

Optimización del sistema gastrorretentivo para la administración oral controlada de cinarizina mediante la metodología de superficie de respuesta

Optimization of Gastroretentive System for Oral Controlled Delivery of Cinnarizine Using Response Surface Methodology

SHIVAKUMAR HN*, DESAI BG, PATEL M

Department of Pharmaceutical Technology, K.L.E.S College of Pharmacy, Rajajinagar 2nd Block, Bangalore, India. Correo electrónico: shivakumarhn@gmail.com

RESUMEN

Se propone un sistema flotante efervescente de liberación controlada para la administración gastrorretentiva de cinarizina. Para producir comprimidos de cinarizina flotantes de liberación controlada mediante compresión directa se utilizó un diseño de Box-Behnken 3³. Se estudiaron los efectos de variables de formulación como los niveles de HPMC K4M (X₁), bicarbonato sódico (X₂) y ácido cítrico (X₃) en las características de flotabilidad del comprimido y la liberación de fármaco. Los parámetros de respuesta como el tiempo de flotabilidad total (TFT), la liberación al cabo de 10 h (Rel₁₀), el tiempo necesario para la liberación del 50% del fármaco (t₅₀) y el exponente de difusión de Korsmeyer y Peppas (n), se analizaron mediante la metodología de superficie de respuesta. Los parámetros se analizaron mediante el test F, y se generaron modelos matemáticos para cada parámetro de respuesta mediante análisis de regresión lineal múltiple (MLRA) y análisis de varianza (ANOVA). Las tres variables de formulación estudiadas tuvieron un efecto significativo (P < 0,05) en el TFT, mientras que los niveles de HPMC K4M y ácido cítrico influyeron significativamente en la liberación de fármaco. Para desarrollar una formulación optimizada se utilizó la optimización numérica con enfoque de deseabilidad, estableciendo restricciones en las variables dependientes e independientes. La formulación optimizada presentó una liberación de fármaco del 82,37 % durante el TFT de 8,5 h en modo de orden cero un valor de t₅₀ de 5,30 h. Los valores experimentales del TFT, t₅₀ y Rel₁₀ observados concordaban con los predichos por los modelos matemáticos, confirmando la predictabilidad de MLRA y ANOVA.

PALABRAS CLAVE: Cinarizina. Efervescente. Administración de fármaco flotante. Gastrorretentiva. Matriz hidrofílica.

ABSTRACT

A controlled release effervescent floating system is proposed for gastroretentive delivery of cinnarizine. A 3³ box-behnken design was employed to produce controlled release floating tablets of cinnarizine by direct compression method. The effect of the formulation variables such as levels of HPMC K4M (X₁), sodium bicarbonate (X₂) and citric acid (X₃) on the tablet floating characteristics and drug release was studied. The response parameters like total floating time (TFT), release at the end of 10 h (Rel₁₀), time taken for 50% of the drug to release (t₅₀) and Korsmeyer and Peppas diffusion exponent (n) were analyzed using response surface methodology. The parameters were analyzed using the F test and mathematical models were generated for each response parameter using multiple linear regression analysis (MLRA) and analysis of variance (ANOVA). All the three formulation variables studied had a significant effect (P < 0.05) on the TFT whereas the levels of HPMC K4M and citric acid significantly influenced the drug release. Numerical optimization employing desirability approach was used to develop an optimized formulation by setting constraints on the dependent and independent variables. The optimized formulation showed 82.37 % drug release during the TFT of 8.5 h in a zero order fashion with a t₅₀ of 5.30 h. The experimental values of the TFT, t₅₀ and Rel₁₀ were found to agree with those predicted by the mathematical models confirming the forecasting ability of MLRA and ANOVA.

KEY WORDS: Cinnarizine. Effervescent. Floating Drug Delivery. Gastroretentive. Hydrophilic matrix.

Fecha de recepción: 16-05-06

Fecha de aceptación: 12-04-07

INTRODUCCIÓN

Aunque se han efectuado numerosas investigaciones para desarrollar sistemas de administración oral controlada, el proceso de desarrollo ha sido descartado debido a diversas dificultades fisiológicas, como la variación de pH en distintos tramos del tracto gastrointestinal, la dificultad para localizar el sistema de liberación de fármaco en la región deseada del tracto gastrointestinal y la elevada variabilidad del tiempo de vaciado gástrico¹.

Los sistemas de administración de fármaco flotantes gástricos pueden superar al menos algunos de estos problemas y resultan especialmente útiles para fármacos que actúan localmente en el estómago² o para aquellos cuya ventana de absorción está en la parte superior del tracto gastrointestinal³. Estos sistemas son valiosos en el caso de fármacos inestables en la región intestinal o del colon⁴ o para aquellos cuya solubilidad es baja con valores de pH elevados⁵. El verdadero problema para el desarrollo de un sistema de administración de fármaco controlada flotante no consiste sólo en mantener la administración de fármaco, sino en prolongar la presencia de las formas de dosificación en el estómago o en la parte superior del intestino delgado hasta conseguir la liberación de todo el fármaco en el período de tiempo deseado^{6, 7}.

El control de la presencia del sistema de administración de fármaco en la parte superior del tracto gastrointestinal se puede conseguir mediante diversos sistemas de administración de fármacos, como sistemas flotantes intragástricos⁸, sistemas de dilatación y expansión⁹, sistemas bioadhesivos¹⁰, sistemas de forma modificada¹¹, sistemas de alta densidad¹², sistemas de vaciado gástrico retardado¹³ y sistemas superporosos de baja densidad¹⁴. Los factores que afectan al vaciado gástrico de una forma de dosificación oral incluyen la densidad, el tamaño y la forma del dispositivo, la ingesta concomitante de alimentos y fármacos como anticolinérgicos, opiáceos y procinéticos¹⁵. Se sabe que factores como el género, la postura, la edad, el índice de masa corporal y enfermedades como la diabetes y la enfermedad de Crohn también influyen en la retención gástrica de los sistemas¹⁵.

La cinnarizina, un derivado de la piperazina, es una base débil con una vida media en plasma de 3-6 h. El fármaco se utiliza en el tratamiento

INTRODUCTION

Though considerable research has been made to develop oral controlled release systems, the developmental process has been precluded by several physiological difficulties like variation in pH in different segments of gastrointestinal tract, difficulty in localizing the drug delivery system in the desired region of the gastrointestinal tract and highly variable gastric emptying time¹.

Gastric floating drug delivery systems can overcome at least some of these problems and are particularly useful for drugs that act locally in the stomach² or those having their absorption window in the upper part of the gastrointestinal tract³. These systems are valuable for drugs that are unstable in the intestinal / colonic region⁴ or those which have low solubility at higher pH values⁵. The real challenge in the development of a floating controlled drug delivery system is not just to sustain the drug delivery, but instead to prolong the presence of the dosage forms in the stomach or the upper small intestine till all the drug is completely released for the desired period of time^{6, 7}.

Controlling the residence of a drug delivery system in the upper part of the gastrointestinal tract can be accomplished by several drug delivery systems such as intragastric floating systems⁸, swelling and expandable systems⁹, bioadhesive systems¹⁰, modified shape systems¹¹, high density systems¹², delayed gastric emptying systems¹³ and low density super porous systems¹⁴. The factors which affect gastric emptying of an oral dosage form include density, size, and shape of the device, concomitant intake of food and drugs such as anticholinergics, opiates and prokinetics¹⁵. Biological factors such as gender, posture, age body mass index and disease states such as diabetes and Crohn's disease also are known to have an influence on the gastric retention of the systems¹⁵.

Cinnarizine, a piperazine derivative, is a weak base having plasma half-life of 3-6 h. The drug is used in treatment of nausea and vomiting caused by meniere's disease with an oral dose of 30 mg 3 times a day¹⁶. Due to its pH dependent solubility, cinnarizine is known to exhibit gastric acidity dependent bioavailability¹⁷. A gastroretentive drug delivery system is highly desirable to prolong gastric residence time of the drug. This would increase the amount of cinna-

de las náuseas y vómitos ocasionados por la enfermedad de Menière en dosis orales de 30 mg 3 veces al día¹⁶. Como la solubilidad de la cinnarizina depende del pH, se sabe que su biodisponibilidad depende de la acidez gástrica¹⁷. Por tanto, es muy deseable disponer de un sistema de administración del fármaco que prolongue el tiempo de presencia gástrica del mismo. De esta forma aumentaría la cantidad de cinnarizina disuelta en el estómago y mejoraría su biodisponibilidad. Aunque para la administración del fármaco se han desarrollado anteriormente preparaciones flotantes efervescentes intragástricas basadas en proteína de soja¹⁸, ningún artículo describe el diseño y la optimización de comprimidos de matriz hidrofílica para el fármaco utilizando la metodología de superficie de respuesta.

El objetivo de la presente investigación consistió en diseñar y optimizar un sistema de administración de fármaco gastrorretentivo para la cinnarizina mediante una metodología de superficie de respuesta para mejorar su biodisponibilidad oral. El uso de la metodología de superficie de respuesta ha demostrado su utilidad en el desarrollo de formas de dosificación sólidas¹⁹.

MATERIAL Y MÉTODOS

La cinnarizina utilizada fue una muestra generosamente regalada por M/s Torrent Pharmaceuticals Ltd., Ahmedabad, India. La hidroxipropilmetilcelulosa K4M (Methocel[®]) fue donada por Cadila Health Care Ltd., Bangalore, India. El ácido cítrico, el bicarbonato sódico y el estearato de magnesio de grado analítico se adquirieron a S.d. fine chem., Mumbai, India.

Diseño experimental

Para diseñar y optimizar los sistemas de administración gastrorretentiva de fármaco de la cinnarizina se empleó un diseño Box-Behnken de tipo 3 factor 3²⁰. Este diseño era adecuado para explorar superficies de respuesta cuadráticas y construir modelos polinómicos de segundo orden. El diseño está constituido por puntos centrales replicados y el conjunto de puntos que se encuentra en el centro de cada borde del cubo multidimensional que define el área de interés. Las 3 variables independientes de la formulación

rizine dissolved in the stomach and enhance its bioavailability. Though intragastric effervescent buoyant preparations based on soybean protein have been developed for the drug in the past¹⁸, no papers describe the design and optimization of hydrophilic matrix tablets for the drug using response surface methodology.

The objective of the present investigation was to design and optimize gastrorretentive drug delivery system for cinnarizine using a response surface methodology in view to improve its oral bioavailability. The use of response surface methodology has been proved to be useful tool in the development of solid dosage forms¹⁹.

MATERIAL AND METHODS

Cinnarizine was a generous gift sample from M/s Torrent Pharmaceuticals Ltd., Ahmedabad, India. Hydroxy propyl methyl cellulose K4M (Methocel[®]) was donated by Cadila Health Care Ltd., Bangalore, India. Citric acid, sodium bicarbonate and magnesium stearate of analytical grade were purchased from S.d. fine chem., Mumbai, India.

Experimental Design

A 3 factor 3 level Box-Behnken design was employed to design and optimize the gastrorretentive drug delivery systems of cinnarizine²⁰. This design was suitable for exploring quadratic response surfaces and constructing second order polynomial models. The design consists of replicated center points and the set of points lying at the midpoint of each edge of the multi dimensional cube that defines the area of interest. The 3 independent formulation variables selected for the study were X_1 : HPMC K4M levels; X_2 : sodium bicarbonate levels and X_3 : citric acid levels. Factor combinations with the actual and coded levels as per the design are represented in table 1. The higher, lower and the intermediate levels of each factor are coded as +1, -1 and 0 respectively. The dependent variables studied were Y_1 : Total floating time (TFT); Y_2 : release at the end of 10 h. (Rel_{10}), Y_3 : time taken for 50% of the drug to be released ($t_{50\%}$) and Y_4 : the Korsmeyer and Peppas diffusion exponent (n).

seleccionadas para el estudio fueron X_1 : niveles de HPMC K4M; X_2 : niveles de bicarbonato sódico; y X_3 : niveles de ácido cítrico. Las combinaciones factoriales con los niveles reales y codificados según el diseño se representan en la tabla 1. Los niveles superior, inferior e intermedio de cada factor se codifican como +1, -1 y 0 respectivamente. Las variables dependientes estudiadas fueron Y_1 : tiempo de flotación total (TFT); Y_2 : liberación al cabo de 10 h. (Rel_{10}); Y_3 : tiempo necesario para la liberación del 50% del fármaco ($t_{50\%}$); e Y_4 : Coeficiente de difusión de Korsemeyer y Peppas (n).

TABLE 1. Factor combinations as per 3^3 Box-Behnken design.
TABLA 1. Combinaciones factoriales según el diseño 3^3 Box-Behnken.

