

Formulación y evaluación de comprimidos matriciales de clorhidrato de ambroxol, usando un polímero natural hidrofílico

Formulation and Evaluation of Matrix tablets of Ambroxol hydrochloride using Natural hydrophilic polymer

PHANI V, SHANMUGANATHAN S, PALANICHAMY S, THANGA TIRUPATHI A

Sankaralingam Bhuvanewari College of Pharmacy, Anaikuttam, Sivakasi – 626130, Tamil Nadu, India.
Correo electrónico: phanipriya.vuyyuri@gmail.com

RESUMEN

Se prepararon comprimidos matriciales de liberación prolongada de clorhidrato de ambroxol con diversas proporciones de fármaco: polímero tales como F-1(1:1), F-2(1:1,5) y F-3 (1:2). Se utilizó goma xántica para la formación de la matriz y celulosa microcristalina como diluyente. Se prepararon y evaluaron gránulos para determinar la densidad aparente sin compactar, la densidad compactada, el índice de compresibilidad, el índice de Hausner y el ángulo de reposo. Todos los gránulos se lubricaron y comprimieron con punzones planos de 9 mm. Los comprimidos se evaluaron para determinar la uniformidad de peso, el contenido de principios activos, la friabilidad, la dureza y la disolución *in vitro*. Todas las formulaciones se ajustaron a los estándares farmacopeicos. F-3 mostró una liberación prolongada de fármaco durante 12 horas con una liberación del 97,3% y el perfil de liberación fue similar al de la muestra de clorhidrato de ambroxol comercial (A-MS). Además, se realizaron estudios de estabilidad según la guía ICH. La liberación de fármaco sigue cinéticas de orden cero (0,9661) y se determinó que el mecanismo era difusión combinada con erosión.

PALABRAS CLAVE: Clorhidrato de ambroxol. Comprimido matricial. Liberación prolongada. Goma xántica.

ABSTRACT

Sustained release matrix tablets of ambroxol hydrochloride of different drug: polymer ratios, such as F-1(1:1), F-2(1:1.5) and F-3 (1:2). Xanthan gum was used as matrix former and microcrystalline cellulose was used as diluent. Granules were prepared and evaluated for loose bulk density, tapped density, compressibility index, hausners ratio and angle of repose. All the granules were lubricated and compressed using 9mm flat-faced punches. Compressed tablets were evaluated for uniformity of weight, content of active ingredient, friability, hardness and In-vitro dissolution. All the formulations showed compliance with Pharmacopoeial standards. F-3 showed the sustained release of drug for 12 hours with 97.3% release and the release profile was close to the marketed sample of ambroxol hydrochloride (A-MS) and Stability studies were performed as per ICH guide. The drug release follows zero order kinetics (0.9661) and the mechanism was found to be diffusion coupled with erosion.

KEY WORDS: Ambroxol hydrochloride. Matrix tablet. Sustained release. Xanthan gum.

Fecha de recepción: 22-12-2008

Fecha aceptación: 06-02-2009

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de administración de fármacos de liberación prolongada están diseñados para conseguir un efecto terapéutico prolongado mediante la liberación continua de la medicación durante un periodo de tiempo largo tras la administración de una única dosis¹. Los sistemas matriciales ocupan un lugar importante entre las formas de dosificación de liberación prolongada debido a su simplicidad, bajo coste, poca influencia de las variables fisiológicas sobre su comportamiento de liberación y su idoneidad para la fabricación en equipos modernos de alta velocidad.

Ambroxol es un metabolito de la bromohexina con una acción y usos similares². Se describe químicamente como trans-4-((2-amino-3, 5- dibromobencil) amino) ciclohexanol. Es un agente mucolítico y expectorante utilizado en el tratamiento de enfermedades agudas y crónicas caracterizadas por la producción de mucosidad excesiva o espesa. Durante décadas se ha utilizado con éxito en forma de clorhidrato como expectorante de secreciones en diversas enfermedades respiratorias³. Su corta vida media biológica (4 horas)^{4,5}, que exige una dosificación diaria frecuente (2-3 veces al día), así como su uso terapéutico en enfermedades respiratorias crónicas hacen necesaria su formulación como una forma de dosificación de liberación prolongada que permitiría una eficacia clínica prolongada, una reducción de la frecuencia de administración y una disminución de los efectos secundarios.

La goma xántica es un polisacárido extracelular de peso molecular alto que se produce a escala comercial mediante la fermentación viscosa de la bacteria Gram negativa *Xanthomonas campestris*. Es un polímero hidrofílico cuyo uso se había limitado hasta hace poco al espesamiento, formación de suspensiones y emulsión de sistemas acuosos. Parece que está ganando aprecio en la fabricación de matrices, ya que no sólo retarda la liberación del fármaco, sino que proporciona cinéticas de liberación independientes del tiempo con ventajas añadidas de biocompatibilidad y falta de actividad química o biológica. La liberación de los fármacos solubles se produjo principalmente por difusión, mientras que los fármacos ligeramente solubles o insolubles se liberaron por erosión. También se recomienda para su uso en sistemas ácidos y alcalinos⁶.

