



Design, Evaluation and Optimization by Central Composite Design of Effervescent Floating Tablets of Norfloxacin Using Natural Polymers

Anam ASGHAR^{1*}, Ayesha SETHI¹, Hafiz M. WAQAS², Bushra ISHFAQ¹,
Hala NOOR¹, Muhammad HANIF³ & Allah BUKHSH⁴

¹ College of Pharmacy, Government College University Faisalabad, Faisalabad, 38000, Pakistan

² School of Pharmacy, The University of Faisalabad, Faisalabad, Pakistan

³ Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Bahauddin Zakariya University, Multan, Pakistan

⁴ Institute of Pharmaceutical Sciences, UVAS, Lahore, Pakistan

SUMMARY. This study consists of two parts: first, formulation and evaluation of effervescent floating tablets of norfloxacin using natural polymers by the application of Central Composite design (CCRD); second, analyzing the effect of independent variables (HPMC K15, Psyllium husk and MCC) on dependent variables i.e. flow properties (Hausner's ratio, Carr's index, angle of repose) in term of responses by using CCRD. The ranges of variables used in the design were HPMC K15 (10-20%), Psyllium husk (1-4%) and MCC (14-20%). Fifteen formulations were designed by using central composite design, of which 6 formulations with good flow properties were subjected to compression by wet granulation method. Tablets were analyzed for parameters like hardness, friability, weight variation, swelling index, floating lag time, floating duration, bio adhesive studies and drug dissolution studies. Firstly, dissolution studies were conducted by varying polymers HPMC K15 and Psyllium husk concentration. Drug release was very less during 8 h i.e. < 40%. Surfactant SDL 1% was then used in order to investigate its effect on drug release and it was found that drug release improved in a manner that it was not abrupt. 1.2 pH 0.1 N HCl and pH 4 buffer media were used for analyzing the maximum drug release in 8 h. As 0.1 N HCl gives much better drug release, up to 32% than 28% during 8 h. So, for selected 6 formulations 0.1 N HCl medium was used for drug release. Among 6 formulations best considered formulation F3 give 96% drug release during 8h and the floating lag time was 19 s. Drug release of selected formulations was further investigated by model dependent (first order, zero order, Higuchi and Krosmeier equation) and model independent approach ($f1$ and $f2$) factor. All formulations follow 1st order of release kinetics and mechanism of drug release was found anomalous i.e. diffusion and swelling as value of "n" falls between 0.5-0.89. FTIR studies indicate compatibility of norfloxacin with polymers HPMC K15 and Psyllium husk. RSM was applied for graphical presentation of effect of independent variables on dependent variables. ANOVA values found between moderately significant to significant for Hausner's ratio (0.0473), for Carr's index (0.0246) and for angle of repose (0.0292).

RESUMEN. Este estudio consta de dos partes: en primer lugar la formulación y evaluación de comprimidos efervescentes flotantes de norfloxacin usando polímeros naturales mediante la aplicación de diseño central compuesto (CCRD), y en segundo lugar el análisis del efecto de las variables independientes (HPMC K15, cáscara de Psyllium y MCC) en las variables dependientes, es decir, propiedades de flujo (relación de Hausner, el índice de Carr, el ángulo de reposo) en términos de respuestas utilizando CCRD. Los rangos de las variables usadas en el diseño fueron HPMC K15 (10-20%), cáscara de Psyllium (1-4%) y MCC (14-20%). Quince formulaciones fueron diseñadas utilizando el diseño compuesto central, de las cuales 6 formulaciones con buenas propiedades de flujo fueron sometidas a compresión por el método de granulación húmeda. Se analizaron parámetros de las tabletas como dureza, friabilidad, variación de peso, índice de hinchazón, tiempo de retraso flotante, duración, estudios de adhesivos biológicos y de disolución flotante de drogas. En primer lugar, los estudios de disolución se llevaron a cabo mediante la variación de polímeros K15 HPMC y de la concentración de la cáscara de Psyllium. La liberación del fármaco era muy menor durante 8 h (< 40%). Entonces se utilizó el tensioactivo SDL 1% para investigar su efecto sobre la liberación del fármaco y se encontró que la liberación del fármaco mejoró de una manera no abrupta. HCl 0,1 N de pH 1,2 y medios tampón de pH 4 se utilizaron para el análisis de liberación de la droga en 8 h. Dado que el HCl 0,1 N da mucho mejor liberación del fármaco (del 28% hasta 32% durante 8 h), para las 6 formulaciones seleccionadas se utilizó 0,1 N HCl como medio de liberación del fármaco. Entre las 6 formulaciones mejor consideradas, la F3 produjo 96% de liberación del fármaco al cabo de 8 h y el tiempo de retraso flotante fue de 19 s. La liberación del fármaco de las formulaciones seleccionadas se procedió a investigar por modelo dependiente (ecuaciones de primer orden, orden cero, Higuchi y Korsmeier) y modelo factorial de enfoque independiente ($f1$ y $f2$). Todas las formulaciones siguen la cinética de liberación de primer orden y el mecanismo de liberación del fármaco resultó ser anómalo, es decir que la difusión e hinchazón como valor de "n" se sitúa entre 0,5 y 0,89. Los estudios de FTIR indican compatibilidad de norfloxacin con polímeros HPMC K15 y cáscara de Psyllium. El RSM se aplicó para la presentación gráfica del efecto de las variables independientes sobre las variables dependientes. Los valores de ANOVA fueron entre moderadamente significativos y significativos para la relación de Hausner (0.0473), el índice de Carr (0.0246) y el ángulo de reposo (0.0292).

KEY WORDS: central composite design, gastroretentive effervescent floating tablets, HPMC K 15, MCC, norfloxacin, Psyllium husk.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: Dr.anumasghar@yahoo.com