

Preparación de comprimidos de desintegración rápida de clorhidrato de ondansetrón mediante el método de compresión directa

Preparation of rapidly disintegrating tablets of ondansetron hydrochloride by direct compression method

SUTARIYA VB*, MASHRU RC, SANKALIA MG Y SANKALIA JM

Pharmacy Department. Center of relevance and excellence in NDDS. G.H. Patel building
The M.S. University of Baroda. Kalabhavan, Vadodara – 390002. Gujarat, India
Teléfono: (O) +91-265-2434187 / 2794051, Fax: (O) +91-265-2418928
Correo electrónico: vsutariya@yahoo.co.in

* Autor de contacto.

RESUMEN

Para elaborar comprimidos de desintegración rápida con un contenido de 8 mg de clorhidrato de ondansetrón, con suficiente integridad mecánica y buen sabor, se preparó una formulación de celulosa microcristalina (CM), lactosa anhidra, manitol y croscarmelosa. Los comprimidos se elaboraron mediante el método de compresión directa. Se determinaron propiedades tales como la resistencia a la fractura, el tiempo de desintegración, el tiempo de humedificación y la friabilidad. Para la preparación de los primeros lotes se utilizó el diseño experimental de compuesto de segundo orden esférico de dos factores, y para su optimización se empleó la función de deseabilidad. Para la preparación de los comprimidos de desintegración rápida se utilizó un diseño en retículos simple con restricciones en la proporción de los excipientes. En un diseño posterior, se seleccionaron como variables independientes la resistencia a la fractura y la concentración de celulosa microcristalina, de lactosa anhidra y de manitol. Para relacionar las variables independientes con la resistencia a la fractura y el tiempo de desintegración, se utilizaron ecuaciones matemáticas y representaciones gráficas. Además, para optimizar la formulación, se calculó el índice sintético que considera una desviación positiva o negativa a partir de un valor ideal. Se superpusieron las representaciones gráficas de la resistencia a la fractura y el tiempo de desintegración para encontrar la región optimizada en la que se pueden producir comprimidos con resistencia al aplastamiento y tiempos de desintegración aceptables. Para demostrar la similitud de la disolución en agua destilada y saliva simulada (pH 6,8) se utilizó el concepto de los factores de similitud f_2 y S_d . Se podrían preparar comprimidos de desintegración rápida con una estructura duradera y un sabor agradable si se selecciona el nivel adecuado de CM, lactosa anhidra, manitol, croscarmelosa y fuerza de compresión.

PALABRAS CLAVE: Índice sintético. Función de deseabilidad. Comprimidos de desintegración rápida. Diseño en retículos simple.

ABSTRACT

To make rapidly disintegrating tablets containing 8 mg ondansetron hydrochloride with sufficient mechanical integrity as well as a pleasant taste, microcrystalline cellulose (MCC), lactose anhydrous, mannitol and croscarmellose were formulated. Tablets were prepared by a direct compression method. Tablets properties such as tensile strength, disintegration time, wetting time and friability were determined. The two-factor spherical second order composite experimental design was used for the preparation of preliminary batches and the desirability function was employed for the optimization of preliminary batches. For preparation of the rapidly disintegrating tablets, simplex lattice design with constraints on the proportion of excipients was utilized. In later design, tensile strength and disintegration time were selected as dependent variables and concentration of microcrystalline cellulose, concentration of lactose anhydrous and concentration of mannitol were selected as controlling factors. Mathematical equations and contour plots were used to relate independent variables with tensile strength and disintegration time. Furthermore, the composite index which

considers a positive or negative deviation from an ideal value was calculated for the optimization of the formulation. Contour plots of tensile strength and disintegration time were superimposed to find out the optimized region at which tablets with an acceptable crushing strength and disintegration time can be produced. The concept of similarity factors f_2 and S_d were used to prove similarity of dissolution in distilled water and simulated saliva (pH 6.8). Rapidly disintegrating tablets with durable structure and desirable taste could be prepared by selecting proper level of MCC, lactose anhydrous, mannitol, croscarmellose and compression force.

KEY WORDS: Composite index. Desirability function. Rapidly disintegrating tablets. Simplex lattice design.

Recepción: 18-XI-2006

Aceptación: 13-III-2006

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de administración de fármacos de disolución rápida (SAFDR) han comenzado a popularizarse y ganar aceptación como nuevos sistemas para la administración de fármacos, ya que son fáciles de administrar y consiguen un mayor cumplimiento del paciente. Si existen vómitos, enfermedad motora o si no se dispone de agua, la ingestión de comprimidos convencionales de clorhidrato de ondansetrón resulta difícil, por lo que el incumplimiento de las tomas es mayor y el tratamiento resulta ineficaz. Los pacientes pediátricos y geriátricos también tienen dificultades para ingerir los comprimidos convencionales. Estos problemas se pueden resolver mediante comprimidos de clorhidrato de ondansetrón de desintegración rápida. Estos comprimidos se desintegran instantáneamente al colocarlos en la lengua y liberan el fármaco, que se disuelve o dispersa en la saliva. El fármaco se absorbe en la boca, la faringe y el esófago a medida que la saliva pasa hacia el estómago, por lo que se elimina el primer paso del metabolismo del fármaco. Por ello, la biodisponibilidad del fármaco es también significativamente superior a la observada en las formas de dosificación en comprimido convencionales¹.

Se han publicado algunas técnicas útiles para la preparación de comprimidos de disolución rápida, como la liofilización, el secado por pulverización y la sublimación²⁻⁴. Pero todas estas técnicas son caras. Algunos investigadores han desarrollado comprimidos de desintegración rápida utilizando sacarosa liofilizada⁵ o lactosa con diversos tamaños de partícula⁶. Otros comprimidos de desintegración rápida incluyen uno tratado con agar⁷ y otro con alcanfor como material de sublimación⁸. Sin embargo, los métodos de fabricación de todos estos comprimidos son más o menos complicados.

Se han elaborado comprimidos de desintegración rápida con celulosa microcristalina (CM) e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución⁹, pero

INTRODUCTION

Fast dissolving drug delivery systems (FDSS) have started gaining popularity and acceptance as new drug delivery systems, because they are easy to administer and lead to better patient compliance. In some conditions such as vomiting, motion sickness, unavailability of water, swallowing conventional tablets of ondansetron hydrochloride is difficult which results in high incidence of non-compliance and ineffective therapy. The difficulty of swallowing conventional tablets is also experienced by pediatric and geriatric patients. Such problems can be resolved by means of rapidly disintegrating tablets of ondansetron hydrochloride. When put on tongue, these tablets disintegrate instantaneously, releasing the drug, which dissolves or disperses in the saliva. Here, drug is absorbed from the mouth, pharynx and esophagus as the saliva passes down into the stomach which result in elimination of first pass metabolism of drug. Hence, bioavailability of drug is also significantly greater than those observed from conventional tablet dosage form¹.

Some useful techniques to prepare fast dissolving tablets such as freeze drying, spray drying and sublimation²⁻⁴ have been reported. But all these techniques are expensive. Some researchers have developed rapidly disintegrating tablets using freeze dried amorphous sucrose⁵ or lactose with various particle sizes⁶. Other compressed, rapidly disintegrating tablets include one with treated agar⁷ and another with camphor as a subliming material⁸. However, the manufacturing methods of all these tablets are more or less complicated.

Directly compressible rapidly disintegrating tablets using microcrystalline cellulose (MCC) and low-substituted hydroxypropylcellulose have been reported⁹, but taste was unsatisfactory, as expected. Rapidly disintegrating tablets with pleasant taste containing erythritol have been reported¹⁰ but cost of these tablets increased due to costly erythritol. In this study, approach was made to prepare the rapidly disintegrating tablets

su sabor era desagradable, como se esperaba. Se han elaborado comprimidos de sabor agradable con eritritol¹⁰, pero el coste de estos comprimidos era más elevado debido al empleo del eritritol. En este estudio, se han intentado preparar comprimidos de desintegración rápida con sabor agradable utilizando manitol, que tiene un calor de disolución negativo, un sabor agradable y un bajo coste.

El clorhidrato de ondansetrón, 1,2,3,9-Tetrahidro-9-metil-3-[2-metil-1H-imidazol-1-yl) metil]-4H-carbazol-4-uno clorhidrato tiene efectos antieméticos y antináusea, al ser un antagonista selectivo y competitivo de los receptores de la serotonina-3 (5 HT₃). Datos recientes confirman la eficacia del clorhidrato de ondansetrón en el tratamiento de los vómitos y las náuseas agudas inducidos por quimioterapia y en la profilaxis y el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios. Es 70 veces más selectivo que la metoclopramida en los receptores periféricos 5-HT₃. Se tolera bien y tiene menos efectos secundarios que la metoclopramida, probablemente debido a la ausencia de actividad del clorhidrato de ondansetrón en el receptor de la dopamina. La biodisponibilidad de este fármaco después de la administración es del 60%, y su metabolismo hepático es elevado^{11,12}.