Código de formulación <i>Formulation code</i>	HPMC K4M	NaHCO ₃	Ácido cítrico <i>Citric acid</i>
F1	-1(50)	-1(20)	0(5)
F2	+1(90)	-1(20)	0(5)
F3	-1(50)	+1(50)	0(5)
F4	+1(90)	+1(50)	0(5)
F5	-1(50)	0(35)	-1(0)
F6	+1(90)	0(35)	-1(0)
F7	-1(50)	0(35)	+1(10)
F8	+1(90)	0(35)	+1(10)
F9	0(70)	-1(20)	-1(0)
F10	0(70)	+1(50)	-1(0)
F11	0(70)	-1(20)	+1(10)
F12	0(70)	+1(50)	+1(10)
F13	0(70)	0(35)	0(5)
F14	0(70)	0(35)	0(5)
F15	0(70)	0(35)	0(5)
F16	0(70)	0(35)	0(5)
F17	0(70)	0(35)	0(5)

*Los paréntesis en los datos representan los valores reales.

*The parentheses in the data represent the actual values.

Preparación de los comprimidos flotantes de cinnarizina

Para preparar los comprimidos flotantes de cinnarizina se utilizó el método de compresión directa convencional⁹. La cinnarizina (50 mg) se mezcló geométricamente con HPMC K4M, ácido cítrico y bicarbonato sódico en un mortero durante 10 minutos para obtener una mezcla homogénea. La mezcla se lubricó con estearato magnésico (2% p/p) y se comprimó en comprimidos con troqueles planos de 8,75 mm en una prensa de comprimidos giratoria (Rimek mini press, RSB-4, M/s Karnavathi Engineering, Ahmedabad, India) con una dureza de 3 a 4 kg/cm².

Ars Pharm 2007; 48 (1): 55-81.

Preparation of the floating tablets of cinnarizine

The conventional direct compression method was employed to prepare the floating tablets of cinnarizine⁹. Cinnarizine (50 mg) was geometrically mixed with HPMC K4M, citric acid and sodium bicarbonate in a mortar for 10 minutes to get a homogeneous blend. The blend was lubricated with magnesium stearate (2% w/w) and compressed into tablets using 8.75 mm flat punches in a rotary tablet press (Rimek mini press, RSB-4, M/s Karnavathi Engineering, Ahmedabad, India) to a hardness of 3 to 4 kg/cm².

Prueba de variación de peso

La variación de peso de los comprimidos de cada lote se determinó mediante el método oficial²¹. Se seleccionaron aleatoriamente 20 comprimidos y se pesaron por separado en una balanza analítica (Modelo 220A XB, Precisa, Suiza).

Espesor

Para determinar el espesor medio de los comprimidos se utilizaron diez comprimidos en la prueba de variación de peso²². El espesor de diez de los comprimidos seleccionados aleatoriamente de cada lote se registró individualmente mediante un calibre digital (Mitutoyo Digimatic Caliper, Mitutoyo Corporation, Japón).

Dureza

La dureza de diez comprimidos seleccionados aleatoriamente de cada uno de los lotes utilizados previamente en la prueba de variación de peso y en las determinaciones de espesor se midió mediante un medidor de dureza Stokes Monsanto (M/s Cambell Electronics, Mumbai, India)²².

Friabilidad

La friabilidad porcentual de los comprimidos se determinó mediante el procedimiento oficial en un friabilizador automatizado (EF-2, Electrolab, Mumbai, India)²³.

Uniformidad del contenido

El contenido de cinnarizina de diez de los comprimidos seleccionados aleatoriamente de cada lote se determinó mediante espectrofotometría a 254 nm (Shimadzu UV-1700 PC). La uniformidad del contenido se determinó a partir de los valores de ensayo mediante el procedimiento oficial²³.

Propiedades de flotabilidad

El tiempo que tardaron los comprimidos en emerger a la superficie del agua se consideró el

Weight variation test

Weight variation of the tablets from each batch was determined by following the official method²¹. Twenty tablets were randomly selected and individually weighed in an analytical balance (Model 220A XB, Precisa, Switzerland).

Thickness

Ten tablets used for the weight variation test were used to determine the average tablet thickness²². The thickness of ten randomly selected tablets from each batch was individually recorded using a digital caliper (Mitutoyo Digimatic Caliper, Mitutoyo Corporation, Japan).

Hardness

Hardness of ten randomly selected tablets from each batch previously used for weight variation test and tablet thickness determinations were measured using Stokes Monsanto hardness tester (M/s Cambell Electronics, Mumbai, India)²².

Friability

The percentage friability of the tablets was determined by following the official procedure in automated USP friabilator (EF-2, Electrolab, Mumbai, India)²³.

Content Uniformity

The cinnarizine content in ten randomly selected from each batch was determined spectrophotometrically at 254 nm (Shimadzu UV-1700 PC). Content uniformity was determined from the assay values following the official procedure²³.

Floating properties

The time taken by the tablets to emerge to the surface of water was considered as the floating lag time whereas the time the tablets constantly floated on the surface of water was recorded as the total floating time²⁴. The floating properties

lapso de flotación, mientras que el tiempo que los comprimidos flotaron constantemente en la superficie del agua se registró como el tiempo de flotación total²⁴. Las propiedades de flotabilidad se evaluaron en un aparato de disolución 2 USP XXIII (Electrolab, Mumbai, India) en 900 ml de 0,1 N HCl (pH 1,2) mantenidos a 37 ± 0,5 °C con una velocidad de palas de 100 r.p.m. Los valores del lapso de flotación y tiempo de flotación total se registraron por triplicado para cada lote de comprimidos.

Estudios de liberación in vitro

Los estudios de disolución de los comprimidos flotantes se efectuaron durante un período de 10 h en un aparato de disolución 2 USP XXIII (Electrolab, Mumbai, India) con una velocidad de palas de 100 r.p.m. Para reproducir el pH fisiológico del estómago a lo largo del estudio se utilizaron como medio de disolución 900 ml de 0,1 N HCl (pH 1.2) mantenidos a 37 ± 0,5 °C²⁴. Alícuotas de muestras extraídas cada hora se diluyeron y filtraron adecuadamente y se analizaron espectrofotométricamente a 254 nm. Los datos de disolución bruta registrados por triplicado se analizaron para calcular el porcentaje de fármaco acumulado liberado a distintos intervalos de tiempo.

Ajuste de datos

Se intentaron ajustar los datos de disolución en diversos modelos matemáticos, concretamente el modelo Korsmeyer Peppas²⁵ (ec. 1) y el modelo de difusión Higuchi²⁶ (ec.2) para caracterizar el mecanismo de liberación de fármaco de los comprimidos flotantes.

$$\frac{M_t}{M} = K_p t^n \text{-----} (1)$$

Donde M_t/M_∞ representa la fracción de cinnarizina liberada en el tiempo t , K_p es la constante cinética que caracteriza el sistema polimérico y n es el exponente de difusión.

$$M_t = K_H t^{0.5} \text{-----}(2)$$

were evaluated in USP XXIII dissolution apparatus-2 (Electrolab, Mumbai, India) in 900 ml 0.1 N HCl (pH 1,2) maintained at 37 ± 0,5 ° C at a paddle speed of 100 rpm. The floating lag time and total floating time values were recorded in triplicate for each batch of tablets.

In vitro release studies

The dissolution studies of the floating tablets were performed for a period of 10 h in USP XXIII dissolution apparatus-2 (Electrolab, Mumbai, India) at a paddle speed of 100 rpm. In order to mimic the physiological pH of the stomach, 900 ml 0.1 N HCl (pH 1.2) maintained at 37 ± 0.5° C was used as dissolution medium throughout the study²⁴. Aliquots of samples withdrawn every hour were suitably diluted, filtered and assayed spectrophotometrically at 254 nm. The raw dissolution data recorded in triplicate was analyzed to calculate percentage cumulative drug released at different time intervals.

Data fitment

An attempt was made to fit the dissolution data into various mathematical models namely Korsmeyer Peppas model²⁵ (eq. 1) and Higuchi diffusion model²⁶ (eq.2) to characterize the mechanism of drug release from the floating tablets.

$$\frac{M_t}{M} = K_p t^n \text{-----} (1)$$

Where M_t/M_∞ stands for the fraction of cinnarizine released at time t , K_p is the kinetic constant characterizing the polymeric system, n is the diffusion exponent.

$$M_t = K_H t^{0.5} \text{-----}(2)$$

M_t is the drug released at time 't' and K_H is the Higuchi release constant.

The data was also analyzed using the zero order equation²⁷ (eq. 3) to determine the kinetics of drug release from the floating tablets.

$$M_t = M_0 + K_0 t \text{-----}(3)$$

M_t es el fármaco liberado en el tiempo 't' y K_H es la constante de liberación de Higuchi.

Los datos también se analizaron mediante una ecuación de de orden cero ²⁷ (ec. 3) para determinar la cinética de la liberación de fármaco de los comprimidos flotantes.

$$M_t = M_0 + K_0 t \text{-----}(3)$$

M_t es el fármaco liberado en el tiempo 't'; M_0 es la liberación de fármaco en el tiempo cero y K_0 es la constante de orden cero.

El ajuste, la simulación y el trazado de la curva se efectuaron con sistemas SigmaPlot[®] versión 9.0 (Systat Software Inc.) y Graph Pad PRISM[®] versión 3.02 (Graph Pad Software Inc.).

Análisis de regresión

Los parámetros de respuesta objetivo se analizaron estadísticamente aplicando el análisis ANOVA unidireccional a un nivel de 0,05 en la versión de demostración del software Design-Expert[®] 6.0.5 (Stat-Ease Inc.)²⁸. Los parámetros individuales se evaluaron mediante la prueba F, y se generaron los modelos cuadráticos de la forma indicada a continuación (ec. 4) para cada parámetro de respuesta mediante el análisis de regresión lineal múltiple (MLRA).

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_1 X_2 + \beta_5 X_2 X_3 + \beta_6 X_1 X_3 + \beta_7 X_1^2 + \beta_8 X_2^2 + \beta_9 X_3^2 \text{-----}(4)$$

Donde Y es el nivel de la respuesta medida; β_0 es la interceptación, y β_1 a β_9 son los coeficientes de regresión. X_1 , X_2 y X_3 representan los principales efectos; $X_1 X_2$, $X_2 X_3$ y $X_1 X_3$ representan la interacción entre los principales efectos; X_1^2 , X_2^2 , X_3^2 son los términos cuadráticos de las variables independientes utilizados para simular la curvatura del espacio de muestreo diseñado. Para ajustar los datos al modelo cuadrático se adoptó un procedimiento de retroeliminación. Los modelos cuadráticos generados a partir del análisis de regresión se utilizaron para construir los gráficos tridimensionales en los que el parámetro de respuesta Y se representó mediante una superficie curva como función de X. El efecto de las variables independientes en las variables de respuesta objetivo se visualizaron a partir de los gráficos de contorno.

M_t is the drug released at time 't'; M_0 is the drug release at time zero and K_0 is the zero order rate constant.

The curve fitting, simulation and plotting was performed using SigmaPlot[®] version 9.0 (Systat Software Inc.) and Graph Pad PRISM[®] version 3.02 (Graph Pad Software Inc.).

Regression analysis

The targeted response parameters were statistically analyzed by applying one-way ANOVA at 0.05 level in Design-Expert[®] 6.0.5 demo version software (Stat-Ease Inc.)²⁸. The individual parameters were evaluated using the F test and quadratic models of the form given below (eq.4) were generated for each response parameter using multiple linear regression analysis (MLRA).

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_1 X_2 + \beta_5 X_2 X_3 + \beta_6 X_1 X_3 + \beta_7 X_1^2 + \beta_8 X_2^2 + \beta_9 X_3^2 \text{-----}(4)$$

Where Y is the level of the measured response; β_0 is the intercept β_1 to β_9 are the regression coefficients. X_1 , X_2 , and X_3 stands for the main effects; $X_1 X_2$, $X_2 X_3$, and $X_1 X_3$ are the interaction between the main effects; X_1^2 , X_2^2 , X_3^2 are the quadratic terms of the independent variables that were used to simulate the curvature of the designed sample space. A backward elimination procedure was adopted to fit the data to the quadratic model. The quadratic models generated from the regression analysis were used to construct the 3-dimensional graphs in which response parameter Y was represented by a curvature surface as a function of X. The effect of the independent variables on the targeted response variables were visualized from the contour plots.

Numerical optimization using desirability approach was employed to locate the optimal settings of the formulation variables to obtain the desired response²⁷. An optimized formulation was developed by setting constraints on the dependent and independent variables. The formulation developed was evaluated for the response parameters and the experimental values obtained were compared with those predicted by the quadratic models.

