

## Formulation and Evaluation of Sustained Release Bilayer Tablets of Naproxen And Tizanidine

Asif MASSUD<sup>1</sup>, Muhammad Haseeb UMAR<sup>1</sup>, Muhammad Shahid IQBAL<sup>2</sup>, Bilal AHMED<sup>3</sup>  
& Muhammad Imran QADIR<sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences, Government College University, Faisalabad, Pakistan

<sup>2</sup> Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Prince Sattam bin Abdulaziz University, Al-kharj, 11942, Saudi Arabia

<sup>3</sup> School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu Province, PR China

<sup>4</sup> Institute of Molecular Biology & Biotechnology, Bahauddin Zakariya University, Multan, Pakistan

**SUMMARY.** Synergistic effects of drugs give new prospects for the pharmaceutical scientists. Bilayer tablet of two synergistic drugs like naproxen and tizanidine was prepared by taking naproxen as sustained release layer and tizanidine as immediate release layer. Wet granulation method was used by using polymer HPMC K15-M and HPMC K100-M in 1:1 ratio for sustained release formulation and simple direct compression method was established for tizanidine powder blend. About 14 formulations were planned by using Design expert and flow properties were studied for granules and powder blend. Seven formulations among 14 were selected due to their excellent and good flow properties. Single punch machine was used for compression of bilayer tablet and tablets were evaluated for post compression parameters like weight variation, hardness, friability, and disintegration time by recommended procedures. Tizanidine containing IR layer studied for 45 min. Whereas naproxen release from SR layer was studied for 12 h. Phosphate buffer pH 7.4 was used for the dissolution studies of naproxen and 0.1 N HCl at pH 1.2 for tizanidine layer. All physicochemical tests like weight variation  $\pm 5\%$ , friability was less than 1%, disintegration time was less than 5 min for immediate release and more than 4 h for sustained release layer. Tizanidine IR and naproxen SR released the drug more than 80% in 15 min and 12 h, respectively. In vitro kinetic studies like zero order, first order, Hixson-Crowell, and Weibull was conducted for IR tizanidine layer; zero order, first order, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell, and Weibull models were applied for SR naproxen layer. Regression values for first order in immediate release and zero order in SR were found to more than 0.97.

**RESUMEN.** Los efectos sinérgicos de los fármacos ofrecen nuevas perspectivas a los científicos farmacéuticos. Se preparó una tableta bicapa de dos fármacos sinérgicos como naproxeno y tizanidina tomando naproxeno como capa de liberación sostenida y tizanidina como capa de liberación inmediata. Se utilizó el método de granulación húmeda utilizando el polímero HPMC K15-M y HPMC K100-M en una proporción de 1:1 para la formulación de liberación sostenida y se estableció un método de compresión directa simple para la mezcla de polvo de tizanidina. Se planificaron alrededor de 14 formulaciones utilizando Design Expert y se estudiaron las propiedades de flujo para gránulos y mezclas de polvos. Se seleccionaron siete formulaciones entre 14 debido a sus excelentes y buenas propiedades de fluidez. Se usó una máquina perforadora única para la compresión de tabletas bicapa y las tabletas se evaluaron para parámetros posteriores a la compresión como variación de peso, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración mediante los procedimientos recomendados. La capa IR que contiene tizanidina se estudió durante 45 min, mientras que la liberación de naproxeno de la capa SR se estudió durante 12 h. Se usó tampón fosfato pH 7,4 para los estudios de disolución de naproxeno y HCl 0,1 N a pH 1,2 para la capa de tizanidina. Todas las pruebas fisicoquímicas como la variación de peso  $\pm 5\%$ , la friabilidad fue menor al 1%, el tiempo de desintegración fue menor a 5 min para liberación inmediata y más de 4 h para capa de liberación sostenida. Tizanidine IR y naproxen SR liberaron el fármaco en más del 80% en 15 min y 12 h, respectivamente. Se realizaron estudios cinéticos in vitro como orden cero, primer orden, Hixson-Crowell y Weibull para la capa de tizanidina IR; Se aplicaron modelos de orden cero, primer orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell y Weibull para la capa de naproxeno SR. Los valores de regresión para el primer orden en la liberación inmediata y el orden cero en SR se encontraron en más de 0,97.

**KEY WORDS:** bilayer tablet, naproxen, tizanidine.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: mrimranqadir@hotmail.com