

# **Formulation and Evaluation of Sustained Release Captopril Microparticles**

*Presented By*  
**Doaea Hasan Al-Shora**  
*(B. Pharm. Sci. 1997)*

*A Dissertation Submitted in*  
**Partial Fulfillment of the Requirements for  
the Master Degree in Pharmaceutical Sciences  
(Pharmaceutics)**

**Department of Pharmaceutics  
College of Pharmacy  
King Saud University**

**1426 -2005**

# Formulation and Evaluation of Sustained Release Captopril Microparticles

By

***Doaea Hasan Al-Shora***

*(B. Pharm. Sci. 1997)*

This thesis has been examined on: 24/11/1426

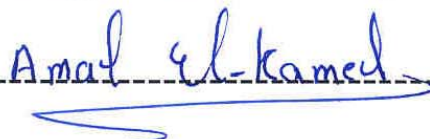
and approved by:

**Supervisor: Dr. Amal H. El-Kamel**

Associate Professor of Pharmaceutics

Collage of Pharmacy

King Saud University

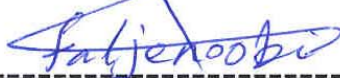


**Committee Member: Dr. Fahad I. Al-Jenoobi**

Assistant Professor of Pharmaceutics

Collage of Pharmacy

King Saud University



**Committee Member: Dr. Nahla S. Barakat**

Assistant Professor of Pharmaceutics

Collage of Pharmacy

King Saud University



The objective of the thesis was to develop prolonged release dosage form of captopril (CAP) in an attempt to decrease the frequency of administration that can lead to an improvement in patient compliance, minimization of fluctuation in blood drug concentration, reduction of the risk of serious side effects and an improvement in clinical efficiency.

The effects of polymer molecular weights and polymer ratios on the particle size, flow properties, morphology, surface properties and the release characteristics of the prepared CAP microparticles were examined. The antihypertensive effect of selected developed CAP microparticles formulation in vivo was also evaluated using genetically hypertensive rats.

The microparticles were prepared by emulsion solvent evaporation technique. F1, F2, and F3 formulations contained 1:1, 1:1.5, and 1:2 CAP: CP low molecular weight, respectively. F4, F5, and F6 formulations contained 1:1, 1:1.5, and 1:2 CAP: CP high molecular weight, respectively. On the other hand, F7, F8, and F9 formulations contained 1:1.5 CAP : CP blend (1:1, 1:1.5, 1:2 low:high molecular weight CP, respectively).

The results indicated that increasing the molecular weight of the polymer increased the percent microparticles yield and percent encapsulation efficiency. As the theoretical loading increased the actual loading also increased. The encapsulation efficiency of CAP was markedly increased as total polymer concentration increased.

The average particle size increased as the amount of polymer increased.

The best flow properties was obtained for F7 since it had angle of repose of 24°, lowest Carr (5%) and Hausner (1.1) values as well as highest packing factor (0.53).

The in vitro release studies showed initial rapid drug release phase (burst effect) followed by constant release. The rank order for percent drug burst regardless of the molecular weight of polymer was 1:1 > 1:1.5 > 1:2 drug:polymer ratio. At fixed drug polymer ratio the rank order of percent burst was low M.wt. > high M.wt.

In order to improve the characteristics and modulate the release of CAP from the prepared formulations they were prepared by mixing different ratios of low and high molecular weight of cellulose propionate at drug:polymer ratio 1:1.5. These formulations showed moderate percent drug burst.

DSC and SEM results indicated that the initial burst effect could be attributed to dissolution of CAP crystals present on the surface or embedded in the superficial layer of the matrix. FT-IR suggested the possibility of H-bond formation between CAP and CP polymer.

Release profiles were compared using model-independent and model dependent methods. The model independent method (pair wise and ratio

test) revealed that all the prepared formulations were completely different from the commercial product (Capoten<sup>®</sup>).

The results of dissolution efficiency (D.E.) indicated that the D.E. of low molecular weight microparticles were higher than that prepared from high molecular weight polymer. On the other hand, dissolution efficiency decreased as the molecular weight and ratio of the polymer in the formulation increased. In other word, the amount of drug released decreased as the ratio and the molecular weight of the polymer increased.

Concerning the model dependent method, fitting of the initial part of release profile to various models indicated that most of examined formulations fitted reasonably to more than one model, mostly Higuchi, Weibull and Peppas. However, the fitting of the whole release profiles indicated that most of formulations fitted to Weibull model. Dissolution time ( $T_d$ ) calculated from Weibull equation indicated that the time required for 63.2% drug release was 0.23, 0.77 and 0.95 h for F1, F2, and F3, (low molecular weight polymer formulations), respectively, which considered as short time for sustained release preparation. On the other hand, the calculated  $T_d$  for high molecular weight formulations was too long (ranged from 10.4 h to 100 h). However,  $T_d$  values calculated for polymer blend formulations were 7.5, 12 and 18.5 h, for F7, F8, and F9, respectively.

