

親水膠與Propranolol HCl製成緩釋錠劑之體外研究 = Formulation and in vitro evaluation of hydrogel matrix for ...

郭東興、顏裕鴻；張耀南

E-mail: 9708308@mail.dyu.edu.tw

摘要

本實驗以水溶性藥物propranolol HCl 每錠含40mg當做模式藥，使用8種親水膠每錠含140mg(64%)為控制釋放材料，以間質型(matrix)濕式造粒後再壓縮成錠片，欲求達到24小時藥物的控制釋放，總共設計8種配方，每一配方各自使用不同之親水膠，前4種為HPMC類，規格是90SH-4000、60SH-4000、90SH-100、60SH-50；另外4種分別是sodium alginate(褐藻酸鈉)、xanthan gum(三仙膠)、pectin(果膠)、acacia(阿拉伯膠)，錠劑採用模擬人工腸胃道酸鹼值(無酵素)之自動溶離儀及紫外線分光光度儀，檢測這8種配方在人體外釋放速率是否能達24小時，並且符合美國藥典24版(USP 24, 2000)溶離規範在1.5小時釋出率小於30%，在第4小時應介於35%~60%，在第8小時應介於55%~80%，在第14小時應介於70%~95%，在第24小時應介於81%~110%等釋出範圍，結果發現HPMC 90SH-4000、HPMC60SH-4000及xanthan gum能符合USP所規範之釋放速率，這三種親水膠的控釋平均曲線以xanthan gum最低，其次是HPMC 60SH-4000，再來是HPMC 90SH-4000，而各種親水膠黏稠度及對pH值耐受度對於propranolol HCl之控制釋放是最直接的影響，而錠片壓錠硬度則無明顯差異。

