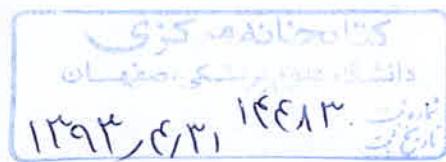


۲۱۴۹
۹۳/۴/۱۵



کتابخانه دانشکده داروسازی
پژوهشی هنری

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اصفهان
دانشکده داروسازی و علوم داروئی و مرکز تحقیقات سیستم‌های نوین دارویی



«کروه فارماسیوتیکس»

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

طرح تحقیقاتی شماره ۳۹۰۴۸۸

عنوان:

نهیه و ارزیابی قرص دهانی سریع از هم باز شونده کاپتوپریل
با استفاده از سوپر از هم پاشانده‌های طبیعی

به راهنمائی:

دکتر محمدعلی شاطالبی Ph.D

دکتر مجید طباخیان Ph.D

توسط :

نوید سربلوکزاده هرندي

اسفند ۱۴۰۱

خلاصه فارسی

تهیه و ارزیابی قرص دهانی سریع از هم باز شونده کاپتوپریل با استفاده از سوپر از هم پاشاننده‌های طبیعی

محمدعلی شاطالبی، مجید طباخیان، نوید سربلوکزاده‌هرندی

مقدمه:

یکی از مشکلات شایع همه گروههای سنی مخصوصاً کهنسالان و کودکان، سختی در بلح موقع مصرف فرآورده‌های دارویی جامد می‌باشد. قرص‌های دهانی سریع از هم باز شونده یکی از فرم‌های دارویی جدیدی است که ضمن حل این مشکل، زمان شروع اثر دارو را نیز کاهش می‌دهد و باعث می‌شود داروهایی با کاربردهای اورژانسی سریعاً اثر فارماکولوژیک خود بر بیمار را اعمال نماید.

مواد و روش‌ها:

این مطالعه در مورد تهیه و ارزیابی قرص‌های دهانی سریع از هم باز شونده کاپتوپریل با استفاده از سوپر از هم پاشاننده‌های نیمه سنتیک شامل کراملوز و کراس پیوویدون و مقایسه کارایی آنها در مقابل سوپر از هم پاشاننده‌های طبیعی، شامل آگار و کرایاگام می‌باشد.

ابتدا تعداد ۱۲ فرمولاسیون مقدماتی تهیه گردید. در این فرمولاسیون‌ها ۴ سوپر از هم پاشاننده شامل کراس پیوویدون، کراملوز، کرایاگام و آگار، هر کدام در سه سطح ۵، ۷/۵ و ۱۰ میلی‌گرم به کار برده شده‌اند و بقیه اجزاء از جمله داروی کاپتوپریل، اویسل، آسپارتام، تالک، منیزیم استئارات و مانیتول در مقدار ثابت به کاربرده شده‌اند. پس از ارزیابی‌های فیزیکی بر قرص‌ها، کرایاگام به عنوان سوپر از هم پاشاننده برتر انتخاب شد. در مرحله بعد با استفاده از نرم افزار Design Expert دو یک طراحی ۳ سطحی، تعداد ۹ فرمولاسیون جدید مورد آزمایش قرار گرفت.

فرمولاسیون‌های این مرحله دارای ۲ متغیر شامل مقدار کرایاگام و مقدار آویسل PH 102 بود که در آنها کرایاگام در سه سطح ۵، ۱۲/۵ و ۲۰ میلی‌گرم و آویسل نیز در سه سطح ۳۰، ۵۰ و ۷۰ میلی‌گرم به کاربرده شده است.

نتایج:

پس از ساخت و ارزیابی فرمولاسیون‌ها نهایتاً این نتیجه حاصل شد که قرص‌های دهانی سریع از هم باز شونده کاپتوپریل با استفاده از کرایاگام به عنوان سوپر از هم پاشاننده طبیعی به مقدار ۱۸/۵ میلی‌گرم در قرص‌های ۲۰۰ میلی‌گرمی ($۹/۲۵\%$) و همچنین آویسل PH102 به مقدار $۴۹/۳۸$ میلی‌گرم در قرص‌های ۲۰۰ میلی‌گرمی ($۷/۲۴\%$) قابلیت تهیه را دارا می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری:

سوپر از هم پاشاننده طبیعی کرایاگام در مقادیر اپتیمم کارایی بهتری نسبت به سوپر از هم پاشانندهای نیمه سنتیک مانند کراس یوویدون و کراس کارملوز دارد.