Moore y Flanner¹³ propusieron recientemente un "factor de similitud, f_2 " para comparar los perfiles de disolución que ha sido adoptado en las indicaciones de SUPAC IR¹⁴. Este factor de similitud f_2 se ha utilizado para comparar el perfil de disolución del lote optimizado en agua destilada y saliva simulada. Pillay y Fassihi¹⁵ concluyeron que los resultados derivados de la aplicación del factor de similitud f_2 son superiores a los lapsos de tiempo individuales (por ejemplo, $t_{x\%}$) y a los valores del tiempo medio de disolución (TMD) al diferenciar entre los perfiles del patrón de liberación general y de límite de liberación. Gohel y Panchal¹⁶ han propuesto recientemente un "factor de similitud S_d " para la comparación del perfil de disolución que es más simple y flexible que f_2 , ya que los datos se pueden expresar como la cantidad de fármaco disuelto o como el porcentaje de fármaco disuelto. Otra ventaja es que, a diferencia del factor de similitud f_2 , se puede utilizar la interpolación lineal para expresar con exactitud los resultados¹⁷. Se compararon los perfiles de disolución del lote optimizado en agua destilada y saliva simulada

with a pleasant taste using mannitol which has a negative heat of solution, pleasant taste and low cost.

Ondansetron hydrochloride, 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[2-methyl-1H-imidazol-1-yl) methyl]-4H-carbazol-4-one hydrochloride produces antiemetic and anti nauseant effects via competitive and selective antagonism of serotonin-3 receptors (5 HT₃). Recent data affirms the efficacy of ondansetron hydrochloride in the treatment of acute chemotherapy induced nausea and vomiting and it has also a substantial role in the prophylaxis and treatment of postoperative nausea and vomiting. It is more than 70 fold more selective than metoclopramide at peripheral 5-HT₃ receptors. It is well tolerated and has fewer side effects than does metoclopramide, owing probably to a lack of activity by ondansetron hydrochloride at dopamine receptor. The drug is about 60% bioavailable following oral administration and undergoes extensive hepatic metabolism^{11,12}.

Moore and Flanner¹³ recently proposed a "similarity factor, f_2 " for comparison of dissolution profiles that has been adopted in SUPAC IR guidelines¹⁴. This similarity factor f_2 has been used to compare dissolution profile of the optimized batch in distilled water and simulated saliva. Pillay and Fassihi¹⁵ concluded that the results derived from the application of the similarity factor f_2 are superior to the individual time points (e.g. $t_{x\%}$) and mean dissolution time (MDT) values in differentiating between overall release pattern or the borderline release profile differences. Gohel and Panchal¹⁶ has recently proposed a "similarity factor S_d " for the comparison of dissolution profile which is more simple and flexible than f_2 because data can be expressed either as the amount of drug dissolved or as the percentage drug dissolved. Another advantage is that, unlike the similarity factor f_2 , linear interpolation can be used to accurately express the results¹⁷. The dissolution profiles of optimized batch in distilled water and simulated saliva (pH 6.8) were compared using "similarity factor f_2 " and "similarity factor S_d ".

The aim of the present study was to develop and evaluate the rapidly disintegrating tablets of ondansetron hydrochloride using MCC, lactose anhydrous and mannitol with a pleasant taste and texture acceptable to patients and with sufficient structural integrity by a low-cost direct compression method. These formulations can

(pH 6,8) utilizando el "factor de similitud f_2 " y el "factor de similitud S_d ".

El objetivo del presente estudio era desarrollar y evaluar los comprimidos de desintegración rápida de clorhidrato de ondansetrón utilizando CM, lactosa anhidra y manitol, con un sabor agradable y una textura aceptable para los pacientes y con la suficiente integridad estructural mediante un método de compresión directa de bajo coste. Estas formulaciones pueden resultar útiles para pacientes que padezcan vómitos y náuseas postoperatorios o inducidos por quimioterapia, en los que es deseable una acción rápida del fármaco y resulta difícil tragar un comprimido convencional.

MATERIALES

El clorhidrato de ondansetrón y el aspartamo fueron proporcionados gratuitamente por Relax Pharmaceutical Ltd., Baroda, India. La celulosa microcristalina (CM), la lactosa anhidra (en forma α) y el manitol se adquirieron a S. D. Chem. Ltd., Bombay, India. El estearato de magnesio (Vikas Pharmaceutical Ltd., Ahmedabad, India) y la croscarmelosa sódica (Skymax Laboratories, Rajkot, India) eran de grado I. P. El resto de ingredientes utilizados eran de grado analítico y se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Para el estudio se utilizó agua desionizada sometida a doble destilación.

MÉTODOS

Propiedades físicas de los excipientes

La densidad de las partículas se midió en benceno mediante el método de la botella de gravedad. Para medir el tamaño de las partículas se utilizó un analizador de tamaño de partícula por difracción láser (Hydro2000SM, Malvern Instruments Ltd., UK). La solubilidad en agua se midió en agua destilada a 37 °C. Los datos se indican en la Tabla 1.

be useful for patients suffering from post operative or chemotherapy induced sever nausea and vomiting where quick onset of drug action is desirable and swallowing of conventional tablet dosage form is difficult.

MATERIALS

Ondansetron hydrochloride and aspartame were received as gift samples from Relax Pharmaceutical Ltd., Baroda, India. Microcrystalline cellulose (MCC), lactose anhydrous (α form) and mannitol were purchased from S. D. Chem. Ltd., Bombay, India. Magnesium stearate (Vikas Pharmaceutical Ltd., Ahmedabad, India) and croscarmellose sodium (Skymax Laboratories, Rajkot, India) were of I. P. grade. All the other ingredients used were of analytical grade and were used without further purification. Deionized double distilled water was through the study.

METHODS

Physical properties of excipients

The particle density was measured in benzene using gravity bottle method. Particle size was measured using laser diffraction particle size analyzer (Hydro2000SM, Malvern Instruments Ltd., UK). Water solubility was measured in distilled water at 37 °C. Data are listed in Table 1.

TABLA 1. Propiedades físicas de los excipientes.
TABLE 1. Physical properties of excipients.

	Clorhidrato de ondansetrón <i>Ondansetron hydrochloride</i>	CM <i>MCC</i>	Lactosa <i>Lactose</i>	Manitol <i>Mannitol</i>	Croscar-melosa <i>Croscar-mellose</i>
Tamaño de partícula (μm) ^a <i>Particle size (μm)^a</i>	229,1	121,4	63,1	137,6	48,8
Densidad de partícula (g/cc) <i>Particle density (g/cc)</i>	1,42	1,56	1,51	1,44	1,6
Solubilidad (p/p %) <i>Solubility (w/w %)</i>	2,7	--	20	36	6,23

a. El tamaño de partícula es X_{50} en distribución acumulativa de volumen.
 a. *Particle size is X_{50} in cumulative volume distribution.*

Lotes preliminares

Se elaboraron comprimidos planos con un contenido de 25 mg de celulosa microcristalina, 25 mg de lactosa anhidra, 10 mg de manitol, 8 mg de clorhidrato de ondansetrón, 0,5 mg de aspartamo y una cantidad variable de croscarmelosa, en una máquina de comprimidos giratoria con 36 puestos (modelo Rimek-20PC, Karanavati Machinery Pvt. Ltd, Ahmedabad, India), con una herramienta de cara plana redonda de 6 mm de diámetro y con distintas cargas de compresión a una velocidad de 20 r.p.m. mediante compresión directa. Durante la preparación de los comprimidos, la distancia mínima entre macho y matriz fue de entre 2,4 mm y 2,6 mm. El soporte superior macho disponía de extensímetros (modelo 5960, Senssymake, Italia) y la matriz inferior de un transductor piezoeléctrico (modelo NIPCI_6024E, National Instruments Corporation, EE. UU.). Las señales se transmitieron a través de una amplificador de CC de dos canales (modelo SCC_SG04, National Instruments Corporation, EE. UU.). Para adquirir los datos se utilizaron los sistemas Lab View Basic-1 y Lab View Basic-2 (National Instruments Corporation, EE. UU.) y el software Lab View Professional (National Instruments Corporation, EE. UU.).

Se prepararon lotes preliminares utilizando un diseño compuesto central esférico de dos factores. Como variables independientes se seleccionaron la fuerza de compresión (X_1) y el % de croscarmelosa (X_2). Se midieron dos variables de respuesta, la resistencia a la fractura y el tiempo de desintegración. La formulación de los comprimidos se indica en la Tabla 2.

