

# Formulación y evaluación de comprimidos sublinguales con sulfato de terbutalina: estudios de optimización e *in vivo*

*Formulation and evaluation of a sublingual tablet containing terbutaline sulphate: optimisation and in vivo studies*

NARENDRA C<sup>1,2,\*</sup>, SRINATH MS<sup>1</sup>, PRAKASH B RAO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutics, Government College of Pharmacy, Bangalore-27, India.

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutics, Krupanidhi College of Pharmacy, Bangalore-34, India.

Autor de contacto \*: C. Narendra, Department of Pharmaceutics, Krupanidhi College of Pharmacy, # 5, Sarjapur Road, Near kudremukh Building, Koramangala, Bangalore, India. Código PIN: 560 034. Correo electrónico: narendragcp@rediffmail.com

## RESUMEN

La finalidad de este trabajo de investigación es la formulación de un comprimido sublingual de sulfato de terbutalina de acción rápida y mejorar la biodisponibilidad y el cumplimiento de las pautas por parte del paciente. Para la preparación de los gránulos se utilizó una técnica de granulación húmeda. Se prepararon formulaciones basadas en el diseño factorial con variables de formulación 3<sup>2</sup>: la cantidad de celulosa microcristalina (MCC) (X<sub>1</sub>) y la crospovidona como componente bioadhesivo (X<sub>2</sub>). Como variables de respuesta se evaluaron la resistencia al aplastamiento, la friabilidad y el tiempo de desintegración (DT). Los principales efectos y términos de interacción se evaluaron cuantitativamente mediante un modelo cuadrático. Los resultados revelaron que la cantidad de MCC y crospovidona afectaban significativamente a las variables de respuesta. La formulación optimizada de comprimidos contiene 31,5 mg de MCC y 4,5 mg de crospovidona, se desintegra en un período corto con un índice DT de 30,2 ± 5,5 seg. y tiene una resistencia al aplastamiento suficiente y una friabilidad aceptable. Las concentraciones plasmáticas de terbutalina se obtuvieron a los 5 minutos. Los resultados indican que la crospovidona, un componente bioadhesivo, impide tragar la terbutalina, sin afectar a su liberación y absorción. En conclusión, la formulación del comprimido sublingual se puede extrapolar a otros fármacos en los que se desee una absorción rápida.

PALABRAS CLAVE: Crospovidona. Diseño factorial. Celulosa microcristalina. Optimización. Comprimidos sublinguales. Sulfato de terbutalina.

## ABSTRACT

*The objective of this research was to formulate a sublingual tablet formulation of terbutaline for rapid action, and to improve both bioavailability and patient compliance to therapy. A wet granulation technique was adapted to prepare the granules. Granule formulations were prepared using an adapted wet granulation technique based on a 3<sup>2</sup> full factorial design. The formulation variables were expressed as follows; quantity of microcrystalline cellulose (MCC), (X<sub>1</sub>), and bioadhesive component crospovidone, (X<sub>2</sub>), while crushing strength, friability and disintegration time (DT) were determined as response variables. The main effects and interaction terms were quantitatively evaluated using a quadratic model. The results obtained showed that the quantity of MCC and crospovidone significantly affect response variables. An optimised tablet formulation, containing 31.5 mg of MCC and 4.5 mg of crospovidone, provides a short DT of 30.2 ± 5.5 sec with sufficient crushing strength and acceptable friability, while DT for serum concentrations of terbutaline were obtained within 5 min. The results indicate that the inclusion of crospovidone, a bioadhesive component, in sublingual tablet formulations, makes the swallowing of*

**tablets unnecessary, because the release and absorption of the terbutaline in such formulations is acceptably effective. In conclusion, the developed sublingual tablet formulations is of interest, because it can be extrapolated to other drugs, where rapid absorption is desirable.**

KEY WORDS: Crospovidone. Factorial design. Microcrystalline cellulose. Optimisation. Sublingual tablets. Terbutaline sulphate.

## INTRODUCCIÓN

La cavidad oral se utiliza cada vez más para la administración de fármacos diseñados principalmente para la absorción de medicamentos y su introducción en la circulación sistémica a través de la mucosa oral. La vía de administración sublingual resulta útil cuando se desea conseguir una respuesta inmediata a la acción del fármaco. Esta vía de administración tiene un potencial de acción rápida y una mayor biodisponibilidad, a la vez que permite evitar la primera eliminación hepática<sup>1</sup>. Estas formas de dosificación se disuelven o desintegran en la cavidad oral en un breve período de tiempo, sin necesidad de agua ni masticación.

El asma es un síndrome clínico multifactorial caracterizado por una tríada episódica de resuellos, tos y dispnea paroxísmica debidos al aumento de la resistencia al paso del flujo de aire a través de unos bronquios estrechados<sup>2</sup>. El sulfato de terbutalina (1-(3, 5-dihidroxifenil)-2-aminoetanol butil terciario) es un broncodilatador selectivo  $\beta_2$ . Se utiliza para el tratamiento a largo plazo de las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y en el tratamiento del broncoespasmo<sup>3</sup>.

Las formas de dosificación convencionales disponibles para el tratamiento del asma son comprimidos, cápsulas, jarabes, inyecciones e inhaladores con dosímetro. Los inhaladores con dosímetro tienen la ventaja de la rapidez de sus efectos, pero sus desventajas son el elevado grado de sofisticación de los equipos necesarios para su fabricación, su elevado coste y que pueden ser perjudiciales para el medioambiente.

En este estudio se intenta formular presentaciones de terbutalina de dosificación sublingual mediante una técnica de diseño experimental<sup>4</sup>. Se utilizó un diseño factorial  $3^2$ , en el que la variable independiente incluye la cantidad de crospovidona y de celulosa microcristalina (MCC). Los rangos de las variables de formulación se seleccionaron en base

## INTRODUCTION

The oral cavity is increasingly being used for administration of drugs, which are mainly designed for the absorption of contained medicines through the oral mucosa into the systemic circulation. The sublingual route of administration is useful, when immediate drug action is desired. Such a method of administration provides potential for a rapid onset of action with improved bioavailability and avoids the need for preliminary hepatic elimination<sup>1</sup>. They also present the advantage of providing fast dissolution or disintegration in the oral cavity, without the need for water or chewing.

Asthma is a multifactorial clinical syndrome characterized by a triad of episodic wheezing, coughing and paroxysmal dyspnoea, due to an increased resistance to the flow of air through the narrowed bronchi<sup>2</sup>. Terbutaline sulphate (1-(3, 5-dihydroxyphenyl)-2-tertiary butyl amino ethanol) is a  $\beta_2$  selective bronchodilator, which is used for the long term treatment of obstructive airway diseases, and the treatment of bronchospasm<sup>3</sup>.

Conventional dosage forms for the management of asthma include tablets, capsules, syrups, injections and metered dose inhalers. Meter dose inhalers provide effective rapid relief, but at the same time, they present the disadvantage of requiring sophisticated equipment to manufacture, may be harmful to the environment and are expensive.