INTRODUCTION

Sustained release drug delivery systems are designed to achieve a prolonged therapeutic effect by continuously releasing medication over an extended period of time after the administration of a single dose¹. Matrix systems are important among the sustained release dosage forms because of their simplicity, low cost, small influence of physiological variables on their release behaviour and their suitability for manufacture on modern high speed equipment.

Ambroxol is a metabolite of bromohexine with similar action and uses². It is chemically described as Trans-4-((2-Amino-3, 5- dibromobenzyl) amino) cyclohexanol. It is an expectoration improver and a mucolytic agent used in the treatment of acute and chronic disorders characterized by the production of excess or thick mucus. It has been successfully used for decades in the form of its hydrochloride as a secretion-releasing expectorant in a variety of respiratory disorders³. Its short biological half-life (4hours)^{4,5} that calls for frequent daily dosing (2-3times a day) and therapeutic use in chronic respiratory diseases necessitates its formulation into sustained release dosage form which would result in prolonged clinical efficacy, reduces the frequency of administration and lesser side effects.

Xanthan gum is a high molecular weight extracellular polysaccharide, produced on commercial scale by the viscous fermentation of gram negative bacterium *Xanthomonas campestris*. It is a hydrophilic polymer, which until recently had been limited for use in thickening, suspending and emulsifying water based systems. It appears to be gaining appreciation for fabrication of matrices, as it not only retards the drug release, but also provides time-independent release kinetics with added advantages of biocompatibility and inertness. Release of soluble drugs was mainly through diffusion, where as sparingly soluble or insoluble drugs were released via erosion. It is also recommended for use in both acidic and alkaline systems⁶.

The objective of the present study was to formulate ambroxol hydrochloride sustained release matrix tablets using xanthan gum as a natural hydrophilic polymer and to elucidate the release kinetics and matching with a marketed sample.

El objetivo del presente estudio fue formular comprimidos matriciales de liberación prolongada de clorhidrato de ambroxol utilizando goma xántica como polímero natural hidrofílico y determinar las cinéticas de liberación y su correspondencia con una muestra comercial.

MATERIALES

Clorhidrato de ambroxol se obtuvo en New Drug and Chemical Company, Mumbai. La goma xántica fue proporcionada por Dabur Research Foundation, New Delhi. Celulosa microcristalina, almidón, talco, estearato de magnesio se adquirieron en Loba Chime Pvt Ltd., Mumbai. Los materiales y excipientes utilizados en la preparación de los comprimidos eran de grado IP. El resto de ingredientes utilizados en el estudio eran de grado analítico y se utilizaron tal como se recibieron.

MÉTODOS

Preparación de los comprimidos matriciales

Se prepararon comprimidos matriciales con 75 mg de ambroxol mediante una granulación húmeda convencional utilizando goma xántica conforme a la fórmula especificada en la Tabla 1. Se mezclaron todos los ingredientes en una mezcladora de laboratorio y se procedió a su granulación utilizando una mezcla disolvente de metanol y agua (1:1). La masa húmeda se pasó por un tamiz n° 16 y los gránulos resultantes se secaron a 50° C durante cuatro horas. Los gránulos secos se pasaron por un tamiz n° 21. Una vez mezclados los gránulos con la cantidad necesaria de talco y estearato de magnesio, se comprimieron con una presión de compresión de 8 Mpa a 107 Mpa mediante una máquina de comprimir multiestación rotatoria (Rimek, Karnavathi Engineering Limited) con punzones planos y redondos de 9 mm.

MATERIALS

Ambroxol hydrochloride was obtained from (New Drug and Chemical Company, Mumbai). Xanthan gum was procured from (Dabur Research Foundation, New Delhi). Microcrystalline cellulose, starch, talc, magnesium stearate was purchased from (Loba Chime Pvt Ltd., Mumbai). Materials and excipients used in preparing tablets were IP grade. All the other ingredients used throughout the study were of analytical grade and were used as received.

METHODS

Preparation of matrix tablets

Matrix tablets containing 75mg of ambroxol were prepared by conventional wet granulation using xanthan gum as per the formula given in the table - 1. A blend of all ingredients were mixed in a laboratory blender and granulated by using a solvent mixture of methanol and water (1:1). The wet mass was passed through sieve number 16 and the resulting granules were dried at 50 °C for four hours. The dried granules were passed through sieve number 21. After blending with required amount of talc and magnesium stearate the granules were compressed using compression pressure of 8Mpa to 107Mpa by rotary multi-station tableting machine (Rimek, Karnavathi Engineering Limited) with 9 mm round and flat faced punches.

TABLA 1. Fórmula para la preparación de comprimidos matriciales de clorhidrato de ambroxol.
TABLE 1. Formula for preparation of ambroxol hydrochloride matrix tablets.