Preliminary batches

Flat-faced tablets containing 25 mg microcrystalline cellulose, 25 mg lactose anhydrous, 10 mg mannitol, 8 mg ondansetron hydrochloride, 0.5 mg aspartame and varying amount of croscarmellose were compressed on an instrumented 36 station rotary tablet machine (Model Rimek-20PC, Karanavati Machinery Pvt. Ltd, Ahmedabad, India) using 6-mm round, flat faced tooling at different compression load at a speed of 20 rpm using direct compression. The minimum distance between the upper and lower punch was between 2.4 mm and 2.6 mm during preparation of tablets. The upper punch holder was instrumented with strain gauges (Model 5960, Senssymake, Italy) and the lower punch with a piezoelectric transducer (Model NIPCI_6024E, National Instruments Corporation, USA). The signals were transduced via a dc amplifier with two channels (Model SCC_SG04, National Instruments Corporation, USA). Data were acquired using a Lab View Basic-1 and Lab View Basic-2 system (National Instruments Corporation, USA) and Lab View Professional software (National Instruments Corporation, USA).

Preliminary batches were prepared by using two-factor spherical central composite design. The compression force (X_1) and % croscarmellose (X_2) were selected as independent variables. Two response variables, tablet tensile strength and disintegration time were measured. The tablet formulation is given in Table 2.

TABLA 2. Diseño compuesto central y resumen de resultados experimentales.
TABLE 2. Design layout of central composite design and summary of experimental results.

Lote <i>Batch</i>	Variables		Resistencia a la fractura(kg/cm ²) <i>Tensile strength kg/cm²</i>	Tiempo de desintegración (s) <i>Disintegration time (sec)</i>	Deseabilidad general <i>Overall desirability</i>		
	X ₁	X ₂					
V ₁	-1	-1	2,6	11	0,027		
V ₂	-1	1	2,1	9	0,005		
V ₃	1	-1	4,7	23	0,022		
V ₄	1	1	4,2	18	0,076		
V ₅	-1,7	0	1,8	8	0,000		
V ₆	1,7	0	5,9	27	0,000		
V ₇	0	-1,7	3,6	20	0,026		
V ₈	0	1,7	4,7	14	0,234		
V ₉	0	0	3,8	16	0,080		
V ₁₀	0	0	3,8	16	0,080		
V ₁₁	0	0	3,9	15	0,105		
Variables independientes <i>Independent variables</i>	Nivel <i>Level</i>						
			-1,7	-1	0	1	1,7
X ₁ = Fuerza de compresión (kN) <i>X₁ = Compression force (kN)</i>			1,3	2	3	4	4,7
X ₂ = % de croscarmelosa <i>X₂ = % Croscarmellose</i>			1,6	3	5	7	8,4

Para la optimización de los lotes preliminares se utilizó la función de deseabilidad. Durante la optimización de las formulaciones, se tuvieron que combinar las respuestas para elaborar un producto de las características deseadas. La aplicación de la función de deseabilidad conjuga todas las respuestas en una medición¹⁸ y ofrece la posibilidad de predecir los niveles óptimos de las variables independientes. La combinación de las respuestas en una función de deseabilidad requiere el cálculo de las funciones individuales. La deseabilidad individual de cada respuesta se calculó mediante los métodos siguientes^{18,19}.

El valor de la resistencia a la fractura se maximizó en el procedimiento de optimización, ya que los comprimidos de desintegración rápida deberían tener una buena dureza. Las funciones de deseabilidad de estas respuestas se calcularon mediante la ecuación siguiente:

$$d_i = \frac{Y_i - Y_{\min}}{Y_{\max} - Y_{\min}} \quad (1)$$

The desirability function was used for the optimization of preliminary batches. During optimization of formulations, the responses have to be combined in order to produce a product of desired characteristics. The application of the desirability function combines all the responses in one measurement¹⁸ and gives the possibility to predict the optimum levels for the independent variables. The combination of the responses in one desirability function requires the calculation of the individual functions. The individual desirability for each response was calculated using the following methods^{18,19}.

The tensile strength value was maximized in the optimization procedure, as rapidly disintegrating tablets should have good hardness. The desirability functions of these responses were calculated using the following equation:

$$d_i = \frac{Y_i - Y_{\min}}{Y_{\max} - Y_{\min}} \quad (1)$$

Donde d_1 es la deseabilidad individual de la resistencia a la fractura del comprimido. Los valores de Y_{\max} e Y_{\min} son 5,9 y 1,8, mientras que Y_i es el resultado experimental.

El valor del tiempo de desintegración se minimizó en el procedimiento de optimización, ya que los comprimidos se deberían desintegrar rápidamente en la boca.

$$d_1 = \frac{Y_{\max} - Y_i}{Y_{\max} - Y_{\min}} \quad (2)$$

Donde d_2 es la deseabilidad individual del tiempo de desintegración. Los valores de Y_{\max} e Y_{\min} son 27 y 8, mientras que Y_i es el resultado experimental.

Los valores de deseabilidad general se calculan a partir de los valores individuales mediante la ecuación siguiente:

$$D = (d_1 d_2)^{1/2} \quad (3)$$

Preparación de los comprimidos

El lote V_8 se seleccionó como el mejor, con una buena resistencia a la fractura y un tiempo de desintegración aceptable, ya que presentó el valor de deseabilidad general más elevado (0,234). Por tanto, se seleccionaron 8,4% de croscarmelosa como nivel de desintegración y 3 kN como nivel de carga de compresión, y se establecieron como valores fijos para la preparación de lotes sucesivos.

Para la preparación de los comprimidos de clorhidrato de ondansetrón de desintegración rápida se utilizó un diseño en retículos simple. Se prepararon distintos lotes de comprimidos de 6 mm de diámetro con un contenido de 8 mg de clorhidrato de ondansetrón, 8,4 % de croscarmelosa, 0,5 mg de estearato de magnesio, 0,5 mg de aspartame y diversas cantidades de celulosa microcristalina, lactosa anhidra y manitol de acuerdo con la Tabla 3, utilizando la misma máquina de comprimidos giratoria utilizada para la preparación de los lotes preliminares mediante compresión directa con una carga de 3 kN a una velocidad de 20 r.p.m. Durante la preparación de los comprimidos, la distancia mínima entre macho y matriz fue de entre 2,6 mm y 2,8 mm.

Where, d_1 is the individual desirability of tensile strength of tablet. The values of Y_{\max} and Y_{\min} are 5.9 and 1.8 and Y_i is the experimental result.

The disintegration time value was minimized in the optimization procedure, as tablets should rapidly disintegrate in the mouth.

$$d_2 = \frac{Y_{\max} - Y_i}{Y_{\max} - Y_{\min}} \quad (2)$$

Where d_2 is the individual desirability of disintegration time. The Y_{\max} and Y_{\min} values are 27 and 8 and Y_i is the experimental result.

The overall desirability values were calculated from the individual values by using the following equation:

$$D = (d_1 d_2)^{1/2} \quad (3)$$

Preparation of tablets

Batch V_8 was selected as a best batch having good tensile strength with an acceptable disintegration time as it showed highest overall desirability value (0.234). So, 8.4% croscarmellose as a disintegrant level and 3 kN as a compression load level were selected and fixed for the preparation of further batches.

Simplex lattice design was utilized for the preparation of rapidly disintegrating tablets of ondansetrone hydrochloride. Different batches of the tablets with 6 mm diameter containing 8 mg ondansetrone hydrochloride, 8.4 % croscarmellose, 0.5 mg magnesium stearate, 0.5 mg aspartame and varying amount of microcrystalline cellulose, lactose anhydrous and mannitol as per Table 3 were prepared using same rotary tablet machine as used for preparation of preliminary batches using direct compression at compression load of 3 kN at a speed of 20 rpm. The minimum distance between the upper and lower punch was between 2.6 mm and 2.8 mm during preparation of tablets.

TABLA 3. Valores reales y transformados de diez formulaciones distintas según el diseño en retículos simple.

TABLE 3. Actual and transformed values of ten different formulations as per simplex lattice design.

Lote Batch	Componentes de la formulación (mg) <i>Formulation components (mg)</i>			Proporción transformada <i>Transformed proportion</i>		
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₁	X ₂	X ₃
M ₁	40	10	10	1	0	0
M ₂	10	40	10	0	1	0
M ₃	10	10	40	0	0	1
M ₄	25	25	10	0,5	0,5	0
M ₅	25	10	25	0,5	0	0,5
M ₆	10	25	25	0	0,5	0,5
M ₇	20	20	20	0,33	0,33	0,33
M ₈	25	17,5	17,5	0,5	0,25	0,25
M ₉	17,5	17,5	25	0,25	0,25	0,5
M ₁₀	17,5	25	17,5	0,25	0,5	0,25
M ₁₁ ^a	22	25	12	0,4	0,5	0,1

^aEl lote M₁₁ es un punto de control de diseño adicional.

^aBatch M₁₁ is a extra design check point.