کلمات کلیدی: کاپتوپریل، کرایاگام، قرص‌های سریع از هم باز شونده دهانی، سوپر از هم پاشاننده، ODT

فهرست مدرجات

عنوان	صفحة
فهرست مطالب	۱
فهرست جداول	۲
فهرست نمودارها	۳
فهرست اشکال	۴
فهرست اختصارات	۵
خلاصه فارسی	۱

فصل اول: مقدمه و هدف

۱-۱. مباحث نظری	۳
۱-۱-۱. کاپتوبریل	۳
۱-۱-۲. خصوصیات فیزیکوژئیمیایی	۳
۱-۱-۳. مکانیسم اثر	۴
۱-۱-۴. فارماکوکنیتیک	۴
۱-۱-۵. موارد مصرف درمانی	۴

۶-۱-۱. عوارض جانبی.....	۵
۶-۱-۲. هشدارها و احتیاطها.....	۵
۶-۱-۳. مصرف در بارداری و شیردهی.....	۵
۶-۱-۴. اشکال دارویی.....	۵
۶-۱-۵. مقدار مصرف.....	۶
۶-۱-۶. هدف از فرآورده زیر زبانی کاپتوپریل.....	۶
۶-۱-۷. کلیاتی در مورد قرصها.....	۷
۶-۱-۸. مقدمه.....	۷
۶-۱-۹. انواع قرصها.....	۹
۶-۱-۱۰. قرص‌های متراکم شده مرکب.....	۹
۶-۱-۱۱. قرص‌های جویدنی.....	۱۰
۶-۱-۱۲. قرص‌های دهانی.....	۱۰
۶-۱-۱۳. قرص‌های مکیدنی.....	۱۰
۶-۱-۱۴. قرص‌های زیرزبانی.....	۱۰
۶-۱-۱۵. قرص‌های روکش‌دار.....	۱۱
۶-۱-۱۶. قرص‌های با روکش قندی.....	۱۱
۶-۱-۱۷. قرص‌های با روکش فیلمی.....	۱۲

۱-۴-۴. مزایا و معایب دارورسانی از طریق حفره دهان.....	۲۵
۱-۴-۵. طبقه‌بندی اشکال دارویی قابل استفاده در دهان.....	۲۷
۱-۴-۶. انتقال دارو از موکوس حفره دهانی (غشای مخاطی حفره دهانی).....	۲۷
۱-۴-۶-۱. مسیر درون سلولی.....	۲۸
۱-۴-۶-۲. مسیر بین سلولی.....	۲۹
۱-۴-۶-۳. انتقال فعال (انتشار تسهیل شده با واسطه حامل‌های پروتئینی).....	۳۰
۱-۴-۷. جذب دارو در ناحیه دهانی و راههای انتقال دارو.....	۳۱
۱-۵. طراحی آزمایش.....	۳۲
۱-۶. اهداف و فرضیات.....	۳۳
۱-۶-۱. هدف اصلی طرح.....	۳۳
۱-۶-۲. اهداف فرعی طرح.....	۳۳
۱-۶-۳. هدف کاربردی.....	۳۴
۱-۷. فرضیات.....	۳۴

فصل دوم: مواد، دستگاهها و روشهای

۲-۱. مواد مورد استفاده.....	۳۵
۲-۲. دستگاههای به کار رفته.....	۳۶

۳۷	۲-۲. آزمایش‌های انجام شده بر روی ماده اولیه کاپتوپریل.....
۳۷	۲-۳-۱. تعیین نقطه ذوب.....
۳۷	۲-۳-۲. طیف سنجی ماون قرمز.....
۳۷	۲-۳-۳. طیف سنجی ماورای ببنفس.....
۳۸	۲-۴. فرمولاسیون‌های مقدماتی.....
۳۸	۲-۵. تست‌های پیش از پرس قرص.....
۳۹	۲-۵-۱. زاویه استراحت.....
۳۹	۲-۵-۲. دانستیه بالک.....
۳۹	۲-۵-۳. دانستیه متراکم.....
۴۰	۲-۵-۴. ضریب تراکم پذیری.....
۴۰	۲-۵-۵. نسبت هاسنرز.....
۴۰	۲-۶. پرس قرص‌های مقدماتی.....
۴۱	۲-۷. آزمایش‌های انجام شده بر روی قرص‌های مقدماتی.....
۴۱	۲-۷-۱. نوسانات وزنی قرص‌ها.....
۴۱	۲-۷-۲. تعیین ضخامت قرص‌ها.....
۴۱	۲-۷-۳. اندازه‌گیری سختی قرص‌ها.....
۴۲	۲-۷-۴. اندازه‌گیری درصد فرسایش پذیرش قرص‌ها.....

۴۲	۲-۷-۵. تعیین زمان از هم پاشیدن قرص‌ها
۴۳	۲-۸. طراحی فرمولاسیون با استفاده از مدل 3 level factorial Design
۴۴	۲-۹. آزمون‌های انجام شده بر روی قرص‌های طراحی شده
۴۴	۲-۹-۱. آزمون انحلال قرص‌ها
۴۵	۲-۹-۱-۱. تعیین طول موج جذب پیشینه محلول کاپتوپریل در بافر فسفات
۴۶	۲-۹-۱-۲. روش تهیه محلول بافر فسفات با pH ۸/۶ برابر
۴۶	۲-۹-۱-۳. منحنی استاندارد کاپتوپریل
۴۷	۲-۹-۱-۴. بررسی برقراری شرایط سینک
۴۷	۲-۹-۲. آزمون یکنواختی محتوی
۴۸	۲-۹-۳. تست تخمین مقدار ماده مؤثره در قرص‌ها
۴۹	۲-۱۰. آنالیز داده‌ها
۴۹	۲-۱۰-۱. بهینه سازی
۴۹	۲-۱۰-۱-۱. بهینه سازی عددی
۵۰	۲-۱۰-۱-۲. بهینه سازی گرافیکی
۵۱	۲-۱۰-۱-۳. پیش‌بینی نقاط
۵۱	۲-۱۰-۲. تأثیر فرمولاسیون‌های مطلوب پیشنهادی
۵۲	۲-۱۱. تکمیل فرمولاسیون نهایی