Nº Orden <i>S.NO</i>	INGREDIENTES <i>INGREDIENTS</i>	F-1 (1:1)	F-2 (1:1,5)	F-3 (1:2)
1.	Clorhidrato de ambroxol <i>Ambroxol hydrochloride</i>	75	75	75
2.	Goma xántica <i>Xanthan gum</i>	75	112	150
3.	Celulosa microcristalina <i>Microcrystalline cellulose</i>	80	43	5
4.	Almidón <i>Starch</i>	12,5	12,5	12,5
5.	Estearato de magnesio <i>Magnesium stearate</i>	2,5	2,5	2,5
6.	Talco <i>Talc</i>	5,0	5,0	5,0

*Todos los valores están expresados en miligramos
 *F-1, F-2, F-3 son las formulaciones 1, 2 y 3 respectivamente
 *(1:1), (1:1,5), (1:2) son proporciones fármaco: polímero
 *All the values are expressed in milligrams
 *F-1, F-2, F-3 are formulations 1, 2 and 3 respectively
 *(1:1), (1:1.5), (1:2) are drug: polymer ratio

TABLA 2. Propiedades micrométricas de los gránulos.
TABLE 2. Micrometric properties of granules.

Código de formulación <i>Formulation code</i>	Ángulo de reposo <i>Angle of repose</i>	Densidad aparente sin compactar (g/ml) <i>Loose bulk density (g/ml)</i>	Densidad aparente compactada (g/ml) <i>Tapped bulk density (g/ml)</i>	Índice de Hausner <i>Hausners ratio</i>	Índice de compresibilidad (%) <i>Compressibility index (%)</i>
F-1	27,22 ± 1,86	0,336 ± 0,037	0,352 ± 0,009	1,15± 0,026	12,88± 1,54
F-2	27,09 ± 1,77	0,524 ± 0,008	0,516 ± 0,058	1,14± 0,020	13,13± 0,88
F-3	27,33± 1,212	0,432 ± 0,009	0,576 ± 0,014	1,15± 0,021	12,42± 1,52

*Promedio de tres observaciones
 *Todos los valores están expresados como media ± desviación estándar (D.E.)
 *g/ml significa gramo por milímetro
 *Average of three observations
 *All the values are expressed as mean ± standard deviation(SD)
 *g/ml means gram per milliliter

Evaluación de los gránulos

Ángulo de reposo⁷

El ángulo de reposo de los gránulos se determinó mediante el método de embudo. Los gránulos, pesados con precisión, se colocaron en un embudo. La altura del embudo se ajustó de forma que la punta del mismo simplemente tocaba el montón de gránulos. Se dejó que los gránulos pasaran libremente por el embudo hasta la superficie. Se midió el diámetro del cono de polvo y se calculó el ángulo de reposo mediante la siguiente ecuación

Evaluation of granules

Angle of repose⁷

The angle of repose of granules was determined by the funnel method. The accurately weighed granules were taken in funnel. The height of the funnel was adjusted in such a way that the tip of the funnel just touches the heap of the granules. The granules were allowed to flow through the funnel freely onto the surface. The diameter of the powder cone was measured and angle of repose was calculated using the following equation

$$\theta = \tan^{-1} (h/r)$$

Donde 'h' y 'r' son la altura y el radio del cono

Densidad aparente⁸

La densidad aparente p_b se define como la masa del polvo dividida entre el volumen aparente y se expresa como g/cm³. Se tomó una cantidad pesada de gránulos de cada formulación en un tubo graduado y se anotó el volumen inicial de los gránulos en el tubo graduado. Esto se calculó mediante la fórmula

$$P_b = M / V_b$$

Donde,

P_b – Densidad aparente, M - Peso de la muestra en g, V_b – Volumen final de la mezcla en cm³

Densidad compactada

Es la proporción de la masa total del polvo con respecto al volumen de polvo compactado. El volumen se midió tras golpear los gránulos 500 veces. A continuación, se golpearon 750 veces y se anotó el volumen compactado. La densidad compactada se calculó mediante la siguiente fórmula

$$P_t = M/V_t$$

Donde,

P_t – Densidad compactada, M – Peso de la muestra en g, V_t – Volumen compactado de la mezcla en cm³

Índice de compresibilidad⁹ e índice de Hausner

El índice de compresibilidad de los gránulos se determinó mediante el índice de compresibilidad de Carr y el índice de Hausner se calculó mediante la fórmula

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\text{Densidad compactada}}{\text{Densidad aparente}}$$

$$\text{Índice de Carr (\%)} = \frac{[(\text{TBD}-\text{LBD}) \times 100]}{\text{TBD}}$$

TBD = Densidad aparente total, LBD = Densidad aparente sin compactar

$$\theta = \tan^{-1} (h/r)$$

Where 'h' and 'r' are the height and radius of the cone

Bulk density⁸

Bulk density p_b is defined as the mass of the powder divided by the bulk volume and is expressed as g/cm³. Weighed quantity of granules from each formulation was taken in a measuring cylinder and the initial volume of the granules in the measuring cylinder was noted. This was calculated by using the formula

$$P_b = M / V_b$$

Where,

P_b - Bulk Density, M - Weight of sample in g, V_b - Final volume of blend in cm³