Como variables independientes se seleccionaron la cantidad de celulosa microcristalina (X₁), la cantidad de lactosa anhidra (X₂) y la cantidad de manitol (X₃), en un diseño en retículos simple. Se midieron dos variables dependientes: el tiempo de desintegración (segundos) y la resistencia a la fractura (kg/cm²). Para aplicar cómodamente la ecuación simple derivada de este experimento, la concentración real (10 mg) corresponde a 0% y la concentración más alta (40 mg) corresponde a 100%. Para transferir la cantidad real del factor se utilizó la ecuación siguiente:

$$\text{proporción transformada} = \frac{\text{cantidad utilizada} - \text{mínimo}}{\text{máximo} - \text{mínimo}} \quad (4)$$

Medición de la resistencia a la fractura de los comprimidos

Para medir las dimensiones de los comprimidos se utilizó un micrómetro. Para medir la carga de aplastamiento de los comprimidos, que es la fuerza requerida para romper un comprimido mediante compresión directa en dirección radial, se utilizó un medidor de dureza de comprimidos

Amount of microcrystalline cellulose (X₁), amount of lactose anhydrous (X₂), amount of mannitol (X₃) were selected as independent variables in a simplex lattice design. Two dependent variables, disintegration time (second) and tablet tensile strength (kg/cm²) were measured. In order to apply the simplex equation to be derived from this experiment in a convenient manner, the actual concentration (10 mg) corresponds to 0% and the highest concentration (40 mg) corresponds to 100%. The actual amount of the factor was transferred using the following equation:

$$\text{Transformed proportion} = \frac{\text{Amount used} - \text{Minimum}}{\text{Maximum} - \text{Minimum}} \quad (4)$$

Measurement of tablet tensile strength

The dimensions of tablets were measured by using a micrometer. The tablet crushing load, which is the force required to break a tablet by direct compression in the radial direction, was measured using a tablet hardness tester (Model T-SHT-17, Tab Machine, Mumbai, India). The plunger was driven down at a speed of 25 mm/

(modelo T-SHT-17, Tab Machine, Mumbai, India). El pistón macho descendió a una velocidad de 25 mm/min. La resistencia al aplastamiento T se calculó mediante la siguiente ecuación 5^{5,20}.

$$T = \frac{2F}{\pi dt} \quad (5)$$

Donde F es la carga de aplastamiento, y d y t indican el diámetro y el grosor del comprimido respectivamente.

Medición del tiempo de humidificación

Para medir el tiempo de humidificación y la capilaridad de los comprimidos de desintegración rápida se utilizó un método convencional. El comprimido se colocó en una placa de Petri de 7 cm de diámetro, que contenía 10 ml de agua destilada a temperatura ambiente, y se registró el tiempo necesario para la humidificación total. Para comprobar la reproducibilidad, las mediciones se realizaron cuatro veces, y se calculó el valor medio²¹.

Medición del tiempo de desintegración

Para medir el tiempo requerido para la desintegración de seis comprimidos, colocados cada uno en un tubo de un aparato de análisis de desintegración USP (modelo ED2L, Electrolab, Mumbai, India) se utilizaron 900 ml de agua destilada a una temperatura de 37 ± 0,5 °C.

Medición de la friabilidad

La friabilidad se evaluó a partir de la pérdida de peso porcentual de 20 comprimidos centrifugados en un friabilizador (modelo EF2L, Electrolab, Mumbai, India) a 25 r.p.m. durante 4 minutos. A continuación, se aspiró el polvo de los comprimidos y se registró la pérdida de peso porcentual ocasionada por fractura o abrasión.

min. Tablet crushing strength T was calculated using the following equation 5^{5,20}.

$$T = \frac{2F}{\pi dt} \quad (5)$$

Where F is the crushing load, and d and t denotes the diameter and thickness of the tablet respectively.

Measurement of wetting time

A conventional method was used to measure wetting time and capillarity of the rapidly disintegrating tablets. The tablet was placed in a petridish of 7 cm diameter, containing 10 ml of distilled water at room temperature, and the time for complete wetting was recorded. To check for reproducibility, the measurements were carried out four times and the mean value was calculated²¹.

Measurement of disintegration time

The time required for disintegration of six tablets, placed in each of tube of USP disintegration test apparatus (Model ED2L, Electrolab, Mumbai, India) was measured at 37 ± 0.5 °C using 900 ml distilled water.

Measurement of friability

Friability was evaluated from percentage weight loss of 20 tablets tumbled in a friabilator (Model EF2L, Electrolab, Mumbai, India) at 25 rpm for 4 minutes. The tablets were than dedusted, and the loss in weight caused by fracture or abrasion was recorded as percentage weight loss.

In vitro dissolution study

A dissolution study was carried out in accordance with USP 25 Paddle apparatus (Model TDT-06P, Electrolab, Mumbai, India) at 37 ± 0.5 °C using 300 ml of deaerated distilled water or

Estudio de disolución *in vitro*

Se realizó un estudio de disolución de acuerdo con el aparato de paleta USP 25 Paddle (modelo TDT-06P, Electrolab, Mumbai, India) a $37 \pm 0,5$ °C, para lo que se utilizaron 300 ml de agua destilada desaireada o saliva simulada (pH 6,8) como medio de disolución removiendo a una velocidad de 50 r.p.m. Se extrajeron muestras de 5 ml a intervalos de 0,0, 0,5, 1, 2, 3, 5, 10 y 20 minutos, y se filtraron con un papel de filtro whatman de $0,45\mu$, se diluyeron adecuadamente y se analizaron en un espectrofotómetro a 242 nm (modelo UV-1601, espectrofotómetro de UV visibles, Shimadzu, Japón). Tras extraer la muestra, se agregó un volumen igual de medio de disolución fresco mantenido a la misma temperatura para mantener el volumen. Los valores de absorbancia se transformaron en concentración en referencia a una curva de calibración estándar obtenida experimentalmente ($r^2 = 0,9998$). La prueba de disolución se realizó por triplicado con cada lote.

Factores de similitud y disimilitud

El factor de similitud f_2 , según definición de la FDA y la EMEA, es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de uno más la diferencia de la media al cuadrado (la suma cuadrática media) del porcentaje de fármaco disuelto entre los productos de análisis y referencia¹⁴. Se obtiene mediante la ecuación siguiente:

$$f_2 = 50 \times \text{Log} \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n W_i (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (6)$$

donde n es el número de puntos de tirada máximos, W_i es un factor de peso opcional, R_i es el perfil en el punto de tiempo t y T_i es el perfil de referencia en el mismo punto de tiempo. Para que un perfil de disolución se considere similar, el valor de f_2 debe estar entre 50 y 100^{14,15}. Un valor de f_2 de 100 indica que los perfiles de análisis y de referencia son idénticos, mientras que, a medida que el valor se hace más pequeño, aumenta la disimilitud entre los perfiles de liberación.

El factor de similitud S_d se define como

simulated saliva (pH 6.8) as a dissolution medium with stirring speed of 50 rpm. Samples (5 ml) were withdrawn at 0.0, 0.5, 1, 2, 3, 5, 10, 20 minutes time intervals and were filtered through 0.45μ whatman filter paper, diluted suitably and analysed spectrophotometrically at 242 nm (Model UV-1601, UV Visible spectrophotometer, Shimadzu, Japan). An equal volume of fresh dissolution medium maintained at the same temperature was added after withdrawing sample to maintain the volume. The absorbance values were transformed to concentration by reference to a standard calibration curve obtained experimentally ($r^2 = 0.9998$). The dissolution test was performed in triplicate for each batch.

Similarity and dissimilarity factors

The similarity factor f_2 as defined by FDA and EMEA is a logarithmic reciprocal square root transformation of one plus the mean squared (the average sum square) difference of drug percent dissolved between the test and reference products¹⁴. It is given by following equation:

$$f_2 = 50 \times \text{Log} \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n W_i (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (6)$$

where n is the number of pull points, W_i is an optional weight factor, R_i is the profile at time point t and T_i is the reference profile at the same time point. For a dissolution profile to be considered similar, the value of f_2 should be between 50 and 100^{14,15}. An f_2 value of 100 suggests that the test and reference profiles are identical and as the value becomes smaller, the dissimilarity between release profiles increases.

The similarity factor S_d is defined as

$$S_d = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} \text{Log}\left(\frac{AUC_{R_t}}{AUC_{T_t}}\right)}{n-1} \quad (7)$$

$$S_d = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} \text{Log}\left(\frac{AUC_{R_t}}{AUC_{T_t}}\right)}{n-1} \quad (7)$$

donde n es el número de puntos de datos recopilados durante el análisis de disolución *in vitro*, y AUC_{R_t} y AUC_{T_t} son las áreas bajo las curvas de referencia y de formulación de análisis, respectivamente, en un tiempo t. Para que las formulaciones de análisis y de referencia sean idénticas, el valor de S_d debe ser cero^{16,17}.