۵۲ ۱۲-۲. تست ارزیابی پوشانندگی مزه

فصل سوم: نتایج

۵۴ ۱-۳. نتایج آزمون‌های انجام شده بر روی ماده اولیه کاپتوبریل
۵۴ ۱-۱-۳. تعیین نقطه ذوب
۵۵ ۱-۲-۳. طیف سنجی مادون قرمز
۵۵ ۱-۱-۳. طیف سنجی ماوراء بنفس
۵۸ ۲-۳. فرمولاسیون‌های مقدماتی
۶۰ ۳-۳. نتایج بررسی خواص پیش از پرس فرمولاسیون‌های مقدماتی
۶۰ ۴-۳. نتایج بررسی خواص فیزیکی قرص‌های مقدماتی
۶۰ ۱-۴-۳. نتایج تغییرات وزنی قرص‌ها
۶۰ ۲-۴-۳. نتایج تعیین سختی قرص‌ها
۶۱ ۳-۴-۳. نتایج تعیین ضخامت قرص‌ها
۶۱ ۴-۴-۳. نتایج اندازه‌گیری درصد فرسایش پذیری قرص‌ها
۶۱ ۵-۴-۳. نتایج تعیین زمان از هم پاشیدن قرص‌ها
۶۴ ۳-۳. بررسی نتایج پارامترهای پیش از پرس فرمولاسیون‌های مقدماتی
۶۴ ۶-۳. بررسی نتایج پارامترهای فیزیکوشیمیایی فرمولاسیون‌های مقدماتی

۷-۳. فرمولاسیون‌های طراحی شده با استفاده از نرم افزار D.E	۶۵
۸-۳. بررسی نتایج پارامترهای پیش از پرس فرمولاسیون‌های طراحی شده با نرم افزار D.E	۶۵
۹-۳. نتایج تست‌های فیزیکوشیمیایی فرمولاسیون‌های طراحی شده با نرم افزار D.E	۶۵
۱۰-۳-۳. نتایج آزمون انحلال قرص‌های طراحی شده با نرم افزار D.E	۶۸
۱۰-۳-۹-۳. نتیجه بررسی برقرار بودن شرایط سینک	۷۲
۱۰-۳-۹-۲. نتایج آزمون یکنواختی محتوی	۷۳
۱۰-۳-۹-۳. نتایج تست تخمین مقدار ماده مؤثره در قرص‌ها	۷۴
۱۰-۳. آنالیز داده‌های Factorial Design	۷۴
۱۰-۳-۳. آنالیز داده‌های مربوط به میزان آزادسازی دارو طی ۵ دقیقه اول	۷۵
۱۰-۳-۱۰-۲. آنالیز داده‌های مربوط به زمان باز شدن قرص‌ها	۷۸
۱۰-۳-۱۰-۳. آنالیز داده‌های مربوط به درصد فرسایش قرص‌ها	۸۱
۱۱-۳. بهینه سازی فرمولاسیون	۸۴
۱۱-۳-۱۱-۱. بهینه سازی عددی	۸۴
۱۱-۳-۱۱-۲. بهینه سازی گرافیکی	۸۵
۱۱-۳-۱۱-۳. تأیید فرمولاسیون‌های پیشنهادی	۸۶
۱۲-۳. انتخاب فرمولاسیون نهایی	۸۸