關鍵詞：鹽酸普潘奈；間質型；美國藥典；羥丙基甲基纖維素

目錄

封面內頁 簽名頁 授權書iii 中文摘要iv 英文摘要v 誌謝vi 目錄vii 圖目錄x 表目錄xii 1 緒論1 1.1研究背景1 1.2研究動機1 1.3研究大綱2 2文獻回顧3 2.1製藥產業概述3 2.2propranolol hydrochloride之簡介4 2.3藥用賦形劑18 2.4藥物釋放控制32 2.5藥物傳輸與藥物吸收33 2.5.1藥物傳輸模式35 2.5.2藥物的吸收37 2.6 pH值對藥物之影響39 2.6.1 pH值對藥物吸收的影響39 2.6.2 pH值與溶解度之關係40 2.7藥物劑型之發展概況40 3 材料與方法42 3.1材料42 3.1.1八種親水膠42 3.1.2賦形劑42 3.1.3模式藥43 3.2化學藥品43 3.3儀器與裝置43 3.3.1間質型錠製備機儀器43 3.3.2溶離實驗儀器44 3.4實驗方法44 3.4.1間質型錠劑之製備之配方44 3.4.2 間質型錠劑之製造流程47 3.4.3錠片品質測試方法48 3.5溶離實驗48 3.5.1自動溶離儀操作條件48 3.5.2溶離率計算49 3.5.3三種pH值溶媒之配置法52 3.6 pH值之轉換52 3.7 ST配置52 4結果與討論53 4.1不同親水膠製備間質型錠劑型分析53 4.2不同親水膠所製備間質型錠之溶離實驗結果57 4.2.1不同親水膠製備間質型錠於固定pH條件之影響57 4.2.2六種親水膠製備間質型錠於pH1.2~pH6.8模擬人體腸胃道條件之影響63 4.2.3不同親水膠製備間質型錠於不同pH條件之影響65 4.2.4複合膠在pH1.2~6.8溶離曲線73 4.2.5三種符合USP規範錠片高低硬度在pH1.2~6.8溶離比較73 4.2.6八種親水膠間質型錠片在pH1.2~6.8溶離變化圖像76 5結論85 參考文獻87 圖目錄 圖2.1我國製藥產業結構4 圖2.2膠類間質錠釋出情形12 圖2.3聚合物間質錠釋出情形13 圖2.4propranolol hydrochloride 之結構式16 圖2.5propranolol HCl - 服藥壓錠外觀之形狀17 圖2.6羥丙基甲基纖維素之結構19 圖2.7口服控釋劑型在體內之溶離步驟21 圖2.8xanthan gum之主要分子結構23 圖2.9xanthan gum在溶液中的分子結構24 圖2.10 xanthan gum螺旋體結構25 圖2.11海藻膠的組成分子：甘露糖醛酸及古洛糖醛酸27 圖2.12果膠分子之結構29 圖2.13鼠李糖造成半乳糖醛酸主鏈之轉折30 圖2.14果膠分子C6上之官能基(a)羧基 (b)酯基 (c)醯胺基31 圖2.15投藥劑型藥物在血液中的濃度變化34 圖2.16人體中藥物濃度與藥效之關係 (a)瞬間藥物釋放的傳輸系統；(b)理想藥物釋放的傳輸系統36 圖2.17藥物的吸收、分布、代謝、排泄過程38 圖3.1不同親水膠製備間質型錠劑之流程47 圖3.2自動溶離儀&紅外線光譜儀50 圖3.3自動溶離儀配件51 圖4.1八種不同錠劑固定於pH 1.2 之溶離曲線59 圖4.2六種不同錠劑固定於pH 4.5 之溶離曲線60 圖4.3六種不同錠劑固定於pH 6.8 之溶離曲線62 圖4.4六種不同錠劑於模擬腸道環境 (PH 1.2~6.8)之溶離曲線64 圖4.5 HPMC 90SH-4000之錠劑於不同pH 之溶離曲線67 圖4.6 HPMC 60SH-4000之錠劑於不同pH 之溶離曲線68 圖4.7 HPMC 90SH-100之錠劑於不同pH 之溶離曲線69 圖4.8 HPMC 60SH-50之錠劑於不同pH 之溶離曲線70 圖4.9 xanthan gum之錠劑於不同pH 之溶離曲線71 圖4.10 sodium alginate之錠劑於不同pH 之溶離曲線72 圖4.11複合膠之錠劑於pH 1.2~pH6.8之溶離曲線74 圖4.12三種符合USP規範之錠劑於不同硬度之溶離差異75 圖4.13 90SH-4000各時間點溶離外觀77 圖4.14 60SH-4000各時間點溶離外觀78 圖4.15 90SH-100各時間點溶離外觀79 圖4.16 60SH-50各時間點溶離外觀80 圖4.17 xanthan gum各時間點溶離外觀81 圖4.18 sodium alginate各時間點溶離外觀82 圖4.19 xanthan gum+sodium alginate各時間點溶離外觀83 圖4.20 xanthan gum+90SH-100各時間點溶離外觀84 表目錄 表2.1 FDA依藥物化學結構的分類標準6 表2.2創新藥、仿效藥及學名藥的研究定義7 表2.3不同口服劑型釋放控制劑型的優點比較11 表3.1八種親水膠錠之配方45 表3.2二種複合親水膠之錠劑配方46 表4.1不同親水膠所製備間質型錠之劑型分析結果54 表4.2複合膠所製備間質型錠之劑型分析結果55 表4.3低硬度間質型錠之劑型分析結果56