Where n is the number of data points collected during the in-vitro dissolution test and AUC_{R_t} and AUC_{T_t} are the areas under curves of the reference and test formulation, respectively, at time t. For the test and reference formulations to be identical, the S_d value should be zero^{16,17}.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTS AND DISCUSSION

Lotes preliminares

Preliminary batches

Mediante la aplicación de la regresión multivariable, se pudieron obtener las ecuaciones polinómicas de segundo orden estadísticas formadas por la combinación de los factores casuales X_1 , X_2 y las propiedades de los comprimidos. La ecuación ajustada que relaciona la respuesta (la resistencia a la fractura) con los factores transformados es la siguiente:

By employing multivariable regression, interactive statistical second order polynomial equations composed of combination of casual factor X_1 , X_2 and tablet properties could be obtained. The fitted equation relating the response (tensile strength) to the transformed factors is shown in the following equation:

$$\text{Resistencia a la fractura} = 3,736 + 1,142X_1 \quad (8)$$

($R^2=0,9371$; $DF=1,8$; $F=64,94$; $<0,05$)

$$\text{Tensile strength} = 3,736 + 1,142X_1 \quad (8)$$

($R^2=0,9371$; $DF=1,8$; $F=64,94$; $<0,05$)

De la ecuación 7 se puede concluir que la fuerza de compresión tiene un efecto sinérgico sobre la resistencia a la fractura del comprimido, mientras que el % de croscarmelosa no tiene ninguna influencia significativa en ella.

From the equation 7 it can be concluded that compression force has a synergistic effect on the tensile strength of the tablet while % croscarmellose has no significant influence on it.

la ecuación del tiempo de desintegración es la siguiente:

The equation for disintegration time is as follow:

$$\text{Tiempo de desintegración} = 16,090 + 5,444X_1 - 1,750X_2 \quad (9)$$

($R^2=0,9634$; $DF=2,7$; $F=105,32$; $<0,05$)

$$\text{Desintegration time} = 16,090 + 5,444X_1 - 1,750X_2 \quad (9)$$

($R^2=0,9634$; $DF=2,7$; $F=105,32$; $<0,05$)

El signo negativo del coeficiente sugiere el efecto antagonista de la fuerza de compresión en el tiempo de desintegración del comprimido, lo que es comprensible. Se calculó la deseabilidad individual de cada respuesta, y para la selección del lote adecuado se utilizó la deseabilidad general calculada a partir de la deseabilidad individual de ambas respuestas. El lote con la deseabilidad más elevada (lote V_8) se consideró el mejor, y se prepararon lotes adicionales tras mantener el % de croscarmelosa y el nivel de carga de compresión del lote V_8 .

The negative sign of the coefficient suggest the antagonist effect of compression force on the disintegration time of the tablet which is understandable. The individual desirability of each response was calculated and the overall desirability calculated from individual desirability of both responses was employed for the selection of the proper batch. The batch having the highest desirability (batch V_8) was considered as a best batch and further batches were prepared after keeping % croscarmellose and compression load level according to the batch V_8 .

Diseño en retículos simple

Para la preparación de los comprimidos de desintegración rápida se utilizó el diseño en retículos simple. Este diseño se utilizó para determinar la proporción relativa de ingredientes que optimizan una formulación respecto a las variables especificadas o el resultado. El diseño simple está organizado de forma que abarque bien el espacio experimental de manera simétrica. El espaciamiento simétrico de los puntos permite calcular fácilmente los coeficientes de la ecuación de respuesta²²⁻²⁷. La ecuación general de la respuesta basada en un diseño simple contiene términos para los componentes y todas las mezclas de componentes como sigue:

$$Y = b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_{12}X_1X_2 + b_{13}X_1X_3 + b_{23}X_2X_3 + b_{123}X_1X_2X_3 \quad (10)$$

donde X_1 , X_2 , y X_3 son las proporciones de los componentes X_1 , X_2 y X_3 , y $X_1 + X_2 + X_3$ es igual a 1.0. Y representa la respuesta experimental, b_0 es la intersección y $b_{1, \dots, 123}$ son las estimaciones de los parámetros de regresión desconocidos originales.

En el presente trabajo, los tres componentes de la formulación son celulosa microcristalina variable (X_1), lactosa anhidra (X_2) y manitol (X_3), con la restricción de que la suma de sus pesos totales debe ser igual a 60 mg. Las cantidades de otros ingredientes se mantuvieron constantes en todas las formulaciones.

Resistencia a la fractura

Como diluyentes compresibles directos se utilizaron celulosa microcristalina y lactosa anhidra. El manitol se utilizó para mejorar el sabor del comprimido. Las distintas concentraciones de croscarmelosa no presentaron ninguna influencia significativa en la resistencia a la fractura del comprimido. Una formulación con un contenido de 8,4 % de croscarmelosa presenta una resistencia mecánica aceptable de 5,8 kg/cm² con una carga de compresión de 3 kN, con un tiempo de desintegración óptimo.

Como criterio arbitrario para la selección de un lote adecuado se utilizó una resistencia a la fractura de más de 5 kg/cm². Los lotes M_1 , M_3 , M_5 y M_8 no cumplieron los criterios establecidos.

Simplex lattice design

Simplex lattice design was used for the preparation of rapidly disintegrating tablets. This design was used to determine the relative proportion of ingredients that optimize a formulation with respect to a specified variables or outcome. The simplex design is arranged so that the experimental space is well covered in a symmetrical fashion. In, symmetrical spacing of the points allows for an easy computation of the response equation coefficients²²⁻²⁷. The general equation for the response based on a simplex design contains terms for components and all mixtures of components as follows:

$$Y = b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_{12}X_1X_2 + b_{13}X_1X_3 + b_{23}X_2X_3 + b_{123}X_1X_2X_3 \quad (10)$$

Where, X_1 , X_2 , and X_3 are the proportions of components X_1 , X_2 , and X_3 , and $X_1 + X_2 + X_3$ is equal to 1.0. Y represents the experimental response, b_0 is the intercept and $b_{1, \dots, 123}$ are the estimates of the original unknown regression parameters.

In present work, three components of formulation are varied-microcrystalline cellulose (X_1), lactose anhydrous (X_2) and mannitol (X_3) with the restriction that the sum of their total weight must equal to 60 mg. The amounts of other ingredients were kept constant in each formulation.

Tensile strength

Microcrystalline cellulose and lactose anhydrous were used as direct compressible diluents. Mannitol was used to enhance palatability of the tablet. Different croscarmellose concentrations showed no significant influence on the tensile strength of tablet. A formulation containing 8.4 % croscarmellose shows an acceptable mechanical strength of 5.8 kg/cm² at a compression load of 3 kN, with an optimum disintegration time.

Tensile strength greater than 5 kg/cm² was selected as arbitrary criteria for the selection of an appropriate batch. Batches M_1 , M_3 , M_5 , and M_8 failed to meet the criteria. The following interactive, statistical, first order polynomial equation for the tensile strength was resulted:

La ecuación interactiva, estadística, polinómica de primer orden resultante es la siguiente:

$$\text{Resistencia a la fractura} = 3,6X_1 + 6,9X_2 + 4,1X_3 + 2,2X_1X_2 + 3,4X_1X_3 + 4,8X_2X_3 - 16,8X_1X_2X_3 \quad (10)$$

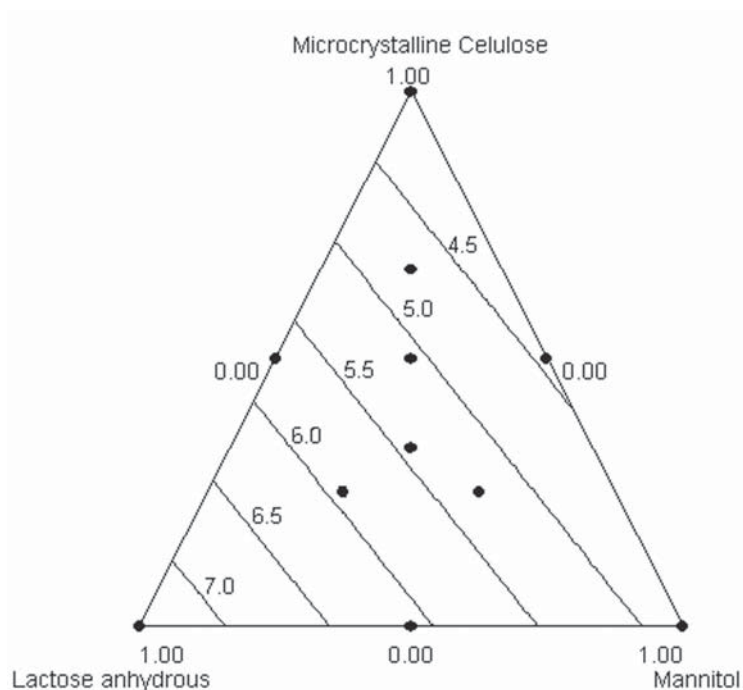
De la ecuación 10 se puede deducir que el factor X_2 (la cantidad de lactosa anhidra) tiene más influencia en la resistencia a la fractura de los comprimidos. Se supuso que con una elevada concentración de lactosa anhidra sus gránulos se rompen en pequeños cristales durante el proceso de compresión, que genera muchas superficies de contacto nuevas, y por tanto mejora la integridad de los comprimidos²⁸. La Figura 1 muestra la representación gráfica de la resistencia a la fractura.

$$\text{Resistencia a la fractura} = 3,6X_1 + 6,9X_2 + 4,1X_3 + 2,2X_1X_2 + 3,4X_1X_3 + 4,8X_2X_3 - 16,8X_1X_2X_3 \quad (10)$$

From the equation 10, it can be seen that factor X_2 (amount of lactose anhydrous) has more influence on the tensile strength of the tablets. It was supposed that as high concentration of lactose anhydrous, its granules break into small crystals during the compression process, which generates many fresh contact surfaces, and tablet integrity is accordingly improved²⁸. Contour plot of tensile strength is given in Figure 1.