Tapped Density

It is the ratio of total mass of the powder to the tapped volume of powder. The volume was measured by tapping the granules for 500 times. Then the tapping was done for 750 times and the tapped volume was noted. The tapped density was calculated by using the following formula

$$P_t = M/V_t$$

Where,

P_t - Tapped Density, M - Weight of the sample in g, V_t - Tapped volume of blend in cm³

Compressibility index⁹ and Hausners ratio

The compressibility index of the granules was determined by carr's compressibility index and the Hausners ratio is calculated by using the formula

$$\text{Hausner Ratio} = \frac{\text{Tapped density}}{\text{Bulk density}}$$

$$\text{Carr's index (\%)} = \frac{[(\text{TBD}-\text{LBD}) \times 100]}{\text{TBD}}$$

TBD = Total bulk density, LBD = Loose bulk density

Evaluación de los comprimidos¹⁰

Uniformidad de peso

El peso medio del comprimido se calculó pesando 20 comprimidos individualmente y en conjunto. La desviación de peso porcentual de cada comprimido se calculó conforme al método oficial especificado en la Tabla 3.

Evaluation of tablets¹⁰

Uniformity of weight

Average weight of the tablet was calculated by weighing 20 tablets individually and all together. The percent weight deviation of each tablet was computed as per official method table-3.

TABLA 3. Evaluación fisicoquímica de los comprimidos.**TABLE 3.** Physico-chemical evaluation of tablets.

Código de formulación <i>Formulation code</i>	Variación del peso (n=20) (mg) <i>Weight variation (n=20) (mg)</i>	Dureza (n=5) (kg/cm ²) <i>Hardness(n=5) (kg/cm²)</i>	Friabilidad (n=5) (%) <i>Friability(n=5) (%)</i>	Contenido de principios activos (n=5) <i>Content of the active ingredient (n=5)</i>
Límites farmacopeicos <i>Pharmacopoeial limits</i>	7,5%	4-7 kg/cm ²	Inferior a 1%	90-110%
F-1	248,6 ± 1,52	4,5 ± 0,14	0,6 ± 0,14	97,1 ± 0,5
F-2	248,0 ± 1,414	4,9 ± 0,09	0,4 ± 0,353	98,5 ± 0,98
F-3	250,1 ± 1,01	5,3 ± 0,070	0,1 ± 0,152	99,4 ± 0,92

*Todos los valores están expresados como media ± desviación estándar (D.E.)

*mg: miligramo, kg /cm²: kilogramo por centímetro cuadrado

*All the values are expressed as mean ± standard deviation (SD)

*mg: milligram, kg /cm²: kilogram per square centimeter

Prueba de dureza

La dureza de los comprimidos se determinó mediante un medidor de dureza 'monsanto'. En todos los casos se tomó la media de cinco determinaciones. La dureza de las formulaciones se muestra en la Tabla 3.

Hardness test

Hardness of the tablets was tested using 'monsanto' hardness tester. In all the cases mean of five determinations were taken. The hardness of formulations was shown in the table-3.

Friabilidad

Se colocaron 5 comprimidos previamente pesados en un medidor de friabilidad y se mantuvo a 25 rpm durante 4 minutos. A continuación, se retiró el polvo de los comprimidos, se pesaron de nuevo y se registró el porcentaje de polvo erosionado durante 4 minutos. La friabilidad porcentual se muestra en la Tabla 3.

Friability

Previously weighed 5 tablets were taken in a friabilator and it was set at 25rpm for 4 minutes. Then the tablets were dusted and reweighed and the percentage of powder eroded during 4 minutes was recorded. The percentage friability was shown in the table-3.

Contenido de principios activos

Se molieron cinco comprimidos en un mortero. Del polvo generado, se colocaron 100 mg de fármaco en un matraz volumétrico de 100 ml y

Content of the active ingredient

Five tablets were powdered in a mortar. From this powder equivalent to 100mg of drug was taken in a 100ml volumetric flask and the volume was made up to 100ml with pH 6.8. Further appropriate dilutions were made and the absorbance

se completó el volumen hasta 100 ml con tampón fosfato pH 6,8. Se realizaron posteriormente diluciones adecuadas y se midió la absorbancia a 244 nm frente a un blanco. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

Estudios de disolución *in vitro*

Se realizaron estudios de liberación de fármaco *in vitro* mediante un aparato de disolución USP XXIV tipo II con 900 ml de medio de disolución mantenido a $37\pm 1^\circ\text{C}$ durante 12 horas a 100 rpm. Durante las 2 primeras horas se utilizó HCl 0,1 N como medio de disolución, seguido por tampón fosfato con $\text{pH } 6,8 \pm 0,2$ durante otras 10 horas. A intervalos de tiempo predeterminados se extrajeron 10 ml de muestra que se sustituyeron por una cantidad igual de disolución sin fármaco. Las muestras extraídas se filtraron con un filtro de membrana de $0,45\ \mu$, se analizó el contenido de fármaco en cada muestra tras una dilución adecuada mediante un espectrofotómetro UV/Vis a 244 nm y se calculó el porcentaje acumulado de fármaco liberado. El estudio se realizó por triplicado. Los resultados de los estudios de disolución se muestran en la Tabla 4.

was measured at 244nm against blank. The results obtained were shown in the table-3.