In this study, an attempt has been made to formulate sublingual dosage formulations of terbutaline by using experimental design technique<sup>4</sup>. A  $3^2$  full factorial design was used, where the independent variables were determined as the quantities of microcrystalline cellulose (MCC) and crospovidone. Based on the preliminary studies, the ranges for formulation variables were selected. The dependent (response) variables were determined as; crushing strength, percentage friability and disintegration time (DT). The data obtained were fitted to a quadratic model and regression

a los estudios preliminares. Las variables (de respuesta) dependientes evaluadas incluyen la resistencia al aplastamiento, la friabilidad porcentual y el tiempo de desintegración (DT). Los datos obtenidos se ajustaron en un modelo cuadrático y se realizó un análisis de regresión para obtener una relación cuantitativa entre las variables independientes. El comprimido sublingual optimizado se sometió a estudios farmacocinéticos utilizando como modelo animal al conejo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Materiales*

La muestra de sulfato de terbutalina fue proporcionada gratuitamente por Astra Zeneca India Pvt. Ltd., Bangalore, India. La celulosa microcristalina (en adelante denominada MCC) y la crospovidona fueron proporcionadas por Bangalore Pharmaceutical Research Labs, (Bangalore, India). La muestra de aspartamo fue proporcionada gratuitamente por Strides Arco labs, (Bangalore, India). El resto de los materiales utilizados se adquirieron a proveedores comerciales: estearato de magnesio (Loba chemicals, Bangalore, India), manitol (Reidel India chemicals, Bangalore, India), sales de sodio de metil y propil parabén (Nice chemicals, Bangalore, India).

### *Diseño experimental*

El diseño factorial es una técnica de diseño experimental mediante la cual se puede evaluar el factor involucrado y su importancia relativa<sup>4</sup>. En el presente estudio se utilizó un diseño factorial 3<sup>2</sup> con 2 factores evaluados en 3 niveles (Tabla 1), y los ensayos experimentales se realizaron con las 11 combinaciones posibles. Las dos variables de formulación independientes evaluadas son:

$X_1$  = cantidad de MCC.

$X_2$  = cantidad de crospovidona.

Las variables de respuesta analizadas incluyen:

$Y_1$  = resistencia al aplastamiento.

$Y_2$  = tiempo de desintegración (DT).

$Y_3$  = friabilidad porcentual.

analysis was carried out, in order to obtain a quantitative relationship between the independent variables. The optimised sublingual tablet was subjected to pharmacokinetic studies using Rabbits as animal model.

## MATERIALS AND METHODS

### *Materials*

A gift sample of Terbutaline sulphate was received from Astra Zeneca India Pvt. Ltd. Bangalore, India. Microcrystalline cellulose (referred to hereafter as MCC) and crospovidone were supplied by Bangalore Pharmaceutical Research Labs, (Bangalore, India). Aspartame was obtained courtesy of Strides Arco labs, (Bangalore, India). Other materials were purchased from commercial sources; magnesium stearate from Loba chemicals, Bangalore, India, mannitol from Reidel India chemicals, Bangalore, India, and sodium salts of methyl and propyl paraben from Nice chemicals, Bangalore, India.

### *Experimental design*

Factorial design is an experimental design technique, from which the factor involved and its relative importance can be assessed<sup>4</sup>. In the present study a 3<sup>2</sup> full factorial design was employed, containing 2 factors evaluated at 3 levels (Table 1). The experimental trials were performed at all 11 possible combinations and the two independent formulation variables evaluated included:

$X_1$  = amount of MCC.

$X_2$  = amount of crospovidone.

The response variables tested included:

$Y_1$  = crushing strength.

$Y_2$  = disintegration time (DT).

$Y_3$  = percentage friability.

### *Preparation sublingual tablet*

Formulations were performed randomly following a 3<sup>2</sup> factorial design as shown in (Table 2). All the ingredients were passed through a 80 mesh screen. The required quan-

### Preparación de los comprimidos sublinguales

Las formulaciones se realizaron aleatoriamente según el diseño factorial  $3^2$ , como se indica en la Tabla 2. Todos los ingredientes se pasaron por una pantalla de 80 mesh. Las cantidades requeridas de manitol, MCC y crospovidona se mezclaron en un vaso de acero inoxidable adecuado en un mezclador de tambor (Rimek, Karnavati Engineering Ltd. Ahmedabad, India) a 100 r.p.m. durante 30 min. Se añadió terbutalina a dicho mezclador en proporción geométrica y se mezcló a 30 r.p.m. Las sales de sodio de metil y propil parabén se disolvieron en agua y se utilizó agua como agente granulante. Después de mezclar bien los ingredientes anteriores con agente granulante y conseguir un grado de cohesión suficiente, la masa húmeda se pasó por un tamiz de 14 mesh. Los gránulos se secaron a 45 °C durante 1 hora y se determinó el grado de humedad (no superior al 3%). Los gránulos secos se pasaron por tamices de 20 mesh y por último se mezclaron con aspartamo y estearato de magnesio. Los gránulos se comprimieron mediante una máquina monocomprimidora (Cadmach, Ahmedabad, India) equipada con troqueles cóncavos estándar de 5,5 mm. Se prepararon 100 lotes de comprimidos.

ties of mannitol, MCC and crospovidone were mixed in a suitable stainless steel vessel in a tumbler mixer (Rimek, Karnavati Engineering Ltd. Ahmedabad, India) at 100 rpm for 30 min. Terbutaline was added to the above mixer in geometric ratio and mixed at 30 rpm. Sodium salts of methyl and propylparaben were dissolved in water, and water was used as a granulating agent. Sufficient cohesiveness was obtained after thorough mixing of the above mixture with the granulating agent had been carried out, and the wet mass was subsequently sieved through 14 mesh screen. The granules were dried at 45°C for 1 hour and the moisture content was then determined (no higher than 3%). The dried granules were passed through 20 mesh screens, and were finally mixed with aspartame and magnesium stearate. The granules were compressed using a single-punch tablet compression machine (Cadmach, Ahmedabad, India) fitted with 5.5 mm standard concave punches. Preparation was performed in batches of 100 tablets.

**TABLA 1:** Niveles de factores seleccionados para el diseño experimental utilizados en la formulación de los comprimidos sublinguales.

**TABLE 1:** Selected factor levels for the experimental design used in the formulation of sublingual tablets.

Factor <i>Factor</i>	Niveles <i>Levels</i>		
	Bajo <i>Low</i>	Medio <i>Medium</i>	Alto <i>High</i>
X <sub>1</sub> ; celulosa microcristalina X <sub>1</sub> ; Microcrystalline cellulose(mg)	10	30	50
X <sub>2</sub> ; crospovidona (mg) X <sub>2</sub> ; Crospovidone (mg)	0.0	2.5	5.0

### Evaluación de los comprimidos

#### Espesor

El espesor de los comprimidos sublinguales se determinó mediante un micrómetro digital (Mitituo, New Delhi, India). El cálculo se realizó con 5 comprimidos de cada lote.

### Evaluation of tablets

#### Thickness

The thickness of sublingual tablets were determined using a digital micrometer (Mitituo, New Delhi, India). An average of 5 tablets from each batch was calculated.

#### Prueba de variación de peso

La prueba se realizó según el método oficial descrito en I.P.<sup>5</sup>. Se midió la variación de peso en 20 comprimidos de cada lote y se calcularon los valores medios.

#### Contenido de fármaco

Se determinó el contenido de terbutalina de 10 comprimidos mediante espectrofotometría<sup>6</sup>. Se calculó el contenido medio de fármaco.

#### Resistencia al aplastamiento

La resistencia al aplastamiento de un comprimido es la fuerza requerida para partirlo diametralmente mediante compresión, y se midió con un medidor de dureza Monsanto (Cadmach, Ahmedabad, India).

#### Friabilidad

La friabilidad de los comprimidos se determinó mediante un equipo de friabilidad Roche (Campbell Electronics, Mumbai, India) durante 4 minutos a una velocidad de giro del tambor de 25 r.p.m. La prueba se realizó según las normas de la European Pharmacopoeia<sup>7</sup>. Se calculó la pérdida de peso de 20 comprimidos antes y después de la medición.

