Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Baghdad
College of Pharmacy

Formulation & Evaluation of Bilayer Tablets of Metoprolol Tartrate as an Oral Modified Release Dosage Form

A Thesis
Submitted to the Department of Pharmaceutics and the Committee of Graduate Studies of the College of Pharmacy/University of Baghdad in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science in Pharmacy
"Pharmaceutics"

By
Mohammed Sattar Jabbar
B.Sc pharmacy (2004)

Supervised by
Ass. Prof.
Dr. Yehia I. Khalil

2010 *1431*

Abstract

Metoprolol is a β_1 adrenergic blocker used in treatment of heart diseases. Metoprolol was formulated as a modified release oral dosage form utilizing the concept of bilayer system using wet granulation with dual compression, first layer contained (30mg) as immediate release and the other (70mg) is the sustained release matrix.

The immediate release layer consisted of lactose and microcrystalline cellulose (MCC) as diluents with two types of disintegrants (sodium starch glycolate and sodium croscarmellose). It was found that the layer contains microcrystalline cellulose and 2% sodium starch glycolate gave disintegration time similar to that of conventional metoprolol tartrate tablet. This result was introduced in the subsequent preparation of the bilayer tablet.

On the other hand, the sustained release layer was prepared using three polymers ethylcellulose (EC), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and hydroxyethylcellulose (HEC) as a retardant materials.

The bilayer tablets were evaluated for friability, tensile strength, content uniformity and dissolution profile. It was found that the combination of EC with HPMC in ratio of 2:1 was the best ratio regarding the release characteristics.

It was also found retardation in the drug release profile occurred when replacing the diluent of the sustained layer from lactose to MCC and the binder from starch to PVP. Furthermore, the release of metoprolol at different pH media showed no significance differences. According to similarity factor (f_2), F15 (which contains EC : HPMC in ratio 2:1 with PVP as a binder) was the best formula since it showed higher (f_2) among all other formulas and equals to 72.3 comparing to reference product. The FT-IR study didn't show any possibility of interaction between metoprolol and excipients used in this bilayer tablets due to the absence of significant shifts in the wave numbers of the infra red peaks of the prepared granules compared with physical mixture of both layers. More over the shelf life of F15 was found about (3.6) years.

الخلاصة

الميتوبرولول هو مثبط أدرينالينيي ب1 يستخدم في علاج أمراض القلب. تم تصييغ الميتوبرولول كنظام دوائي فموي متغير التحرر بالإستفادة من مبدأ نظام ثنائي الطبقة بإستخدام طريقة التحبيب الرطب مع الكبس المزدوج ، الطبقة الأولى تحوي (30 مج) و تكون فورية التحرر وال (70 مغ) الاخرى تكون قالب بطيئ التحرر.

الطبقة فورية التحرر تتكون من اللاكتوز والسليلوز مجهري التبلور كمخففات مع نوعين من المفككات (صوديوم نشأالكلايكولت و صوديوم الكروسكارملوس). وجد ان الطبقة التي تحوي على السليلوز مجهري التبلور مع 2% من صوديوم نشأالكلايكولت تعطي وقت تفكك مشابه لحبة الميتوبرولول التقليدية ولذلك أستخدمت في التحضيرات اللاحقة للحبوب ثنائية الطبقة.

من ناحية أخرى ، الطبقة بطيئة التحرر حُضرت بإستخدام ثلاثة بوليمرات الاثيل سليلوز ،الهايدروكسي بروبيل مثيل سليلوز و الهايدروكسي اثيل سليلوز كمثبطات تحرر.

قيمت الحبوب ثنائية الطبقة للهشاشة والمطاوعة وتجانس المحتوى وشكل التحرر الدوائي وقد وجد إن خليط من الاثيل سليلوز و الهايدروكسي بروبيل مثيل سليلوز بنسبة 1:2 هي الأفضل نسبة إلى خصائص التحرر.

كذلك وجد إن هنالك تأخر في شكل التحرر الدوائي يظهر عند تبديل المخفف في الطبقة بطيئة التحرر من اللاكتوز إلى السليلوز مجهري التبلور وإحلال المادة الرابطة البولي فنيل بايروليدون بدلا من النشأ. بالاضافة الى ذلك ، تحرر الميتوبرولول في أوساط مختلفة الأس الهايدروجينيي لم يظهر تأثير مهم. إعتمادا" على عامل التشابه ، الصيغة 15 (التي تحوي الاثيل سليلوز و الهايدروكسي بروبيل مثيل سليلوز بنسبة 1:2 مع البولي فنيل بايروليدون كمادة رابطة) كانت أفضل صيغة وأظهرت اعلى عامل تشابه وهو 72.3 مقارنة بالمنتوج المرجعي.

دراسة طيف الاشعة تحت الحمراء لم يظهر اي إحتمالية تفاعل بين الميتوبرولول والسواغات المستخدمة في الحبوب ثنائية الطبقة بسبب غياب اي تغيير مهم في الرقم الموجي للحبيبات مقارنة بالخليط الفيزيائي ولكلا الطبقتين. علاوة على ذلك فإن عمر التركيبة 15 على الرف وجد مقارب ل 3.6 سنة.