Para localizar los valores óptimos de las variables de formulación para obtener la respuesta deseada se utilizó una optimización numérica mediante un enfoque de deseabilidad²⁷. Se desarrolló una formulación optimizada estableciendo restricciones a las variables dependientes e independientes. Se evaluaron los parámetros de respuesta de la formulación desarrollada, y los valores experimentales obtenidos se compararon con los predichos por los modelos cuadráticos.

RESULTADOS

También se analizaron el espesor, la dureza, las propiedades de flotabilidad y las propiedades de liberación de fármaco *in vitro*. Todos los lotes de los comprimidos flotantes superaron las pruebas oficiales de variación de peso, friabilidad y ensayo. El espesor medio de los distintos lotes de comprimidos flotantes estuvo entre $1,72 \pm 0,08$ y $3,78 \pm 0,06$ mm. La variación de dureza de los distintos lotes de comprimidos estuvo entre $3,40 \pm 0,52$ y $4,50 \pm 0,53$ kg/cm². Los valores de contenido en fármaco analizados fueron uniformes y se encontraron entre el 98,18 y el 101,54% del valor teórico.

El tiempo de flotación total de distintos lotes de comprimidos flotantes se muestra en la tabla 2. Los comprimidos de los lotes F₁, F₃, F₇ y F₁₂ presentaron un tiempo de flotación menor, entre $4,17 \pm 0,29$ y $5,83 \pm 0,29$ horas, ya que la erosión fue más rápida con mayor efervescencia. El resto de las formulaciones presentaron un tiempo de flotación total de 10 horas durante la disolución. El modelo cuadrático (ec. 5) del tiempo de flotación total (Y₁) fue significativo, con un valor de F de 24,24 ($p < 0,0001$) y un valor de R² de 0,9496.

$$Y_1 = 9,97 + 1,91 X_1 - 0,66 X_2 - 1,25 X_3 + 1,46 X_1 X_3 - 1,04 X_2 X_3 - 1,39 X_1^2 - 0,98 X_2^2 \text{ ----- (5)}$$

Se observó que los niveles de HPMC K4M tuvieron una influencia positiva, mientras que los niveles de bicarbonato sódico y ácido cítrico tuvieron una influencia negativa en el tiempo de flotación total. Además de los efectos principales, los efectos de interacción bidireccional X₁X₃ y X₂X₃ tuvieron una influencia significativa en el tiempo de flotación.

RESULTS

The tablets were also assessed for thickness, hardness, floating properties and *in vitro* drug release. All the batches of the floating tablets were found to comply with official tests for weight variation, friability and assay. The average thickness of different batches of floating tablets were found to range from 1.72 ± 0.08 to 3.78 ± 0.06 mm. The variation of the hardness ranged from 3.40 ± 0.52 to 4.50 ± 0.53 kg/cm² for different batches of tablets. The assay values for the drug content were found to be uniform ranging from 98.18 to 101.54% of the theoretical value.

The total floating time of different batches of floating tablets are shown in table 2. Tablets of the batches F₁, F₃, F₇ and F₁₂ exhibited short floating time ranging between 4.17 ± 0.29 to 5.83 ± 0.29 hours as they eroded quickly with increased effervescence. The rest of the formulations displayed a total floating time of 10 hours during dissolution. The quadratic model (eq.5) for total floating time (Y₁) was found to be significant with an F value of 24.24 ($p < 0.0001$) and a R² value of 0.9496.

$$Y_1 = 9.97 + 1.91 X_1 - 0.66 X_2 - 1.25 X_3 + 1.46 X_1 X_3 - 1.04 X_2 X_3 - 1.39 X_1^2 - 0.98 X_2^2 \text{ ----- (5)}$$

The levels of HPMC K4M were found to have a positive influence whereas the levels of sodium bicarbonate and citric acid had a negative influence on the total floating time. In addition to the main effects the two way interaction effects X₁X₃ and X₂X₃ had a significant influence on the floating time.

The release profiles of the formulations representing the 12 factorial design points are portrayed in figure 1 (F1 to F6) and figure 2 (F7 to F12). The tablet formulations F₁, F₃, F₇ and F₁₂ eroded quickly with increased effervescence. These tablets were characterized by an initial rapid release phase and resulted in complete drug release within few hours of dissolution. The rest of the tablets exhibited a controlled linear pattern of drug release. The formulation F6 which had the highest level of HPMC K4M coupled with lowest levels of citric acid exhibited the slowest drug release (57.35 ± 3.89 by the end of 10 hours). The percentage drug release at the end of 10 hours from the other tablet formulations was found to range from $59.19 \pm$

Los perfiles de liberación de las formulaciones que representan los 12 puntos de diseño factorial se representan en la figura 1 (F1 a F6) y la 2 (F7 a F12). Las formulaciones de comprimidos F_1 , F_3 , F_7 y F_{12} se erosionaron rápidamente con mayor efervescencia. Estos comprimidos se caracterizaron por una fase inicial de liberación rápida, produciéndose la liberación completa del fármaco a las pocas horas de la disolución. El resto de los comprimidos presentaron un modelo de liberación de fármaco lineal controlado. La formulación F6, que tenía el mayor nivel de HPMC K4M y los niveles más bajos de ácido cítrico presentó la liberación de fármaco más lenta ($57,35 \pm 3,89$ al cabo de 10 horas). La liberación de fármaco porcentual al cabo de 10 horas de las distintas formulaciones de comprimidos estuvo entre $59,19 \pm 3,39$ y $99,97 \pm 0,65$. Los perfiles de liberación de los comprimidos que representan los puntos centrales (F13 a F17) del diseño se representan en la figura 3. Los valores de liberación al cabo de 10 horas y t_{50} se resumen en la tabla 2.

3.39 to 99.97 ± 0.65 . The release profiles of the tablets representing the central points (F13 to F17) of the design are represented in figure 3. The values of release at the end of 10 hours and t_{50} are summarized in table 2.

FIGURA 1. Liberación de fármaco *in vitro* de los comprimidos flotantes representando los puntos factoriales del diseño 3^3 Box-Behnken.

FIGURE 1. *In vitro* drug release from the floating tablets representing the factorial points of 3^3 Box-Behnken design.

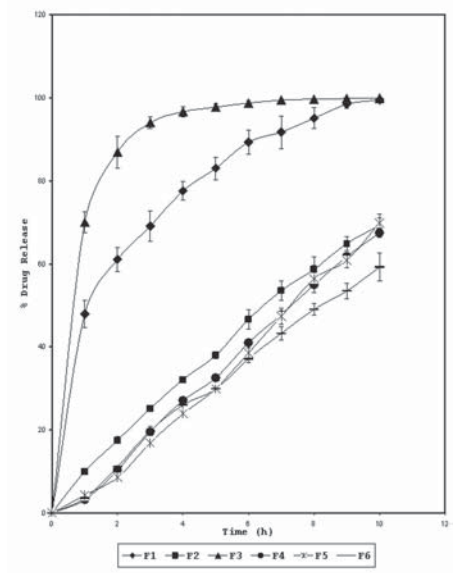


FIGURA 2. Liberación de fármaco *in vitro* de los comprimidos flotantes representando los puntos factoriales del diseño 3^3 Box-Behnken.

FIGURE 2. *In vitro* drug release from the floating tablets representing the factorial points of 3^3 Box-Behnken design.

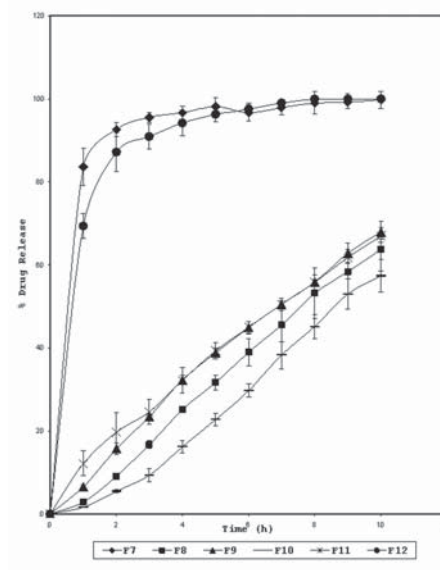


FIGURA 3. Liberación de fármaco *in vitro* de los comprimidos flotantes representando los puntos centrales del diseño 3^3 Box-Behnken.

FIGURE 3. *In vitro* drug release from the floating tablets representing the center points of 3^3 Box-Behnken design.

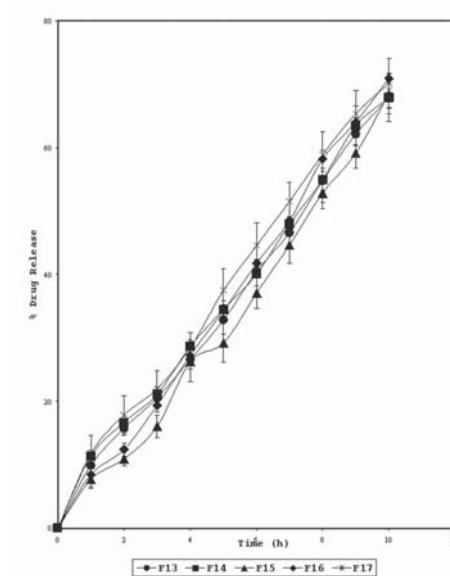


TABLA 2. Resultados de los parámetros de liberación y flotación de los comprimidos efervescentes flotantes preparados según el diseño 3³ Box-Behnken.

TABLE 2. Results of the floating and release parameters for effervescent floating tablets prepared as per 3³ Box-Behnken design.

Código de formulación <i>Formulation code</i>	TFT (h)	Rel ₁₀	t _{50%} (h)	Exponente de difusión <i>Diffusion exponent</i>
F1	5,83 ± 0,29	99,56 ± 0,43	1,07 ± 0,13	0,32 ± 0,03
F2	10,00 ± 0,00	69,26 ± 2,82	6,45 ± 0,38	0,86 ± 0,01
F3	4,73 ± 0,25	99,93 ± 0,07	0,67 ± 0,03	0,14 ± 0,02
F4	10,00 ± 0,00	67,49 ± 0,49	7,30 ± 0,10	1,29 ± 0,02
F5	10,00 ± 0,00	69,91 ± 1,19	7,28 ± 0,19	1,24 ± 0,05
F6	10,00 ± 0,00	59,19 ± 3,39	8,18 ± 0,24	1,17 ± 0,04
F7	4,17 ± 0,29	99,73 ± 2,09	0,53 ± 0,03	0,07 ± 0,02
F8	10,00 ± 0,00	63,75 ± 5,25	7,68 ± 0,62	1,33 ± 0,03
F9	10,00 ± 0,00	67,93 ± 2,47	6,98 ± 0,24	0,99 ± 0,05
F10	10,00 ± 0,00	57,35 ± 3,89	8,65 ± 0,48	1,56 ± 0,03
F11	10,00 ± 0,00	66,90 ± 1,18	6,92 ± 0,42	0,76 ± 0,02
F12	5,83 ± 0,29	99,97 ± 0,65	0,65 ± 0,05	0,14 ± 0,02
F13	10,00 ± 0,00	67,85 ± 1,47	7,40 ± 0,22	0,86 ± 0,01
F14	10,00 ± 0,00	67,92 ± 3,80	7,33 ± 0,20	0,81 ± 0,02
F15	10,00 ± 0,00	68,49 ± 3,10	7,62 ± 0,28	1,00 ± 0,06
F16	10,00 ± 0,00	70,91 ± 0,83	7,14 ± 0,12	0,98 ± 0,09
F17	10,00 ± 0,00	70,15 ± 4,96	7,07 ± 0,45	0,80 ± 0,08

Los valores representan la media de tres determinaciones (n=3). TFT = tiempo de flotación total; Rel₁₀ = liberación al cabo de 10 h; t₅₀ = tiempo transcurrido hasta la liberación del 50% del fármaco.

The values represent the average of three determinations (n=3). TFT = Total floating time; Rel₁₀ = Release at the end of 10h; t₅₀ = time taken for 50% of the drug release.

El modelo polinómico de segundo orden (ec. 6) generado para la liberación al cabo de 10 horas (Y₂) fue significativo, con un valor de F de 23,61 (p<0,0001) y un valor de R² de 0,9341.

$$Y_2 = 67,60 - 13,68 X_1 + 2,63 X_2 + 9,49 X_3 - 6,32 X_1 X_3 + 10,90 X_2 X_3 + 7,37 X_1^2 + 7,26 X_2^2 \text{----} (6)$$

Los niveles de HPMC K4M tuvieron un efecto negativo, mientras que los niveles de ácido cítrico y bicarbonato tuvieron una influencia positiva en Rel₁₀. Los efectos de la interacción X₁X₃ y X₂X₃ también tuvieron un efecto significativo en Rel₁₀.