#### Disolución del fármaco

La prueba de disolución se realizó según el método de palas USP<sup>8</sup> (Disso 2000-Lab India). La velocidad de rotación de las palas fue de 50 r.p.m., y como medio de disolución se utilizaron 100 ml de tampón fosfato PH 6.8 mantenido a 37 °C. Se extrajeron y filtraron alícuotas a distintos intervalos de tiempo, que se analizaron mediante espectrofotometría para la detección de terbutalina con el contraste adecuado<sup>6</sup>. Para mantener un volumen de disolución constante se añadió un volumen de medio fresco igual al de la muestra extraída inmediatamente después de la extracción. Se

#### Weight variation test

The test was carried out in accordance with official method described in I.P.<sup>5</sup>. Weight variation was performed for 20 tablets from each batch and average values were calculated.

#### Drug content

The content of terbutaline in 10 tablets was analyzed spectrophotometrically<sup>6</sup>. The average drug content was calculated.

#### Crushing strength

Crushing strength, the force required to break a tablet in diametral direction through compression, was measured with a Monsanto hardness tester (Cadmach, Ahmedabad, India).

#### Friability

The friability of the tablets was determined by using Roche friability apparatus (Campbell Electronics, Mumbai, India) for 4 min. with the drum rotating at a speed of 25 rpm. The test was performed in accordance with European Pharmacopoeia<sup>7</sup>. The weight loss of 20 tablets before and after measurement was calculated.

#### Drug dissolution

Dissolution test was performed according to modified USP paddle method<sup>8</sup> (Disso 2000-Lab India). The paddle rotation rate was 50 rpm and 100 ml of phosphate buffer PH 6.8 was used as dissolution medium maintained at 37°C. Aliquots were withdrawn at different time intervals, filtered and analysed spectrophotometrically for terbutaline against appropriate blank<sup>6</sup>. A constant volume of dissolution was maintained by adding an equal volume of fresh medium, immediately on withdrawal of the sample. The dissolution studies were conducted in triplicates and the mean values were plotted versus time with SEM, indicating the reproducibility of the results.

realizaron estudios de disolución por triplicado y se trazaron los valores medios en relación al tiempo con ESM, indicando la reproducibilidad de los resultados.

#### Análisis estadístico

El efecto de las variables de formulación en las variables de respuesta se evaluó estadísticamente mediante la aplicación del análisis de varianza unidireccional (ANOVA) en el nivel 0,05 mediante el paquete de software comercial Design-Expert® versión 6.05 (Stat-Ease, Inc.). El diseño se evaluó mediante un modelo cuadrático, con una ecuación de la forma (1):

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_1 X_2 + b_4 X_1^2 + b_5 X_2^2 \quad \text{eq-1}$$

En la que  $y$  es la variable de respuesta,  $b_0$  la constante y  $b_1, b_2, b_3 \dots b_5$  el coeficiente de regresión.  $X_1$  y  $X_2$  son el efecto principal;  $X_1 X_2$  son los términos de interacción, que muestran los cambios de la respuesta al cambiar simultáneamente estos dos factores.  $X_1^2, X_2^2$  son los términos cuadráticos de las variables independientes para evaluar la no linealidad.

#### Estudios farmacocinéticos

En el estudio se utilizaron seis conejos albinos macho sanos con un peso de entre 2,5 y 3,0 kg que se habían mantenido en ayuno durante la noche. Los conejos se anestesiaron con pentobarbital (25 mg/kg) antes de administrarles los comprimidos. El comprimido sublingual optimizado con un contenido de 1,25 mg de terbutalina (Tabla 6) se insertó sublingualmente y se colocó de forma que las superficies del contenido estuvieran en contacto con la parte ventral de la lengua y la base de la boca. Se extrajeron muestras de sangre de 1 ml de la vena marginal de la oreja a intervalos determinados; se separó el suero y las muestras se almacenaron a 0 °C para limitar su degradación. Las muestras se analizaron mediante HPLC, y los datos farmacocinéticos se calcularon mediante el programa Kinetica® 2000 Versión 3.0 (InnaPhase Corporation, EE. UU.).

#### Statistical analysis

The effect of formulation variables on the response variables were statically evaluated by applying one-way ANOVA at 0.05 level, using the commercially available software package Design-Expert®, version 6.05 (Stat-Ease, Inc.). The design was evaluated using a quadratic model, which bears the form of equation (1).

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_1 X_2 + b_4 X_1^2 + b_5 X_2^2 \quad \text{eq-1}$$

Where  $y$  is the response variable,  $b_0$  the constant and  $b_1, b_2, b_3 \dots b_5$  is the regression coefficient.  $X_1$  and  $X_2$  represent the main effect;  $X_1 X_2$  are the interaction terms, which show how response changes, when two factors are simultaneously changed.  $X_1^2, X_2^2$  are quadratic terms of the independent variables used to evaluate no linearity.

#### Pharmacokinetic studies

Six healthy male albino rabbits weighing between 2.5 – 3.0 kg were fasted overnight. Prior to tablet administration, the Rabbits were anaesthetized with pentobarbital (25 mg/kg). The optimised sublingual tablet containing 1.25 mg of terbutaline (Table 6) was inserted sublingually and positioned in such a way that, the tablet surfaces came into contact with the ventral tongue and the floor of the mouth. At determined time intervals, 1 ml blood samples were withdrawn from the marginal ear vein. The serum was subsequently separated, and in order to limit degradation, serum samples were stored at 0°C. The samples were analysed through HPLC and the pharmacokinetic data were computed using Kinetica® 2000 Version 3.0 (InnaPhase Corporation, USA).

#### Sample analysis

Terbutaline was separated from serum samples through liquid-liquid extraction, by buffering with phosphate buffer PH 7.2, extracted with chloroform. The chloroform layer was separated and mixed with 0.5M hydrochloric

## Análisis de muestras

La terbutalina se separó de las muestras de suero mediante extracción líquido-líquido, con cloroformo, utilizando tampón fosfato PH 7.2. La capa de cloroformo se separó y se mezcló con ácido clorhídrico 0.5 M. A continuación, se separó la capa acuosa mediante centrifugado y se analizó. La cantidad de terbutalina se determinó mediante HPLC conteniendo una columna Hypersil ODS (4,6 x 150 mm) con un detector de UV (detector de absorción dual 1 Waters 2487).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### *Formulación de los comprimidos sublinguales de terbutalina*

Los comprimidos sublinguales se prepararon según un diseño factorial 3<sup>2</sup>. Los materiales utilizados y su composición se indican en la Tabla 2. Para una disolución rápida del fármaco, el material de transporte debe tener un alto grado de solubilidad en el medio de disolución<sup>9</sup>, por lo que se eligió manitol como material de transporte, debido a su gran solubilidad<sup>10,11</sup>. Es improbable que la MCC afecte al proceso de desintegración, ya que pertenece a la clase de aglutinantes de deformación moderada<sup>12</sup>. Se supone que la crospovidona, un desintegrante eficaz<sup>13</sup> que también tiene propiedades bioadhesivas, prolonga el tiempo de residencia de la terbutalina en la mucosa sublingual, aumentando por tanto la absorción. En este estudio, se eligieron como variables independientes para el efecto de la formulación la cantidad de MCC y la presencia o ausencia de crospovidona. Las variables dependientes (de respuesta) son la resistencia al aplastamiento, la friabilidad porcentual y el tiempo de desintegración (DT) (Tabla 3). Para generar los modelos polinómicos sólo se utilizaron coeficientes significativos ( $p < 0,05$ ).

acid. The aqueous layer was then separated by centrifugation and analysed. The amount of terbutaline was determined using HPLC containing hypersil ODS column (4.6 x 150mm) with UV detector (Waters 2487 dual 1 absorbance detector).

