



Discriminatory Dissolution Testing: a Quality by Design Approach for Formulation Development of Lquisolid Compacts Containing Poor Water Soluble Drug

Beenish ALI¹, Amjad KHAN^{2*}, Shabnam NAZIR², Abdul WAHAB², Majeed ULLAH²,
Muhammad N. ABBAS² & Muhammad MUTAHIR³

¹ Department of Pharmacy, Abasyn University, Peshawar, Pakistan

² Department of Pharmacy, Kohat University of Science and Technology, Kohat, Pakistan

³ Department of Pharmacy, University of Peshawar, Peshawar, Pakistan

SUMMARY. Quality by design is a systematic approach to the product development that begins with pre-defined objectives and emphasizes on product and process understanding and control. The objective of this study was to develop a dissolution testing method for lquisolid compacts of clopidogrel which is capable of differentiating among the product with different formulation and/or processing parameters. In the present study, discriminatory dissolution method was developed and validated according to the USP and ICH guidelines. Solubility of clopidogrel in different dissolution media (HCl buffer, acetate buffer, phosphate buffer, purified water, and aqueous solution of Tween-80) was determined by flask shake method and optimum dissolution media was selected on the basis of sink conditions. USP apparatus and its speed were selected after thorough screening. Discriminatory power of the developed method was confirmed by determining dissolution profile of two formulations of lquisolid compacts, prepared with different load factor (0.25 and 0.5). On the basis of optimum solubility, non sink condition and consistent drug release, acetate buffer (pH 4.5) was selected as dissolution medium. Acetate buffer (1000 mL) stirred with USP apparatus-II (paddle) at 75 rpm were selected on the basis of optimum dissolution profile. Validated parameters were within the acceptable range (%RSD >2) and showed linearity ($r^2 = 0.999$) in the range of 0-100 $\mu\text{g/mL}$. Dissolution medium had no effect on clopidogrel analysis (peak purity ≈ 1) and dissolution samples remained stable for seven days. The developed dissolution method was able to discriminate between two lquisolid formulations prepared with different load factors and will help in formulation development and process.

RESUMEN. La calidad por diseño es un enfoque sistemático para el desarrollo del producto que comienza con objetivos predefinidos y hace hincapié en la comprensión y el control del producto y el proceso. El objetivo de este estudio fue desarrollar un método de prueba de disolución para compactos lquisólidos de clopidogrel que sea capaz de diferenciar entre el producto con diferentes parámetros de formulación y/o procesamiento. En el presente estudio, el método de disolución discriminatoria se desarrolló y validó de acuerdo con las pautas de la USP y la ICH. La solubilidad del clopidogrel en diferentes medios de disolución (tampón HCl, tampón de acetato, tampón fosfato, agua purificada y solución acuosa de Tween-80) se determinó mediante el método de agitación del matraz y los medios de disolución óptimos se seleccionaron sobre la base de las condiciones del sumidero. El aparato de USP y su velocidad fueron seleccionados después de un examen exhaustivo. El poder discriminatorio del método desarrollado se confirmó al determinar el perfil de disolución de dos formulaciones de compactos lquisólidos, preparados con diferentes factores de carga (0.25 y 0.5). Sobre la base de la solubilidad óptima, la condición de no hundimiento y la liberación constante del fármaco, se seleccionó el tampón de acetato (pH 4,5) como medio de disolución. El tampón de acetato (1000 mL) agitado con el aparato USP-II (paddle) a 75 rpm se seleccionó sobre la base de un perfil de disolución óptimo. Los parámetros validados se encontraban dentro del rango aceptable (% RSD > 2) y mostraron linealidad ($r^2 = 0.999$) en el rango de 0-100 $\mu\text{g/mL}$. El medio de disolución no tuvo efecto en el análisis de clopidogrel (pureza máxima ≈ 1) y las muestras de disolución se mantuvieron estables durante siete días. El método de disolución desarrollado fue capaz de discriminar entre dos formulaciones lquisólidas preparadas con diferentes factores de carga y ayudará en el desarrollo y proceso de la formulación.

KEY WORDS: clopidogrel, discriminatory dissolution testing, lquisolid compacts.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mails: amjadph@gmail.com, dr.amjad@kust.edu.pk