Las formulaciones que presentaron una fase de liberación repentina inicial (F₁, F₃, F₇ y F₁₂) tuvieron valores bajos de t₅₀ entre 0,53 ± 0,03 y 1,07 ± 0,13 horas. Los valores de t₅₀ para el resto de comprimidos variaron entre 6,45 ± 0,38 y 8,65 ± 0,48 horas.

El modelo matemático (ec. 7) generado para Y₃ (t₅₀) fue significativo, con un valor de F de 19,48 (p<0,0001) y un valor de R² de 0,9384.

$$Y_3 = 7,42 + 2,51X_1 - 0,52X_2 - 1,91X_3 + 1,56 X_1 X_3 - 1,98 X_2 X_3 - 1,65 X_1^2 - 1,76 X_2^2 \text{----}(7)$$

The second order polynomial model (eq. 6) generated for the release at the end of 10 hours (Y₂) was significant with an F value of 23.61 (p<0.0001) and R² value of 0.9341.

$$Y_2 = 67.60 - 13.68 X_1 + 2.63 X_2 + 9.49 X_3 - 6.32 X_1 X_3 + 10.90 X_2 X_3 + 7.37 X_1^2 + 7.26 X_2^2 \text{----} (6)$$

The levels of HPMC K4M had a negative effect whereas the levels of citric acid and bicarbonate showed a positive influence on Rel₁₀. The interaction effects X₁X₃ and X₂X₃ also had a significant impact on Rel₁₀.

The formulations which exhibited an initial burst phase (F₁, F₃, F₇ and F₁₂) had low values of t₅₀ ranging from 0.53 ± 0.03 to 1.07 ± 0.13 hours. The t₅₀ values for rest of the tablets varied between 6.45 ± 0.38 and 8.65 ± 0.48 hours.

The mathematical model (eq. 7) generated for the Y₃ (t₅₀) was significant with an F value of 19.48 (p<0.0001) and R² value of 0.9384.

$$Y_3 = 7.42 + 2.51X_1 - 0.52X_2 - 1.91X_3 + 1.56 X_1 X_3 - 1.98 X_2 X_3 - 1.65 X_1^2 - 1.76 X_2^2 \text{----}(7)$$

Los resultados del ajuste de la curva se representan en la tabla 3. Se observó que el mecanismo de liberación de fármaco fue la difusión, ya que en la mayoría de los comprimidos el ajuste con la ecuación de Higuchi obtenido fue bueno. No obstante, el modelo mejor ajustado fue el modelo Korsmeyer-Peppas, lo que indica que el mecanismo de liberación de fármaco fue una combinación de difusión y erosión. La cinética de la liberación de fármaco se caracterizó por un orden cero, ya que los valores de R^2 obtenidos fueron cercanos a 1,0.

The results of the curve fitting are portrayed in table 3. The mechanism of drug release was found to be diffusion as most of the tablets yielded a good fitment with Higuchi equation. However the best-fit model was found to be the Korsmeyer-Peppas model indicating the mechanism of drug release was a combination of diffusion and erosion. The kinetics of drug release was characterized by zero order as the R^2 values obtained were close to 1.0.

TABLA 3. Resultados del ajuste de la curva de los datos de disolución de los comprimidos flotantes efervescentes preparados según el diseño 3^3 Box-Behnken.

TABLE 3. Results of curve fitting of the dissolution data for the effervescent floating tablets prepared as per 3^3 Box-Behnken design.

Código de formulación <i>Formulation code</i>	Korsmeyer Peppas <i>Korsmeyer Peppas</i>			Higuchi <i>Higuchi</i>		Orden cero <i>Zero order</i>	
	n	K_p	R^2	K_H	R^2	K_0	R^2
F1	0,324	1,687	0,995	35,19	0,926	12,79	0,333
F2	0,856	0,993	0,999	19,33	0,913	7,38	0,988
F3	0,138	1,881	0,834	39,46	0,538	13,19	0,622
F4	1,285	0,598	0,984	17,45	0,836	6,76	0,995
F5	1,243	0,613	0,997	17,15	0,798	6,69	0,986
F6	1,166	0,653	0,979	15,71	0,867	6,05	0,996
F7	0,066	1,938	0,853	36,66	0,339	13,97	0,988
F8	1,328	0,538	0,987	16,52	0,826	6,42	0,992
F9	0,989	0,872	0,991	18,69	0,901	7,13	0,990
F10	1,558	0,246	0,998	13,65	0,738	5,39	0,959
F11	0,751	1,066	0,996	18,79	0,938	7,13	0,973
F12	0,146	1,873	0,891	39,26	0,577	13,95	0,544
F13	0,857	0,946	0,987	17,68	0,871	6,80	0,996
F14	0,806	0,997	0,982	18,03	0,886	6,91	0,993
F15	1,000	0,795	0,978	16,64	0,813	6,47	0,990
F16	0,975	0,861	0,987	18,23	0,847	7,04	0,997
F17	0,814	1,014	0,983	19,01	0,893	7,28	0,992

n = exponente de difusión; K_p = constante de Korsmeyer Peppas; K_H = constante de Higuchi; K_0 = constante de orden cero; R^2 = coeficiente de regresión.

n = Diffusion exponent; K_p = Korsmeyer Peppas rate constant; K_H = Higuchi rate constant; K_0 = zero order rate constant; R^2 = regression coefficient.

Los valores del exponente de difusión Korsmeyer-Peppas de los comprimidos que se desintegraron rápidamente (F_1 , F_3 , F_7 y F_{12}) se encontraron entre $0,07 \pm 0,02$ y $0,32 \pm 0,03$, mientras que los del resto de comprimidos estuvieron entre $0,76 \pm 0,02$ y $1,56 \pm 0,03$.

La ecuación de predicción (ec. 8) generada para el exponente de difusión Korsmeyer-Peppas (Y_4) fue significativa, con un valor de F de 14,03 ($p < 0,0002$) y un valor de R^2 de 0,8648.

$$Y_4 = 0,84 + 0,36X_1 + 0,03X_2 - 0,33X_3 + 0,33X_1X_3 - 0,29X_2X_3 \text{----(8)}$$

The Korsmeyer peppas diffusion exponent values for the tablets which disintegrated quickly (F_1 , F_3 , F_7 and F_{12}) was found to range from $0,07 \pm 0,02$ to $0,32 \pm 0,03$, whereas the exponent values for the rest of the tablets ranged from $0,76 \pm 0,02$ to $1,56 \pm 0,03$.

The predictor equation (eq. 8) generated for the Korsmeyer peppas diffusion exponent (Y_4) was found to be significant with an F value 14.03 ($p < 0.0002$) and R^2 value of 0.8648.

$$Y_4 = 0,84 + 0,36X_1 + 0,03X_2 - 0,33X_3 + 0,33X_1X_3 - 0,29X_2X_3 \text{----(8)}$$

Como representa la ecuación, se observó que los tres factores principales, junto con los factores de interacción X_1X_3 y X_2X_3 , tuvieron un efecto significativo en el exponente de difusión.

El resumen de ANOVA para los parámetros de respuesta estudiados se ilustra en la tabla 4. El análisis de regresión lineal múltiple efectuado reveló que las tres variables de formulación analizadas tuvieron una influencia significativa en el tiempo de flotación total, mientras que los niveles de HPMCK4M y ácido cítrico influyeron significativamente en las otras variables dependientes. Además de los efectos principales, los efectos de la interacción X_1X_3 y X_2X_3 también influyeron significativamente en los parámetros de respuesta.

As portrayed by the equation all the three main factors along with the interaction factors X_1X_3 and X_2X_3 were found to have a significant effect on the diffusion exponent.

The summary of ANOVA for the response parameters studied is illustrated in table 4. The multiple linear regression analysis performed revealed that all the three formulation variables analyzed had a significant influence on the total floating time whereas the levels of HPMCK4M and citric acid significantly influenced the other dependent variables. In addition to the main effects interaction effects X_1X_3 and X_2X_3 also significantly influenced the response parameters.

TABLA 4. Resumen de ANOVA de los parámetros de respuesta de los comprimidos efervescentes flotantes preparados según el diseño 3^3 Box-Behnken.

TABLE 4. Summary of ANOVA for the response parameters of effervescent floating tablets prepared as per 3^3 Box-Behnken design

Origen Source	D.F	Suma cuadrática Sum square	Media cuadrática Mean square	Valor de F F value	Probabilidad >F Probability >F
TFT (h)					R ² = 0.9496
X ₁	1	41.72	41.72	69.61	<0.0001
X ₂	1	4.91	4.91	8.20	0.0187
X ₃	1	18.00	18.00	30.03	0.0004
X ₁ X ₃	1	11.66	11.66	19.46	0.0017
X ₂ X ₃	1	6.68	6.68	11.15	0.0087
X ₁ ²	1	11.37	11.37	18.97	0.0018
X ₂ ²	1	6.35	6.35	10.59	0.0099
Rel₁₀ (%)					R ² = 0.9525
X ₁	1	1547.90	1547.90	82.46	<0.0001
X ₃	1	720.67	720.67	38.39	0.0002
X ₁ X ₃	1	137.12	137.12	7.31	0.0243
X ₂ X ₃	1	436.18	436.18	23.24	0.0009
X ₁ ²	1	201.83	201.83	10.75	0.0095
X ₂ ²	1	251.40	251.40	13.39	0.0052
t₅₀ (h)					R ² = 0.9384
X ₁	1	49.01	49.01	50.50	<0.0001
X ₃	1	22.11	22.11	22.79	0.0010
X ₁ X ₃	1	9.00	9.00	9.27	0.0139
X ₂ X ₃	1	23.52	23.52	24.24	0.0008
X ₁ ²	1	13.90	13.90	14.33	0.0106
X ₂ ²	1	10.01	10.01	10.31	0.0052
n					R ² = 0.8644
X ₁	1	1.03	1.03	26.53	0.0003
X ₃	1	0.89	0.89	22.97	0.0006
X ₁ X ₃	1	0.45	0.45	11.60	0.0059
X ₂ X ₃	1	0.34	0.34	8.91	0.0124

Los efectos del HPMC K4M (X₁), bicarbonato sódico (X₂) y ácido cítrico (X₃) en el tiempo de flotación total (TFT), la liberación al cabo de 10 h (Rel₁₀), el tiempo transcurrido hasta la liberación del 50% del fármaco (t₅₀) y el exponente de difusión de Korsmeyer (n).

The effect of HPMC K4M (X₁), sodium bicarbonate (X₂) and citric acid (X₃) on total floating time (TFT), release at the end of 10 h (Rel₁₀), time taken for 50% of the drug release (t₅₀) and Korsmeyer Peppas diffusion exponent (n).

La composición de la formulación optimizada desarrollada estableciendo restricciones a las variables dependientes e independientes se representa en la tabla 5. Se evaluaron las propiedades de flotabilidad y liberación de fármaco de la formulación optimizada. La tabla 6 indica los valores de las respuestas observadas y las predichas por los modelos matemáticos.

The composition of the optimized formulation developed by setting constraints on the dependent and independent variables is represented in table 5. The optimized formulation was evaluated for the floating properties and drug release. Table 6 enlists the value of the observed responses and those predicted by mathematical models.

TABLA 5. Composición de la formulación optimizada de los comprimidos flotantes efervescentes.
TABLE 5. Composition of the optimized formulation of the effervescent floating tablet.

Ingredientes <i>Ingredients</i>	Cantidades (mg/comp.) <i>Quantities (mg/tab)</i>
Cinarizina <i>Cinnarizine</i>	50,00
HPMC K4M <i>HPMC K4M</i>	50,00
Bicarbonato sódico <i>Sodium Bicarbonate</i>	25,00
Ácido cítrico <i>Citric acid</i>	3,00
Estearato de magnesio <i>Magnesium stearate</i>	2,00

TABLA 6. Comparación de las respuestas de la formulación optimizada observadas experimentalmente con los valores de las respuestas predichas.

TABLE 6. Comparison of the experimentally observed responses of the optimized formulation with that of the predicted responses.