## RESULTS AND DISCUSSION

### *Formulation of terbutaline sublingual tablet*

Sublingual tablets were prepared following a 3<sup>2</sup> full factorial design. The materials and compositions used are presented in Table 2. For rapid drug dissolution, the carrier material should be highly soluble in the dissolution medium<sup>9</sup>, hence, mannitol, which is highly soluble<sup>10,11</sup>, was chosen as carrier material. MCC is unlikely to impair the disintegration process, because it belongs to the class of moderately deformable binders<sup>12</sup>. Crospovidone, which also presents bioadhesive properties, is an effective disintegrant<sup>13</sup> and serves to prolong the residence time of the terbutaline within the sublingual mucosa, thereby increasing its absorption. In this study, the effect of formulation variables: the amount of MCC and the presence or absence of crospovidone was chosen as independent variables. The dependent (response) variables included crushing strength, percentage friability and DT (Table 3). For the generation of polynomial models, only coefficients found to be significant ( $p < 0.05$ ) were used.

**TABLA 2:** Composición de los comprimidos sublinguales.**TABLE 2:** Composition of sublingual tablets.

<b>Ingredientes</b> <i>Ingredients</i>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>	<b>F5</b>	<b>F6</b>	<b>F7</b>	<b>F8</b>	<b>F9</b>	<b>F10</b>	<b>F11</b>
Sulfato de terbutalina <i>Terbutaline sulphate</i>	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
MCC <i>MCC</i>	30	30	10	10	50	30	30	10	30	50	50
Crospovidona <i>Crospovidone</i>	5	2,5	5	2,5	2,5	2,5	-	-	2,5	5	-
Aspartamo <i>Aspartame</i>	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Metil parabén Na <i>Methyl paraben</i>	0,012	0,012	0,012	0,012	0,012	0,012	0,012	0,012	0,012	0,012	0,012
Propil parabén Na <i>Propyl paraben</i>	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003
Estearato de Mg <i>Mg stearate</i>	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Manitol <i>Mannitol</i>	-----Cantidad suficiente hasta 60 mg----- -----Quantity Sufficient to 60 mg-----										

Nota: Todas las cantidades están expresadas en miligramos.

Note: All the quantities are expressed in terms of milligrams.

**TABLE 3:** Diseño factorial 3<sup>2</sup> con las respuestas correspondientes de resistencia al aplastamiento, friabilidad y DT.**TABLE 3:** 3<sup>2</sup> Full factorial design with corresponding responses for crushing strength, friability and DT.

<b>Código de formulación</b> <i>Formulation code</i>	<b>Resistencia al aplastamiento</b> <b>(kg/cm<sup>2</sup>) (Y<sub>1</sub>)</b> <i>Crushing strength</i> <b>(kg/cm<sub>2</sub>)</b>	<b>Friabilidad</b> <b>(%) (Y<sub>2</sub>)</b> <i>Friability</i> <b>(%) (Y<sub>2</sub>)</b>	<b>DT (seg.) (Y<sub>3</sub>)</b> <i>DT (sec.) (Y<sub>3</sub>)</i>
F1	3,25	0,15	37,4
F2	3,15	0,13	28,6
F3	3,30	0,30	48,6
F4	3,05	0,42	98,8
F5	2,75	0,15	105,8
F6	3,17	0,14	30,2
F7	3,05	0,28	145,0
F8	2,75	0,62	245,0
F9	3,16	0,15	31,2
F10	3,05	0,37	145,0
F11	2,30	0,15	172,4

*Contenido de fármaco, variación de peso y espesor*

La determinación del contenido de fármaco era esencial, ya que la cantidad de terbutalina utilizada en la formulación era relativa-

*Drug content, weight variation and thickness*

It was considered essential to document the drug content, because the amount of terbutaline used in the formulation was relatively low. In all the formulations, the drug content was



mente baja. En todas las formulaciones, el contenido de fármaco fue uniforme en los distintos lotes de comprimidos y se encontraba en el intervalo de 97,54 % a 101,85 % del valor teórico. La desviación porcentual media de 20 comprimidos de cada fórmula fue inferior a  $\pm 2\%$ . El espesor de los comprimidos estaba entre  $2,30 \pm 0,034$  y  $2,51 \pm 0,045$  mm.

#### *Efecto de las variables de formulación en la resistencia al aplastamiento*

El modelo cuadrático de  $Y_1$  (resistencia al aplastamiento) era significativo con un valor F de 183,20 ( $p < 0,0001$ ).

$$Y_1 = 2,55 + 0,025X_1 + 0,146X_2 - 6,039X_1^2 - 0,01X_2^2 + 1,00X_1X_2$$

En este caso, todos los factores fueron significativos, y los factores  $X_1$  y  $X_2$  presentaron un efecto positivo. Al aumentar la cantidad de MCC y crospovidona aumenta la resistencia al aplastamiento, pero el efecto de MCC observado fue mínimo. La resistencia al aplastamiento de los comprimidos comerciales debe ser al menos de 3 kg/cm<sup>2</sup> para que resulten prácticos<sup>14</sup>, y casi todas las formulaciones con crospovidona cumplían este criterio. La relación entre las variables se dilucidó aún más mediante el gráfico de superficie de respuesta (Figura 1).

found to be uniform among the different batches of tablets, and ranged from 97.54 % to 101.85 % of the theoretical value. The average percentage deviation for 20 tablets of each formula was less than  $\pm 2\%$ . The thickness of the tablets were found to be  $2.30 \pm 0.034$  to  $2.51 \pm 0.045$ mm.

#### *Effect of formulation variables on crushing strength*

The quadratic model for  $Y_1$  (crushing strength) were found to be significant with an F value of 183.20 ( $p < 0.0001$ ).

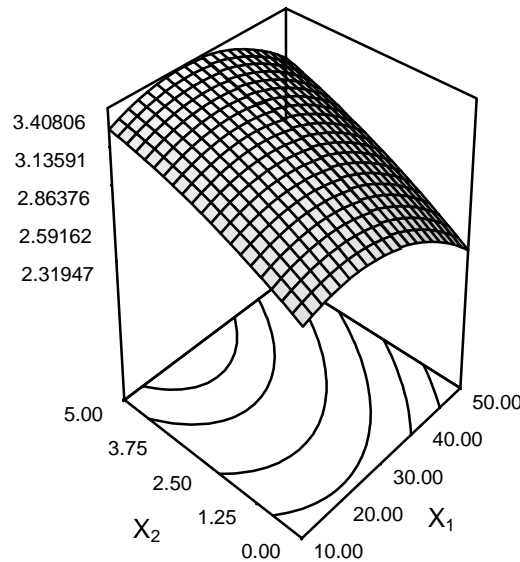
$$Y_1 = 2.55 + 0.025X_1 + 0.146X_2 - 6.039X_1^2 - 0.01X_2^2 + 1.00X_1X_2$$

In this case, all factors were found to be significant with factor  $X_1$  and  $X_2$  showing a positive effect. Increases in quantities of MCC and crospovidone gave rise to increases in crushing strength, but the effects produced by MCC were found to be minimal. The crushing strength of a commercial tablet must be at least 3 kg/cm<sup>2</sup> to be practical<sup>14</sup>, almost all the formulations which contain crospovidone met with this criterion. The relationship between the variables was further elucidated using Response surface plot (Figure 1).

**FIGURA 1:** Gráfico de superficie de respuesta que muestra el efecto de la cantidad de MCC ( $X_1$ ) y crospovidona ( $X_2$ ) en la respuesta de resistencia al aplastamiento ( $Y_1$ ).

**FIGURE 1:** Response surface plot showing the effect of quantities of MCC ( $X_1$ ) and crospovidone ( $X_2$ ) on response crushing strength ( $Y_1$ ).

