



Influence of pH Conditions and the Type of Measurement Device on the Release Rate of Clozapine from Commercially Available 100 mg Tablets

Piotr PADUSZYŃSKI¹, Katarzyna DUBAS¹, Katarzyna KARŁOWICZ-BODALSKA²,
Stanisław HAN² & Witold MUSIAŁ^{3*}

¹ Centre for Research and Development, Novasome, Olsztyńska 5, 51-423 Wrocław, Poland

² Department of Industrial Pharmacy, ³ Department of Physical Chemistry,
Wrocław Medical University, ul. Borowska 211A, 50-556, Wrocław, Poland

SUMMARY. The aim of this study was to determine the effect of various acceptor fluids on the release kinetics of clozapine from the tablets containing 100 mg of the drug, and to assess the impact of research method on the release kinetics of clozapine to the acceptor fluid at the critical pH, below the “sink” conditions. The dissolution studies were performed using 0,1 M HCl, acetate buffer of pH 4,5, and phosphate buffer R1 of pH 6,8. The last one buffer was applied both in the classical paddle apparatus, and in the flow-through cell. The release rates in the first stage were in the range between $2,26 \times 10^{-1} \text{ min}^{-1}$ and $8,60 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, whereas in the identified second stage the rates ranged the values of $2,40 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ and $1,00 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$. Due to the obtained data, with an increase of pH of the acceptor fluid, the release rates decrease respectively, according to proposed kinetic equation. The use of a buffer with a relatively high pH, *i.e.* phosphate buffer at pH 6,8, enables extended observation of changes of clozapine concentration in the donor compartment. The flow device gives the opportunity to exhaust the total dose of the drug, whereas in the paddle apparatus the solubility of the active substance limits its concentration in acceptor fluid.

RESUMEN. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de diversos fluidos aceptores en la cinética de liberación de la clozapina en comprimidos que contienen 100 mg de la droga, para evaluar el impacto de método de investigación en la cinética de liberación de clozapina para el fluido aceptor en el pH crítico, por debajo de las condiciones de “sumidero”. Los estudios de disolución se realizaron usando HCl 0,1 M, tampón de acetato de pH 4,5 y tampón de fosfato de pH 6,8 R1. El último tampón se usó tanto en el aparato de paleta clásico como a través la célula de flujo. Las velocidades de liberación en la primera etapa estuvieron en el rango entre $2,26 \times 10^{-1} \text{ min}^{-1}$ y $8,60 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, mientras que en la segunda etapa las tasas variaron entre $2,40 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ y $1,00 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$. Con el incremento del pH del fluido aceptor las velocidades de liberación disminuyen, de acuerdo con la ecuación cinética propuesta. El uso de un tampón con un pH relativamente alto (tampón fosfato a pH 6,8), permite la observación prolongada de los cambios de la concentración de clozapina en el compartimento donador. El dispositivo de flujo da la oportunidad de agotamiento de la dosis total del fármaco, mientras que en el aparato de paleta la solubilidad de la sustancia activa limita su concentración en el líquido aceptor.

KEY WORDS: Clozapine, Release kinetics, Tablets.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* witold.musial@umed.wroc.pl