۱۳-۲. نتایج تست ارزیابی پوشانندگی مزه ۸۸

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۱۴-۱. انتخاب دارو ۸۹

۱۴-۲. انتخاب اکسپیباناتها ۹۰

۱۴-۳. تعیین مقدار کاپتوپریل به روش اسپکتروفتومتری ۹۱

۱۴-۴. بررسی حلالیت کاپتوپریل در بافرفسفات ۹۱

۱۴-۵. بررسی نتایج تست‌های پیش از پرس فرمولاسیون‌های مختلف ۹۲

۱۴-۶. بررسی نتایج تست‌های انجام شده بر روی قرص‌ها ۹۲

۱۴-۷. بحث در مورد نتایج آنالیزهای انجام شده با استفاده از نرم افزار D.E ۹۳

۱۴-۷-۱. بحث در مورد آنالیز تست فرسایش پذیری ۹۳

۱۴-۷-۲. بحث در مورد آنالیز تست زمان باز شدن و میزان انحلال قرص‌ها ۹۴

۱۴-۸. بحث در مورد بهینه سازی و قدرت پیش‌بینی نرم افزار ۹۵

۱۴-۹. مقایسه نتایج این مطالعه با مطالعات مشابه ۹۶

۱۴-۱۰. نتیجه‌گیری نهایی ۹۶

پیشنهادات ۹۶

منابع ۹۷

خلاصه انگلیسی ۱۰۸

عنوان		صفحه
جدول ۱-۱. خصوصیات اپی تلیال محوطه دهانی در انسان	۲۰	
جدول ۱-۲. مقایسه راههای متداول دارورسانی سیستمیک براساس سطح جذب	۲۱	
جدول ۱-۳. مقایسه راههای دارورسانی سیستمیک از جوانب گوناگون	۲۲	
جدول ۱-۴. کاربرد بالینی دارورسانی سیستمیک از راه دهان	۲۴	
جدول ۱-۵. نمونههایی از سیستم دارورسانی دهانی تجاری شده	۲۵	
جدول ۲-۱. فهرست مواد مورد استفاده در ساخت قرصها	۳۵	
جدول ۲-۲. فهرست دستگاههای مورد استفاده	۳۶	
جدول ۲-۳. محدوده‌های متغیرهای مستقل	۵۰	
جدول ۲-۴. محدوده‌ها و هدف تعیین شده برای متغیرهای وابسته در فرآیند بهینه سازی	۵۰	
جدول ۳-۱. نوع و مقدار اجزای فرمولاسیون‌های مقدماتی	۵۹	
جدول ۳-۲. نتایج آزمون‌های پیش از پرس فرمولاسیون‌های مقدماتی	۶۲	
جدول ۳-۳. نتایج تست‌های فیزیکی قرص‌های مقدماتی	۶۲	
جدول ۳-۴. تغییرات وزنی ۲۰ قرص از هر فرمولاسیون مقدماتی	۶۳	

جدول ۵-۳. فرمولاسیونهای طراحی شده با استفاده از مدل Level factorial Design در نرم افزار D.E	۶۶
جدول ۶-۳. نتایج آزمون‌های پیش از پرس فرمولاسیون‌های طراحی شده با D.E	۶۷
جدول ۷-۳. نتایج تست‌های فیزیکی فرمولاسیون‌های طراحی شده با D.E	۶۸
جدول ۸-۳. نتایج میزان جذب UV غلظت‌های مختلف کاپتوپریل در ۳ روز متوالی جهت رسم نمودار استاندارد	۶۹
جدول ۹-۳. نتایج تست یکنواختی محتوى	۷۳
جدول ۱۰-۳. نتایج تست مقدار ماده مؤثره و درصد آزادسازی دارو در پایان ۵ دقیقه اول	۷۴
جدول ۱۱-۳. نتایج آزمون ANOVA برای بررسی تداخل‌های Significant متغیرهای مستقل بر میزان آزادسازی دارو در طی ۵ دقیقه اول	۷۶
جدول ۱۲-۳. ضرایب دو جزء A و B در معادله نهایی آزادسازی دارو در طی ۵ دقیقه اول	۷۶
جدول ۱۳-۳. آزمون ANOVA برای بررسی تداخل‌های Significant متغیرهای مستقل بر زمان باز شدن قرص‌ها	۷۹
جدول ۱۴-۳. ضرایب ۲ جزء A و B در معادله نهایی زمان باز شدن قرص‌ها	۷۹
جدول ۱۵-۳. آزمون ANOVA برای بررسی داده‌های درصد فرسایش قرص‌ها	۸۲
جدول ۱۶-۳. ضرایب ۲ جزء A و B در معادله نهایی زمان باز شدن قرص‌ها	۸۲
جدول ۱۷-۳. اهداف تعیین شده برای هر یک از متغیرها	۸۷

فهرست مندrijات

س

جدول ۳-۱۸. درصد اجزای فرمولاسیون‌های پیشنهادی در مرحله بهینه سازی و نتایج پیش بینی شده و بدست آمده متغیرهای وابسته.....	۸۷
جدول ۳-۱۹. نتایج تست ارزیابی مزه توسط داوطلبان	۸۸

فهرست اشکال

عنوان	
صفحه	
..... شکل ۱-۱. آناتومی بخش‌های مختلف حفره دهان	۱۹
..... شکل ۱-۲. ساختمان غشاء بخش‌های مختلف دهان	۲۱
..... شکل ۳-۱. طیف <i>IR</i> کاپتوپریل	۵۶
..... شکل ۳-۲. طیف <i>UV</i> کاپتوپریل	۵۷

فهرست نمودارها

صفحه

عنوان

نمودار ۱-۳. نمودار استاندارد جذب UV کاپتوپریل در بافر فسفات PH۶/۸	۷۰
نمودار ۲-۳. میانگین درصد آزادسازی دارو از فرمولاسیون های F ₁ , F ₂ و F ₃	۷۱
نمودار ۳-۳. میانگین درصد آزادسازی دارو از فرمولاسیون های F ₄ , F ₅ و F ₆	۷۱
نمودار ۴-۳. میانگین درصد آزادسازی دارو از فرمولاسیون های F ₇ , F ₈ و F ₉	۷۲
نمودار ۵-۳. Normal Plot of Residuals مربوط به میزان آزادسازی دارو طی ۵ دقیقه اول	۷۷
نمودار ۶-۳. 3D surface plot مربوط به میزان آزادسازی دارو طی ۵ دقیقه اول	۷۸
نمودار ۷-۳. Normal Plot of Residuals مربوط به زمان باز شدن قرص ها	۸۰
نمودار ۸-۳. Contour plot مربوط به زمان باز شدن قرص ها	۸۱
نمودار ۹-۳. Normal Plot of Residuals مربوط به درصد فرسایش پذیری قرص ها	۸۳
نمودار ۱۰-۳. 3D surface plot مربوط به درصد فرسایش پذیری قرص ها	۸۴
نمودار ۱۱-۳. Contour plot مربوط به میزان مطلوبیت متغیرهای مستقل	۸۵
نمودار ۱۲-۳. Overlay plot نمودار	۸۶