### $Y_1 =$ Crushing strength



Un nivel alto de  $X_2$  (5 mg de crospovidona) daba un valor alto de resistencia al aplastamiento con todos los niveles de  $X_1$  (10–50 mg de MMC), lo que indica que ambos factores tienen un efecto positivo en la resistencia al aplastamiento. En el caso de la crospovidona, una elevada resistencia al aplastamiento puede deberse a su propiedad aglutinante.

A high level of  $X_2$  (crospovidone-5mg) gave a high value of crushing strength, at all the levels of  $X_1$  (MCC-10–50mg) indicating, that both factors have a positive effect on crushing strength. The high values for crushing strength in case of crospovidone may be due to its binding property.

#### *Efecto de las variables de formulación en la friabilidad*

Los términos  $Y_2$  del modelo eran significativos con un valor F de 51,25, y un valor alto de  $R^2$  de 0,9809 indica un ajuste adecuado del modelo cuadrático. En este caso, todos los factores fueron significativos. Por tanto, el modelo pasa a ser:

$$Y_2 = 0,95 - 0,034X_1 - 0,156X_2 + 3,63X_1^2 + 0,012X_2^2 + 2,70X_1X_2$$

A medida que aumenta la cantidad de MCC y crospovidona, disminuye proporcionalmente la friabilidad del comprimido. El efecto

#### *Effect of formulation variables on friability*

The terms  $Y_2$  of the model were found to be significant with an F value of 51.25 and a high  $R^2$  value of 0.9809. This indicates an adequate fit of the quadratic model. In this case, all the factors were found to be significant. Thus the model then becomes,

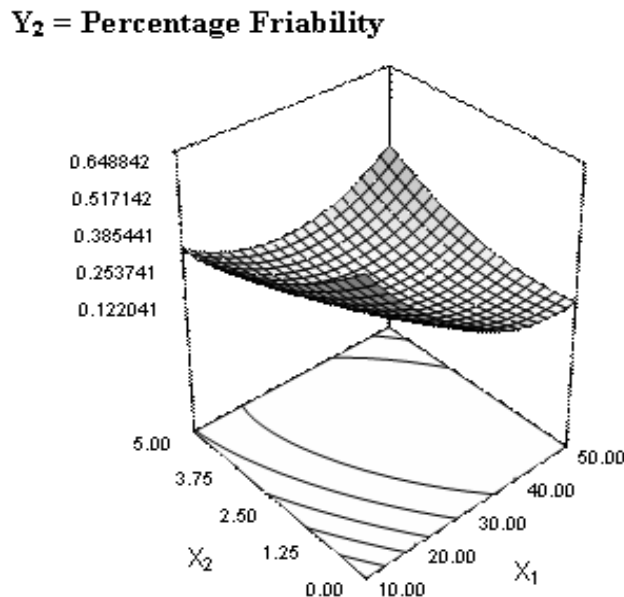
$$Y_2 = 0.95 - 0.034X_1 - 0.156X_2 + 3.63X_1^2 + 0.012X_2^2 + 2.70X_1X_2$$

As the amount of MCC and crospovidone increases, the friability of the tablet proportionately decreases. The combined effect of  $X_1$  and  $X_2$  can be studied with the help of Response surface plot (Figure 2).

combinado de  $X_1$  y  $X_2$  se puede estudiar con ayuda del gráfico de superficie de respuesta (Figura 2).

**FIGURA 2:** Gráfico de superficie de respuesta que muestra el efecto de la cantidad de MCC ( $X_1$ ) y crospovidona ( $X_2$ ) en la respuesta de friabilidad ( $Y_2$ ).

**FIGURE 2:** Response surface plot showing the effect of quantities of MCC ( $X_1$ ) and crospovidone ( $X_2$ ) on response percentage friability ( $Y_2$ ).



Se observó que el mayor valor de friabilidad porcentual tenía un efecto muy bajo en ambas variables independientes, lo que se puede deber a la adherencia entre las partículas de los gránulos. Un nivel alto de  $X_2$  dio un valor bajo de friabilidad porcentual en todos los niveles de  $X_1$ . De estos resultados se puede concluir que ambas variables tienen efectos negativos en la friabilidad porcentual y que el efecto del factor  $X_2$  es más significativo que el del factor  $X_1$ . Como se ha publicado anteriormente<sup>15</sup>, la dureza de un comprimido da su capacidad de resistencia a la abrasión y al impacto, como se ha simulado en la máquina de friabilidad. Se consideran aceptables los comprimidos convencionales que pierden menos de un 1% de su peso. En este estudio, si se utilizaban 10 mg de MCC sin crospovidona, la friabilidad porcentual observada fue del 0,65, que es superior al 1% del peso del comprimido. Por tanto, una cantidad óptima de MCC con crospovidona proporciona una friabilidad porcentual menor a los comprimidos.

The highest percentage values for friability coincided with low values for either of the independent variables. This could be attributed to weak bonding between the particles in the granules. A high level of  $X_2$  gave a low value of percentage friability at all the levels of  $X_1$ . From the results, it can be concluded that both the variables have negative effects on percentage friability and factor  $X_2$  has a more significant effect than that of factor  $X_1$ . As reported previously<sup>15</sup>, the hardness of a tablet gives its ability to resist abrasion and shock, as simulated in the friability machine. Conventional compressed tablets that lose less than 1% of their weight are generally considered acceptable. In this study, where 10 mg of MCC was used in the absence of crospovidone, percentage friability was found to be 0.65, which is more than 1% of tablet weight. Hence, an optimal amount of MCC with crospovidone yields a tablet with a lower percentage of friability.

### *Efecto de las variables de formulación en el tiempo de desintegración*

Los coeficientes similares a los de la friabilidad porcentual, junto con los términos del modelo, fueron significativos con un valor F de 568,61 ( $p < 0,0001$ ).

$$Y_3 = 348,65 - 11,85X_1 - 91,87X_2 + 0,166X_1^2 + 8,88X_2^2 + 0,845X_1X_2$$

Ambos coeficientes  $X_1$  y  $X_2$  presentaron un signo negativo; al aumentar de MCC o crospovidona, se observó una disminución del DT. Las concentraciones elevadas de MCC dan como resultado una elevada porosidad y absorción de agua, lo que facilita la desintegración. El efecto de la interacción entre  $X_1$  y  $X_2$  se muestra en el gráfico de respuesta de superficie (Figura 3). En ausencia de crospovidona y si se utilizaban 10 mg de MCC, el DT era de 245,80 seg., mientras que si se utilizaba crospovidona (5 mg) era de 51,83 seg. De manera similar, el DT disminuía de 172,56 seg. hasta 146,60 seg. si se utilizaban 50 mg de MCC y se aumentaba la cantidad de crospovidona de 0 a 50 mg. Nuestra interpretación de los resultados es que el factor  $X_2$  tiene un efecto más significativo en el DT que el factor  $X_1$ . La presencia de una elevada cantidad de crospovidona facilita el tiempo de desintegración, y se sabe que existe una concentración óptima<sup>14,16</sup>.

Los valores de ANOVA de la Tabla 4 para las variables (de respuesta) dependientes demuestran que el modelo era significativo para todas ellas. Los efectos son los siguientes: los valores de cantidad de MCC y crospovidona eran significativos, junto con sus términos de interacción y cuadráticos, para todas las variables dependientes. Por tanto, los resultados anteriores indican que la concentración de desintegrantes desempeña una función importante, y que una concentración de desintegrantes da como resultado comprimidos sublinguales que se desintegran en un tiempo corto y con una buena resistencia al aplastamiento que puede disminuir la friabilidad porcentual, que a su vez permite resistir los esfuerzos mecánicos durante el embalaje, el transporte y la manipulación.

### *Effect of formulation variables on disintegration time*

Similar coefficients to those for percentage friability and along with model terms were found to be significant with an F value of 568.61 ( $p < 0.0001$ ).

