



Controlled Release Gastroprotective Combined Formulation of Two Drugs Using Hypromellose: Preparation and *In Vitro* Evaluation

Muhammad AKHTAR *^{1,2}, Mahmood AHMAD¹, Gavin P. ANDREWS² & David S. JONES²

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy and Alternative Medicine,
The Islamia University of Bahawalpur, 63100, Pakistan

² School of Pharmacy, Queen's University of Belfast, BT9 7BL, UK

SUMMARY. The aim of study was to develop a stable controlled release drug delivery system of ibuprofen and misoprostol in fixed dose combination. The influence of hydroalcoholic medium on *in vitro* drug release properties was also investigated. Non-aqueous emulsion solvent evaporation method was used to prepare microparticles. The micromeritic properties of microparticles were assessed by particle size, bulk density, tapped density, Carr's index, Hausner's ratio and angle of repose measurements. Microparticles of both drugs were directly compressed to develop tableted microparticles (TMs). SEM was used to describe surface morphology of microparticles. FTIR was used to determine drug and polymer compatibility while XRD and DSC were used to assess drug's physical state in dosage form. TMs were subjected *in vitro* dissolution test using three different dissolution media separately, including 0.1 N HCl at pH 1.2, phosphate buffer solution (PBS) at pH 6.8 and 40% hydroalcoholic buffer solution (40% EtOH) at pH 6.8. Various kinetic models were applied to dissolution data in order to describe drug release pattern from dosage form. TMs were also subjected for their accelerated stability for a period of three months. Microparticles possess good flow properties. Increasing polymer to drug ratio resulted in an increase in mean particle size and entrapment efficiency. DSC and XRD data revealed that crystalline behavior of ibuprofen was reduced following incorporation into the microparticles. FTIR spectra presented little change in height of peaks in formulations as compared to pure drug crystals. Drug release rate was higher in 40% EtOH at pH 6.8 than PBS at pH 6.8 and 0.1N HCl at pH 1.2. Drug release was predominantly controlled by a diffusion mechanism. TMs remained stable at harsh accelerated storage conditions. Two drugs in combined dosage form as TMs were successfully prepared using hypromellose by applying technique of microencapsulation by non-aqueous emulsion solvent evaporation.

RESUMEN. El objetivo de estudio fue desarrollar un sistema de administración de fármacos de liberación controlada estable de ibuprofeno y misoprostol en combinación de dosis fija y también fue investigada la influencia del medio hidroalcohólico en las propiedades de liberación de las drogas *in vitro*. Para preparar las micropartículas se utilizó el método de evaporación del disolvente de una emulsión no acuosa. Las propiedades micromeríticas de las micropartículas fueron evaluadas por tamaño de partícula, densidad aparente, densidad compactada, el índice de Carr, la relación de Hausner y mediciones del ángulo de reposo. Las micropartículas de ambos fármacos se comprimieron directamente para el desarrollo de las tabletas (TMs). SEM se usó para describir la morfología de la superficie de las micropartículas, FTIR se utilizó para determinar la compatibilidad de fármaco y polímero, mientras que XRD y DSC se utilizaron para evaluar el estado físico de la droga en la forma de dosificación. Las TMs se sometieron al ensayo de disolución *in vitro* usando tres medios de disolución diferentes por separado, incluyendo HCl 0,1 N a pH 1,2, solución tampón de fosfato (PBS) a pH 6,8 y solución tampón hidroalcohólico al 40% (40% de EtOH) a pH 6,8. Se aplicaron varios modelos cinéticos a los datos de disolución, con el fin de describir el patrón de liberación del fármaco desde la forma de dosificación. Las TMs también fueron sometidas a ensayos de estabilidad acelerada por un período de tres meses. Las micropartículas poseen buenas propiedades de flujo. El aumento de la relación de polímero con respecto al fármaco resultó en un aumento en el tamaño medio de partícula y de la eficiencia de atrapamiento. Los datos de DSC y DRX revelaron que el comportamiento cristalino de ibuprofeno se redujo después de la incorporación en las micropartículas. Los espectros FTIR presentan pocos cambios en la altura de los picos en las formulaciones en comparación con los cristales de fármaco puro. La tasa de liberación del fármaco fue mayor en EtOH 40% a pH 6,8 que en PBS a pH 6,8 y en HCl 0,1 N a pH 1,2. La liberación del fármaco fue controlada predominantemente por un mecanismo de difusión. Las TMs se mantuvieron estables en condiciones duras de almacenamiento acelerado. Los dos medicamentos en forma de dosificación combinada como TMs se prepararon con éxito utilizando hipromelosa mediante la aplicación de la técnica de la microencapsulación por evaporación del disolvente de una emulsión no acuosa.

KEY WORDS: hypromellose, ibuprofen, misoprostol, tableted microparticles, 40%EtOH.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: Muhammad.akhtar@iub.edu.pk