فهرست اختصارات

ACEI	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ANOVA	Analysis of Variance
Ab	Absorption
D.E	Design Expert
D.T	Disintegration time
D.F	Degrees of Freedom
IR	Infra Red
KDa	Killo Dalton
Min	Minute
ml	Mililiter
M.W	Molecular weight
mg	Miligramme
O.D.T	Orally Disintegrating tablet
PVP	Poly viayl pirolidone

S.D Standard Deviation

U.V Ultra violet

μm micrometer

μg microgram

- 9- The Merck index, an encyclopedia of chemicals, drugs and biologics. Budavari S. (Ed) .12th ed. 1996, Merck research, Laboratories division of Merck and Co., Inc. White house station, N. J. P, 7540.
- 10- Clarke's analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, Body Fluids and postmortem material. Vol 2. 3rd ed. P. Moffat AC, Osselton MD, Widdup B. Pharmaceutical press, London. 2004. P, 1450.
- 11- CTD, The comparative toxicogenomic Database.
<http://www.ctd.midle.org>.[cited 2012 oct 25]
- 12- Pahwa R, Piplai M, Sharma P, Kaushik D, Nanda S. Orally disintegrating tablets friendly to pediatrics and Geriatrics. Scholars research library. 2010, 2: 35-48.
- 13- Medical. Web Ends.com.Medical terminology dictionary.
<Http://www.medical.webend.Com>.[cited 2012 oct 15]
- 14- Drug information, <http://www.pcc.vghttps.gov.tw.old.antidot-information.htm>[citr 2013 Nov 20]
- 15- Kanakadurga Devi N, Prameela R A, Sai M B. Formulation and evaluation of orally disintegrating tablets of montelukast sodium: effect of functionality of superdisintegrants. J. Pharm. Res. 2012, 3 (4): 803-808.
- 16- Allen JR, Poporich LV, Ansell NG. Pharmaceutical Dosage forms and Drug Delivery systems. 8th ed. Philadelphia: Lippincott W & Wilkins, 2005. London.Chapter 8, p, 227-247.

- 17- Alderborn G. Tablets and compaction, In: Pharmaceutics, the Science of Dosage form design, Alton ME, (Ed), New York. 2002. P, 397-423.
- 18- Rundic E, Schwartz JB. Oral solid dosage form, In: Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, AR, (Ed.). 18th ed. Mack Publishing Company, Pennsylvania. 1990. P, 1633-1646.
- 19- Banker GS, Anderson NR. Tablets, In: The theory and practice of Industrial. Lachman L, Liberman H A. (Eds.). 1986. 3rd ed. Lea & Febiger. Philadelphia. P, 293-345.
- 20- Alderborn G, Rubinstein MH. Tablets and compaction, In: Pharmaceutics the Science of dosage form design. Aulton M. E (Ed.), Churchill Living stone. Edinburgh. 2002. P, 304-321.
- 21- Lieberman HA, Lachman L. Pharmaceutical dosage form: Tablets. Vol. 1, 2th ed, Marcel Dekker Inc. New York. 1989.P,223-235
- 22- United States pharmacopeia, National Formulary USP22/NF17, , D.C: Board of Trustees Committee of Revision. Washington. 1990, pp: 514-517.
- 23- Coline J, Pikol MJ. Special tablets, sublingual and buccal tablets, In: Pharmaceutical Dosage form, Tablets, Lieberman HA, Lachman L. vol. 2, 2th ed. Marcel Dekker Inc. New York.1980. P, 259-288.
- 24- Banker G, Peck C, Barley G. Tablet formulation and design In: Pharmaceutical Dosage form, Tablets, Liberman H. and Lachman L. Vol. 1. Marcel Dekker Inc. New York.1980.P, 61-107.

