

Preparation of solid dispersion of Tramadol hydrochloride by spray drying

(Received 5 / 11 / 2017. Accepted 21 / 11 / 2017)

□ ABSTRACT □

Tramadol Hydrochloride is a centrally acting analgesic, which often used for the treatment of chronic and acute pain. However it has a short half life and should be taken many times a day. Therefore, slow release preparation seem to be a logical approach to improve the patient compliance.

The aim of this study was to prepare a solid dispersion of Tramadol-HCl with Ethyl cellulose (EC) using spray drying technique. We investigated the impact of the Drug/polymer-Proportion on each of the yield, entrapment efficiency (EE) and the physical state of the solid dispersion. The DSC results reveal the crystalline trace of tramadol-HCl until the 1:7 portion was accessed. There was no clear influence either on the yield nor on the EE.

Keywords: Spray drying, Tramadol Hydrochloride, Solid dispersion, Extended release, Ethyl cellulose.

تحضير مبعثرات صلبة للترامادول هيدروكلوريد بطريقة التجفيف بالإرذاذ

د. وهاد ابراهيم*

(تاريخ الإيداع 5 / 11 / 2017. قُبِلَ للنشر في 21 / 11 / 2017)

□ ملخّص □

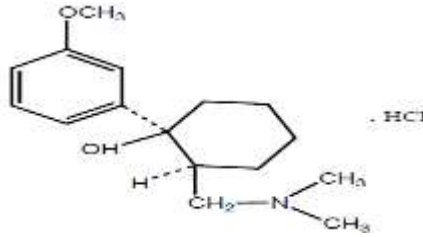
الترامادول هيدروكلوريد هو مسكن ألم مركزي يستخدم بكثرة في الحالات الحادة والمزمنة إلا أن عمره النصفى القصير يستدعي تكرار الجرعة عدة مرات ومن هنا تأتي ضرورة إيجاد شكل مطول التحرر لتحسين مطاوعة المريض. هدفت هذه الدراسة إلى تحضير مبعثر صلب لمادة الترامادول هيدروكلوريد Tramadol.HCl باستخدام الإيتيل سللوز EC كحامل وذلك بطريقة التجفيف بالإرذاذ Spray drying. تم التحري عن تأثير نسبة المادة الفعالة إلى السواغ (ترامادول هيدروكلوريد / إيتيل سللوز) على كل من نسبة الحفظ ومحتوى التجفيف وعلى الحالة الفيزيائية للمبعثر الصلب. أظهرت نتائج المسعر الحراري DSC بقاء نسبة من الترامادول بشكل بلوري ضمن المبعثر الصلبة حتى الوصول إلى نسبة 7/1 التي ظهر عندها التوزع الأمورفي للمادة الدوائية ضمن الإيتيل سللوز. أما محتوى التجفيف ونسبة الحفظ فلم يتأثرا بنسبة المادة الفعالة إلى السواغ.

الكلمات المفتاحية: ترامادول هيدروكلوريد، مبعثرات صلبة، تجفيف بالإرذاذ، إيتيل سللوز ، إطالة تأثير

* مدرسة - كلية الصيدلة-جامعة تشرين- سورية
مدرسة - كلية الصيدلة- جامعة الحواش الخاصة- سورية

مقدمة:

يعتبر الترامادول هيدروكلوريد Trm. من مسكنات الألم المركزية الشائعة الاستخدام في تسكين الحالات الحادة والمزمنة، وهو يترافق بتأثيرات قليلة في تثبيط الجهاز التنفسي [1]. يبلغ عمره النصفى حوالي 6,3 ساعة مما يستدعي تكرار الجرعة 4-5 مرات يومياً وهذا ما يقلل التزام المريض بالجرعات المطلوبة ويجعل تحضير شكلا صيدلانياً مطول التأثير له، أمراً منطقياً [2]. ينحل الترامادول هيدروكلوريد بسهولة بالماء كما ينحل بالمحلات العضوية مثل الايتانول والميتانول.



شكل 1: البنية الكيميائية للترامادول هيدروكلوريد

تعرف المبعثرات الصلبة على أنها تبعثر للدواء في قالب بوليمري عديم الشكل (أمورفي amorphous) ويكون التبعثر على المستوى الجزيئي (molecularly dispersed) هو المفضل [3].