FIGURA 1. Representación gráfica de la resistencia a la fractura obtenida a partir del diseño en retículos simple.

FIGURE 1. Contour plot of tensile strength obtained from simplex lattice design.



Los dos parámetros principales de los que depende la resistencia mecánica del comprimido el mecanismo de unión dominante y la superficie sobre la que tienen actividad estas uniones²⁹. La lactosa es un azúcar y el manitol es un alcohol de azúcar, y su principal fuerza intermolecular es la misma (es decir, los enlaces de hidrógeno entre grupos hidroxilo). La CM tiene menos influencia sobre la resistencia a la fractura que

The two primary parameters on which the mechanical strength of tablet depends are the dominating bond mechanism and the surface over which these bonds are active²⁹. Lactose is a sugar and mannitol is a sugar alcohol, and their main intermolecular force is the same (i.e. the hydrogen bonds between hydroxyl groups). MCC has less influence on the tensile strength than other as it produces tablets with lesser integrity

otras, ya que produce comprimidos con menor integridad, debido a su característica fibrosa.

La ecuación 10 se puede utilizar para calcular el valor predicho para los otros lotes del espacio de diseño (por ejemplo, el punto de control del lote $_{11}$). Los valores observado (5,6) y predicho (5,8) de la resistencia a la fractura concuerdan bien entre sí.

Tiempo de desintegración

La ecuación 11 es la ecuación polinómica del tiempo de desintegración de los comprimidos, y se obtiene de la misma forma que la ecuación 10.

$$\text{Tiempo de desintegración} = 10X_1 + 27X_2 + 20X_3 + 2X_1X_2 + 4X_1X_3 + 22X_2X_3 - 60X_1X_2X_3 \quad (11)$$

La ecuación 11 se puede utilizar para calcular los valores predichos para los otros lotes del espacio de diseño (el punto de control A_{11}). Los valores observado (19) y predicho (18,8) de la resistencia a la fractura concuerdan bien entre sí, lo que indica la buena capacidad predictiva de la ecuación 11. Como tiempo de desintegración máximo esperado se seleccionó un tiempo inferior a 20 segundos. La Figura 2 muestra la representación gráfica del tiempo de desintegración.

due to its fibrous characteristic.

Equation 10 can be used to calculate predicted value for the other batches in the design space (e.g. checkpoint batch $_{11}$). The observed (5.6) and predicted (5.8) value of the tensile strength is in good agreement with each other.

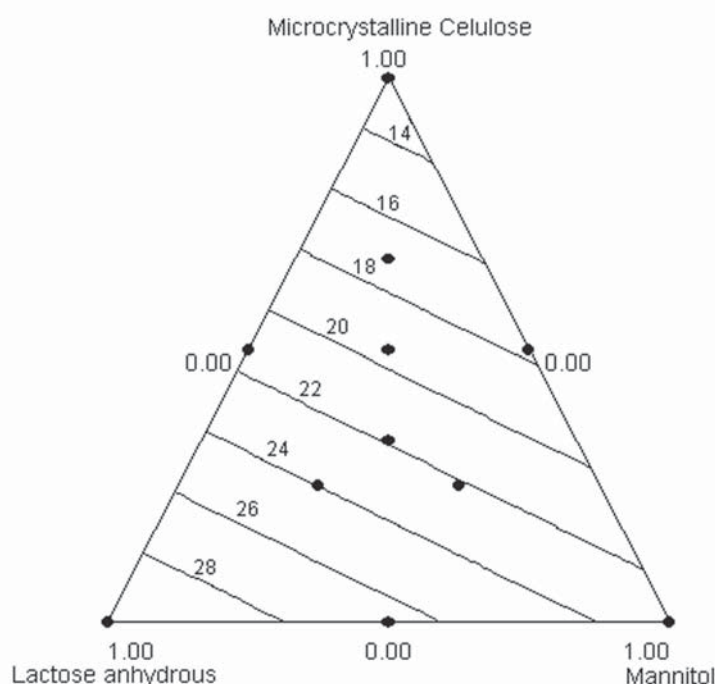
Disintegration time

Equation 11 is the polynomial equation of disintegration time of the tablets, and it was obtained in the same way as equation 10.

$$\text{Disintegration time} = 10X_1 + 27X_2 + 20X_3 + 2X_1X_2 + 4X_1X_3 + 22X_2X_3 - 60X_1X_2X_3 \quad (11)$$

Equation 11 can be used to calculate predicted values for the other batches in the design space (checkpoint A_{11}). The observed (19) and predicted (18.8) values of tensile strength are in good agreement with each other, indicating good predictive power of equation 11. Disintegration time less than 20 second was selected as the maximum expected disintegration time. The contour plot of disintegration time is given in Figure 2.

FIGURA 2. Representación gráfica del tiempo de desintegración obtenido a partir del diseño en retículos simple.
FIGURE 2. Contour plot of disintegration time obtained from simplex lattice design.



La Figura 2 indica que el tiempo de desintegración aumenta ligeramente al aumentar la proporción de lactosa/manitol. La solubilidad del manitol es superior a la de la lactosa, lo que se cree que es la razón de la diferencia en el tiempo de desintegración de los comprimidos.

Cuando la porosidad del comprimido no es extremadamente alta, la desintegración estará influenciada por las propiedades de los excipientes utilizados. Como desintegrante se utilizó croscarmelosa, que es uno de los "superdesintegrantes" y tiene una capacidad de desintegración excelente. Se dilata en gran medida al entrar en contacto con agua para desintegrar los comprimidos, y su naturaleza fibrosa permite el transporte de agua por capilaridad del intraparticulado y el extraparticulado, incluso en concentraciones bajas³⁰. En los comprimidos con gran cantidad de lactosa soluble en agua, los poros a lo largo de la fibra de croscarmelosa se agrandan por la disolución de lactosa, por lo que la dilatación de la croscarmelosa afectará menos a la destrucción de la matriz del comprimido, en comparación con los comprimidos que contienen más CM insoluble. Ésta es una de las razones por las que el tiempo de desintegración aumenta al aumentar la concentración de lactosa. Además, esto también puede deberse a las diferencias en las capacidades de desintegración de la CM y la lactosa. La CM es un material dilatante, y sus características de desintegración en agua se han atribuido a la acción capilar o a la dilatación. La lactosa es un material no dilatante que experimenta lo que se ha venido a denominar una autodesintegración o desintegración espontánea, cuyo mecanismo se ha propuesto como la aniquilación del enlace (enlace hidrógeno) y la consiguiente repulsión entre partículas. La aniquilación del enlace no se considera tan eficiente para la desintegración de comprimidos como la dilatación de las partículas. Esto también puede explicar por qué los comprimidos con una proporción baja de lactosa/CM se desintegran rápidamente.

Para averiguar la región óptima en la que la concentración de los tres factores producen comprimidos con una resistencia a la fractura aceptable (más de 5 kg/cm²) y un tiempo de desintegración inferior a 20 segundos se superpusieron las representaciones gráficas de la resistencia a la fractura y el tiempo de desintegración del diseño en retículos simple. La Figura 3 muestra una representación superpuesta con

Figure 2 indicates that disintegration time increases slightly with increasing lactose/manitol ratio. The solubility of mannitol is greater than that of lactose which is thought to be the reason for the difference in disintegration time of the tablets.

