



Sustained Release Ivabradine Lipospheres from Carnauba Wax/Stearic Acid Blend: Formulation, Evaluation, and Optimization by Central Composite Design

Muhammad HANIF¹, Hafeez U. KHAN^{*1,2}, Samina AFZAL¹, Muhammad T. KHAN³,
Khurram AFZAL⁴ & Nabila IQBAL²

¹ Faculty of Pharmacy, Bahauddin Zakariya University, Multan, Pakistan

² Faculty of Pharmacy, University of Sargodha, Sargodha, Pakistan

³ Riphah Institute of Pharmaceutical Sciences, Riphah International University, Islamabad, Pakistan

⁴ Department of Food sciences, Bahauddin Zakariya University, Multan, Pakistan

SUMMARY. For preparing ivabradine loaded lipospheres by melt-emulsification technique from carnauba wax and stearic acid, central composite rotatable design was used to study the impact of independent variables on yield (Y_1), entrapment efficiency (Y_2) and drug release (Y_3). Lipospheres having a size range 80-200 μm with good flow behavior and spherical smooth surface were produced. Fourier transform infrared spectroscopy, differential scanning calorimetry and X-ray diffractometry concluded the lack of any possible interaction between formulation components and zeta-potential study confirmed better stability because of presence of higher negative charge (-20 to -35 mV). The obtained outcomes for Y_1 (38-85%), Y_2 (42-74%) and Y_3 (48-88%) were analysed by polynomial equations and suggested 2FI (Y_1) and quadratic models (Y_2, Y_3) were found to be validated. Ivabradine release from lipospheres at pH 6.8 was significantly ($p < 0.05$) affected by polymer concentration. The release mechanism followed the zero order and Korsmeyer-Peppas ($n > 0.85$) models, suggesting slow erosion along with diffusion. The optimized lipospheres can improve patient compliance by raising ivabradine bioavailability.

RESUMEN. Para la preparación de lipoesferas cargadas con ivabradina por la técnica de fusión con emulsión de cera de carnauba y ácido esteárico, se utilizó el diseño central compuesto para estudiar el impacto de las variables independientes sobre el rendimiento (Y_1), la eficacia de captura (Y_2) y la liberación del fármaco (Y_3). Se produjeron lipoesferas que tienen un rango de tamaño de 80-200 μm , con buen comportamiento de flujo y de superficie esférica lisa. La espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier, la calorimetría diferencial de barrido y la difracción de rayos X confirmaron la falta de cualquier posible interacción entre los componentes de la formulación y el estudio con el potencial zeta confirmó la mejor estabilidad debido a la presencia de carga negativa más alta (-20 a -35 mV). Los resultados obtenidos para Y_1 (38-85%), Y_2 (42-74%) e Y_3 (48-88%) se analizaron mediante ecuaciones polinómicas y sugirieron que 2FI (Y_1) y los modelos cuadráticos (Y_2, Y_3) eran validados. La liberación de ivabradina de las lipoesferas a pH 6.8 fue significativamente ($p < 0,05$) afectada por la concentración de polímero. El mecanismo de liberación siguió los modelos de orden cero y Korsmeyer-Peppas ($n > 0,85$), lo que sugiere erosión lenta junto con la difusión. Las lipoesferas optimizadas pueden mejorar el cumplimiento del paciente al aumentar la biodisponibilidad de ivabradina.

KEY WORDS: carnauba wax, central composite rotatable design, ivabradine, lipospheres, melt emulsification technique, stearic acid.

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