر داشته باشد در حاليکه اعمال حرارت تا دماهاي بالاتر از Tg اودراژيت RL (۷۰°C) حالت شيشه اي پليمر را تغيير مي دهد (۱۰). با توجه به شکل ۱ نيز مشاهده مي شود که اعمال حرارت ۵۰°C تاثير زيادي بر کاهش رهش دارو نداشته ولي قرص هاي تحت حرارت ۷۰°C رهش بسيار کمتري را نشان مي دهند.

اودراژيت NE40D داراي حداقل دماي تشکيل فيلمي معادل ۵°C و Tg پايين ۸°C- است. بنابراين اعمال حرارت قرص ها تا ۷۰°C مي تواند کوالسانس را در مقايسه با دماي ۲۴°C اتاق سرعت بخشيده و قرص هايي با اثرات آهسته رهشي و قدرت مکانيکي بالاتر ايجاد کند. پس ماتريکس هاي حاوي اودراژيت NE40D بايد بطور کامل تحت اعمال حرارت قرار گيرند تا خصوصيات مکانيکي و رهش دارو در طول نگهداري تغيير نکند (۱۵), در اين مورد اعمال حرارت تاثير چنداني در کاهش رهش نداشته و تفاوت قابل توجهي در مقايسه دماهاي ۵۰°C و ۷۰°C نيز ديده نمي شود. اثر اعمال حرارت بر قرص ها همانند تشکيل فيلم در طول روکش دادن اشکال دارويي با استفاده از ديسپرسيونهاي آبي پليمر است (۱٦), اين اثر مربوط به حرکت زنجيره هاي پليمري و ديفوزيون داخلي زنجيره هاي پليمر اودراژيت در ماتريکس قرص مي باشد که منجر به کوالسانس بهتر ذرات پليمر براي تشکيل شبکه اي ريز با تخلخل (porosity) پايين تر و پيچاپيچی (tortusosity) بالاتر مي شود. بدين ترتيب ذرات دارو توسط شبکه پليمر احاطه شده و به دام مي افتند که باعث رهش محدود تر دارو مي شود(۱۰).

درجه کوالسانس ذرات لاتکس، ويژگيهاي مکانيکي و نفوذپذيري فيلم را تغيير ميدهد. کوالسانس ذرات کلوئيدي همچنين منجر به کاهش حجم آزاد پليمر در طول دوره نگهداري و در نتيجه Aging فيزيکي پليمر مي شود (٦), کاهش رهش تئوفيلين حاوي