In-vitro dissolution studies

In-vitro drug release studies were carried out using USP XXIV dissolution apparatus type II, with 900ml of dissolution medium maintained at $37\pm 1^\circ\text{C}$ for 12hrs, at 100 rpm, 0.1N HCL was used as a dissolution medium for first 2hrs followed by $\text{pH } 6.8 \pm 0.2$ phosphate buffer for further 10hrs. 10ml of sample was withdrawn at predetermined time intervals replacing with an equal quantity of drug free dissolution fluid. The samples withdrawn were filtered through $0.45\ \mu$ membrane filter and drug content in each sample was analyzed after suitable dilution by UV/Vis Spectrophotometer at 244 nm, and cumulative percent drug release was calculated. The study was performed in triplicate. The results of dissolution studies were shown in the table-4

TABLA 4. Perfil de liberación de fármaco *in vitro* de los comprimidos matriciales de clorhidrato de ambroxol.
TABLE 4. *In-Vitro* Drug Release Profile of Ambroxol hydrochloride Matrix Tablets.

Nº Orden S.No	Tiempo (horas) Time (hrs)	Porcentaje acumulado de liberación de fármaco Cumulative Percentage Drug Release			
		F -1	F -2	F -3	A - MS
1.	00.30	23,14 ± 0,43	21,33 ± 0,48	17,46 ± 0,60	15,86 ± 0,20
2.	01.00	26,54 ± 0,35	28,33 ± 0,20	25,50 ± 0,35	26,10 ± 0,45
3.	01.30	35,60 ± 0,20	34,53 ± 0,35	31,27 ± 0,35	28,15 ± 0,31
4.	02.00	40,01 ± 0,56	40,24 ± 0,35	35,50 ± 0,54	33,24 ± 0,24
5.	03.00	42,72 ± 0,35	41,45 ± 0,31	39,50 ± 0,30	40,09 ± 0,07
6.	04.00	48,93 ± 0,31	48,09 ± 0,17	46,41 ± 0,02	46,11 ± 0,41
7.	05.00	57,22 ± 0,31	53,69 ± 0,31	52,15 ± 0,32	51,78 ± 0,22
8.	06.00	61,96 ± 0,29	60,66 ± 0,18	59,60 ± 0,32	58,99 ± 0,51
9.	07.00	68,20 ± 0,36	66,64 ± 0,36	65,25 ± 0,26	65,28 ± 0,32
10.	08.00	74,39 ± 0,31	72,82 ± 0,32	70,92 ± 0,52	71,25 ± 0,01
11.	09.00	80,67 ± 0,31	78,46 ± 0,03	76,49 ± 0,46	77,50 ± 0,25
12.	10.00	86,96 ± 0,31	85,48 ± 0,46	83,08 ± 0,47	84,13 ± 0,36
13.	11.00	92,62 ± 0,30	91,95 ± 0,04	89,13 ± 0,27	89,18 ± 0,54
14.	12.00	99,23 ± 0,27	98,35 ± 0,19	97,02 ± 0,31	97,30 ± 0,03

*A-MS : Muestra comercial de ambroxol

*Todos los valores están expresados como media ± desviación estándar, n=3

*A-MS : Ambroxol Marketed Sample

*All the values are expressed as mean ± Standard deviation, n=3

TABLA 5. Modelos matemáticos y mecanismos de liberación de fármaco de los comprimidos matriciales de clorhidrato de ambroxol [formulaciones y muestra comercial]

TABLE 5. Mathematical modeling and drug release mechanisms of Ambroxol hydrochloride matrix tablets [formulated and marketed sample]

Código de formulación Formulation code	Valor de coeficiente de correlación (r) Correlation co-efficient (r) value			Gráfico Korsmeyers-Peppas Korsmeyers-Peppas plot	
	Orden cero Zero order	Primer orden First order	Ecuación de Higuchi Higuchi equation	Pendiente (n) Slope (n)	Coficiente de correlación Correlation co-efficient
F-1	0,950	0,7442	0,9727	0,501	0,7419
F-2	0,951	0,7864	0,9756	0,523	0,7386
F-3	0,9661	0,8302	0,9760	0,701	0,7205
A-MS	0,9718	0,8443	0,9796	0,706	0,5034

*A-MS Muestra comercial de clorhidrato de ambroxol

*A-MS Ambroxol hydrochloride marketed sample

Estudios de estabilidad¹¹

Se realizaron estudios de estabilidad acelerada conforme a las directrices ICH durante un periodo de 6 meses para la formulación F-3. Se envasó un número suficiente de comprimidos en botellas de color ámbar con tapón de rosca y se mantuvieron en una cámara de estabilidad a 45° C. Se tomaron muestras a los 0, 3 y 6 meses para estimar el contenido de fármaco. Los resultados se muestran en la Tabla 6. La prueba de disolución se realizó a los 0, 3 y 6 meses para determinar los perfiles de liberación de fármaco. Los datos de disolución obtenidos tras los estudios de estabilidad se muestran en la Figura 2.