تعتبر تقنية المبعثرات الصلبة إحدى التقنيات الرائجة لتحسين سرعة انحلال العديد من المواد الدوائية من خلال تأمين بعثرتها ضمن حوامل منحلة بالماء [4]. إلا أن العديد من الدراسات نجحت مؤخراً بتطبيق هذه التقنية لتحضير أشكال مطولة التحرر من خلال بعثرة المادة الفعالة ضمن بوليمرات غير منحلة أو قابلة للانتباج. تأتي أهمية هذه التقنية في إطالة التأثير من خلال تجنب مشكلة التحرر المفاجئ (burst release) التي تعتبر إحدى سلبيات الأشكال المطولة التحرر [5]. يوجد عدة طرائق لتحضير المبعثرات الصلبة مثل الصهر (melting) وتبخير المحل (co-evaporation) والبتق بالصهر (hotmelt extrusion) والتجفيف بالارذاذ.

تتميز طريقة التجفيف بالارذاذ عن بقية الطرائق بالسرعة والتكرارية وسهولة مقايسة العملية على النطاق الصناعي [6,7]. تقوم الطريقة على تخليص رذاذ محلول أو معلق أو مستحلب المادة من السائل الموجود عن طريق التماس مع تيار هوائي أو غازي ساخن فيتحول الرذاذ إلى مسحوق جاف.

تستخدم عادة الحوامل Carrier غير المنحلة الطبيعية أو الصناعية في تحضير المبعثرات الصلبة بهدف إطالة التحرر. من هذه الحوامل البوليمرية ذكرت العديد من المراجع استخدام الايتيل سللوز والشيتوزان [6] والايديراجيت [8] وهيدروكسي بروبيل ميتيل سللوز. في هذه الدراسة تم استخدام الايتيل سللوز بهدف إطالة التحرر وهو بوليمير شائع الاستخدام في هذا المجال [9,10]. يتمتع بكونه غير منحل بالماء وتحلل أنواعه التي تمتلك وظائف ايتوكسيل بنسبة أكثر من 46.5% بسهولة في الكلورفورم أو الميتانول أو الايتانول (95%) أو الايتيل أسيتات. يمتلك درجة تحول زجاجي تتراوح بين 129-133 درجة مئوية [11].

أهمية البحث وأهدافه:

تأتي أهمية البحث من خلال الميزات التي يقدمها الشكل المطول التحرر بالتبعثر الصلب من خلال تحسين مطاوعة المريض من جهة وتجنب مشكلة التحرر المفاجئ للمادة الفعالة المترافق مع الأشكال المطولة التحرر من جهة

أخرى. إضافة إلى ميزات طريقة التجفيف بالإرذاذ من ناحية السرعة والتكرارية وسهولة المقايسة على المستوى الصناعي.

أهداف البحث:

هدف هذا البحث هو تحضير مبعثر صلب مطول التأثير لمادة الترامادول هيدروكلوريد واستقصاء تركيز البوليمر اللازم للحصول على المبعثر بالشكل الأموري ودراسة تأثير نسبة الدواء إلى البوليمر على كل من مردود عملية التجفيف وفعالية الحفظ.

طرائق البحث ومواده:

المواد والأجهزة:

تم شراء الترامادول هيدروكلوريد بنقاوة 99% من شركة Sigma-Aldrich (Germany)، الإيتيل سللوز من شركة Roth-Germany والمحلات (الايثيل اسيتات والايثانول) ذات النقاوة من الدرجة التحليلية analytical grade من شركة Merck (Germany). كما تم استخدام الماء المقطر حديثاً.

جدول 1: الأجهزة المستخدمة في الدراسة

الطرز	الجهاز
Mini Buechi Spray dryer B-290 – Switzerland	جهاز التجفيف بالإرذاذ
Mettler Toledo DSC822	مسعر حراري DSC
Sartorius, Germany	ميزان حساس ذو حساسية 0.001 غ
Unico 4802 UV/Vis	مقياس الطيف الضوئي

الطرائق:

تحضير المبعثرات الصلبة :

تم حل الترامادول هيدروكلوريد في مزيج (1:2) من الإيتيل أسيتات والإيثانول ثم أضيف الإيتيل سللوز ووضع المزيج على محرك مغناطيسي حوالي نصف ساعة حتى تشكل المحلول. اختلفت الصيغ المحضرة من مزيج الترامادول والايثيل سللوز فقط بنسبة الدواء إلى البوليمر (

جدول 2) مع الاحتفاظ بنسبة 3% لمزيج المواد الصلبة المنحلة.