Parámetros de respuesta <i>Response parameters</i>	Restricciones establecidas <i>Constraints set</i>	Valores observados <i>Observed values</i>	Valores predichos <i>Predicted values</i>	% de error <i>% Error</i>
Tiempo de flotación total (h) <i>Total floating time (h)</i>	Con objetivo 10 h <i>Targeted to 10h.</i>	8,50	8,38	1,41
Rel ₁₀ (%) <i>Rel₁₀ (%)</i>	Maximizar <i>Maximize</i>	82,37	81,50	1,06
t ₅₀ (h) <i>t₅₀ (h)</i>	Con objetivo 5 h <i>Targeted to 5h.</i>	5,30	5,00	0,57
Exponente de difusión <i>Diffusion exponent</i>	Con objetivo 1,00 <i>Targeted to 1.00</i>	0,95	0,94	1,07
Error absoluto <i>Absolute Error</i>				1,03 ± 0,35

DISCUSIÓN

La cinnarizina es una base débil que se disuelve muy fácilmente con pH 1,1 (1,55 mg/ml) pero presenta una solubilidad de 8,8 $\mu\text{g/ml}$ con pH 4,9 y 2,2 $\mu\text{g/ml}$ con pH 6,7¹⁷. Se sabe que, como resultado de esto, la absorción y la biodisponibilidad varían significativamente entre sujetos y formulaciones¹⁷. El desarrollo y la optimización del sistema de administración flotante para la cinnarizina se desarrolló con la idea de prolongar el tiempo de retención gástrica, lo que aumenta la cantidad de fármaco disuelta en condiciones acídicas, mejorando por tanto la biodisponibilidad en la administración oral.

Se fabricaron 17 formulaciones de comprimidos según el diseño 3³ Box-Behnken para estudiar la influencia de los niveles de HPMC, ácido cítrico y bicarbonato sódico en la liberación de fármaco y en las propiedades de flotabilidad de los comprimidos. Como hidrocoloide de baja densidad se utilizó HPMC, en base a estudios anteriores que concluyeron que el polímero es el mejor vehículo para el diseño de comprimidos flotantes²⁴. El bicarbonato sódico se añadió teniendo en cuenta su aplicación como agente generador de gas en el diseño de los comprimidos flotantes²⁹. Teniendo en cuenta que la solubilidad es pH-dependiente, en las formulaciones se utilizó ácido cítrico para intentar modular el pH del micromedio y mejorar la liberación de fármaco en presencia de bicarbonato sódico. El estearato de magnesio utilizado como antiadherente hidrofóbico ralentiza la penetración del agua en el gel polimérico, impidiendo de esta forma que se moje el interior del comprimido y aumentando por tanto su flotabilidad⁹. Dado que se ha publicado que las fuerzas de compresión reducidas producen comprimidos con un lapso de flotación reducido¹⁴, durante la preparación de los comprimidos se mantuvo una dureza de 3 a 4 kg/cm².

Se llevaron a cabo diversos ensayos preliminares para establecer el rango de las variables de cada formulación, con la intención de optimizar las características de flotabilidad y liberación de fármaco. Los estudios mostraron que la matriz de comprimidos producida con cargas bajas de HPMC (<50 mg) se desintegraban y liberaban el fármaco rápidamente. Sin embargo, la liberación de fármaco en los comprimidos con mayor carga de polímero (>90 mg) se mantuvo de forma sostenida. Teniendo esto en cuenta, los niveles

DISCUSSION

Cinnarizine is a weak base which dissolves very easily at pH 1.1 (1.55 mg/ml) but exhibits a solubility of 8.8 $\mu\text{g/ml}$ at pH 4.9 and 2.2 $\mu\text{g/ml}$ at pH 6.7¹⁷. This has known to result in a wide variation in the absorption and bioavailability among subjects and between formulations¹⁷. The development and optimization of floating drug delivery system for cinnarizine was initiated in view to prolong the gastric retention time which increases the amount of drug dissolved in the acidic conditions thereby enhancing the oral bioavailability.

Seventeen tablet formulations were fabricated as per to 3³ Box Behnken design to study the influence of the levels of HPMC, citric acid and sodium bicarbonate on the drug release and the tablet floating properties. HPMC was employed as a low density hydrocolloid based on the earlier reports that concluded that the polymer in the best vehicle for floating tablet design²⁴. Sodium bicarbonate was incorporated considering its application as a gas-generating agent in the design of floating tablets²⁹. Considering the pH dependent solubility of the drug, citric acid was used in the formulations in an attempt to modulate the micro-environmental pH and enhance the drug release in presence of sodium bicarbonate. Magnesium stearate used as a hydrophobic antiadherent slows water penetration into the polymeric gel, thus preventing the wetting of the interior of the tablet thereby improving their buoyancy⁹. Since reduced compressional forces have been reported to produce tablets with reduced floating lag time¹⁴, a hardness of 3 to 4 kg/cm² was maintained during tableting.

A set of preliminary trials were undertaken to establish the range of each formulation variable with the aim to optimize tablet floating characteristics and drug release. The studies showed that the tablet matrix produced with low loads of HPMC (<50 mg) disintegrated quickly with rapid drug release. However the drug release from tablets with higher polymer loads (>90 mg) was inherently sustained. Considering this the lower and higher levels of HPMC were maintained at 50 mg and 90 mg per tablet respectively.

The initial trials performed also showed that a certain amount of bicarbonate (20 mg per tablet) is essential to impart stable and persistent buoyancy to the tablets and at the same time minimize the

superior e inferior de HPMC se mantuvieron a 50 mg y 90 mg por comprimido, respectivamente.

Los ensayos iniciales también mostraron que es esencial cierta cantidad de bicarbonato (20 mg por comprimido) para aportar una flotabilidad estable y persistente a los comprimidos y, al mismo tiempo, minimizar el lapso de flotación. El nivel de bicarbonato más alto se fijó en 50 mg por comprimido, teniendo en cuenta su capacidad para aumentar el pH del micromedio, lo que reduciría la disolución del fármaco.

Los estudios previos a la formulación revelaron que la liberación de fármaco en los comprimidos sin ácido cítrico fue prolongada, mientras que en aquellos con cantidades más elevadas de ácido cítrico (> 10 mg) la desintegración y la liberación de fármaco se produjeron rápidamente, especialmente con niveles de polímero bajos. En base a estas observaciones, el nivel más alto de ácido cítrico se mantuvo en 10 mg por comprimido.

El lapso de flotación de los comprimidos de distintos lotes fue de entre $11,67 \pm 1,53$ segundos y $22,44 \pm 2,14$ minutos. El modelo cuadrático (ec. 5) del tiempo de flotación total fue significativo, con un valor de F de 24,24 ($p < 0,0001$). El modelo indicó que las tres variables de formulación estudiadas tuvieron una influencia significativa en el tiempo de flotación total. Se observó que aumentar los niveles de HPMC tenía como resultado la formación de una red polimérica densa con una buena resistencia de gel en la hidratación. Se observó que el gel formado atrapaba el dióxido de carbono producido por el bicarbonato sódico en contacto con el medio de disolución circundante, reduciendo de esta forma la densidad del comprimido. Los comprimidos siguieron flotando cuando su densidad cayó por debajo de 1,0³⁰. Se ha publicado que el HPMC produce comprimidos con una buena resistencia de gel, lo que al atrapar dióxido de carbono aportó flotabilidad estable y persistente a los comprimidos³¹.

Los niveles de bicarbonato sódico y ácido cítrico tuvieron una influencia negativa en el tiempo de flotación total. La razón posible de ello es que los comprimidos con elevados niveles de bicarbonato o ácido cítrico en combinación con bajos niveles de HPMC (F_1 , F_3 , F_7 y F_{12}) demostraron ser porosos. Estos comprimidos se erosionan rápidamente con mayor efervescencia, registrando un tiempo de flotabilidad total menor. Esto puede atribuirse a la disminución de

floating lag time. The higher level of bicarbonate was fixed to 50 mg per tablet considering its ability to increase the microenvironment pH which would hamper drug dissolution.

The preformulation studies revealed that drug release from tablets without citric acid were prolonged whereas those with higher amounts of citric acid (> 10 mg) disintegrated quickly and resulted in rapid drug release especially at low polymer levels. Based on these observations the higher level of citric acid was kept at 10 mg per tablet.

The floating lag time of the tablets of different batches were found to range from 11.67 ± 1.53 seconds to 22.44 ± 2.14 minutes. The quadratic model (eq. 5) for total floating time was found to be significant with an F value of 24.24 ($p < 0.0001$). The model indicated that the three formulation variables studied had a significant influence on the total floating time. It was observed that as the levels of HPMC increased, it resulted in a dense polymeric network with good gel strength on hydration. The gel formed was found to trap the carbon dioxide produced by sodium bicarbonate on contact with the surrounding dissolution medium thus decreasing the tablet density. As the density of the tablets fall below 1.0, they remain buoyant³⁰. HPMC has been reported to produce tablets with good gel strength which on entrapping carbon dioxide imparted stable and persistent buoyancy to the tablets³¹.

The levels of sodium bicarbonate and citric acid had a negative influence on the total floating time. The possible reason for this is that the tablets with high levels of bicarbonate or citric acid combined with low levels of HPMC (F_1 , F_3 , F_7 and F_{12}) were found to be porous. These tablets eroded quickly with increased effervescence recording a shorter total floating time. This can be attributed to the decreased density of the hydrogel network which resulted in a more porous matrix with poor gel strength that failed to entrap any carbon dioxide. An increased amount of sodium bicarbonate in HPMC matrix tablets has been reported to expand the matrix volume due to carbon dioxide formed, leading to decreased matrix integrity and facilitating erosion³². Citric acid by virtue of its high aqueous solubility at pH 1.2 (0.65 g/ml) is reported to dissolve immediately in the infiltrated dissolution medium in the HPMC matrix. The dissolved acid is known to diffuse out rapidly rendering the matrix porous³³.

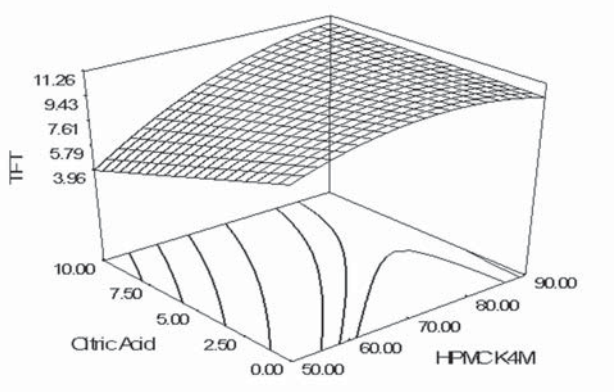
la densidad de la red de hidrogel, lo que tuvo como resultado una matriz más porosa con una baja resistencia de gel que no consiguió atrapar ningún dióxido de carbono. Se ha publicado que al aumentar la cantidad de bicarbonato sódico en comprimidos de matriz de HPMC, el volumen de la matriz aumenta debido a la formación de dióxido de carbono, lo que reduce la integridad de la matriz y facilita la erosión³². El ácido cítrico, en virtud de su elevada solubilidad acuosa con pH 1,2 (0,65 g/ml) disuelve inmediatamente el medio de disolución infiltrado en la matriz de HPMC. Se sabe que el ácido disuelto se difunde rápidamente, volviendo porosa la matriz³³.

Además de los efectos principales, los efectos de interacción bidireccional X_1X_3 y X_2X_3 tuvieron una influencia significativa en el tiempo de flotación total. El efecto de la interacción de X_1 y X_3 en el tiempo de flotación total con niveles fijos de X_2 se representa en el gráfico de superficie de respuesta (figura 4). Con niveles bajos de X_1 el tiempo de flotación total se redujo de 10 h a 4,17 h, a medida que los niveles de X_3 aumentaron de 0 a 10 mg. Sin embargo, a niveles mayores de X_1 , X_3 no presentó ninguna influencia significativa en el tiempo de flotación total. Los gráficos de contorno correspondientes fueron curvilíneos, lo que significa una relación no lineal entre los niveles de X_1 y X_3 en el tiempo de flotación total. El gráfico de contorno muestra que se puede conseguir un tiempo de flotación total de 10 h utilizando HPMC en cantidades entre 55 mg y 75 mg y ácido cítrico en cantidades de 0 a 10 mg.

In addition to the main effects the two way interaction effects X_1X_3 and X_2X_3 had a significant influence on the total floating time. The interaction effect of X_1 and X_3 on the total floating time at fixed levels of X_2 is portrayed in the response surface plot (figure 4). At low levels of X_1 the total floating time decreased from 10 h to 4.17 h as the levels of X_3 increased from 0 to 10 mg. However at higher levels of X_1 , X_3 failed to show any significant influence on the total floating time. The corresponding contour plots were curvilinear signifying a non linear relationship between the levels of X_1 and X_3 on the total floating time. The contour plot depict that a total floating time of 10 h can be achieved using HPMC in the range of 55 mg to 75 mg and citric acid over the range of 0 to 10 mg.

FIGURA 4. Gráfico de superficie de respuesta que muestra el efecto de los niveles de HPMC K4M (X_1) y ácido cítrico (X_3) en el tiempo de flotación total (Y_1).