Applying Peppas model, the calculated  $n$  values for all examined formulations were less than 0.5, indicated diffusion mechanism for drug release.

From in vitro studies, F7 was chosen as optimum formulation regarding of encapsulation efficiency, flow properties, shape and surface properties, release behavior and was chosen to be evaluated in vivo.

The antihypertensive effect of the selected formulation was evaluated after oral administration of F7 to hypertensive rats and compared with that of CAP solution containing the same amount of the drug. Drug unloaded microparticles was used as control. One way analysis of variance for percent decrease in SBP measured at 24 h after oral administration showed that the rank order of percent decrease in SBP was as follows: F7 > aqueous CAP = drug unloaded F7.

الهدف الرئيسي لهذه الرسالة هو تحضير حويصلات دقيقة ممتدة المفعول لعقار الكابتوبريل بغرض تقليل عدد الجرعات التي يتناولها المريض خلال اليوم وبالتالي تتحسن استجابة المريض وأيضاً يقل تذبذب مستوى الدواء في الدم مما يعني انخفاض التعرض للآثار الجانبية التي قد يسببها الدواء.

وللوصول لهذا الهدف تم دراسة تأثير كلاً من الوزن الجزيئي لبوليمر بروبيونات السليولوز (CP) ونسبته على حجم الحويصلات الدقيقة المحضرة وكذلك دراسة جميع الخواص الفيزيوكيميائية ومعدل انطلاق الدواء من هذه الحويصلات. وقد تم اختبار حويصلات الكابتوبريل الممتدة المفعول على فئران ذات ضغط عالي لمعرفة مدى تأثيرها حيويًا.

لقد تم استخدام تقنية تبخير المذيب لتحضير الحويصلات الدقيقة. وتحتوي الحويصلات F1 ، F2 ، F3 ، على نسبة من الكابتوبريل: البوليمر CP ذو الوزن الجزيئي الصغير 1:1 ، 1,5:1 ، 2:1 ، على التوالي. أما بالنسبة للحويصلات F4 ، F5 ، F6 فهي تحتوي على نفس النسب ولكن باستخدام بوليمر CP ذو وزن جزيئي كبير. أما F7 ، F8 ، F9 فهي تحتوي على نسبة ثابتة من الكابتوبريل :مزيج البوليمر CP 1,5:1 فقد تم مزج الوزن الجزيئي الصغير و الكبير بنسب مختلفة هي على التوالي (1:1 ، 1,5:1 ، 2:1)

ومن النتائج تبين أنه كلما زاد الوزن الجزيئي للبوليمر زادت كل من الكمية الناتجة بعد عملية التحوصل وأيضاً قدرة الحويصلات على الاحتفاظ بالعقار. وبصرف النظر عن الوزن الجزيئي للبوليمر وجد أنه بزيادة نسبة البوليمر يزداد تبعاً لذلك قدرة احتفاظ الحويصلات بالعقار. كما ثبت أنه كلما زاد المحتوى الدوائي الأصلي زاد بذلك محتوى العقار الفعلي في الحويصلات.

وقد وجد أن كمية البوليمر تؤثر على حجم الحويصلات الدقيقة فهناك علاقة طردية حيث أنه بزيادة كمية البوليمر يزداد حجم الحويصلات.

وأوضحت الدراسة أن الصياغة F7 لها أفضل خواص انسياب حيث أن زاوية الارتداد تساوي ٥٢٤° وقيمة الدالة كار ٥% وقيمة نسبة هوسنر ١,١.

وأوضحت تجارب انطلاق العقار المعملية أن انطلاق الكابتوبريل ينقسم إلى مرحلتين، المرحلة الأولى يتم فيها انطلاق الدواء بسرعة (اندفاع) ثم يقل معدل انطلاقه في المرحلة الثانية. وقد أوضحت النتائج أن نسبة الاندفاع الأولي للعقار من الحويصلات التي تحتوي على البوليمر ذو الوزن الجزيئي الصغير تكون أكبر من الحويصلات التي تحتوي على البوليمر ذو الوزن الجزيئي الكبير، أما في حالة ثبات الوزن الجزيئي للبوليمر وتغيير نسبته فإن نسبة الاندفاع الأولي تقل بزيادة نسبة البوليمر في الحويصلات.