Stability studies¹¹

Accelerated stability studies were performed as per ICH guide lines over a period of 6 months for the formulation (F-3). Sufficient number of tablets were packed in amber-colored screw capped bottles and kept in stability chamber at 45°C. Samples were taken at 0, 3, 6 months for drug content estimation and the results were shown in table-6. The dissolution test was performed at 0, 3, 6 months to determine the drug release profiles. The data of dissolution after stability studies was shown in the Figure-2.

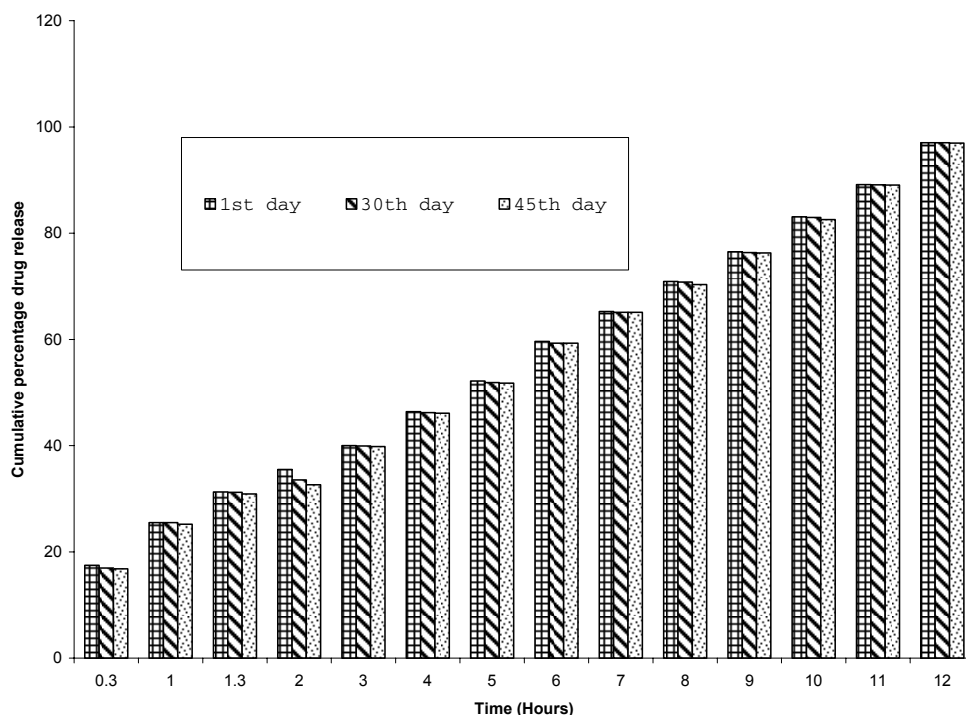
TABLA 6. Datos de estabilidad de la formulación F-3.
TABLE 6. Stability data for formulation F-3.

Nº Orden <i>S.NO</i>	Tiempo en meses <i>Time in months</i>	Cambios físicos <i>Physical changes</i>	Porcentaje de contenido de fármaco <i>Percentage drug content</i>
1	0	----	99,40 ± 0,92
2	3	Sin cambios <i>No change</i>	99,10 ± 0,98
3	6	Sin cambios <i>No change</i>	99,06 ± 0,90

*Todos los valores están expresados como media(n=3) ± desviación estándar.

*All the values care expressed as mean(n=3) ± standard deviation.

FIGURA 2. Estudio de liberación *in vitro* para la estabilidad de la formulación F-3.
FIGURE 2. *In-vitro* release study for stability formulation F-3.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se evaluaron los gránulos de las distintas formulaciones para determinar el ángulo de reposo, el índice de compresibilidad, el índice de Hausner, la densidad aparente sin compactar y la densidad aparente compactada. Los resultados de ángulo de reposo e índice de compresibilidad (%) oscilaron entre $27,22 \pm 1,86 - 27,33 \pm 1,212$ y $12,88 \pm 1,54 - 12,42 \pm 1,52$, respectivamente. Los valores indican que los gránulos tienen una buena propiedad de flujo. Los resultados de densidad aparente sin compactar y densidad aparente compactada oscilaron entre $0,336 \pm 0,037$ y $0,432 \pm 0,0090$, respectivamente.

La desviación porcentual media de 20 comprimidos de cada formulación fue inferior a 7,5%. La dureza y la friabilidad porcentual de los comprimidos de todas las formulaciones oscilaron entre $4,5 \pm 0,14 - 5,3 \pm 0,070$ kg/cm² y $0,6 \pm 0,14 - 0,1 \pm 0,152\%$, respectivamente. El contenido de fármaco fue uniforme entre las distintas formulaciones de los comprimidos y osciló entre $97,1 \pm 0,5$ y $99,4 \pm 0,920\%$.