FIGURE 4. Response surface plot showing the effect of the levels of HPMC K4M (X_1) and citric acid (X_3) on the total floating time (Y_1).

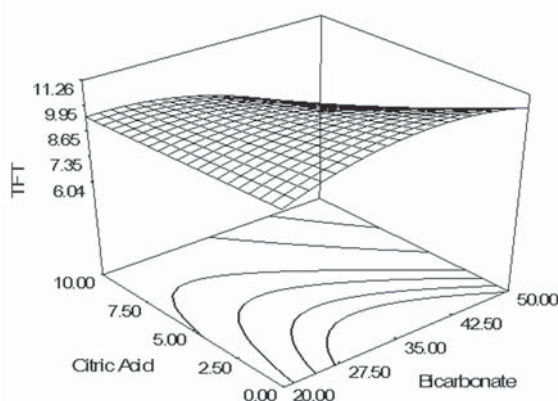


El efecto combinado de X_2 y X_3 en el tiempo de flotación total con niveles intermedios de X_1 se representa en el gráfico tridimensional (figura 5). A niveles elevados de X_2 , el tiempo de flotación total se redujo de 10,00 h a 5,83 h a medida que aumentaba el nivel de X_3 de 0,0 a 10,0 mg. Por el contrario, X_3 no tuvo ninguna influencia significativa en el tiempo de flotación total a niveles más bajos de X_2 . Los gráficos de contorno revelan que, con niveles medios de X_1 , el tiempo de flotación total adquiere un valor de 10,0 en presencia de bicarbonato en cantidades entre 25 y 50 mg y ácido cítrico entre 0,0 y 5,0 mg.

The combined effect of X_2 and X_3 on the total floating time at intermediate levels of X_1 is portrayed in the 3-D plot (figure 5). At high levels of X_2 , the total floating time decreased from 10.00 h to 5.83 h as levels of X_3 was increased from 0.0 to 10.0 mg. On the contrary, X_3 failed to have any significant influence on the total floating time at lower levels of X_2 . The contour plots reveal that at intermediate levels of X_1 , the total floating time assumes a value of 10.0 when bicarbonate is present in the range of 25 to 50 mg and the citric acid in the range of 0.0 to 5.0 mg.

Figura 5. Gráfico de superficie de respuesta que muestra el efecto de los niveles de bicarbonato sódico (X_2) y ácido cítrico (X_3) en el tiempo de flotación total (Y_1).

FIGURE 5. Response surface plot showing the effect of the levels of sodium bicarbonate (X_2) and citric acid (X_3) on the total floating time (Y_1).



El modelo polinómico de segundo orden generado para la liberación al cabo de 10 horas fue significativo, con un valor de F de 23,61 ($p < 0,0001$). Los niveles de HPMC tuvieron un efecto negativo, mientras que los niveles de ácido cítrico y bicarbonato tuvieron una influencia positiva en Rel_{10} . Se sabe que el HPMC forma una capa de gel en la periferia de la matriz en contacto con fluidos acuosos. La liberación de fármaco de estas matrices está controlada en los fármacos solubles en agua por difusión a través de la capa de gel²⁴. La viscosidad de la capa de gel se considera esencial para el control de la liberación de fármaco³⁴. Unos niveles más altos de HPMC tuvieron como resultado un aumento de la viscosidad de la capa de gel, así como la formación de una capa de gel con una vía de di-

The second order polynomial model generated for the release at the end of 10 hours was significant with an F value of 23.61 ($p < 0.0001$). The levels of HPMC had a negative effect whereas the levels of citric acid and bicarbonate showed a positive influence on Rel_{10} . HPMC is known to form a gel layer at the matrix periphery on contact with aqueous fluids. The drug release from these matrices is controlled for water soluble drugs by diffusion through the gel layer²⁴. The viscosity of the gel layer is reported to be critical to control the drug release³⁴. Higher HPMC levels resulted in an increase in the viscosity of the gel layer as well as formation of gel layer with a longer diffusional path. This is reported to decrease the effective diffusion exponent of the soluble drug and therefore a reduction in the

fusión más larga. Esto disminuye el coeficiente de difusión efectivo del fármaco soluble y, por tanto, reduce la liberación de fármaco³⁴. Unos niveles de HPMC más bajos tuvieron como resultado una capa de gel de menor viscosidad, lo que fue el principal factor que contribuyó al aumento de la liberación aumentando la capacidad de difusión del fármaco. Anteriormente ya se había registrado un descenso similar en la liberación de fármaco soluble al aumentar el contenido de HPMC de los comprimidos matriciales³⁴.

Se observó que el ácido cítrico ejerce una influencia positiva en la liberación al cabo de 10 horas, ya que los comprimidos con niveles de ácido cítrico elevados liberaron el fármaco con rapidez. El aumento en la liberación de fármaco puede deberse a la elevada solubilidad acuosa del ácido cítrico y a su capacidad para formar canales dentro de la matriz de polímero. La modulación del pH del micromedio también parece contribuir a mejorar la liberación de fármaco de los comprimidos matriciales. La modulación del pH del micromedio mediante ácidos orgánicos se considera una de las estrategias empleadas para mejorar la liberación de fármaco de la matriz hidrofílica³³.

Los comprimidos elaborados con niveles de bicarbonato sódico más elevados se erosionaron rápidamente con mayor efervescencia. Se observó que la mayor efervescencia aumentó el volumen de la matriz, redujo su integridad y facilitó la erosión, dando como resultado una mejor liberación de fármaco. El aumento en la liberación de las sustancias activas solubles de los comprimidos matriciales flotantes efervescentes al aumentar la cantidad de bicarbonato ha sido publicada anteriormente en la literatura³⁵.

Además del efecto principal, se observó que los efectos combinados X_1X_3 y X_2X_3 tuvieron un impacto significativo en Rel_{10} . El efecto de X_1 y X_3 y su interacción en Rel_{10} con un nivel medio de X_2 se representa en la figura 6. Con niveles más bajos de X_1 la liberación al cabo de 10 h aumentó de $69,91 \pm 1,19 \%$ a $99,73 \pm 2,03 \%$ a medida que aumentaron los niveles de X_3 de 0 mg a 10 mg. Sin embargo, con niveles más altos de X_1 , el Rel_{10} aumentó de $59,19 \pm 3,39 \%$ a $63,75 \pm 5,25 \%$ a medida que el nivel de X_3 aumentó de 0 mg a 10 mg. El gráfico de contorno correspondiente revela el hecho de que, con niveles medios de bicarbonato, se puede conseguir una liberación de fármaco superior al

drug release³⁴. Lower HPMC levels resulted in gel layer of reduced viscosities which was main contributing factor for the increased release by enhancing the drug diffusivity. Similar decrease in the release of soluble drug with the increase in the HPMC content of the matrix tablets has been registered in the past³⁴.

Citric acid was found to exert a positive influence on the release at the end of 10 hours as the tablets with high citric acid levels eroded quickly showing a rapid drug release. The increased drug release could be due to the high aqueous solubility of citric acid and its ability to form channels within the polymer matrix. Modulation of the microenvironmental pH also seems to be the other contributing factor to enhance the drug release from the matrix tablets. Modulation of microenvironmental pH using organic acids is claimed to be one of the strategies employed to enhance the drug release from hydrophilic matrix³³.

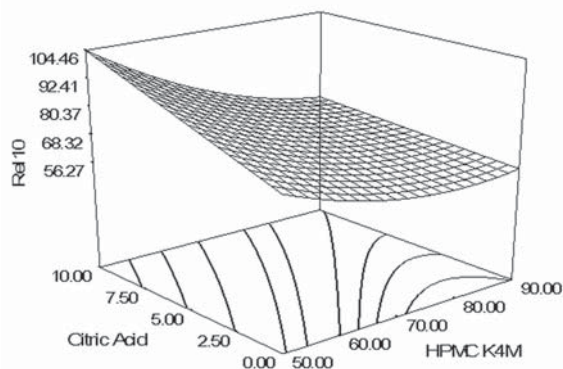
The tablets produced with higher sodium bicarbonate levels eroded quickly with increased effervescence. The increased effervescence was found expand the matrix volume, decrease matrix integrity and facilitates erosion resulting in enhanced drug release. Increase in the release of the soluble actives from effervescent floating matrix tablets with increase in the amounts of bicarbonate has been reported in the literature³⁵.

Other than the main effect the combined effects X_1X_3 and X_2X_3 were found to have a significant impact on Rel_{10} . The effect of X_1 and X_3 and their interaction on Rel_{10} at intermediate level of X_2 is portrayed in figure 6. At low levels of X_1 the release at the end of 10 h increased from $69.91 \pm 1.19 \%$ to $99.73 \pm 2.03 \%$ as the levels of X_3 was increased from 0 mg to 10 mg. However at higher levels of X_1 , the Rel_{10} increased from $59.19 \pm 3.39 \%$ to $63.75 \pm 5.25 \%$ as the levels of X_3 was increased from 0 mg to 10 mg. The corresponding contour plot reveal the fact that at intermediate levels of bicarbonate, a drug release of more than 80% can be accomplished using HPMC in the range of 50 to 65 mg and the citric acid range of 2.5 to 10 mg.

80% utilizando entre 50 y 65 mg de HPMC y entre 2,5 y 10 mg de ácido cítrico.

Figura 6. Gráfico de superficie de respuesta que muestra el efecto de los niveles de HPMC K4M (X_1) y ácido cítrico (X_3) en Rel_{10} (Y_2).

Figure 6. Response surface plot showing the effect of the levels of HPMC K4M (X_1) and citric acid (X_3) on Rel_{10} (Y_2).

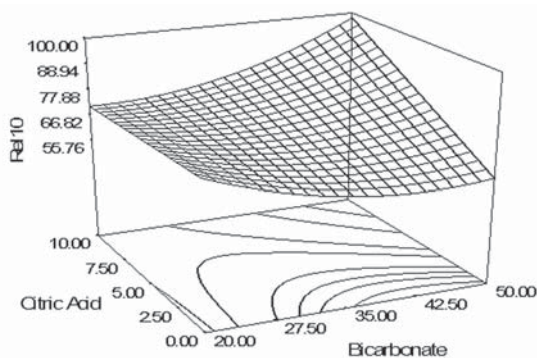


La influencia de la interacción bidireccional X_2X_3 con niveles medios de X_1 se demuestra en el gráfico de superficie tridimensional (figura 7). También se observó que con niveles más altos de X_2 , el valor de Rel_{10} aumentó de $57,35 \pm 3,89\%$ a $99,97 \pm 0,65\%$ al aumentar los niveles de X_3 de 0,0 a 10,0 mg. Los niveles de X_3 no tuvieron ninguna influencia significativa en Rel_{10} con niveles bajos de X_2 . A partir del gráfico de contorno es obvia una relación no lineal entre X_2 y X_3 con niveles medios de X_1 en la liberación de fármaco. Los gráficos de contorno revelan que, con niveles medios de X_1 , la liberación de fármaco adquiere un valor superior al 80% al utilizar bicarbonato en cantidades entre 40 y 50 mg y ácido cítrico entre 5,0 y 10,0 mg.

The influence of the two way interaction X_2X_3 at mid levels of X_1 is demonstrated as the 3D surface plot (figure 7). It was also observed that at high levels of X_2 , the Rel_{10} increased from $57.35 \pm 3.89\%$ to $99.97 \pm 0.65\%$ as levels of X_3 was increased from 0.0 to 10.0 mg. Levels of X_3 failed to have any significant influence on Rel_{10} at low levels of X_2 . A non linear relationship between X_2 and X_3 at mid levels of X_1 on the drug release was quite obvious from the contour plot. The contour plots reveal that at intermediate levels of X_1 , the drug release attains a value of greater than 80% when bicarbonate is used in the range of 40 to 50 mg and the citric acid in the range of 5.0 to 10.0 mg.

FIGURA 7. Gráfico de superficie de respuesta que muestra el efecto de los niveles de bicarbonato sódico (X_2) y ácido cítrico (X_3) en Rel_{10} (Y_2).

FIGURE 7. Response surface plot showing the effect of the levels of sodium bicarbonate (X_2) and citric acid (X_3) on Rel_{10} (Y_2).



El modelo polinómico de segundo orden generado para $Y_3(t_{50})$ fue significativo, con un valor de F de 19,48 ($p < 0,0001$). Los niveles de HPMC tuvieron una influencia positiva en t_{50} , ya que niveles de HPMC más altos tuvieron como resultado un aumento en la integridad de la matriz, lo que supuso un obstáculo significativo a la difusión del fármaco, resultando en un aumento de t_{50} . Niveles de HPMC más bajos tuvieron como resultado una red macromolecular más débil, lo que aumentó la liberación de fármaco y redujo el valor de t_{50} . Se observó que, por el contrario, el ácido cítrico y el bicarbonato sódico ejercieron una influencia negativa en t_{50} . Se observó que el ácido cítrico, además de modular el pH del micromedio, aumentaba la porosidad de la matriz del comprimido en la hidratación, aumentando la rapidez de la liberación de fármaco y reduciendo el valor de t_{50} .