جدول 2: الصيغ المحضرة من مزيج الترامادول والإيتيل سللوز

رمز الصيغة	1	2	3	4
ترامادول/EC	3/1	5/1	6/1	7/1

تم تحديد شروط التجفيف بالإرذاذ بعد القيام ببعض التجارب المبدئية لضمان عدم انسداد المرذاذ فكانت كمايلي: درجة حرارة الإدخال 65 درجة مئوية و درجة حرارة الإخراج أقل من 35 . كان معدل التدفق flow rate حوالي 3مل ومعدل التهوية Aspirator rate 80%.

تحضير السلسلة العيارية للترامادول هيدروكلوريد:

حُضِر في البداية محلول أم بتركيز (51 ملغ/100مل) في الماء المقطر، ثم تم تحضير محاليل ممددة منه بتركيز بين (5-10) ملغ/100مل، حيث تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات وقيست امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي UV عند طول موجة 272 نانومتر بعد أن تم تحديد الامتصاصية الأعظمية لمحلول المادة المائي وحسبت القيمة المتوسطة للامتصاصية ومثلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتراكيز المستخدمة الموافقة بيانياً.

دراسة خصائص المبعثر الصلب:**حساب المردود بعد التجفيف (yield):**

يعطي حساب المردود معلومات عن مقدار الخسارة الناتجة أثناء عملية التجفيف [6]. بعد الوزن الدقيق لمكونات المبعثر قبل وبعد التجفيف تم حساب المحصول بتطبيق العلاقة التالية:

$$\text{المردود \%} = \frac{\text{وزن المنتج المجفف}}{\text{وزن المواد المستخدمة}} * 100$$

حساب فعالية الحفظ (EE) entrapment efficiency:

لحساب فعالية الحفظ للترامادول الموجودة ضمن المبعثر الصلب تم اعتيان ثلاث عينات من الناتج المجفف، وزنت كل واحدة بدقة ثم أضيفت لكل منها كمية من الإيثيل أسيتات ووضع المزيج في حمام الأمواج فوق الصوتية لضمان انحلال الإيثيل سللوز وتحرر الترامادول. مدد المزيج بالماء فتشكل طورين غير ممزجين، ثم بعد الفصل بالإبانة أخذت عينة من المحلول المائي لترشح باستخدام فلتر غشائي 0,22 ميكرومتر للتخلص من المواد غير المنحلة ثم مدد مرة أخرى بالماء للحصول على تركيز ضمن مجال السلسلة العيارية. لحساب تركيز الترامادول هيدروكلوريد ضمن المحلول قيس امتصاصيته عند طول موجة 272 نانومتر ثم تم التعويض بمعادلة السلسلة العيارية لحساب الكمية الفعلية. وحسبت EE وفق العلاقة التالية:

$$\text{فعالية الحفظ \%} = \frac{\text{كمية العقار المحسوبة}}{\text{كمية العقار النظرية}} * 100$$

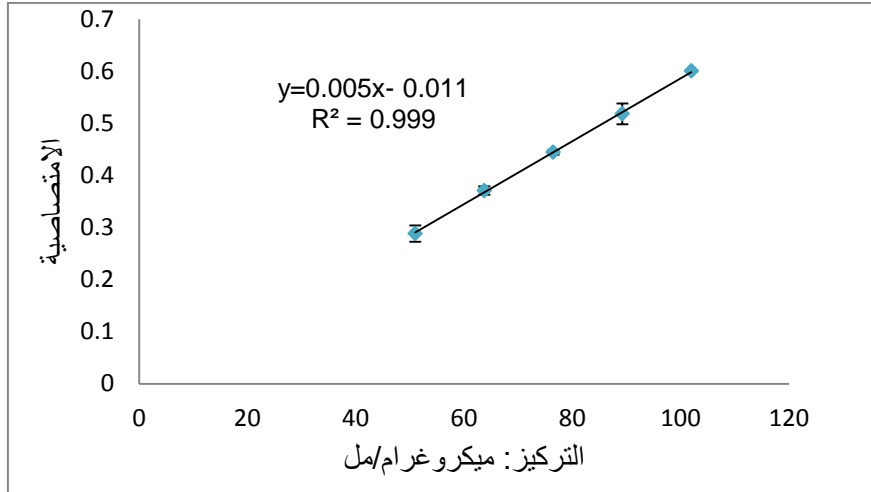
فحوص المسعر الحراري (DSC) differential scanning calorimeter

تم فحص كل من الترامادول هيدروكلوريد، الإيثيل سللوز EC المجفف بالإرذاذ، مزيج فيزيائي من الترامادول مع EC ، إضافة إلى الصيغ الواردة في

جدول 2 . وضعت كل عينة بعد وزنها بدقة (5-10 ملغ) في بوتقة ألومنيوم 40 µl مثقوبة وفحصت باستخدام DSC (Mettler Toledo DSC822) برفع درجة الحرارة من الدرجة 25 حتى الدرجة 220 بمعدل 10 درجات/دقيقة .