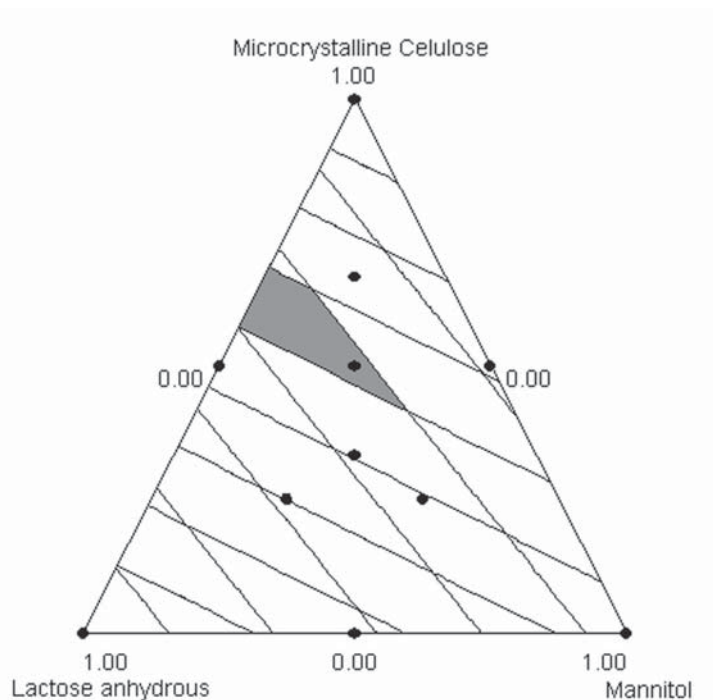
When tablet porosity is not extremely high, disintegration will be influenced by the properties of the excipients used. Croscarmellose was used as a disintegrant which is one of the "superdisintegrants" and has excellent disintegrating ability. It swells to a large extent when it comes into contact with water to disintegrate tablets and has a fibrous nature that allows intraparticulate, as well as extraparticulate, wicking of water even at low concentration³⁰. In the tablets containing large amount of water soluble lactose, the pores along the croscarmellose fiber will be enlarged by the dissolution of lactose, so the swelling of croscarmellose will have less effect on the destruction of tablet matrix compared with tablets containing more insoluble MCC. This is one reason why tablet disintegration time increased with increasing concentration of lactose. Furthermore, this may also have been due to differences in the disintegration abilities of MCC and lactose. MCC is a swellable material, and its disintegration characteristics in water have been attributed to either capillary action or swelling. Lactose is not a swellable material that undergoes so-called self-disintegration or spontaneous disintegration, the mechanism of which has been proposed to be bond (hydrogen bond) annihilation and consequent repulsion between particles. Bond annihilation is thought to be not as efficient for tablet disintegration as swelling of particles. This may also explain why tablets with a low lactose/MCC ratio disintegrate rapidly.

To find out an optimum region at which concentration all three factors produce tablet having an acceptable tensile strength (more than 5 kg/cm²) and disintegration time less than 20 seconds was obtained by superimposing the contour plots of tensile strength and disintegration time of the simplex lattice design. Figure 3 shows a superimposed contour plot with a dark region at which rapidly disintegrating tablets with an acceptable strength can be produced.

una región oscura en la que se pueden producir comprimidos de desintegración rápida con una resistencia aceptable.

FIGURA 3. Representación gráfica superpuesta de la resistencia a la fractura y el tiempo de desintegración para la región óptima.

FIGURE 3. Superimposed contour plots of tensile strength and disintegration time for optimum region.



Índice sintético

Para diseñar una única puntuación se utilizó un índice sintético ponderado utilizando ambas respuestas. Numerosos investigadores han utilizado la técnica de respuestas múltiples en estudios de optimización. Derringer y Suich ilustraron cómo se pueden transformar diversas variables de respuesta en una función de deseabilidad³¹. Las aplicaciones de las transformaciones de una prueba unilateral también han sido demostradas por diversos investigadores^{32,33}. Se ha publicado la aplicación de la función de distancia generalizada para incorporar varios objetivos en una única función³⁴. Como la contribución relativa de cada restricción individual a la puntuación sintética "verdadera" no se conocía, se tomó la decisión de asignar un valor arbitrario de un medio a cada una de las dos variables de respuesta³⁵. El índice sintético empírico se utilizó para proporcionar una puntuación de 100 para un resultado óptimo para cada una de las tres variables, y el resultado de

Composite index

A weighted composite index was used to designate a single score utilizing both the response. Many researchers have utilized the technique of multiple responses for optimization studies. Derringer and Suich illustrated how several response variables can be transformed into desirability function³¹. The applications of one sided transformations are also demonstrated by different researchers^{32,33}. The application of generalized distance function to incorporate several objectives into a single function has been reported³⁴. As the relative contribution of each individual constraint to the "true" composite score was unknown, a decision was made to assign an arbitrary value of one half to each of the two response variables³⁵. The empirical composite index was advised to yield a score 100 for an optimum result for each of the three variables and each test result was transformed to a value between 0 and 50. For tensile strength, highest

cada prueba se transformó en un valor entre 0 y 50. En la resistencia a la fractura, se asignó una puntuación de 50 al valor máximo (6,9), y una puntuación de cero al valor mínimo (3,6). En el tiempo de desintegración, al valor inferior (10) se le asignó una puntuación de 50, y al superior (29) una puntuación de cero. El lote M_4 presentó el índice sintético más elevado (61,92). Por ello, se consideró el lote que cumplía todas las restricciones favorables para el comprimido de desintegración rápida. El lote optimizado (Lote M_4) presentó un tiempo de humidificación de 6 segundos y una friabilidad porcentual de 0,85%, que se encuentra dentro del límite aceptable.

Comparación de los perfiles de disolución del lote optimizado

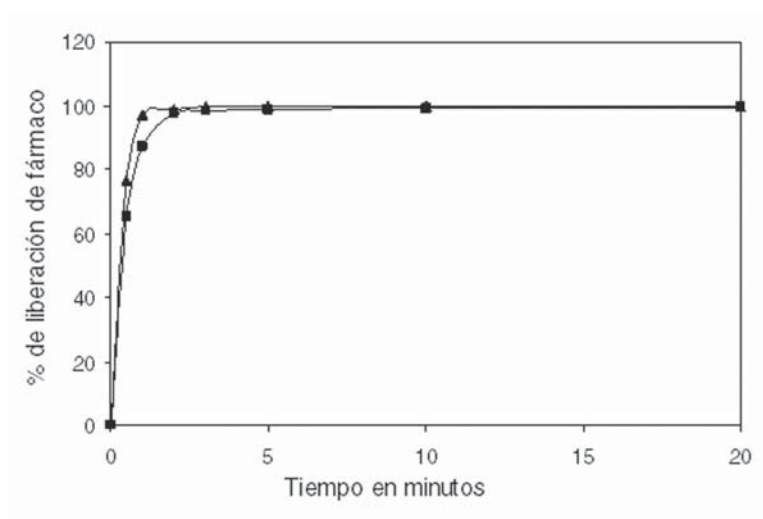
La liberación porcentual de fármaco del mejor lote (lote M_4) se realizó en agua destilada y saliva simulada (pH 6,8). La Figura 4 representa los perfiles de disolución del lote M_4 en ambos medios. Los datos de disolución de este lote en agua destilada se compararon con los datos de disolución en saliva simulada utilizando las estadísticas f_2 . Un valor de f_2 de 63,12 y de S_d de 0,042 indica que los perfiles de liberación del lote M_4 en agua destilada y saliva simulada son comparables y concuerdan bien entre sí.

value (6.9) was assigned a score equal to 50, and lowest value (3.6) was assigned zero score. For disintegration time, lowest value (10) was assigned to 50 and the highest value (29) was assigned to zero score. The batch M_4 showed highest composite index (61.92). So it would be considered as a batch fulfilling all the constraints favorable for the rapidly disintegrating tablet. The optimized batch (Batch M_4) showed wetting time 6 second and % friability 0.85% which is within an acceptable limit.

Comparison of dissolution profiles of the optimized batch

The % drug release of the best batch (batch M_4) was conducted in distilled water and simulated saliva (pH 6.8). Figure 4 depicts the dissolution profiles of batch of M_4 in both media. The dissolution data of this batch in distilled water were compared with the dissolution data in simulated saliva using f_2 statistics. An f_2 of 63.12 and S_d value of 0.042 indicates that the release profile of batch M_4 in distilled water and simulated saliva are comparable and in a good agreement with each other.

FIGURA 4. Perfil de disolución comparativo del lote M4 en agua destilada () y saliva simulada (pH 6,8) ().
FIGURE 4. Comparative dissolution profile of batch M4 in distilled water () and simulated saliva (pH 6.8) ().



CONCLUSIÓN

En el trabajo propuesto, para preparar comprimidos de desintegración rápida en la boca, con buen sabor y suficiente resistencia a la fractura, se utilizaron como excipientes celulosa microcristalina, lactosa anhidra y manitol. Para la preparación de comprimidos de desintegración rápida con suficiente resistencia a la fractura y un tiempo de desintegración aceptable se utilizaron con éxito un diseño compuesto central y un diseño en retículos simple. Para la optimización de la formulación se utilizaron con éxito dos herramientas matemáticas, la función de deseabilidad y el índice sintético. El patrón de desintegración de la mejor formulación en agua destilada y saliva simulada era comparable. La formulación optimizada predijo un tiempo de desintegración de 18 segundos y una resistencia a la fractura de 5,8 kg/cm² con un contenido de CM, lactosa anhidra y manitol de 20 mg, 20 mg y 10 mg, respectivamente. Concluimos que el método descrito fue útil para la preparación de comprimidos de desintegración rápida en la boca, con buen sabor y suficiente resistencia a la fractura. Los comprimidos de desintegración rápida de clorhidrato de ondansetrón pueden ser útiles para pacientes que padezcan vómitos y náuseas graves postoperatorias o inducidas por quimioterapia, en los que es deseable una acción rápida del fármaco.