ولتحسين خاصية انطلاق العقار من الحويصلات تم تحضيرها باستخدام مزيج من كل من البوليمر ذو الوزن الجزيئي الصغير والبوليمر ذو الوزن الجزيئي الكبير بنسبة دواء :مزيج بوليمر ١ :٥,١ حيث وجد أن نسبة الاندفاع الأولي من هذه الصياغات متوسطة.

وأوضحت نتائج الفحص باستخدام جهاز المسح التبايني الكالوريمتري و المجهر الالكتروني الماسح أن سبب الاندفاع الأولي للعقار قد يكون نتيجة وجود بعض بلورات الدواء على سطح الحويصلات أو في الطبقة الخارجية لها. كما أوضحت أيضاً نتائج الفحص بالأشعة فوق الحمراء احتمال وجود رابطة هيدروجينية بين الكابتوبريل وبوليمر CP.

وقد تم دراسة حركية انطلاق الكابتوبريل من الصياغات المختلفة باستخدام النماذج الحركية المستقلة والتابعة، وأوضحت نتائج تطبيق النماذج الحركية المستقلة أن هناك فرق في سرعة انطلاق العقار بين المستحضر التجاري " الكابوتن " والصياغات المختلفة للكابتوبريل.

وبحساب كفاءة انطلاق العقار وجد أن الصياغات التي تحتوي على البوليمر ذو الوزن الجزيئي الصغير لها كفاءة عالية في اطلاق الدواء عن التي تحتوي على البوليمر ذو الوزن الجزيئي الكبير.



ومن ناحية أخرى عند ثبات الوزن الجزيئي نجد أن كفاءة انطلاق العقار تقل كلما زادت نسبة البوليمر.

أما النماذج الحركية التابعة فقد أوضحت أن حركية الاندفاع الأولي للعقار تتوافق مع أكثر من نموذج وهم: هيجوشي ، وبيل و بيبس. وفي حالة تطبيق هذه النماذج على نتائج انطلاق العقار خلال سبعة ساعات، نجد أن حركية انطلاق العقار من معظم الصياغات تتوافق مع نموذج وبيل وأن الوقت اللازم لانطلاق ٦٣,٢% من الدواء هو ٠,٢٣, ٠,٧٧, ٠,٩٥, ساعة لكل من F1 ، F2 ، F3 على التوالي. وهذا يعني عدم صلاحية استخدام البوليمر ذو الوزن الجزيئي الصغير لتحضير حويصلات ممتدة المفعول. أما بالنسبة للصياغات التي تحتوي على البوليمر ذو الوزن الجزيئي الكبير فإنه يتراوح بين ١٠,٤ إلى ١٠٠ ساعة. أما الوقت اللازم لانطلاق نفس النسبة من F7 ، F8 ، F9 فهو ٧,٥، ١٢، ١٨,٥ ساعة، على التوالي.

وقد تم تطبيق نموذج بيبس على جميع الصياغات ووجد أن قيمة n أقل من ٠,٥ ، مما يعني أن ميكانيكية انطلاق الدواء تعتمد على خاصية الانتشار.

ومما سبق يتبين لنا أن F7 هي الصياغة المناسبة لاختبارها حيويًا. حيث تم اعطاء هذه الصياغة ومحلول الكابتوبريل ( يحتويان على نفس كمية الدواء) والحويصلات التي لا تحتوي على الكابتوبريل لفئران ذات ضغط دم عالي. وبالتحليل الإحصائي وجد أن انخفاض الضغط بعد مرور ٢٤ ساعة من تناول العقار عن طريق الفم كان على الترتيب التالي: F7 < محلول الدواء = الحويصلات التي لا تحتوي على دواء.

# صياغة وتقييم حبيبات الكابتوبريل الدقيقة الممتدة المفعول

مرسالة مقدمة من

**دعاء بنت حسن الشورى**

بكالوريوس العلوم الصيدلانية ١٩٩٧

استكمالاً لمتطلبات درجة الماجستير في العلوم الصيدلانية  
(صيدلانيات)

قسم الصيدلانيات - كلية الصيدلة  
جامعة الملك سعود

٢٠٠٥-١٤٢٦

**Formulation and Evaluation of Sustained Release Captopril  
Microparticles**

By

**Doaea Hasan Al-Shora**  
(B. Pharm. Sci 1997)

**This thesis has been examined on: 24/11/1426**

**and approved by:**

**Supervisor: Dr. Amal H. El-Kamel**  
Associate professor of pharmaceutics,  
Collage of Pharmacy  
King Saud University

---

**Committee Member: Dr. Fahad I. Al-Jenoobi**  
Assistant professor of pharmaceutics,  
Collage of Pharmacy  
King Saud University

---

**Committee Member: Dr. Nahla S. Barakat**  
Assistant professor of pharmaceutics,  
Collage of Pharmacy  
King Saud University

---