Los resultados de los estudios de disolución de las formulaciones F-1, F-2 y F-3 se muestran en la Figura 1. El porcentaje acumulado de liberación de fármaco de F-1, F-2 y F-3 fue 99,23%, 98,35% y 97,02% al final de las 12 horas, respectivamente. De las tres formulaciones, F-3 mostró un perfil de liberación próximo al de la muestra comercial de clorhidrato de ambroxol. Se observó que el porcentaje acumulado de liberación de fármaco disminuye al aumentar la concentración de polímero. Los datos de liberación se ajustaron a varios modelos matemáticos para evaluar las cinéticas y el mecanismo de la liberación de fármaco. Las tres formulaciones siguen cinéticas de orden cero con valores r^2 que oscilan entre 0,954 y 0,9661. Todas las formulaciones muestran una mejor linealidad para cinéticas de liberación Higuchi con $r^2 > 0,97$, lo que indica que la liberación de fármaco sigue un mecanismo de difusión. Los valores n obtenidos de los gráficos Korsmeyer Peppas oscilan entre 0,501 y 0,701, lo que indica que se sigue un mecanismo de transporte no Fickiano. Por tanto, la liberación de fármaco de los comprimidos matriciales se produce por difusión y erosión.

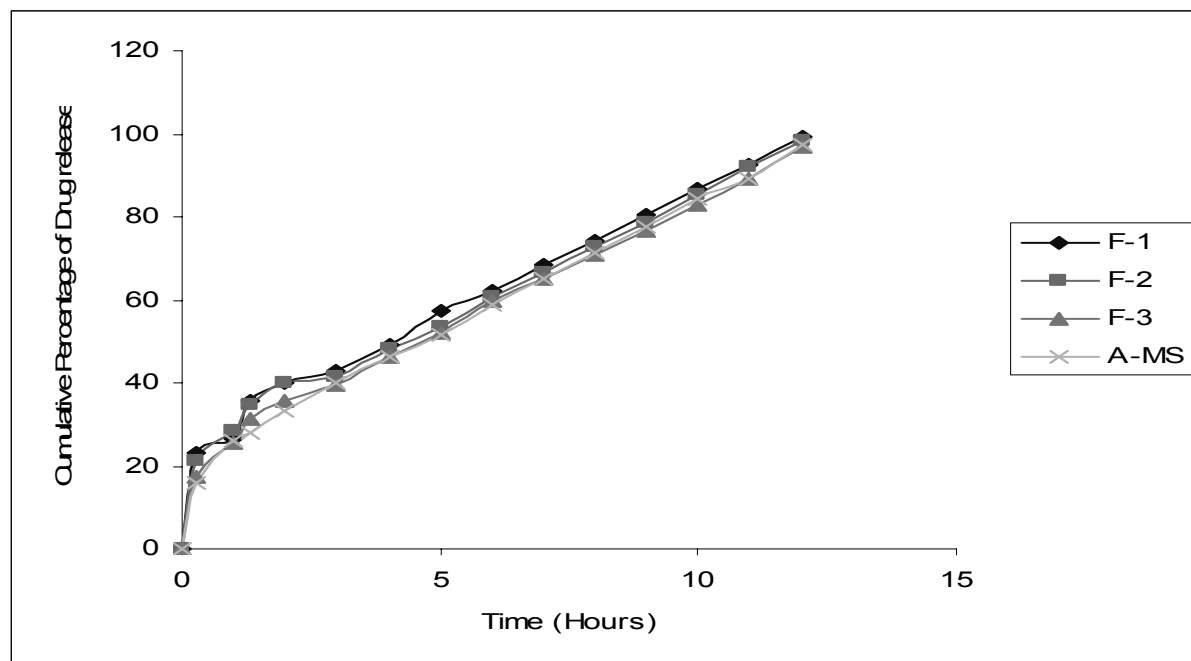
RESULTS AND DISCUSSION

The granules of different formulations were evaluated for angle of repose, compressibility index, Hausner's ratio, loose bulk density, tapped bulk density. The results of angle of repose and compressibility index (%) ranged from (27.22 ± 1.86 to 27.33 ± 1.212 and 12.88 ± 1.54 to 12.42 ± 1.52) respectively. The values indicate that granules have a good flow property. The results of loose bulk density and tapped bulk density ranged from (0.336 ± 0.037 to 0.432 ± 0.0090) respectively.

The average percentage deviation of 20 tablets of each formulation was less than (7.5%). The hardness and the percentage friability of the tablets of all the formulations ranged from (4.5 ± 0.14 to 5.3 ± 0.070 Kg/cm² and 0.6 ± 0.14 to 0.1 ± 0.152 %) respectively. Drug content was found to be uniform among different formulations of the tablets and ranged from (97.1 ± 0.5 to 99.4 ± 0.920 %).