النتائج والمناقشة:

بداية حضرت سلسلة عيارية للترامادول وبعد قياس الامتصاصية الموافقة لكل تركيز حسبت القيمة المتوسطة لهذه الامتصاصيات ومثلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتراكيز المستخدمة كما في (شكل 2). كان قيمة R² مساوية لـ 0.999 مما يدل على خطية الطريقة ضمن المجال المدروس.



شكل 2: السلسلة العيارية للترامادول هيدروكلوريد

فحص المردود وفعالية الحفظ للناتج المجفف:

أبدت كل الصيغ كما يظهر (جدول 3) مردوداً لم يتجاوز 50% وهذا مايعتبر قليل نسبياً [12،13] مع العلم أنه واردة في العديد من المراجع [9، 14].

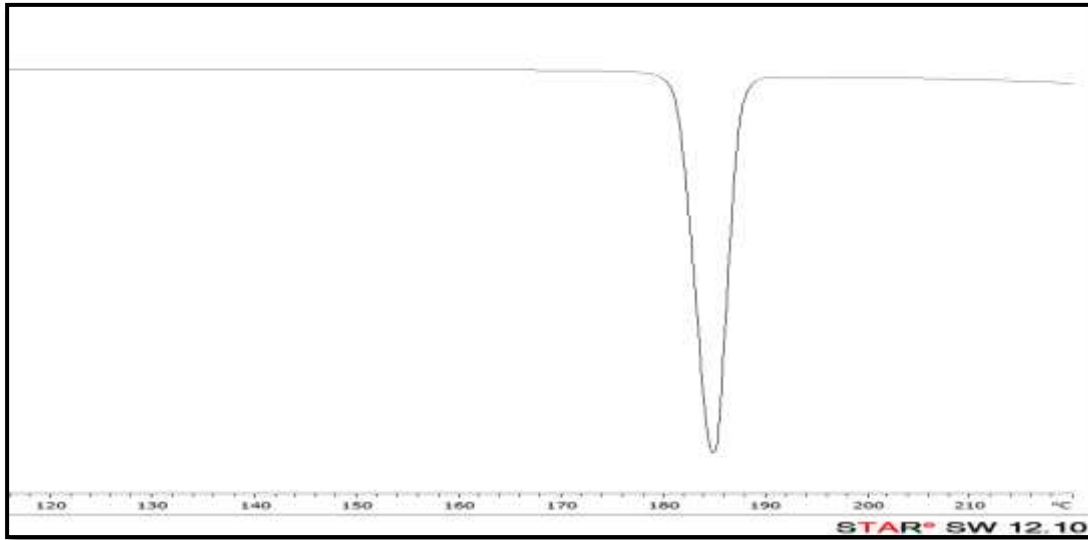
جدول 3: مردود وفعالية الحفظ لناتج التجفيف

الصيغة	المردود	%EE
1	40,9	99,85
2	42,1	85,23
3	37,2	86,55
4	47,7	95,17

قد يعزى السبب إلى نوع مجفف الإرذاذ المستخدم Buechi والذي يترافق مع جهاز فصل من نمط ال cyclone الذي لا يسمح باحتجاز جسيمات أكبر من 2 ميكرومتر [15] أو قد يعود إلى ظروف العمل مثل درجة الحرارة المنخفضة التي تسبب التصاق ناتج التجفيف بجهاز الفصل [16]، فقد تم استخدام درجة إدخال تبلغ 65 درجة مئوية في الوقت الذي يتبخر فيها كل من الإيتيل أسيتات والإيتانول عند الدرجة 77 و 78 على التوالي. لم تظهر الصيغ أي اختلاف ملحوظ من ناحية المردود أو فعالية الحفظ من المادة الفعالة بتغير نسبتها مقارنة مع نسبة البوليمر.