RECONOCIMIENTOS

Queremos expresar nuestro agradecimiento a Karnavati Machinery Pvt. Ltd. (Ahmedabad, India) por proporcionarnos las instalaciones de la máquina de comprimidos. Los autores manifiestan su agradecimiento a las distintas agencias que aparecen en la sección de materiales por proporcionar las muestras gratuitas. Los autores agradecen al Dr. G. K. Jani su amable ayuda en la realización de los cálculos estadísticos.

CONCLUSION

In the proposed work, microcrystalline cellulose, lactose anhydrous, croscamellose, and manitol were used as excipients to prepare rapidly disintegrating tablets in mouth with good taste and sufficient tensile strength. Central composite design and simplex lattice design were successfully used for the preparation of the rapidly disintegrating tablets with sufficient tensile strength and acceptable disintegration time. Two mathematical tools, desirability function and composite index were used successfully for the optimization of the formulation. The drug release pattern of the best formulation in distilled water and simulated saliva were comparable. The optimized formulation predicted 18 second disintegration time and 5.8 kg/cm² tensile strength when the MCC, lactose anhydrous and mannitol were 20mg, 20mg and 10mg respectively. We conclude that the described method was useful for the preparation of rapidly disintegrating tablets in the mouth with good taste and sufficient tensile strength. The proposed rapidly disintegrating tablets of ondansetron hydrochloride can be useful for patient suffering from post operative or chemotherapy induced sever nausea and vomiting where quick onset of drug action is desirable.

ACKNOWLEDGEMENTS

We gratefully acknowledge Karnavati Machinery Pvt. Ltd. (Ahmedabad, India) for providing tablet machine facilities. The authors are thankful to the various agencies shown in the materials section for providing gift samples. The authors are grateful to Dr. G. K. Jani for his kind help in statistical calculation.

BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Masaaki S, Kiji M, Yoshiyuki K, Maso K. Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method. *Pharm Dev Technol* 1999; 6: 487-493.
2. Corveleyn S, Remon JP. Formulation and production of rapidly disintegrating tablets by lyophilisation using hydrochlorothiazide as a model drug. *Int J Pharm* 1997; 152: 215-225.
3. Allen LV, Wang B, Davies, JD. Rapidly dissolving tablet. US Patent 5,807,576, September 15, 1998.

4. Roser BJ, Blair, J. Rapidly soluble oral solid dosage forms, methods of making same and compositions thereof. US Patent 5,762,96, June 9, 1998.
5. Sugimoto M, Matsubara K, Koida Y, Kobayashi M. The Preparation of rapidly disintegrating tablets in the mouth. *Pharm Dev Technol* 2001; 6: 487-493.
6. Bi Y, Yonezawa Y, Sunada H. Rapidly disintegrating tablets prepared by the wet compression method: mechanism and optimization. *J Pharm Sci* 1999; 88: 1004 -1010.
7. Ito A, Sugihara M. Development of oral dosage form for elderly patients: use of agar as base of rapidly disintegrating Oral tablets. *Chem Pharm Bull* 1996; 44: 2132-2136.
8. Koizumi K, Watanabe Y, Morita K, Utoguchi N, Matsumoto M. New method of preparing high-porosity rapidly saliva soluble compressed tablets using mannitol with camphor, a subliming material. *Int J Pharm* 1997; 152: 127-131.
9. Bi Y, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K, Otsuka A, Iida K. Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity. *Chem Pharm Bull* 1996; 44: 2121-2127.
10. Bi YX, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K. Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method. *Drug Dev Ind Pharm* 1999; 25: 571-581.
11. Markham A, Sorkim EM. Ondansetron. An update of its therapeutic use in chemotherapy-induced and postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 1993; 45: 931-952.
12. LeBourgeois JP, McKenna CJ, Coster B, Feyer P, Franzen L, Goedhals L, Marzecki Z, Souhami L, Stewart A, Tonnessen F, Haigh C, Mitchell T, Wilkinson JR, Graham E. Efficacy of an ondansetron orally disintegrating tablet: A novel oral formulation of this 5-HT(3) receptor antagonist in the treatment of fractionated radiotherapy-induced nausea and emesis. Emesis study group for the ondansetron orally disintegrating tablet in radiotherapy treatment. *Clin Oncol* 1999; 11: 340-347.
13. Moore JW, Flanne HH. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm Technol* 1996; 20: 64-74.
14. U. S. department of health and human services. Food and drug administration, centre for drug evaluation and research. Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid dosage forms. August 1997.
15. Pillay V, Fassihi R. Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: An alternative method. *J Control Rel* 1998; 55: 45-55.
16. Gohel MC, Panchal MK. Comparison of in vitro dissolution profiles using a novel, model-independent approach. *Pharm Technol* 2000; 24:92-102.
17. Gohel MC, Panchal MK. Novel use of similarity factor f_2 and S_d for the development of diltiazem HCl modified-release tablets using a 3^2 factorial design. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28: 77-87.
18. Lewis G, Mathieu D, Phan-Thau-Luu R. Optimization: Pharmaceutical process optimization and validation. In *Pharmaceutical Experimental Design*, 1st Ed.; Swarbrick, James, Boylan, James C., Eds.; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1999; Vol. 92, 265-276.
19. Paterakis PG, Korakianiti ES, Dallas PP, Rekkas DM. Evaluation and simultaneous optimization of some pellets characteristics using 3^3 factorial design and the desirability function. *Int J Pharm* 2002; 248: 51-60.
20. Fell JT, Newton JM. The tensile strength of lactose tablets. *J Pharm Pharmacol* 1968; 20: 657-659.
21. Schiermeier S, Schmidt PC. Fast dispersible ibuprofen tablets. *Eur J Pharm Sci* 2002; 15: 295-305.
22. Ferrari F, Bertoni M, Bonferoni CM, Rossi S, Caramella C, Bolhuis GK. Dissolution enhancement of an insoluble drug by physical mixture with a superdisintegrant: Optimization with a simplex lattice design. *Pharm Dev Technol* 1996; 1: 159-164.
23. Elkheshen S. Simplex lattice design for the optimization of the microencapsulation of a water soluble drug using poly (lactic acid) and poly (lactide co-glycolide) copolymer. *J Microencapsul* 1996; 13: 447-462.
24. Van Kamp HV, Bolhuis GK, Lerk CF. Optimization of a formulation for direct compression using a simplex lattice design. *Pharm Weekbl Sci* 1987; 9: 265-273.
25. Huisman R, Van Kamp HV, Weyland JW, Doornbos DA, Bolhuis, GK, Lerk CF. Development and optimization of pharmaceutical formulations using a simplex lattice design. *Pharm Weekbl Sci* 1984; 6: 185-194.
26. Piepel GF. Modeling methods for mixture-of-mixtures experiments applied to a tablet formulation problem. *Pharm Dev Technol* 1999; 4: 593-606.
27. Waaler PJ, Graffner C, Muller BW. Optimization of a matrix tablet formulation using a mixture design. *Acta Pharm Nord* 1992; 4: 9-16.
28. Dango K, Kimura H, Otuka A. Influence of punch velocity on the compressibility of granules. *Drug Dev Ind Pharm* 1996; 22: 933-942.
29. Nystrom C, Alderborn G, Duberg M, Karehill, PG. Bonding surface area and bonding mechanism-two important factors for the understanding of powder compatibility. *Drug Dev Ind Pharm* 1993; 19: 2143-2196.
30. Gissinger D, Stamm A. A comparative evaluation of the properties of some tablet disintegrants. *Drug Dev Ind Pharm* 1980; 6: 511-536.
31. Derringer G, Suich R. Simultaneous optimization of several responses variables. *J Qual Technol* 1980; 2: 214-219.
32. Bodea A, Leucata, SE. Optimization of hydrophilic matrix tablets using a D-optimal design. *Int J Pharm* 1997; 153: 247-255.
33. Wang YM, Sato H, Adachi I, Horikishi IJ. Optimization of the formulation design of chitosan microspheres containing cisplatin. *Pharm Sci* 1996; 85: 1204-1210.
34. Shigeo O, Toshihiko K, Yousuke M, Horoshima S, Kozo T, Nagai T. A new attempt to solve the scale up problem for granulation using response surface methodology. *J Pharm Sci* 1994; 83: 439-443.
35. Taylor MK, Ginsburg J, Hickey AJ, Gheyas F. Composite method to quantify powder flow as a screening method in early tablet or capsule formulation development. *Pharm Sci Technol* 2000;1: article 18. www.pharmscitech.com.