اودراژيت RS در قرص هاي تحت حرارت ۵۰ و ٦٠ درجه سانتيگراد نيز توسط ساير محققان مشاهده شده است (۱۷). چنين كاهش رهشي نيز در مورد پلت هاي تئوفيلين روكش داده شده با ديسپرسيون آبي مخلوط پليمرهاي آكريليكي RS و RL كه حاوي ۵۰ يا ۱۰۰% تالك به عنون آنتي ادهرنت و ۱۵% تالك بعنوان پلاستي سايزر كه با HPMC دوباره روكش داده شدند درطول دوره اعمال حرارت گزارش شده است (۱۸).
گرانول هاي موجود در قرص در طول اعمال حرارت دفرمه و ذوب شده و تا حدي بصورت هموژن و يكنواخت درآمدند. چنين اثـراتـي از اعمال حرارت توسط محققان ديگر نيز بـا پلي (DL- اسيد لاكتيک) مشاهده شده است (۱۹).
محققين ديگري نيز تكنيكهاي اعمال حرارت در دماي ۶۰°C كه بالاي Tg پليمر تحت مطالعه آنها بود را مورد بررسي قرار دادند (۲۸). با اين وجود آنها بر روي اثر حرارت و اهميت Tg در سرعت رهش دارو مطالعه اي انجام ندادند. آنها تغييرات در قدرت مكانيكي و رهش دارو از قرص هاي حاوي پليمر را مربوط به حركت زنجيره هاي پليمر و توزيع دوباره پليمر در ساختار ماتريكس قرص در طول اعمال حرارت دانستند. كوالسـانس ذرات اودراژيت تحت تاثير ميزان نرم بودن پليمر است كه خود نيز متاثر از حداقل دماي تشكيل فيلم (MFT) ميباشد. كولسانس در دماي بالاتر از MFT اتفاق مي افتد، اما جهت كامل شدن نيازمند ساعت هاي زياد و حتي روزهاي متعدد است (۱۰). در تصاوير ميكروسكوپ الكتروني از سطوح قرصها سطح قرص بعد از اعمال حرارت صاف تر و يكنواخت تر از قبل از اعمال حرارت مي باشد. اين امر با يافته هاي ساير محققين نيز همخواني دارد (۱۰،۱۹،۲۰). به نظر مي رسد در طي اعمال حرارت قرص در دمايي بالاتر از Tg پليمر به كار رفته در ساختمان آن، پليمر نرم تر شده، به راحتي فضاهاي متخلخل درون قرص را گرفته و قرص با تخلخل كمتر و سطحي صافتر ايجاد مي كند. در بررسي طيف DSC فرمولاسيونها ايـن طور بـه نـظر ميرسد كه چـون نـقـطه ذوب تئوفيـلين نسبتا بـالا ميباشد، ۲۷۲-۲۷۴°C, پليمر موجود در ساختمان گرانول قبل از رسيدن دماي محفظه DSC به نقطه ذوب تئوفيلين، نرم و روان شده و دارو را در خود حل مي كند. به عبارت ديگر دارو با غلظتي كمتر از غلظت اشباع دارو در پليمر در گرانول وجود دارد و به همين جهت احتمال تشكيل ديسپرسيون در مقياس مولكولي در حين تهيه طيف DSC و در نتيجه حذف پيک مربوط به نقطه ذوب تئوفيلين داده مي شود. مشاهدات اين چنيني نيز توسط محققان ديگر در مورد تئوفيلين و اودراژيت L-100 بدست آمده است. ايندومتاسين، وارفارين و پيروكسيكام نيز با رزين هاي اودراژيت پيوند هيدروژني برقرار كرده و ديسپرسيون مولكولي از دارو و پليمر را تشكيل ميدهند (۲۱). طيفهاي FT-IR نيز تشكيل پيوند هيدورژني را تاييد ميكنند. مطالعات McGinity مبين آن است كه تئوفيلين بر خلاف ايبوپروفن هيچگونه خاصيت پلاستي سايزري نداشته و اثري بر Tg اودراژيت ها ندارد (۲۲).
با دقت در طيف FT-IR مربوط به قرص ها مي توان دو پيك كوچك حوالي ۳٤۹۱ cm^{-1} را مشاهده كرد كه اين پيكها در محدوده پيوند هيدروژني cm^{-1} ۳۵۰۰ – ۲۵۰۰ قرار دارند (۲۳). نتيجه مشابهي در مورد ظهور پيك هاي مربوط به پيوند هيدروژني جهت شناسايي فرمهاي هيدراته آزيترومايسين نيز گزارش شده است (٢٤).
بنابراين ميتوان نتيجه گرفت كه واكنش شيميايي بين مواد موجود در قرصها صورت نگرفته تنها بين اودراژيت و دارو پيوند هيدروژني برقرار شده است. ويژگيهاي حالت جامد مواد اوليه مانند پلي مورفيسم، پسودوپلي مورفيسم و حالت كريستالي مواد خصوصيات محصول نهايي را تعيين مي كنند (۲۵). ساختار پلي مورف يك دارو عاملي است كه بر سرعت انحلال و فراهمي زيستي آن تاثير بسزايي دارد (٢٦).
از اين رو بررسي تغييرات پلي مورف تئوفيلين در جريان اعمال حرارت ضروري بنظر مي رسد. تئوفيلين داراي دو فرم مونوهيدرات و انيدر مي باشد. فرم انيدر به دو صورت پلي مورف I و II وجود دارد كه پلي مورف II در دماي اتاق پايدار است (۲۷). در صورتي كه پلي مورف I داراي حالت نيمه پايدار ميباشد (۲۸). هر دو فرم انيدر و مونو هيدرات كريستالي هستند (۱۳). اين فرم هاي كريستالي داراي خصوصيات فيزيكوشيميايي متفاوتي بوده كه هريك به نوبه خود در ويژگيهاي محصول نهايي تاثير گذار مي باشند. بـه عنوان مثال تئوفيلين مونو هيدرات داراي ويژگي هاي مكانيكي (الاستيسيته و كمپرس پذيري) بهتري است (۲۹).
اودراژيتها بدليل حضور گروههاي بالكي و عدم حضور Stereoregulatory شكل آمورف دارند. استرئورگولاريتي يا تقارن جهت وجود يك پليمر به حالت كريستاليزه امري ضروري است. پليمرهاي آمورف بصورت تصادفي داراي زنجيره هاي در هم گير كرده (entangled) هستند.
چنين ساختار مولكولي غير معمول مانع كريستاليزاسيون مي شود (۱۵). طيف تفرق اشعه x مربوط به تئوفيلين خالص در ۲θ برابر با ۷، ۱۲/۱، ١٤/١٢ ، ۲۱/۵، ٢٤/۵، ۲۵/۵، ٢٦/۵، ۲۸، ۲۹/۵، ۲۹ بدست آمد كه نشان دهنده فرم انيدر آن بوده كه با نتايج ساير محققين همخواني دارد (۱۳).
در طيف قرص هاي بدست آمده از تئوفيلين، دي كلسيم فسفات و اودراژيت شدت پيك ها بدليل كاهش غلظت دارو كمتر شده است. اما در مقايسه با محل ظهور پيكهاي تئوفيلين خالص و انيدر، در قرصها پيك هاي مربوط به تئوفيلين مونو هيدرات ديده مي شود (۱۳).