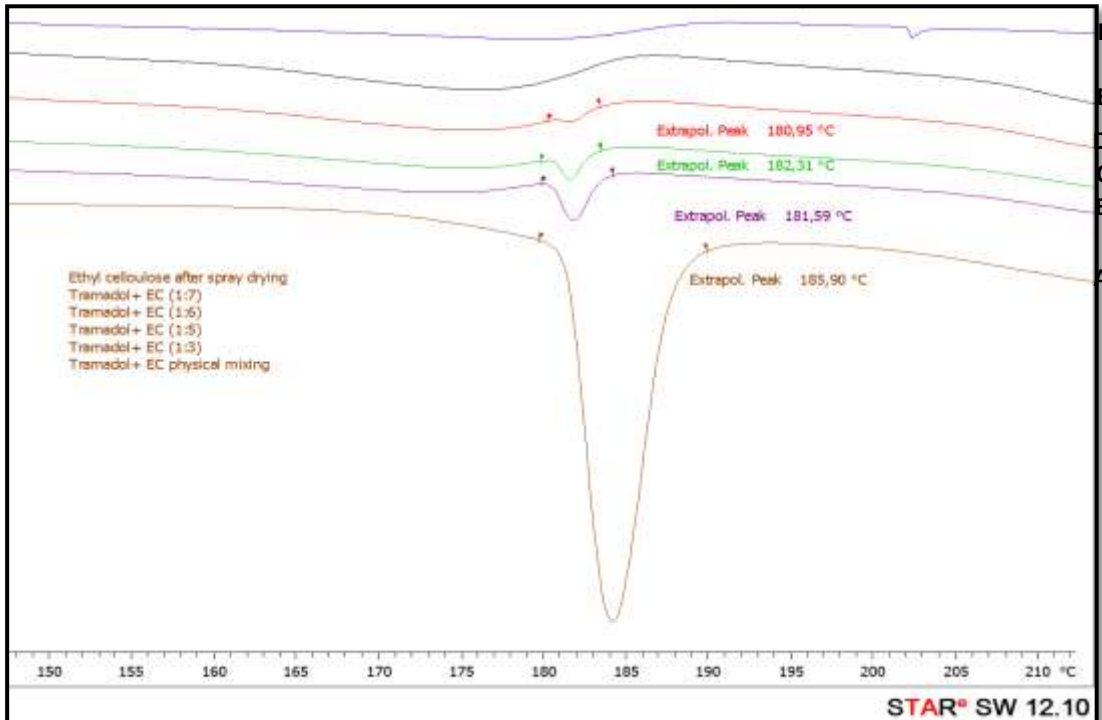
فحوص ال DSC

أظهرت مخططات ال DSC قمة انتالبية ناتجة عن انصهار الترامادول عند درجة حرارة حوالي 185 مما يظهر البنية البلورية للمادة (شكل 3). بقيت هذه القمة بشكل واضح عند دراسة مزيج فيزيائي للترامادول مع الإيتيل سللوز وذلك عند كل النسب المدروسة ولكنها أصبحت أكثر عرضاً مع انزياح قليل للقمة نحو الدرجات الأخفض.



شكل 3: مخطط الـ DSC لمادة الترامادول هيدروكلوريد

أظهر المنتج المجفف بالإرذاذ انخفاضا وانزياحاً ملموساً لقمة الانصهار مع ارتفاع تركيز البوليمر لتغيب القمة كلياً في الصيغة 4 مما يدل على بقاء كميات ضئيلة من الترامادول بشكل بلوري في النسب المنخفضة. من الجدير بالذكر أن العديد من المراجع [5،17] ذكرت تشكل البنية الأمورفية للمبعثرات الصلبة بنسب أقل من البوليمر الحامل ولكنها أجمعت على دور تركيز البوليمر على البنية الأمورفية للمزيج.



شكل 4: مخطط يوضح فحوص الـ DSC حيث A: مزيج فيزيائي للترامادول مع الإيتيل سللوز، B: صيغة 1، C: صيغة 2، D: صيغة 3، E: صيغة 4، F: إيتيل سللوز مجفف بالإرذاذ

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات

تم في هذا البحث تحضير مبعثرات صلبة لمادة الترامادول هيدروكلوريد مع الإيتيل سللوز بطريقة التجفيف بالإرذاذ. كما تم التحري عن تأثير نسبة المادة الفعالة إلى السواغ (ترامادول هيدروكلوريد / إيتيل سللوز) حيث بينت نتائج الـ DSC أن النسبة التي تضمن التوزع على المستوى الجزيئي ضمن البوليمر أي الحالة الأمورفية هي 7/1. تراوح مردود التجفيف بين 37-47 دون أن نلاحظ تأثيراً واضحاً للنسبة على اختلاف هذا القيم. أما فعالية الحفظ فقد كانت القيم مقارنة للقيم النظرية في كل الصيغ.