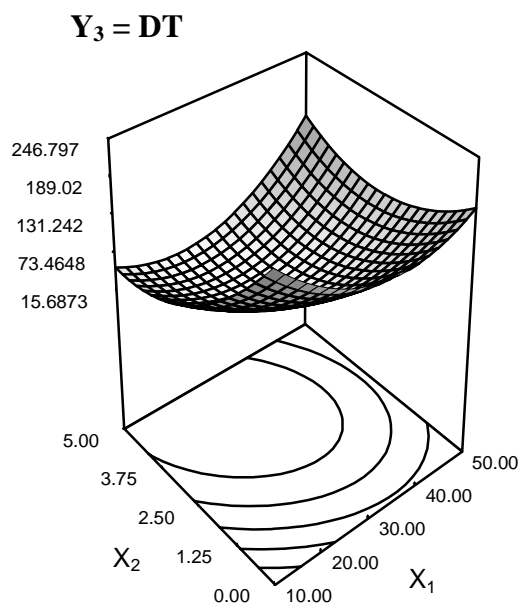
$$Y_3 = 348.65 - 11.85X_1 - 91.87X_2 + 0.166X_1^2 + 8.88X_2^2 + 0.845X_1X_2$$

Both the coefficients  $X_1$  and  $X_2$  are negative in sign; as the concentration of either MCC or crospovidone increases, DT was found to decrease. High concentrations of MCC lead to high porosity and water uptake, which subsequently facilitate disintegration. The interactive effect between  $X_1$  and  $X_2$  is shown in the Response surface plot (Figure 3). In the absence of crospovidone, and where 10 mg of MCC was used, a DT value of 245.80 sec was attained, while in presence of crospovidone (5 mg), this value was reduced to 51.83 sec. Similarly, DT decreases from 172.56 sec to 146.60 sec, where 50 mg of MCC was used and crospovidone was increased from 0 to 50 mg. The results lead us to believe that, factor  $X_2$  has a more significant effect on DT than  $X_1$ . The presence of a high quantity of crospovidone facilitates its wicking action. However, an optimum concentration regarding disintegrating time<sup>14,16</sup> is known to exist.

The ANOVA in Table 4 for the dependent (response) variables demonstrates that the model was significant for all response variables. The effects are as follows: the amount of MCC and crospovidone were found to be significant, along with its quadratic and interaction terms for all the dependent variables. Hence, the above results lead us to believe that concentrations of disintegrants have an important role to play, and optimal concentrations in sublingual tablets give rise to rapid disintegration times, good crushing strength values, and sufficiently low friability percentages, in order to successfully withstand the mechanical stress, during packing, transportation and handling.

**FIGURA 3:** Gráfico de superficie de respuesta que muestra el efecto de la cantidad de MCC ( $X_1$ ) y crospovidona ( $X_2$ ) en la respuesta de DT ( $Y_3$ ).

**FIGURE 3:** Response surface plot showing the effect of quantities of MCC ( $X_1$ ) and crospovidone ( $X_2$ ) on response DT ( $Y_3$ ).



**TABLA 4:** Resumen de la tabla de ANOVA para las variables dependientes del diseño factorial.

**TABLE 4:** Summary of ANOVA table for dependent variables from full factorial design.

Origen Source	d.f.	Suma cuadrática Sum square	Media cuadrática Mean square	Valor F F value	Probabilidad Probability
Resistencia al aplastamiento ( $\text{kg/cm}^2$ ) Crushing strength ( $\text{kg/cm}^2$ ) <span style="float: right;"><math>R^2 = 0.9946</math></span>					
$X_1$	1	0.17	0.17	162.12	0.0001
$X_2$	1	0.57	0.57	554.84	0.0001
$X_1^2$	1	0.15	0.15	143.81	0.0001
$X_2^2$	1	0.01	0.01	10.92	0.0214
$X_1X_2$	1	1.00	1.00	9.73	0.0263
Friabilidad (%) Friability (%) <span style="float: right;"><math>R^2 = 0.9809</math></span>					
$X_1$	1	0.073	0.073	77.04	0.0003
$X_2$	1	9.048	9.048	9.49	0.0275
$X_1^2$	1	0.054	0.054	56.25	0.0007
$X_2^2$	1	0.014	0.014	14.95	0.0118
$X_1X_2$	1	0.073	0.073	76.43	0.0003
DT (sec) <span style="float: right;"><math>R^2 = 0.9982</math></span>					
$X_1$	1	158.11	158.11	8.73	0.0317
$X_2$	1	18304.33	18304.33	1010.24	0.0001
$X_1^2$	1	11250.96	11250.96	620.96	0.0001
$X_2^2$	1	7815.14	7815.14	431.33	0.0001
$X_1X_2$	1	7140.25	7140.25	394.08	0.0001

Los datos de error puro y falta de ajuste se resumen en la Tabla 5, que puede proporcionar una respuesta media y una estimación de la incertidumbre experimental pura<sup>17</sup>. Los residuos son la diferencia entre el valor observado y el previsto. Los valores calculados de F eran respectivamente inferiores al valor de F crítico, lo que denota que la falta de ajuste no es significativa.

The data for pure error and lack of fit are summarized in Table 5, which provides a mean response and an estimate of pure experimental uncertainty<sup>17</sup>. The residual values shown represent the differences between the observed and predicted values, given that computed F values were respectively lower than critical F values, which denotes non-significance with regard to a lack of fit.

**TABLA 5:** Resumen de resultados del ANOVA en el análisis de la falta de ajuste (LOF) y el error puro.

**TABLE 5:** Summary of ANOVA results in the analysis of Lack of Fit (LOF) and Pure Error.

Origen <i>Source</i>	Suma cuadrática <i>Sum square</i>	df	Media cuadrática <i>Mean square</i>	Valor F <i>F value</i>	Prob > F
Resistencia al aplastamiento (kg/cm <sup>2</sup> ) <i>Crushing strength (kg/cm<sup>2</sup>)</i>					
Modelo <i>Model</i>	0.94	5	0.19	183.20	0.0001*
Residual <i>Residual</i>	5.14	5	1.02	-	-
Total <i>Total</i>	0.95	10	-	-	-
Falta de ajuste <i>Lack of fit</i>	4.94	3	1.64	16.47	0.0578ns
Error puro <i>Pure error</i>	2.00	2	1.00	-	-
Friabilidad (%) <i>Friability (%)</i>					
Modelo <i>Model</i>	0.24	5	0.049	51.25	0.0003*
Residual <i>Residual</i>	4.76	5	9.53	-	-
Total <i>Total</i>	0.25	10	-	-	-
Falta de ajuste <i>Lack of fit</i>	4.54	3	1.51	13.74	0.0686 ns
Error puro <i>Pure error</i>	2.20	2	1.10	-	-
DT (sec)					
Modelo <i>Model</i>	51512.32	5	10302.46	568.61	0.0001*
Residual <i>Residual</i>	90.59	5	18.12	-	-
Total <i>Total</i>	51602.91	10	-	-	-
Falta de ajuste <i>Lack of fit</i>	87.15	3	29.05	16.89	0.0564 ns
Error puro <i>Pure error</i>	3.44	2	1.72	-	-

Nota: \* = significativo (p< 0,05), ns = no significativo.

Note: \* = Significant (p< 0.05), ns = non-significant.

