

Formulation and in Vitro Evaluation of Hydrogel Matrix for Slow-Release of Propranolol HCl

郭東興、顏裕鴻；張耀南

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

ABSTRACT

This study use model drug of propranolol HCl 40 mg/tab, and use eight different type gum contain 140 mg/tab. (64%). Wet granulation and compress tablets manufacture eight different type of tablets anticipate release until 24 hours. Eight different type gum of 90SH-4000、60SH-4000、90SH-100、60SH-50、sodium alginate、xanthan gum、pectin and acacia. Analysis of eight different tablets anticipates release until 24 hours, and agreeable of USP. Result three different tablets contain of PMC 90SH-4000、HPMC60SH-4000 and xanthan gum agreeable of USP24. Drug release effect gum viscosity, but tablet hardness don't effect drug release.

Keywords : Propranolol HCl ; matrix ; USP ; HPMC

Table of Contents

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14 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複合膠所製備間質錠之劑型分析結果55 表4.3低硬度間質錠之劑型分析結果56

REFERENCES

1.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。 2.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。3.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。4.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/>。5.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/>。6.何亦晨。2004。Tolbutamide 在不同pH值溶液中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。7.吳禮光、劉茉娥、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。8.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。9.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。10.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。11.李昂。2004。藥用高分子賦形劑(一)。化工資訊與商情。9:58-63。12.李昂。2004。藥用高分子賦形劑(二)。化工資訊與商情。10:66-72。13.李昂。2004。藥用高分子賦形劑(三)。化工資訊與商情。11:62-67。14.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。15.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。16.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。17.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。18.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。19.陳怡宏。1995。三仙膠的性質與應用。食品工業月刊。27:24-29。20.陳怡宏。1996。褐藻膠的性質與應用。食品工業月刊。28:32-38。21.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。22.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。23.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。24.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。25.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。26.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。27.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。28.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。29.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。30.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. 31.Chien, W. Y. 1992. Novel drug delivery systems. 2th Ed Drug and Pharmacy. Sci. 149-157. 32.Christensen, S. H. 1986. Pectins. In " Food Hydrocolloids " , (ed.) M. Glicksman, Vol. 111, p.205. CRC Press, Inc. Florida. 33.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. 34.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. 35.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. 36.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. 37.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. 38.Hodge, J. E. and Osman, E, H. 1980. Carbohydrate. In " Food Chemistry " , ed. O. Fennema, p.41. Marcel Dekker New York. 39.Hoffman, A. 1998. Pharmacodynamic aspects of sustained release preparations. J. Microencapsul. 33:185. 40.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. 41.Knuth, K. 1993. Hydrogel delivery systems for vaginal and oral applications (for mutations and biological considerations). Adv. Drug Deliv. Rev. 11:148-156. 42.Kydonieus, F. A. 1980. " Controlled Release technologies " in Controlled Release technologies:Methods, Theory and Application., CRC, Boca Raton, Fla. 1, p22. 43.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. 44.Liu, C. H., Kao, Y. H., Chen, S. C., Sokoloski, 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. 45.Peppas, N. A. 1993. Preparation, structure and diffusion behavior of hydrogels in controlled release. Adv. Drug Deliv. Rev. 11:130-137. 46.Pham, A. T. and Lee, P. I. 1994. Probing the mechanisms of drug release from hydroxypropylmethyl cellulose matrices. Pharm. Res. 11:1379-1384. 47.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. 48.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. 49.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. 50.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. 51.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. 52.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.