التوصيات

- تحسين مردود التجفيف من خلال إيجاد شروط أمثل للعملية أو اختيار محلات أنسب.
- يوصى بإجراء فحص الانحلال للتأكد من التأثير المطول للمبعثر الصلب المتشكل.

المراجع:

- 1 -British Pharmacopeia- 2013
- 2 - Cường Ngô-Minh. *Review of extended-release formulations of Tramadol for the management of chronic non-cancer pain: focus on marketed formulations.* Journal of Pain Research. 2014,149–161.
- 3 -Yanbin H.; Wei-Guo D.. *Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs.* Acta Pharmaceutica Sinica. 4(1),2014, 18–25.
- 4 -Prakash K.; Jieun R.; Hyeongmin K. ; Iksoo K.; Jeong T.; Hyunil K.; Jae M.; Gyiae Y.; Jaehwi Lee. *Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability.* Asian journal of pharmaceutical sciences. 9, 2014, 304- 316.
- 5 -Tapan K.; Kulesh K.; Amit A.; Ajazuddin, Hemant B.; Tripathi D.. *A novel and alternative approach to controlled release drug delivery system based on solid dispersion technique.* Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. 50, 2012, 147–159
- 6 -DESAI K.; PARK H. J.. *Preparation of cross-linked chitosan microspheres by spray drying: Effect of cross-linking agent on the properties of spray dried microspheres.* Journal of Microencapsulation, 22(4), June 2005, 377–395.
- 7 - Sinha V.; Singla A.; Wadhawan S.; Kaushik R.; Kumaria R.; Bansal K.; Dhawan S.. *Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs.* International Journal of Pharmaceutics 274, 2004, 1–33.
- 8- Jung B.; Min J.. *Dissolution properties of control released solid dispersion of carvedilol with HPMC and Eudragit RS.* Journal of Pharmaceutical Investigation. 42, 2012, 285–291.
- 9 - Martinac, J.; Filipovic-Grcic, B.; Perissutti D.; Voinovich Z.; *Spray-dried chitosan/ethylcellulose microspheres for nasal drug delivery: swelling Study and evaluation of in vitro drug release properties ;* journal of Microencapsulation, 22(5), August, 2005, 549-561.
- 10- Murtaza G.; *Ethylcellulose Microparticles.* Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research, 69(1), 2012, 11-22.
- 11 -Sakellariou P, Rowe RC, White EFT. *The thermomechanical properties and glass transition temperatures of some cellulose derivatives used in film coating.* International Journal of Pharmaceutical 1985; 27: 267–277.
- 12 - Duerrigl M.; Kwokal, A.; Hafner A.; Klaric´, M.; Dumicic´ A.; Cetina-Cizmek B.; Filipovic´-Grcic J.. *Spray dried microparticles for controlled delivery of mupirocin calcium: Process–tailored modulation of drug release.* Journal of Microencapsulation, 28(2), 2011, 108–121.
- 13 -Adler, M.; Lee, G.; *Stability and surface activity of lactate dehydrogenase in spray dried trehalose.* Journal of Pharmaceutical Science. 88, 1999, 199–208.
- 14 -Labrude, P. ; Rasolomanana, M.; Vigneron, C., Thiron, C., Chailott, B., *Protective effect of sucrose on spray drying of oxyhemoglobin,* Journal of Pharmaceutical Science 78, 1989, 223–229.
- 15 -Prinn, K.; Costantino, H.; Tracy, M.; *Statistical modeling of protein spray drying at the lab scale.* AAPS Pharmaceutical Science Technolgy. 3 (1), 2002.
- 16 Maurya, M.; Murphyb K.; Kumarb S; Shib L.; Lee G. *Effects of process variables on the powder yield of spray-dried trehalose on a laboratory spray-dryer.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 59, 2005, 565–573.
- 17 - Mayumi A.; Hirokazu T.; Hirokazu O.; Hideo T.; Kazumi D.; *Theophylline particle design using chitosan by the spray drying.* International Journal of Pharmaceutics. 270, 2004, 167–174.