The results of the dissolution studies for formulations F-1, F-2, F-3 are shown in the figure-1. The cumulative percentage drug release for F-1, F-2 and F-3 was (99.23%, 98.35% and 97.02%) at the end of 12 hours respectively. Among the three different formulations F-3 gave the release profile close to the marketed sample of ambroxol hydrochloride. It was found that the cumulative percentage of drug release decreases with increase in the polymer concentration. The release data was fitted to various mathematical models to evaluate the kinetics and mechanism of the drug release. All the three formulations follow zero order kinetics with r^2 values ranging from (0.954 to 0.9661). All the formulations shows better linearity for Higuchi release kinetics with ($r^2 > 0.97$) indicates that the drug release follows diffusion mechanism. The n values obtained from Korsmeyer Peppas plots ranges from (0.501 to 0.701) indicate that it follows non-fickian transport mechanism. Therefore drug release from the matrix tablets is by both diffusion and erosion.

FIGURA 1. Comparación entre el perfil de liberación de clorhidrato de ambroxol *in vitro* de las formulaciones F-1, F-2, F-3 y la muestra comercial
FIGURE 1. Comparison of *In-vitro* release profile of Ambroxol hydrochloride from formulations F-1, F-2, F-3 with marketed sample



Los estudios de estabilidad de la formulación F-3 indican que no existen diferencias considerables en lo que respecta al contenido de fármaco. La velocidad de disolución se observó transcurridos seis meses. Los resultados se muestran en la Figura 2.

Stability studies for F-3 formulation indicates that there are no considerable differences in drug content and dissolution rate was observed after six months. The results were shown in the figure-2.

CONCLUSIÓN

Tomando como referencia las observaciones anteriores, se puede concluir que se ha conseguido una liberación lenta y controlada de ambroxol durante un periodo de 12 horas. El uso de un polímero natural hidrofílico como la goma xántica fue un acierto en la formación de la matriz y, además, resulta efectivo para retardar la liberación de fármaco. La formulación F-3 muestra un perfil de liberación próximo al de la muestra comercial de clorhidrato de ambroxol. El porcentaje acumulado de liberación de fármaco disminuyó al aumentar la concentración de polímero. La liberación de fármaco sigue cinéticas de orden cero. El mecanismo de liberación de fármaco fue difusión combinada con erosión. Los estudios de estabilidad indican que la formulación F-3 fue estable y puede resultar útil en el tratamiento de enfermedades pulmonares agudas y crónicas.

CONCLUSION

From the above observations it is concluded that slow and controlled release of ambroxol over a period of 12 hours was obtained. Use of natural hydrophilic polymer like xanthan gum was successful in the formation of matrix and at the same time it is effective in retarding the drug release. The formulation F-3 shows the release profile close to that of marketed sample of ambroxol hydrochloride. The cumulative percentage drug release was decreased by increase in polymer concentration. The drug release follows zero order kinetics. The mechanism of drug release was diffusion coupled with erosion. The stability studies indicate that the formulation F-3 was stable and it might be useful in treating acute and chronic pulmonary disorders.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a New Drug and Chemical Company, Mumbai por facilitar la muestra gratuita de clorhidrato de ambroxol para llevar a cabo el presente trabajo.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are thankful to New Drug and Chemical Company, Mumbai for providing free gift sample of ambroxol hydrochloride to carry out this work.

BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Leon Lachmen, Herbert A Liberman, Joseph L kanig. Sustained release dosage forms, The theory and practice of industrial pharmacy, 3rd Ed.; Vargheese publishing house,: Bombay, 1991; 430.
2. Barar FSK. Essentials of pharmacotherapeutics, 3rd Ed., S.Chand and company Ltd., New Delhi, 2005, 550.
3. Sweetman C, Matrindale. The complete drug reference, 33rd Ed.; The pharmaceutical press,; London, 2002, 1084.
4. Vergin H, Bishop-Frendling GB, Miczka M, Nitsche V, Strobel K. *Arzneim. Forch-drug Res.*; 1985; Vol.35, 1591.
5. Alighieri T, Avanesian S, Berlino S, Bianchi SG, Deluigi P, Valducci R, Guelen PJ. *Arzneim.Forsch-Drug Res*, 1988; Vol.38, 92.
6. Gwen MJ, Joseph RR, Banker GS, Rhodes CT. *Modern pharmaceutics*, 3rd Ed.; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1996; Vol.72, 581.
7. Cooper J, Gunn C. Powder flow and compaction, *Tutorial pharmacy*, CBS publishers and distributors,: New Delhi, 1986; 211-233.
8. Shah D, Shah Y, Rampradhan M. Development and Evaluation of controlled release diltiazem hydrochloride micro particles using cross-linked poly (vinyl alcohol), *Drug Dev Ind Pharm*. 1997; Vol.23(6); 567-574.
9. Aulton ME, Wells TI. *Pharmaceutics: The science of dosage form design*, Churchill Livingstone,: London, 1988.
10. *Pharmacopoeia of India*, Ministry of Health and family Welfare, Government of India, controller of publications,: New Delhi, 1996.
11. Kulkarni GT, Gowthamarajan K, Suresh B. Stability testing of pharmaceutical products, *Indian J.Pharm.Educ*. 2004; 38(4); 194-202.