



Application of Box-Behnken Design for the Development of Isosorbide Mononitrate Sustained Release Matrix Tablets

Sherjeel ADNAN^{1,3}, Kanwal SHEHZADI¹, Muhammad FAROOQ *^{1,2}, Nazar M. RANJHA³,
Muhammad HANIF³, Zeeshan MASOOD^{1,3} & Muhammad ZAMAN^{1,3}

¹ Faculty of Pharmacy, University of Lahore, Lahore, Pakistan

² Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Karachi, Karachi, Pakistan

³ Faculty of Pharmacy, Bahaudin Zakriya University Multan, Multan, Pakistan

SUMMARY. In the present study, sustained release matrix formulations of isosorbide mononitrate (ISMN) were formulated using hydrophilic and hydrophobic polymers by using Box-Behnken design. Thirteen batches of matrix tablets of ISMN were produced by wet granulation. The flow properties of granules and physical parameters of compressed tablets were evaluated. The granules produced good flow properties as evidenced by their bulk density, tapped density, Hausner's ratio, angle of repose, and Carr's index. All physical characteristics of formulated matrix including weight variation, hardness, thickness, and friability fell within acceptable limits. *In vitro* release study of the drug was performed in phosphate buffer of pH 6.8 over 12 h with reference ISMN tablet (Monis XR). Different kinetic models were applied to the drug release data, in order to evaluate release mechanism and kinetics. The drug release data of FI, FV, FVI, FXI, FXII fitted in to Higuchi model ($R^2 = 0.897-0.934$). Drug release was found to be a complex mixture of diffusion, swelling, and erosion. Remaining formulation exhibiting zero order kinetics indicating that drug release is independent of residual concentration of drug. From the results obtained, solid matrix F1 revealed comparable release profile with reference (Monis XR) sustained release.

RESUMEN. En el presente estudio se desarrollaron formulaciones de matriz de liberación sostenida de mononitrato de isosorbida (ISMN) utilizando polímeros hidrófilo e hidrófobo mediante un diseño de Box-Behnken. Trece lotes de tabletas matrizadas de ISMN fueron producidas por granulación húmeda. Se evaluaron las propiedades de flujo de los gránulos y los parámetros físicos de los comprimidos. Los gránulos producidos poseen buenas propiedades de flujo, como lo demuestra su densidad aparente, densidad compactada, relación de Hausner, ángulo de reposo y el índice de Carr. Todas las características físicas de la matriz formulada incluyendo la variación de peso, dureza, grosor y friabilidad cayeron dentro de límites aceptables. Los estudios de liberación *in vitro* del fármaco se realizaron en tampón fosfato de pH 6,8 durante más de 12 h con la tableta de referencia de ISMN. Diferentes modelos cinéticos se aplicaron a la liberación del fármaco, con el fin de evaluar el mecanismo y la cinética de liberación. Los valores de liberación del fármaco de FI, FV, FVI, FXI, FXII corresponden al modelo de Higuchi ($R^2 = 0,897-0,934$). Se encontró que la liberación del fármaco era una mezcla compleja de difusión, hinchazón y erosión. La formulación exhibe cinética de orden cero, lo que indica que la liberación del fármaco es independiente de la concentración residual de droga. De los resultados obtenidos, la matriz sólida F1 reveló un perfil de liberación comparable con liberación controlada de la referencia (XR Monis).

KEY WORDS: Box- Behnken design, hydrophilic and hydrophobic polymer, isosorbide mononitrate, sustained release matrix.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: Farooqali10@yahoo.com