參考文獻

- 王大維。2005a。仿效藥的研發範疇。全球仿效藥發展現況與未來初入策略探討。第2-1~2-10頁。財團法人工業技術研究院產業經濟與資訊服務中心。新竹，台灣。
- 王大維。2005b。仿效藥之發展環境分析。全球仿效藥發展現況與未來初入策略探討。第4-1~4-14頁。財團法人工業技術研究院產業經濟與資訊服務中心。新竹，台灣。
- 行政院衛生署中華藥典編修委員會編著。2006。中華藥典第六版。第1254-1255頁。行政院衛生署。台北，台灣。
- 行政院衛生署衛署藥製字第024536號-服樂壓錠。行政院衛生署藥物資訊網 <http://drug.doh.gov.tw/>。
- 行政院衛生署衛署藥製字第024259號-沐舒痰持續藥效膠囊75毫克行政院衛生署藥物資訊網 <http://drug.doh.gov.tw/>。
- 何亦晨。2004。Tolbutamide 在不同pH值溶液中之溶解度及溶出速率與機制之分析:第12頁。國立東華大學碩士論文。花蓮。
- 吳禮光、劉茱娥、朱長東、潘祖仁。1994。控制釋放技術。應用化學中文期刊。11(3):1-10。
- 呂理福、史濟振、陳金榮。1995。台灣地區市售Propranolol HCl錠劑之溶離度試驗調查。藥物食品檢驗局調查研究年報。13:235-237。
- 巫文玲。1996a。製藥產業概述。製藥產業現況與趨勢專題研究。第5-11頁。財團法人生物技術開發中心。台北，台灣。
- 巫文玲。1996b。產業未來展望與建議。製藥產業現況與趨勢專題研究。第111-114頁。財團法人生物技術開發中心。台北，台灣。
- 李昂。2004。藥用高分子賦形劑(一)。化工資訊與商情。9:58-63。
- 李昂。2004。藥用高分子賦形劑(二)。化工資訊與商情。10:66-72。
- 李昂。2004。藥用高分子賦形劑(三)。化工資訊與商情。11:62-67。
- 李建蓉、公瑞煜。1998。以親水凝膠為載體的藥物控制釋放體系。大理醫學院學報。7(1):42-45。
- 周泳杉、李德仁。2002。溶離試驗儀的回顧與未來展望。科儀新知。23(4):72-84。
- 夏慧芬。2000。海藻膠(Algin)的特性及於食品上的應用。食品資訊。178:60-63。
- 徐銅文、王紹亭。1994。擴散型高分子藥物緩釋機理的研究現狀。國外醫學生物醫學工程分? :17(4):187-191。
- 莊志仁。2005。食用膠之技術與應用:第247-265頁。華香園出版社。台北。台灣。
- 陳怡宏。1995。三仙膠的性質與應用。食品工業月刊。27:24-29。
- 陳怡宏。1996。褐藻膠的性質與應用。食品工業月刊。28:32-38。
- 湯谷清。2005。全球醫藥產業環境變遷與趨勢分析。醫藥產業創新模式研究。第5-10頁。財團法人生物技術開發中心。台北，台灣。
- 黃梅英。2004。探討以果膠作為載體擴散係數與膠體性質之關係。長庚大學碩士論文。桃園。
- 楊國明。2006。藥物釋放之親疏水性乙基纖維素/羧丙基纖維素摻合微粒的製備與其藥物釋放之研究:第1-13頁。國立成功大學博士論文。台南。
- 廖亭彰。2007。製藥業以平台技術開發新產品之流程探討-以台灣製劑產業為例:第8-14頁。國立清華大學碩士論文。新竹。
- 蔡燕鈴、陳暉。2002。生醫高分子於藥物傳輸之應用。化工技術。10(3):210-223。
- 蕭嘉玲。2000。Pentoxifylline 控釋劑型:體內體外相關性之研究:第11-13頁。國立成功大學碩士論文。台南。
- 蕭聰明、朱康杰。2000。可控生物降解釋藥材料的設計與研究，高分子材料科學與工程學報。16(6):175-177。
- 霍俊達。2003。探討?諾酮類藥物在不同pH值中的溶離速率及機制:第9-10頁。國立東華大學碩士論文。花蓮。
- 鐘瑞芬。2002。聚酯微粒之水解和藥物釋放研究:第1-2頁。國立台北科技大學碩士論文。台北。
- Axelos, M. A. V. and Thibault, J. F. 1991. The Chemistry of low methoxyl pectin gelation. In " The Chemistry and Technology of pectin ". ed. By Walter, R. H. p.109 Academic Press, Inc. New York.
- Chien, W. Y. 1992. Novel drug delivery systems. 2th Ed Drug and Pharmacy. Sci. 149-157.
- Christensen, S. H. 1986. Pectins. In " Food Hydrocolloids ", (ed.) M. Glicksman, Vol. 111, p.205. CRC Press, Inc. Florida.
- Duchin, K. L. Mckinstry, D. N., Cohen, A. I., and Migdalof, B. H. 1988. Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases. Clin. Pharmacokinetics. 14:241-259.
- Duddu, S. P., Vakilynejad, M., Jamali, F., and Grant, D. J. W. 1993. Stereoselective dissolution of propranolol hydrochloride from hydroxypropyl methylcellulose matrices. Pharm. Res. 10:1648-1653.
- Ford, J. L., Rubinstein, M. H., and Hogan, J. E. 1985. Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose. Int. J. Pharm. 24:339-350.
- Ford, J. L., Rubinstein, M. H., Hogan, J. E., and J. E. P. 1987. Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. Int. J. Pharm. 40:223-234.
- Hincal, A. A, Sumnu, M. and Calis S. 1986. In vitro adsorption of propranolol hydrochloride by various antacids. Drug Dev. Ind. Pharm. 12:1833-1845.
- Hodge, J. E. and Osman, E, H. 1980. Carbohydrate. In " Food Chemistry ", ed. O. Fennema, p.41. Marcel Dekker New York.
- Hoffman, A. 1998. Pharmacodynamic aspects of sustained release preparations. J. Microencapsul. 33:185.
- Hsieh, D. S., Rhine, W. D., and Langer, R. 1983. Zero- order controlled release polymer matrices for micro-and macromolecules. J. Pharm. Sci. 72:17.
- Knuth, K. 1993. Hydrogel delivery systems for vaginal and oral applications (for mutations and biological considerations). Adv. Drug Deliv. Rev. 11:148-156.
- Kydonieus, F. A. 1980. " Controlled Release technologies " in Controlled Release technologies: Methods, Theory and Application., CRC, Boca Raton, Fla. 1, p22.
- Laufen, H., Aumann, M., and Leibold, M. 1983. Oral adsorption and disposition of isosorbide dinitrate and isosorbide mononitrate in man. Drug Res. 33:980-984.
- Liu, C. H., Kao, Y. H., Chen, S. C., Sokolowski, T. D., and Sheu, M. T. 1995. In-vitro and in vivo studies of the diclofenac sodium controlled-release matrix tablets. . Pharm. Pharmacol. 47:360-364.
- Peppas, N. A. 1993. Preparation, structure and diffusion behavior of hydrogels in controlled release. Adv. Drug Deliv. Rev. 11:130-137.
- Pham, A. T. and Lee, P. I. 1994. Probing the mechanisms of drug release from hydroxypropylmethyl cellulose matrices. Pharm. Res. 11:1379-1384.
- Polli, J. E., Crison, J. R., and Amidon, G. L. 1996. Novel approach to the analysis of in vitro-in vivo relationships. J. Pharm. Sci. 85:753-760.
- Rekhi, G. S., Nellore, R. V., Hussain, A. S., Tillman, L. G., Malinowski, H. J. and Augsburg, L. L. 1999. Identification of critical formulation, processing variables for metoprolol tartrate extended-release (ER) matrix tablets. J. Controlled Release. 59:327-342.
- Reynolds, T. D., Gehrke, S. H., Hussain, A. S., and Shenouda, L. S. 1998. Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropyl methylcellulose matrices. J. Pharm. Sci. 87: 1115-1123.
- Shivanand, P and Sprockel, O. L. 1993. Release of propranolol HCl from a tablet coated with a macroporous membrane. Int. J. Pharm. 92:35-45.
- Skoug, J. W., Borin, M. T., Fleishaker, J. C., and Cooper, A. M. 1991. In vitro and in vivo evaluation of whole and half tablets of sustained-release adinazolam mesylate. Pharm. Res. 8:1482-1488.
- Sung, K. C., Nixon, P. R., Skoug, J. W., Ju, T. R., Gao, P., Topp, E. M., and Patel, M. V. 1996. Effect of formulation variables on drug and polymer release