*Tiempo de disolución*

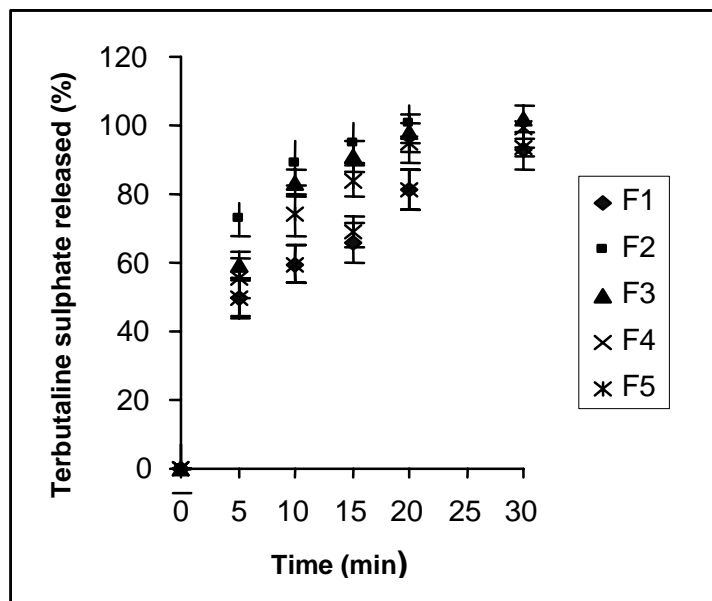
Los datos de la cantidad de terbutalina disuelta como función del tiempo se muestran en la Figura 4-5. La formulación 8, que contiene la cantidad más baja (10 mg) de MCC y en ausencia de crospovidona presentó el mayor DT, con una liberación del fármaco del 85,53% en 30 minutos. Pero en presencia de crospovidona, el DT disminuyó drásticamente y se observó una liberación de fármaco del 100% en 30 min. Las formulaciones 2, 6 y 9 ilustran los puntos centrales del diseño, que tenían 30 mg de MCC y 2,5 mg de crospovidona y presentaron una liberación del 100 % en menos de 20 min. Al aumentar la cantidad de MCC y crospovidona, la disolución porcentual observada disminuyó.

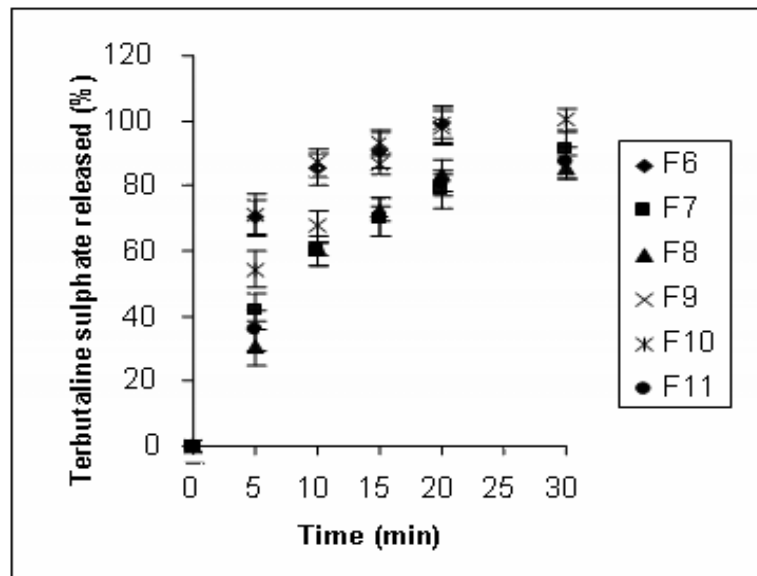
*Dissolution time*

The data for the amount of dissolved terbutaline as a function of time are presented in Figure 4-5. Formulation 8, which contains the lowest quantity (10 mg) of MCC and the absence of crospovidone, resulted in the highest DT, with a drug release value of 85.53% within a time period of 30 minutes. However, in the presence of crospovidone, DT was found to decrease dramatically and drug release was found to increase to 100% within the same 30 min. period. Formulations 2, 6 and 9 are the most effective alternatives, with formulations of 30 mg of MCC and 2.5 mg of crospovidone yielding a 100 % release, in less than 20 min. As the amount of MCC and crospovidone was increased dissolution percentages were found to decrease.

**FIGURE 4:** Dissolution profiles of formulations (F1-F5).

**FIGURA 4:** Perfiles de disolución de las formulaciones (F1-F5)



**FIGURA 5:** Perfiles de disolución de las formulaciones (F6-F11).**FIGURE 5:** Dissolution profiles of formulations (F6-F11).

### Optimización

Para generar los valores óptimos de formulación se utilizó una técnica de optimización numérica según el enfoque de resultado deseado. El proceso se optimizó para las variables dependientes (de respuesta)  $Y_1 - Y_3$ , y se llegó a la fórmula optimizada minimizando la friabilidad y el DT. La resistencia al aplastamiento se estableció en el objetivo máximo, con las variables independientes en el rango. Los resultados optimizados obtenidos se incluyeron en la Tabla 6. Para refutar la fiabilidad del modelo de superficie de respuesta se prepararon nuevas formulaciones según el modelo previsto y se evaluaron las respuestas. Los resultados de la Tabla 7 presentan una buena relación entre los valores previstos y los experimentales, lo que confirma la validez y practicidad del modelo.

### Optimisation

A numerical optimisation technique, focused on the desirability approach, was used to generate the optimum settings for the most effective formulation. The objective in the design of the process was to optimise the dependent (response) variables  $Y_1 - Y_3$  and minimize friability and DT. Crushing strength was targeted to maximum with independent variables at range. The optimised results obtained were included in Table 6. In order to gainsay the reliability of the Response surface model, new optimised formulations were prepared according to the predicted model and evaluated for their response. The results in Table 7 showed a good relationship between experimental and predicted values, which confirms the practicability and validity of the model.



**TABLA 6:** Composición de la formulación optimizada.

**TABLE 6:** Composition of Optimized formulation

<b>Ingredientes</b> <i>Ingredients</i>	<b>Cantidades (mg)</b> <i>Quantities (mg)</i>
Sulfato de terbutalina <i>Terbutaline sulphate</i>	1.25
MCC <i>MCC</i>	31.72
Crospovidona <i>Crospovidone</i>	4.57
Aspartamo <i>Aspartame</i>	0.50
Metil parabén Na <i>Methyl paraben Na</i>	0.012
Propil parabén Na <i>Propyl paraben Na</i>	0.003
Estearato de Mg <i>Mg stearate</i>	0.40
Manitol <i>Mannitol</i>	21.545

**TABLA 7:** Comparación entre los valores experimentales (E) y previstos (P) de las formulaciones óptimas más probables.

**TABLE 7:** Comparison between the Experimental (E) and Predicted (P) values for the most probable optimal formulations

Variables dependientes <i>Dependent variables</i>	Formulación optimizada <i>Optimized formulation</i>	
	E	P
Resistencia al aplastamiento (kg/cm <sup>2</sup> ) <i>Crushing strength (kg/cm<sup>2</sup>)</i>	3.1 ± 0.8	3.35
Friabilidad (%) <i>Friability (%)</i>	0.14 ± 0.05	0.16
DT (seg.) <i>DT (sec)</i>	30.2 ± 5.5	28.6

### *Estudio farmacocinético*

La Figura 6 muestra los niveles séricos medios de terbutalina obtenidos tras la administración del comprimido sublingual optimizado (Tabla 6) con un contenido en fármaco de 1,25 mg. Los parámetros farmacocinéticos se resumen en la Tabla 8. Las concentraciones séricas se obtuvieron a los 5 minutos. Esta brevedad se puede atribuir a la presencia de crospovidona, que es un componente bioadhesivo. La crospovidona