اين پيك هاي تئوفيلين مونو هيدرات در تمام فرمولاسيونها قابل مشاهده است.

الگوي تفرق اشعه X قبل و بعد از اعمال حرارت نسبت بهم تغيير موقعيت ندادند. با مقايسه نتايج بدست آمده مشخص مي شود كه در جريان اعمال حرارت هيچگونه تغيير كريستالي صورت نگرفته و تبديل تئوفيلين انيدر به تئوفيلين مونوهيدرات در تمام قرص ها (قبل و بعد از اعمال حرارت) احتمالا در جريان گرانولاسيون مرطوب صورت گرفته است.

۵- نتيجه گيرى

اعمال حرارت در دماى بالاتر از Tg اودراژيت مى تواند رهش دارو را از ماتريكسهاى آن كاهش دهد. كاهش رهش دارو به نرم شدن پليمر و حركت آن در فضا هاى موجود در داخل قرص و نوآرايى در داخل شبكه پليمرى نسبت داده مى شود. از اين پديده مى توان براى تهيه قرصهاى آهسته رهش با استفاده از مقادير كمترى از پليمر استفاده كرد.

6- References:

1. Kim C.J., Controlled Release Dosage form Design, Technomic publishing, Lancaster, 2000, pp 1-11.
2. Lehmann K., Petereit H. U., Film coating based on aqueous polymethacrylate dispersions for sustained release in the intestinal tract, Drugs made in Germany,1998, 37 (1), 19-21.
3. Amighi K., Moes A., Influence of curing conditions on the drug release rate from Eudragit NE 40D film-coated sustained-released theophylline pellets, S.T.P. Pharma. Sci., 1997, 7, 141-147.
4. Bodmeier R., Paeratakul O., Evaluation of drug-containing polymer films prepared from aqueous latexes, Pharm. Res., 1989, 6, 725-730.
5. Wouessidjewe D., Aqueous polymethacrylate dispersions as coating materials for sustained and enteric release systems, S.T.P. Pharma. Sci., 1997, 7, 469-475.
6. Zheng W., McGinity J. W., Influence of Eudragit NE 30D blended with Eudragit L30D-55 on the release of phenylpropanolamine hydrochloride from coated pellets, Drug Dev. Ind. Pharm., 2003, 29 (3), 357-366.
7. USP: The United States Pharmacopeia, United states Pharmacopeal Convention, 24th ed., 2000, 1628-1629.
8. Khan K.A., Concept of dissolution efficiency, J. Pharm. Pharmacol., 1975, 27, 48-49.
9. Costa P., Susa Lobo J. M., Modeling and comparison of dissolution profile, Eur. J. Pharm. Sci., 2000, 13, 123-133
10. Azarmi S., Farid J., Nokhodchi A., Bahari-Saravi S. M., Valizadeh H., Thermal treating as a tool for sustained release of Indomethacin from Eudragit RS and RL matrices, Int. J. Pharm., 2002, 246, 171-177.
11. Nafisi S., Shamloo D.S., Mohajerani N., Omidi A., A comparative study of caffeine and theophylline to Mg(II) and Ca (II) ions: studied by FT-IR and UV spectroscopic methods, J. Mol. Struct., 2002, 608, 677-721.