Como se ha mencionado anteriormente, los comprimidos elaborados con niveles de bicarbonato sódico más elevados se erosionaron rápidamente con mayor efervescencia. Se observó que esto aumentaba el volumen de la matriz que facilita el transporte del agua y el fármaco.

Los efectos de interacción X_1X_3 y X_2X_3 también mostraron una influencia significativa en t_{50} . La figura 8 representa el efecto de X_1 y X_3 y su interacción en t_{50} con niveles medios de X_2 . Con niveles bajos de X_1 , el valor de t_{50} se redujo de 7,20 h a 0,60 h al aumentar los niveles de X_3 de 0 mg a 10 mg. De forma similar, con niveles más altos de X_1 , el valor de t_{50} disminuyó de 8,20 h a 7,60 h al aumentar los niveles de X_3 de 0 mg a 10 mg. Con niveles medios de bicarbonato, se puede conseguir un t_{50} de 5 utilizando entre 50 y 65 mg de HPMC y entre 2,5 y 10 mg de ácido cítrico.

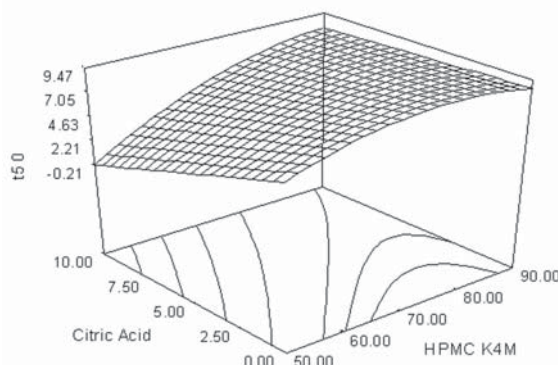
The second order polynomial model generated for the $Y_3(t_{50})$ was significant with an F value of 19.48 ($p < 0.0001$). The levels of HPMC had a positive influence on t_{50} as higher HPMC levels resulted in increased matrix integrity which offered a significant obstacle to drug diffusion resulting in increased t_{50} . Lower HPMC levels resulted in a loose macromolecular network which increased the drug release and reduced t_{50} . On the contrary, citric acid and sodium bicarbonate were found to exert a negative influence on t_{50} . In addition to modulating the microenvironmental pH, citric acid was found to render the tablet matrix more porous on hydration resulting in quicker drug release and reduced t_{50} .

As mentioned earlier tablets produced with higher sodium bicarbonate levels eroded quickly with increased effervescence. This was found to expand the matrix volume that facilitates the water and drug transport.

The interaction effects X_1X_3 and X_2X_3 also showed a significant influence on t_{50} . Figure 8 portrays the effect of X_1 and X_3 and their interaction on t_{50} at mid levels of X_2 . At low levels of X_1 the t_{50} decreased from 7.20 h to 0.60 h as the levels of X_3 was increased from 0 mg to 10 mg. Similarly at higher levels of X_1 , the t_{50} decreased from 8.20 h to 7.60 h as the levels of X_3 was increased from 0 mg to 10 mg. At intermediate levels of bicarbonate, a t_{50} of 5 h can be achieved using HPMC in the range of 50 to 65 mg and the citric acid range of 2.5 to 10 mg.

Figura 8. Gráfico de superficie de respuesta que muestra el efecto de los niveles de HPMC K4M (X_1) y ácido cítrico (X_3) en t_{50} (Y_3).

Figure 8. Response surface plot showing the effect of the levels of HPMC K4M (X_1) and citric acid (X_3) on t_{50} (Y_3).

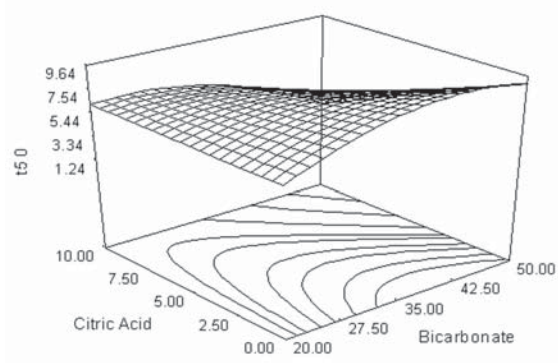


La influencia de la interacción bidireccional X_2X_3 con niveles fijos de X_1 se demuestra en el gráfico de superficie tridimensional (figura 9). A partir del gráfico de contorno es obvia una relación no lineal entre X_2 y X_3 con niveles medios de X_1 en la liberación de fármaco. Se observó que con niveles elevados de X_2 , el valor t_{50} se redujo de 8,60 h a 0,70 h al aumentar los niveles de X_3 de 0,0 a 10,0 mg. Con niveles más bajos de X_2 , los niveles de X_3 no tuvieron ninguna influencia significativa en t_{50} . Los gráficos de contorno revelan que, con niveles medios de X_1 , t_{50} adquiere un valor de 5,0 en presencia de bicarbonato en cantidades entre 35 y 50 mg y ácido cítrico entre 5,0 y 10,0 mg.

The influence of the two way interaction X_2X_3 at fixed levels of X_1 is demonstrated as the 3D surface plot (figure 9). A non linear relationship between X_2 and X_3 at mid levels of X_1 on the drug release was vivid from the contour plot. It was observed that at high levels of X_2 , the t_{50} decreased from 8.60 h to 0.70 h as levels of X_3 was increased from 0.0 to 10.0 mg. At low levels of X_2 , levels of X_3 failed to have any significant influence on t_{50} . The contour plots reveal that at mid levels of X_1 , the t_{50} assumes a value of 5.0 when bicarbonate is used in the range of 35 to 50 mg and the citric acid in the range of 5.0 to 10.0 mg.

FIGURA 9. Gráfico de superficie de respuesta que muestra el efecto de los niveles de bicarbonato sódico (X_2) y ácido cítrico (X_3)

FIGURE 9. Response surface plot showing the effect of the levels of sodium bicarbonate (X_2) and citric acid (X_3) on t_{50} (Y_3).



El mecanismo de liberación de fármaco observado fue la difusión, ya que la mayoría de los comprimidos se ajustaron bien a la ecuación de Higuchi. No obstante, el modelo mejor ajustado fue el modelo Korsmeyer-Peppas.

Distintos valores del exponente de difusión en el modelo Korsmeyer-Peppas representan distintos mecanismos de liberación⁹. Cuando el valor del exponente está por debajo de 0,45, predomina la difusión Fickian. Valores entre 0,45 y 0,89 indican un transporte anómalo que con frecuencia se denomina liberación de primer orden. Valores por encima de 0,89 indican transporte caso II y supercaso II, en el que la liberación de fármaco se caracteriza por una liberación de orden cero.

El modelo matemático desarrollado para Y_4 (exponente de difusión) fue significativo, con un valor de F de 14,03 ($p < 0,0002$). Se observó que los tres factores principales, junto con los factores de interacción X_1X_3 y X_2X_3 , tuvieron un efecto significativo en el exponente de difusión. Los niveles de HPMC tuvieron un efecto positivo en el exponente de difusión. Al aumentar la concentración de polímero, también aumentaron los valores del exponente de difusión. Al aumentar la cantidad de polímero y, por tanto, la proporción entre fármaco y matriz, disminuyen los canales rellenos de fluido a través de los que se puede difundir el fármaco³⁶. Los niveles de polímero también aumentan la vía de salida transpolímero-difusional fuera de la matriz. Los canales rellenos de fluido son característicos del mecanismo de difusión de Fickian³⁶. La presencia de ácido cítrico tuvo una influencia negativa en el exponente de difusión, ya que facilitó la formación de canales a través de la matriz de HPMC, lo que mejoró la penetración del agua y la difusión de fármaco. El bicarbonato sódico tuvo un efecto insignificante en el exponente de difusión.

Aparte del efecto principal, los efectos combinados de X_1X_3 y X_2X_3 tuvieron un profundo impacto en el coeficiente de difusión. El efecto de X_1 y X_3 y su interacción en el exponente de difusión con un nivel fijo de X_2 se representa en la figura 10. Con niveles bajos de X_1 , el exponente de difusión disminuyó de 1,24 a 0,07 al aumentar los niveles de X_3 de 0 mg a 10 mg. Sin embargo, con niveles mayores de X_1 , X_3 no tuvo ninguna influencia significativa en el exponente de difusión. El mapa de contorno corrobora la relación no lineal entre X_1 y X_3 en el exponente

The mechanism of drug release was found to be diffusion as most of the tablets yielded a good fitment with Higuchi equation. However the best-fit model was found to be the Korsmeyer-Peppas model.

Different values of diffusion exponent in the Korsmeyer-Peppas model represent different release mechanisms⁹. When the value of the exponent is below 0.45, the fickian diffusion predominates. The values between 0.45 and 0.89 indicate anomalous transport often termed as first order release. The values above 0.89 indicate case II and super case II transport where the drug release is characterized by zero order release.

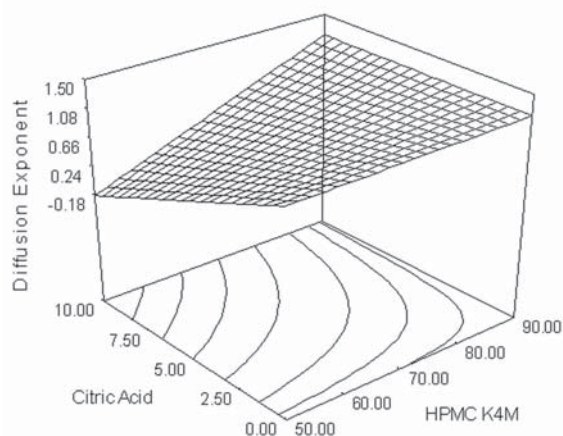
The mathematical model developed for the Y_4 (diffusion exponent) was found to be significant with an F value 14.03 ($p < 0.0002$). The three main factors along with the interaction factors X_1X_3 and X_2X_3 were found to have a significant effect on the diffusion exponent. The levels of HPMC had a positive effect on the diffusion exponent. As the polymer concentration increased, the diffusion exponent values also increased. Increasing the amount of polymer and thereby the matrix to drug ratio, result in decreasing the fluid-filled channels through which the drug may diffuse³⁶. The polymer levels also increase the transpolymer-difusional path-way out of the matrix. Fluid filled channels are characteristic of fickian diffusion mechanism³⁶. The presence of citric acid had a negative influence on the diffusion exponent as it facilitated formation of channels through the HPMC matrix, which enhanced the water penetration and drug diffusion. Sodium bicarbonate had an insignificant effect on the diffusion exponent.

Apart from the main effect the combined effects X_1X_3 and X_2X_3 showed a profound impact on diffusion exponent. The effect of X_1 and X_3 and their interaction on the diffusion exponent at fixed level of X_2 is portrayed in figure 10. At low levels of X_1 the diffusion exponent decreased from 1.24 to 0.07 as the levels of X_3 was increased from 0 mg to 10 mg. However at higher levels of X_1 , X_3 failed to have any significant influence on the diffusion exponent. The contour map corroborates the non linear relationship between X_1 and X_3 on the diffusion exponent. At intermediate levels of bicarbonate, a diffusion exponent of 1.0 can be accomplished using HPMC in the range of 50 to 80 mg and the citric acid range of 1 to 10 mg.

de difusión. Con niveles medios de bicarbonato, se puede conseguir un exponente de difusión de 1,0 utilizando entre 50 y 80 mg de HPMC y entre 1 y 10 mg de ácido cítrico.

FIGURA 10. Gráfico de superficie de respuesta que muestra el efecto de los niveles de HPMC K4M (X_1) y ácido cítrico (X_3) en el exponente de difusión (Y_4).

FIGURE 10. Response surface plot showing the effect of the levels of HPMC K4M (X_1) and citric acid (X_3) on diffusion exponent (Y_4).

