



pH-Dependent Dissolution Behavior of a Weakly Basic BCS Class II Drug, Clopidogrel

Tuba INCECAYIR *, Seval OLGAC, Aysegul YILDIZ, Sinem SAAR, & Esra KODAN

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy,
Gazi University, 06330, Ankara, Turkey

SUMMARY. The purpose of this study was to investigate the pH-dependent dissolution of clopidogrel, a poorly soluble weakly basic antiplatelet agent and compare the *in vitro* dissolution of its innovator and generic products to assess its biopharmaceutical properties. Dissolution tests were carried out using USP Apparatus II with pH 1.2 HCl, pH 4.5 acetate and pH 6.8 phosphate buffers. Based on f_2 similarity test, none of the test products exhibited similarity to reference. The physicochemical analysis demonstrated that the unionized fraction (f_u) of clopidogrel at jejunal pH 6.0 is similar to that at ileal pH 7.4, explaining clopidogrel's high and non regional dependent intestinal permeability. Overall, this study indicated complete dissolution of clopidogrel products in stomach, and it is likely to be present in a supersaturated state in the upper intestine, where it is rapidly absorbed before precipitating at the high pH values of the distal regions of the small intestine.

RESUMEN. El propósito de este estudio fue investigar la disolución dependiente del pH de clopidogrel, un agente antiplaquetario débilmente básico y poco soluble, y comparar la disolución *in vitro* de sus productos innovadores y genéricos para evaluar sus propiedades biofarmacéuticas. Las pruebas de disolución se llevaron a cabo utilizando el aparato USP II con pH 1.2 HCl, tampones de acetato pH 4.5 y de fosfato pH 6.8. Sobre la base de la prueba de similitud f_2 , ninguno de los productos de prueba mostró similitud con la referencia. El análisis fisicoquímico demostró que la fracción no ionizada (f_u) de clopidogrel a pH yeyunal es similar a la de pH 7,4 ileal, lo que explica la permeabilidad intestinal dependiente alta y no regional de clopidogrel. En general, este estudio indicó la disolución completa de los productos de clopidogrel en el estómago, y es probable que esté presente en un estado sobresaturado en el intestino superior, donde se absorbe rápidamente antes de precipitarse a los valores altos de pH de las regiones distales del intestino delgado.

KEY WORDS: clopidogrel, dissolution, permeability, similarity, innovator, generic

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: tincecayir@gazi.edu.tr