- 25-Marshall K, Rudine EM. Tablet dosage forms, In: Modern Pharmaceutics, Banker G, Rhodes C. Vol. 4. 2th ed. Marcel Dekker Inc. New York. 1990. P: 355-421.
- 26-Luciyano L, Franz RM. FDA proposed guidance for chemistry manufacturing and control changes for immediate release solid dosage forms: A review and perspective. Pharm Tech. 1995, 19: 30-44.
- 27-Shangraw R, Demarest D. A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules. Pharm Tech, 1993, 17: 32-44.
- 28-United States Pharmacopeia. National formulary USP23/NF18. Peckville M. D., The United States pharmacopeia convention, New York. 1995. P,133-145.
- 29-Rundic E, Schwartz J. Oral solid dosage forms, In: Remington: The Science and practice of pharmacy, Gennaro A R. (Ed.), Vol. 2, 19th edMack publishing Co, . Pennsylvania. 1995 . P, 1615-1649.
- 30-Rubinstein MH. Lubricant behavior of magnesium stearate. Acta Pharm, Suec, 1987, 24: 43-47.
- 31-Wade A, Waller PJ. (Eds.). Hand book of pharmaceutical Excipients. 2th ed. American Pharmaceutical Washington & Pharmaceutical press, 1994. London.p,225-230.
- 32-Asharf C, Khan S, Ali E. Non-Nutritive sweeteners (synthetic). Hamdard Medicus. 1989, 32 (1): 5-18.

- 33- Lewis WH. Elvin Lewis MPF Medical Botany John Wiley and Sons. New York.1997. P, 211-215.
- 34- Shaban HM, Albert MI. aspartame: evaluation of adverse effects, Hospital-formulary.1988, 20: 543-546.
- 35- Drug Information for the Health care professional, USP DI, Vol II. 1st ed., United States pharmacopeia convention, Toronto. 1991. P, 1440-1450.
- 36- Alfonso RG. Remington: The science and practice for pharmacy. Vol. 1, 19th ed. Mack publishing Co Pennsylvania. 1995 p: 593-604, 648-652.
- 37- Rubinstein M, Armstrong M. Tablet's In: Pharmaceutics, the sciences of Dosage form design, Aulthon M, (Ed.), 1998, p: 304-321, 647-664.
- 38- British pharmacopoeia, vol IV, A273,stationery office. London , 2004.P 859-863.
- 39- British Pharmacopoeia, HMSO, London. 1998. P, 1017-1018, 1866-1867.
- 40- Gordan R, Rusanske T, Fonner D, Anderson N, Bunker G. Granulation technology and tablet characterization, In: Pharmaceutical dosage forms and Drug delivery systems. Marcel Dekker Inc. New York. 1990. p: 317-339.
- 41- Ansell H, Proporich N, Allen L. Per oral solids and tablets. In: Pharmaceutical Dosage forms and drug delivery systems.6th ed., Lea & Fibiger, Philadelphia. 1995. P, 182-222.
- 42- Shoug J, Halstead G, Theis D, Freeman J, Fagan d, Rohrs B. Strategy for the development and validation of dissolution tests for solid oral dosage forms, pharm tech, 1996, 20: 58-71.

- 43- Parakh S, Gothoskar A. A review of mouth dissolving tablet technologies, Pharm tech, 2003 Nov: 92-100.
- 44- Klancke J. Dissolution testing of orally disintegrating tablets, pharm Tech, 2003, May: 6-8.
- 45- Rathbone M. (Ed.). Oral mucosal Drug delivery. vol 74,Marcel Dekker, New York .1996. P, 125-143.
- 46- Burney C. Market Report, Evaluation of Best strips, soap and cosmetics. J pharm cos. 2003, 11:5-12.
- 47- Sastry S, Ostrander K, Chu J, Agrwal V, Chosh T. Oral fast dispersing delivery systems. Recent advances, 29th ed. Salt Lake City, UT: annual AAPS symposium, 2003.p, 113-147.
- 48- Rathbone M, Ponchel G, Ghazali F. Systemic oral mucosal drug delivery and delivery systems, In: Oral Mucosal Drug Delivery, Rathbone M., (Ed), Vol 74. Marcel Dekker, Inc. New York. 1996, p, 241-284.
- 49- Shojaei A, Changes R, Guo X. Systemic drug delivery via the buccal mucosal route. J Pharm Tech, 2001, 25 (6): 70-81.
- 50- Sayani AP, Chien YW. Systemic delivery of peptides and proteins across absorptive mucosa. Crit Rev Ther Drug Carrier syst. 1996, 13 (1-2): 85-148.
- 51- Squier CA, Wertz PW. Structure and function of the oral mucosa and implications for drug delivery, In: Rath bone M, (Ed.), oral mucosal drug delivery. Vol 174, Marcel Dekker Inc. New York.1996. P, 1-26.

- 52- Vyas SP, Venugonpalan P, Sood A. Some approaches to improve bioavailability of peptides and proteins through oral and other mucosal routes. *Pharmazie*, 1997, 52 (5): 339-345.
- 53- Bhaskara R, Jasti VM, Xiaoling L. Modulation of oral transmucosal permeability; Permeation enhancers, In: Drugs and the pharmaceutical sciences, Ghosh T, Pfister W. (Eds.). Taylor & Francis, Inc, New York. 2005. P,110-115.
- 54- Wertz PW, Squier CA. Cellular and molecular basis to barrier function in oral epithelium. *Crit Rev Ther Drug Carrier Systems*. 1991, 8 (3): 237-269.
- 55- Defelippis MR. overcoming the challenges of non-invasive protein and peptide delivery. *Am pharm Rev*. 2003, 6 (4), 21-30.
- 56- Sobrero A. Compts Rendus Hebdomadaires de sciences. Del Academic the sciences. 1997, 27: 247-248.
- 57- Murrell W. Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. *The lancet*. 1998, 151: 225-227.
- 58- Devies M, Bodde H, Verboef J, Junginger H. Development in Buccal drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier systems*. 1991, 8 (3): 271-303.
- 59- Squier CA, Cox PS, Wetz PW, Downing DT. The lipid composition of protein epidermis and oral epithelium, *Arch Oral Biol*. 1999, 3: 741-746.
- 60- Veillard M. Buccal and gastrointestinal drug delivery systems, In: Bioadhesion Possibilities and future terms, Grong R. Junginger H, (Eds.): Wisseosch Hiche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. 1990.