۱۲. موثق برهمن. نگرشي بر طيف سنجي، انتشارات علمي و فني، تهران، ۱۳۸۰، ص ۷۰-٦۲.

13. Zhu H., Yuen C., Grant D.J. W., Influence of water activity in organic solvent + water mixtures on the nature of crystallizing drug phase (I) Theophylline, Int. J. Pharm., 1996, 135, 151-160.
14. Petereit H.V., Assmus M., Lehmann K., Hot melt poly (meth) acrylate plasticized properly, In: "Proceeding of the APV annual congress in Mainz, Germany, 2000.
15. Billa N., Yuen K., Peh K., Diclofenac release from Eudragit-containing matrices and effects of thermal treatment, Drug Dev. Ind. Pharm., 1998, 24 (1), 45-50.
16. Bueno W.A., Ribeiro S.G., The effect of temperature on the spectra of H-bond complexes, J. Mol. Struct., 1992, 273, 1-9.
17. Kidokoro M., Shah N. H., Malick A.W., Infeld M.H., McGinity J. W., Properties of tablets containing granulations of Ibuprofen and an acrylic copolymer prepared by thermal process, Pharm. Dev. Tech., 2001, 6 (2), 263-275.
18. Maejima T., McGinity J. W., Influence of film additives on stabilizing drug release rates from pellets coated with acrylic polymers, Pharm. Dev. Tech., 2001, 6 (2), 211-221.
19. Omelczuk M.O., McGinity J. W., The influence of thermal treatment on the physical-mechanical and dissolution properties of tablets containing poly (DL-lactic acid), Pharm. Res., 1993, 10 (4), 542-547.

۲۰. آزرمي شيرزاد. پايانامه Ph.D فارماسيوتيكس، كنترل آزادسازي دارو از ماتريكس هاي متاكريلات، دانشگاه علوم پزشكي تبريز، ۱۳۸۱، شماره ۹، ص ۱۲۰-۱۱۵.

21. Lin S.Y., Liao C. M., Hsiue G. H., Liang R. C., Study of a theophylline-Eudragit L mixture using combined system of microscopic Fourier-transform in infrared spectroscopy and differential scanning calorimetery, Thermochimia Acta, 1995, 245, 153-166.
22. Wu C., McGinity J.W., Non-traditional plasticization of polymeric films, Int. J. Pharm., 1999, 177, 15-27.

۲۳. حسن زاده داود، ملائكه بيژن. طيف بيني مدرن مادون قرمز، دانشگاه علوم پزشكي تبريز، ۱۳۸۱، ص ۷۵.

24. Gandi R., Characterization of Azythromycin hydrates, Eur. J. Pharm. Sci., 2002, 16, 175-184.

25. York P., Crystal engineering and particle design for the powder compaction process, Drug Dev. Ind. Pharm., 1992, 18, 677-721.
26. Abdou H.M., Effect of Physicochemical properties of the drug on dissolution, In: "Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence", Abdou, H.M., (Ed.), Mack Pub Co, 1998, 53-72.
27. Suzuki E., Shimomura K., Sekiguchi K., Thermochemical study of theophylline and its hydrate, Chem. Pharm., Bull, 1989, 37, 493-497.
28. Phadnis N.V., Suryanarayana R., Polymorphism in anhydrous theophylline implications on the dissolution rate of theophylline tablets, J. Pharm. Sci., 1997, 86, 1256-1263.
29. Agbada C.O., York P., Mechanical properties of the anhydrous and monohydrate forms of theophylline, In: "Proceeding in the 10th Pharmaceutical Conference", Rubinstein, M. H., (Eds.), Bologna, Italy, 1999, 2, 125-138.