### *Pharmacokinetic study*

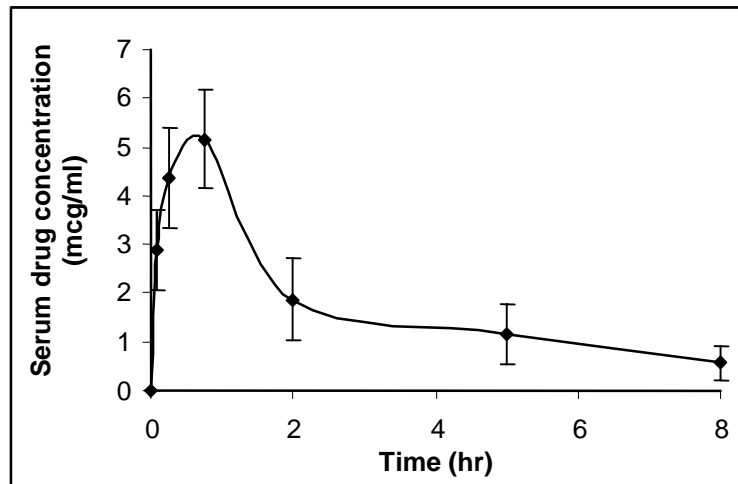
Figure 6 shows the mean serum level of terbutaline obtained following sublingual administration of an optimised sublingual tablet (Table 6) containing 1.25 mg of drug. The pharmacokinetic parameters are summarized in Table 8. Serum concentrations were obtained within 5 min, such a short time may be attributed to the presence of crospovidone, which is a bioadhesive component. Crospovidone does

no dificulta la liberación y absorción de terbutalina, pero promueve la retención de unidades de orden bajo la lengua.

not hamper the release and absorption of terbutaline, and at the same time promotes the retention of order units under the tongue.

**FIGURA 6:** Perfil concentración-tiempo de la terbutalina en suero de los comprimidos sublinguales optimizados. Los valores son medias de  $n = 6 \pm \text{ESM}$

**FIGURE 6:** Serum Terbutaline concentration-time profile of optimized sublingual tablet. The values are means of  $n = 6 + \text{SEM}$



**TABLA 8:** Parámetros farmacocinéticos en conejos de los comprimidos sublinguales optimizados con un contenido de terbutalina de 1,25 mg. Los valores son medias de  $n = 6 \pm \text{ESM}$

**TABLE 8:** Pharmacokinetic parameters of an optimized sublingual tablet containing 1.25 mg of Terbutaline in rabbits. The values are means of  $n = 6 \pm \text{SEM}$

Parámetros farmacocinéticos <i>Pharmacokinetic parameters</i>	Formulación optimizada <i>Optimized formulation</i>
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$5.15 \pm 1.98$
$T_{\max}$ (h)	$0.75 \pm 0.08$
$AUC_{0-8}$ ( $\mu\text{g h/ml}$ )	$14.01 \pm 4.34$
$AUC_{\text{total}}$ ( $\mu\text{g h/ml}$ )	$16.18 \pm 4.72$
$AUMC_{0-8}$ ( $\mu\text{g h}^2/\text{ml}$ )	$36.94 \pm 5.28$
$AUMC_{\text{total}}$ ( $\mu\text{g h}^2/\text{ml}$ )	$62.95 \pm 12.59$
$T_{1/2}$ (h)	$2.76 \pm 1.38$
$K_{el}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$0.25 \pm 0.097$
$MRT$ (h)	$3.88 \pm 1.26$

## CONCLUSIONES

Se realizó un diseño factorial  $3^2$  para estudiar el efecto de las variables de formulación en la resistencia al aplastamiento, la friabilidad porcentual y el tiempo de desintegración (DT), aplicando la técnica de optimización por ordenador. Los resultados revelaron que la cantidad de MCC y crospovidona afectaban significativamente a las variables de respuesta. Las respuestas observadas concordaban con los valores previstos de la formulación optimizada, demostrando la viabilidad del procedimiento de optimización en el desarrollo de los comprimidos sublinguales. Se puede concluir que los comprimidos sublinguales presentan diversas ventajas para su administración a niños y ancianos, y permiten conseguir una absorción y el paso a la circulación sistémica en un período de tiempo muy corto. La forma de dosificación desarrollada es prometedora para estudios posteriores, que se pueden extrapolar a otros fármacos con los que se desee conseguir una acción rápida.

## CONCLUSIONS

A  $3^2$  full factorial design was performed to study the effect of formulation variables on crushing strength, percentage friability and DT by applying the computer optimisation technique. The results revealed that, the amount of MCC and crospovidone affected significantly the response variables. Observed responses were in close accord with the predicted values of the optimised formulation, and consequently demonstrate the feasibility of the optimisation procedure in the development of sublingual tablets. It can be concluded that, sublingual tablets provide several advantages especially when administered to children and elderly patients. Rapid absorption into the systemic circulation within a short period time may be achieved. Dosage forms developed in such a way provide therefore, an interesting field for further research, given that the results may be extrapolated to other drugs, for which a rapid onset of effect is a desirable objective.

## BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Dushendra JC, Li-Lan HC, Chien YW. Characterization of captopril sublingual permeation: Determination of preferred routes and mechanisms. *J Pharm Sci* 2001; 90: 1868-1877.
2. Kumar S, Seth SD. Ch. 4 Respiratory system drugs: Therapy of bronchial asthma. In: Seth SD (ed). *Text book of pharmacology*, BI Churchil Livingstone Pvt. Ltd., London, 1999; pp 185-193.
3. Tenjarla SN, Puranajoti P, Kasina R, Mandal T. Terbutaline trasdermal delivery: Preformulation studies and limitations of in-vitro predictive parameters. *J Pharm Pharmacol* 1996; 48: 1138-1142.
4. Lewis GA, Mathieu D, Phan-Tan-Luu R. *Pharmaceutical experimental design*, Marcel Dekker, New York. 1999; pp 210-220.
5. *Pharmacopoeia of India*. New Delhi: Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, Controller of Publications, 1996.
6. Kamalapurkar TS, Chudasma JJ. Spectrophotometric estimation methods of terbutaline sulphate. *Indian Drugs* 1983; 20: 167-168.
7. *European Pharmacopoeia*. Council of Europe, Strasbourg Cedex, France. Third edition, 1997; pp 127-135.
8. USP XXIV, The United States Pharmacopoeia Convention, Inc., Rockville, Maryland, 2000; pp 185-193.
9. Westerberg M, Jonsson B, Nystrom C. Physicochemical aspects of drug release. IV. The effect of carrier particle properties on the dissolution rate from order mixtures. *Int J Pharm* 1986; 28: 23-31.
10. Wade A, Weller PJ. *Hand book of excipients*, American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press, Washington, DC.
11. Bredenberg S, Nystrom C. In vitro evaluation of bioadhesion in particulate systems and possible improvement using interactive mixtures. *J Pharm Pharmacol*. 2003; 55: 169-177.
12. Mattson S, Nystrom C. Evaluation of critical binder properties affecting the compatibility of binary mixtures. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27- 181-194.
13. Kornblum SS, Stoopak SB. A new tablet disintegrating agent: cross linked polyvinylpyrrolidone. *J Pharm Sci* 1973; 62: 43-49.
14. Reddy RK, Mutalik S, Reddy S. Once-daily sustained-release matrix tablets of nicorandil: Formulation and in vitro evaluation. *AAPS PharmSciTech* 2003; 4: article 61. ([http:// www.aapspharmscitech.org](http://www.aapspharmscitech.org)).
15. Cirunay Jesusa-Joyce N, Plaizier-Vercammen JA. Optimization of new filler/binder for direct compression using central composite design. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; 23: 945-950.

16. Caramella C, Coiombo P, Conte U, Gazzaniga A, La Manna A. the role swelling in the disintegration process. *Int J Pharm Technol Prod Manuf* 1984; 2: 1-5.
17. Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS. *Pharmaceutical dosage forms-Disperse systems*, Vol 1, Marcel Dekker, New York. 1988; pp 438-464.