- 61- Aungst B, Rogers N, Shefter E, Comparison of nasal, rectal, Buccal, Sublingual and intramuscular insulin efficacy and the effects of a bile salt absorption promoter, *J Pharmaco Exp Ther*, 1998, 244: 23-27.
- 62- Repke M, Prodductori S. Matrix and reservoir-based trans mucosal delivery systems, *AMJ Drug Deliv*. 2004, 2: 73-92.
- 63- Shojaei AH. Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review *J Pharm Sci*, 1998, 1: 15-30.
- 64- Harris D, Robinson JR, Drug delivery via the mucosa membranes of the oral cavity, *J Pharm Sci*, 1992, 81 : 1-10.
- 65- Siegel LA. Permeability of the oral mucosa In: *The structure and Function of oral Mucosa*, Siegel LA, Mayer BJ, Squire CA, (Eds),: Pergamon Press, New York. 1984.p 95-108.
- 66- McElnay JC, Hughes CH. Drug delivery-buccal route. In: *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Swarbrick J., Boylan J., (Eds.): Marcel Dekker. Inc. New York.2002.
- 67- Zhang H, Zhang J, Streisand J. Oral mucosal drug delivery: Clinical Pharmacokinetics and therapeutic applications. *clin Pharmaco*. 2002, 41: 61-80.
- 68- Merkle HP, Wolang G, Buccal delivery for peptide drugs, *J Control Rel*. 1992, 21: 55-64.
- 69- Lagerlog F, Dawes C. The volume of salvia in the mouth before and after swallowing. *J Dent Res*. 1984, 63: 18-21.

- 70- Ghosh TK, Pfister WR. (Eds.), Drug delivery to the oral cavity, In: Drugs and the pharmaceutical Sciences. Taylor and Francis Inc. New York. 2005.p, 140-175.
- 71- AL-Sayed-Omar O, Johnson A, Turner P. Influence of pH on the buccal absorption of morphine sulfate and its major metabolite, morphine-3-glucuronide. *J Pharm Pharmacol.* 1997, 39: 34-35.
- 72- Nair MK, Chetty DJ, Chien H. Biomembrane permeation of nicotine: mechanistic studies with porcine mucosa and skin. *J Pharm Sci.* 1997, 86: 257-262.
- 73- Nielson M, Rassing M. Nicotine Permeability across the buccal TR14b cell culture model and porcine mucosa in vitro: the effect of pH and Concentration. *Eur J Pharm Sci.* 2002, 16: 151-157.
- 74- Deneer VH, Drese GB, Ruemele P. Buccal transports of flecainide and sotalol: effect of a bile salt and ionization state. *Int J Pharm.* 2002, 247: 127-134.
- 75- Couter-Egros A, Maitni Y, Vuillard M. Combined effects of pH co solvent and penetration enhancers on the in vitro buccal absorption of propranolol through excised hamster cheek pouch. *Int. J Pharm.*, 1992, 84: 117-128.
- 76- Nielson HM, Russung M. TR146 cells grown on filters as model of human buccal epithelium: permeability enhancement by different pH value, different osmolarity value, and bile salt. *Int J Pharm.*, 1999: 185: 215-225.
- 77- Shojaei AH, Berner B, Li X. Transbuccal delivery of acyclovir: in vitro determination of buccal transport. *J Pharm Res.* 1998, 15: 82-88.

- 78- McElnary C, Al-Fauraih TA, Hughes CM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of buffered sublingual captopril in patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol.* 1996; 49: 471-476.
- 79- Chetty D, Chen LH, Chein YW. Characterization of captopril sublingual permeation. Determination of preferred routes and mechanisms. *J Pharma Sci.* 2001; 90: 1868-1877.
- 80- Chen LH, Pfister WR, Renn DW. Compositions and methods for mucosal delivery, US patent, No600683786, April, 2003.
- 81- Beckett AH, Moffut AC. Correlation of partition Coefficients in heptane-aqueous systems with buccal absorption data for a series of amines and acids. *J Pharm. Pharmacol.* 1998; 21: 1445-1505.
- 82- Beckett AH, Triggs EJ. Buccal absorption of basic drugs and its application as a vivo model passive drug transfer through lipid membrane, *J Pharm. Pharmacol.* 1988; 19: 315-325.
- 83- Le-Berun PH, Fox PI, Devies ME, Bodde HE. In vitro penetration of some β -adrenoreceptor blocking drug, through porcine buccal mucosa, *Int. J Pharm.* 1989; 49: 141-145.
- 84- Chen L, Hui-Nan X, Xiao-Ling L. In vitro permeation of tetramethylpyrazine across porcine buccal mucosa. *Acta pharmacol. Sci.* 2002; 21: 792-796.
- 85- Garren KW, Repta AJ. Buccal drug absorption: In vitro diffusion across hamster cheek pouch, *J. Pharm. Sci.* 1980; 78: 160-164.