from HPMC-based matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 142:53-60. 53. Tsuji, A., Nakashima, M., Hamano, S., and Yamana, T. 1977. Physicochemical properties of amphoteric β -lactam antibiotics I: stability, solution, and dissolution behavior of amino penicillins as a function of pH. *J. Pharm. Sci.* 67:1059-1066. 54. The United States Pharmacopeia. 2000. Official Monographs/Propranolol p1429. USP 24. 55. Van Buren, J. P. 1979. The chemistry of texture in fruits and vegetables. *J. Texture Studies.* 10:1. 56. Van Buren, J. P. 1991. Function of pectin in plant tissue structure and firmness. In "The Chemistry and Technology of pectin" . ed. by Walter, R. H. p.4 Academic Press, Inc. New York. 57. Vazquez, M. J., Perez-Marcos, B., Gomez-Amoza, J. L., Martinez-Pacheco, R., Souto, C., and Concheiro, A. 1992. Influence of technological variables on release of drug from hydrophilic matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18:1355-1375. 58. Velasco, M. V., Ford, J. L., Rowe, P., and Rajabi-Siahboomi, A. R. 1999. Influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *J. Controlled Release.* 57:75-85. 59. Yoshida, R. 1993. On-off regulation of drug release using gel surface as a switch. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 11:185-193.