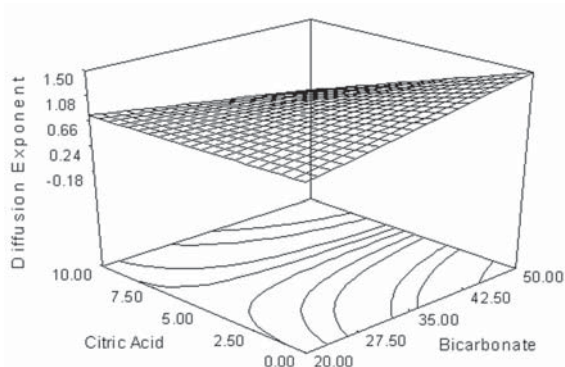


El efecto combinado X_2X_3 con niveles fijos de X_1 se muestra en el gráfico de superficie tridimensional (figura 11). Con niveles altos de X_2 , el exponente de difusión se redujo de 1,56 a 0,15 al aumentar los niveles de X_3 de 0,0 a 10,0 mg. Por otra parte, con niveles bajos de X_2 el exponente de difusión se redujo de 1,0 a 0,75 al aumentar los niveles de X_3 de 0,0 a 10,0 mg. Los gráficos de contorno revelan que con niveles medios de X_1 , el exponente de difusión adquiere un valor de 1,0 al utilizar entre 27,5 y 50 mg de bicarbonato y entre 0,0 y 3,0 mg de ácido cítrico.

The combined effect X_2X_3 at fixed levels of X_1 is shown as the 3D surface plot (figure 11). At high levels of X_2 , the diffusion exponent decreased from 1.56 to 0.15 as levels of X_3 was increased from 0.0 to 10.0 mg. On the other hand at low levels of X_2 the diffusion exponent decreased from 1.0 to 0.75 as levels of X_3 increased from 0.0 to 10.0 mg. The contour plots reveal that at intermediate levels of X_1 , the diffusion exponent assumes a value of 1.0 when bicarbonate is used in the range of 27.5 to 50 mg and the citric acid in the range of 0.0 to 3.0 mg.

FIGURA 11. Gráfico de superficie de respuesta que muestra el efecto de los niveles de bicarbonato sódico (X_2) y ácido cítrico (X_3) en el exponente de difusión (Y_4).

FIGURE 11. Response surface plot showing the effect of the levels of sodium bicarbonate (X_2) and citric acid (X_3) on diffusion exponent (Y_4).



Para localizar los valores óptimos de las variables de formulación para obtener la respuesta deseada se utilizó una técnica de optimización numérica mediante un enfoque de deseabilidad. Para encontrar los valores óptimos de las variables independientes en la nueva formulación, se establecieron restricciones como maximizar la flotación total, con un objetivo de t_{50} de 5 h y un exponente de difusión de 1,0. La composición de la formulación de comprimidos optimizada desarrollada se representa en la tabla 5. Se evaluaron la liberación de fármaco y las propiedades de flotación de la formulación optimizada. La tabla 6 indica los valores de las respuestas observadas y las predichas por los modelos matemáticos, junto con los errores de predicción porcentuales. Los valores experimentales observados coincidieron bien con los predichos por los modelos matemáticos. El error de predicción de los parámetros de respuesta se encontró entre 0,57 y 1,41 con un valor de error absoluto de $1,03 \pm 0,35$. Los valores de error bajos establecen la elevada capacidad de pronóstico de la metodología de superficie de respuesta. La reducción del modelo mediante MLRA, eliminando los términos insignificantes con un valor de $p > 0,05$ ha tenido como resultado un mejor pronóstico del rendimiento de una formulación optimizada³⁷.

CONCLUSIÓN

Para producir comprimidos de cinnarizina flotantes de liberación controlada mediante compresión directa se utilizó un diseño de Box-Behnken 3 de nivel 3 factor 3. Las tres variables de formulación, es decir, los niveles de HPMC, bicarbonato sódico y ácido cítrico tuvieron un efecto significativo en el tiempo de flotación total, mientras que los niveles de HPMC y ácido cítrico influyeron significativamente en la liberación de fármaco. Se generaron modelos matemáticos para cada uno de los parámetros de respuesta mediante análisis de regresión lineal. Para desarrollar una formulación optimizada se utilizó la optimización numérica con enfoque de deseabilidad, estableciendo restricciones en las variables dependientes e independientes. Los resultados experimentales obtenidos para la formulación optimizada concuerdan con los predichos, lo que confirma la validez de los modelos matemáticos generados.

A numerical optimization technique using the desirability approach was employed to locate the optimal settings of the formulation variables to get the desired response. Constraints like maximizing the total floating, targeting the t_{50} to 5 h and diffusion exponent to 1.0 were set to locate the optimum settings of the independent variables in the new formulation. The composition of the optimized tablet formulation developed is represented in table 5. The optimized formulation was evaluated for the floating properties and drug release. Table 6 enlists the value of the observed responses and those predicted by mathematical models along with the percentage prediction errors. The observed experimental values were found to match well with those predicted by the mathematical models. The prediction error for the response parameters ranged between 0.57 and 1.41 with the value of absolute error of 1.03 ± 0.35 . The low values of error establish the high prognostic ability of response surface methodology. Model reduction using MLRA by eliminating the insignificant terms with $p > 0.05$ has been reported to result in better prognosis of the performance of an optimized formulation³⁷.

CONCLUSION

A 3 factor 3 level box-behnken design was used to design controlled release floating tablets of cinnarizine by direct compression method. The three formulation variables namely levels of HPMC, sodium bicarbonate and citric acid had a significant effect on the total floating time whereas the levels of HPMC and citric acid significantly influenced the drug release. Mathematical models were generated for each response parameters by multiple linear regression analysis. Numerical optimization by desirability approach was employed to develop an optimized formulation by setting constraints on the dependent and independent variables. The experimental results obtained for the optimized formulation was in agreement with the predicted values confirming the validity of the mathematical models generated.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are thankful to Torrent Pharmaceuticals. Ltd., Ahmedabad for providing the

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a Torrent Pharmaceuticals. Ltd., Ahmedabad, por haber proporcionado gratuitamente la muestra de cinarizina. También desean agradecer a Sri Prabhakar Kore, Rector de la Academia de Investigación y Educación Superior KLE, de la Universidad de Deemed, Belgaum, el haber proporcionado las instalaciones para llevar a cabo el trabajo de investigación.

gift sample of cinnarizine. They are grateful to Sri Prabhakar Kore, Chancellor, KLE Academy of Higher Education and Research, Deemed University, Belgaum for providing facilities to carry out the research work.

BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Moes AJ. Gastroretentive dosage forms. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1993; 10: 143-195.
2. Baumgartner S, Tivadar A, Vreecer F, Kristl J. Development of floating tablets as a new approach to the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Acta Pharm* 2001; 51: 21-33.
3. Klausner EA, Lavy E, Eyal S, Friedman M, Hoffmann A. Novel levodopa gastroretentive dosage form: in-vivo evaluation in dogs. *J Control Release* 2003; 88: 117-126.
4. Matharu RS, Saghavi NM. Novel drug delivery system for captopril. *Drug Dev Ind Pharm* 1992; 18: 1567-1574.
5. Sawicki W. Pharmacokinetics of verapamil and norverapamil from controlled release floating pellets in humans. *Int J Pharm* 2002; 53: 29-35.
6. Deshpande AA, Rhodes CT, Shah NH, Malick AW. Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence: an overview. *Drug Dev Ind Pharm* 1996; 22: 631-539.
7. Hwang SJ, Park H, Park K. Gastric retentive drug-delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 1998; 15: 243-283.
8. Deshpande AA, Shah NH, Rhodes CT, Malick AW. Development of a novel controlled-release system for gastric retention. *Pharm Res* 1997; 14: 815-819.
9. Li, S.; Lin, S.; Chein, Y.W.; Daggy, B.P.; Mirchandani, H.L. Statistical Optimisation of gastric floating system for oral controlled delivery of calcium. *AAPS. Pharm. Sci. Tech.* 2001, 2 (1), article 1, <http://www.pharmscitech.com>.
10. Li S, Lin S, Daggy BP, Mirchandani HL, Chein YW. Effect of HPMC and carbopol on the release and the floating properties of gastric floating drug delivery system using factorial design. *Int J Pharm* 2003; 253: 13-22.
11. Kedzierewicz F, Thouvenot P, Lemut J, Etienne A, Hoffman M, Maincent P. Evaluation of peroral silicone dosage forms in humans by gamma-scintigraphy. *J Control Release* 1999; 58: 195-205.
12. Davis SS, Stockwell AF, Taylor MJ, Hardy JG, Whalley DR, Wilson CG, Bechgaard H, Christensen FN. The effect of density on the gastric emptying of single and multiple-unit dosage forms. *Pharm Res* 1986; 3: 208-213.
13. Groning R and Heun G Dosage forms with controlled gastrointestinal passage-studies on the absorption of nitrofurantoin. *Int J Pharm* 1989; 56: 111-116.
14. Streubel A, Siepmann J, Brodmeier R. Floating matrix tablets based on low density foam powder: effects of formulation and processing parameters on drug release. *Eur J Pharm Sci* 2003; 18: 37-45.
15. Singh BN and Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J Control Release* 2000; 63: 235-259.
16. Sweetman SC. Antihistamines, In: *Martindale, The Complete Drug Reference*, 34th Edn, Pharmaceutical Press, London, 2005; 419-443.
17. Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, Ejima A, Sekine N, Kitamura M, Inoue Y. Gastric acidity dependent bioavailability of cinnarizine from two commercial capsules in human volunteers. *Int J Pharm* 1986; 29: 113-120.
18. Machida y, Inouye K, Tokumura T, Iwata M, Nagai T. Preparation and evaluation of intragastric buoyant preparations. *Drug Design and Delivery.* 1989; 4:155-161.
19. Goskonda SR, Hileman GA, Upadrashta SM. Controlled release pellets by extrusion spherionization. *Int J Pharm* 1994; 111: 89-97.
20. Lewis GA, Mathieu D, Phan Tan Lui R. Response Surface Methodogy In *Pharmaceutical Experimental Design*. New York, NY; Marcel Dekker, 1999; 185-246.
21. Indian Pharmacopoeia, 4th edition, The Controller of Publication, Ministry of Health and Family Welfare, 1996; 736.
22. Gungel WC, Kanig KL, Tablets. In *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2nd Ed.; Lachmann L, Liberman HA, Kanig, JL. Eds; Leas and Febiger: Phelidelphia, 1976; 321-358.
23. The USP 27-NF 22, United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD., 2004; P 2621.
24. Baumgartner S, Kristl J, Vreecer F, Vodopivec P, Zorko B. Optimization of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. *Int J Pharm* 2000; 195:125-135.

25. Korsemeier R, Grunny R, Peppas N. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int J Pharm* 1983; 15: 25-35.
26. Higuchi T. Mechanisms of sustained action medications Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci* 1963;52:1145- 1149.
27. Wagner JG. Interpretation of percent dissolved-time plots derived from *in vitro* testing of tablets and capsules. *J Pharm Sci* 1969; 58: 1253-1257.
28. Narendra C, Srinath MS, Prakash Rao B. Development of three layered buccal compact containing metoprolol tartarate by statistical optimization technique. *Int J Pharm.* 2005; 304: 102-114.
29. Baumgartner S, Tivader A, Vreecer F, Kristl J. Development of floating tablets as a new approach to the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Acta Pharm* 2001; 51, 21-33.
30. Timmermans, J. Moes, A.J. How do floating dosage forms float? *Int J Pharm* 1990; 62: 207-216.
31. Dave BS, Amin AF, Patel MM. Gastroretentive drug delivery system of raitidine hydrochloride : Formulation and *in vitro* evaluation.2004;5(2) article 34, <http://www.pharmscitech.com>.
32. Cedillo-Ramirez E, Villafuerte-Rhobles L. Effect of added pharmatose DCL11 on the sustained-release of metronidazole from methocel K4M and carbopol 971p NF floating matrices. *Drug Dev Ind Pharm* 2006; 32, 955-965.
33. Siepe S, Lueckel B, Kramer A, Ries A, Gurny R. Strategies for the design of hydrophilic matrix tablets with controlled microenvironmental pH. *Int J Pharm* 2006; 316: 14-20.
34. Takka S, Bharaj S, Sark A. Influence of methacrylic acid and hyroxypropylmethyl cellulose on the tablet properties and *in vitro* release of dextromethorphan hydrobromide. *Pharmazie* 2003; 58:886-890.
35. Xiaoqiang X, Minjie S, Feng Z, Yiqiao H. Floating matrix dosage form for phenoporalamine hydrochloride based on gas forming agent: *In vitro* and *in vivo* evaluation in human volunteers. *Int J Pharm* 2006; 310:139-145.
36. El-Malah Y, Nazzal S. Hydrophilic matrices: Application of placket-burman screening design to model the effect of polyox-carbopol blends on drug release. *Int J Pharm* 2006; 309:163-170.
37. Singh B, Agarwal R. Design development and optimization of controlled release microcapsules of diltiazem hydrochloride. *Ind J Pharm Sci* 2002; 64 (2): 378-385.