- 86- Veoillez F, Kalia Y, Jacques Y. Factors and strategies for improving buccal absorption of peptides, *Eur. J. Pharm. And Biopharm.* 2001, 51: 93-109.
- 87- Senel S, Hincal AA. Drug permeation enhancement via buccal route possibilities and limitation. *J Contr Rel.* 2001, 72 (: 133-144.
- 88- Zhang H, Robinson RJ. Routes of drug transport across oral mucosa In: *Oral mucosal drug delivery*, Rathbone MJ, (Ed.) Vol 71, Marcel Dekker Inc. New York. 1996. P, 51-63.
- 89- Chen HL, Young B, Heath JW. (Eds.), *Wheater's Functional histology*. 3th ed. Churchville Livingstone, Edinburgh. 1993. P 225-274
- 90- Hoogstraate JA, Senel S, Collandar C, Verhoef J, Junginger EH, Bodde HE. Effects of bile salts on transport rates and routes of FITC-Labeled compounds across porcine buccal epithelium in vitro. *J Contr Rel.* 1996, 40: 211-221.
- 91- Mashro R, Sutargia V, Sankalia M. Transbuccal delivery of Lamotregine across porcine bucal mucosa: in vitro determination of routes of buccal transport. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2005, 8: 54-62.
- 92- Harma S, Lewis S. Taste masking technologies: A Review. *Int J of pharm and pharmaceu Sci.* 2010, 2: 1-13.
- 93- Fung HC, Yap SK, Rhodes CT. Development of stable sublingual nitroglycerin tablet In: formulation and evaluation of tablets containing povidone. *J Pharm Sci.* 1996, 65: 558-560.

ABSTRACT**Formulation and Evaluation of Orally Disintegrating Tablets of Captopril Using Natural Super Disintegrants**

Mohammad Ali Shahtalebi, Majid Tabbakhian, Navid Sarbolookzadeh Harandi

Introduction:

Captopril is a sulphydryl-containing angiotensin-converting enzyme inhibitor which is used in management of hypertension; heart failure and myocardial infarction. Highly elevated blood pressure occurred in hypertension crisis, if not treated, can result in severe damages or even death in a short period of time. In this case, reduction of blood pressure within minutes is crucial. Buccal route is a useful method of administration when rapid start of actions is desired. The ease of usage, patient compliance and improved bioavailability are other advantages of this route. Orally disintegrating tablets (ODT) require rapid disintegration and absorption of drugs to produce a rapid beginning of action. ODTs are in dosage forms, which disintegrate in patient's mouth within a few seconds without the need of water, or chewing. The purpose of this study was to formulate and evaluate orally Disintegrating Tablet (ODT) of captopril using croscarmellose sodium, crospovidone and two natural super disintegrant included karaya gum and natural agar.

Materials and methods:

For the preliminary study 12 batches were prepared. To create the preliminary batches of orally disintegrating tablets of captopril drug, mannitol, Avicel PH102, Superdisintegrants, talc and magnesium stearate were used. This blend was subjected to the analysis of pre-compression parameters including:Angle of repose, Bulk density,Tap density,Carr's index and Hausner's ratio.The blend was compressed on 8mm (diameter) flat punches on a single punch tabletting machine.The tablets were evaluated for weight variation, friability, hardness and in vitro disintegration time. $A3^2$ full factorial design was adopted to optimize the variables. In this design 2 Factors were evaluated, each at 3 levels, and experimental trials were performed at all 9 possible combinations. The amounts of binder, Avicel PH102 (X_2) and the amounts of karaya gum (X_1) were selected as independent variables.The friability, Disintegration time and %drug release Q_{T5} was selected as dependent variables.

Results:

It was observed that all formulations showed good flow properties with Carr's index ranging from 10.34 to 18.51 and Hausner's ratio below 1.25 which indicated good compressibility and flow ability. . All of the formulations passed the weight variation test. The hardness of all tablets was found in the range of 3.3-3.9 kg/cm². Friability was found to be below 1% which was an indication of good resistance of

the tablets. From the preliminary study it was found that ODTs containing karaya gum showed a better disintegration time and hence it was considered for further studies. According to the Results of optimized batches, the best concentration of superdisintegrant and binder were obtained. Karaya gum in the concentration of 9% w/w with Avicel PH 102 in 25% w/w gave rapid disintegration in 25sec and showed 100% drug release within 5 minutes.

Conclusion:

Finally this study argues that orally disintegrating tablets of captopril can be successfully formulated using karaya gum (a natural superdisintegrant) with concentration of 12% w/w as an alternative for semi synthetic superdisintegrants such as crospovidone and croscarmellose sodium.

Keyword: Captopril, Karaya gum, 3^2 full factorial designs, orally disintegrating Tablet, ODT, Experimental design.