

Formulation Optimization Study of Ticagrelor Tablet Based on Gastro-Retentive Drug Delivery System Using Full Factorial Design

Yong Seong LEE¹ & Kang Min KIM^{2*}

¹ Department of Pharmacy, Kyungsoong University,
Busan Republic of Korea

² Department of Pharmaceutical Science and Technology, Kyungsoong University,
Busan Republic of Korea

SUMMARY. The object of this study is identifying the optimized region through DoE for development ticagrelor (TCG) GR tablet. Through the risk assessment, polyethylene oxide (PEO) and main compression and amount of granulating water were selected as critical factors, and based on these factors, 2³+3 full-factorial design was applied to conduct the study. Responses were selected as hardness, friability, assay, uniformity of dosage units and pH 1.2 dissolution rate (at 4 h, 8 h, 12 h) and evaluated. As a result of ANOVA using Design expert® software, all models were suitable as the p-value was less than 0.05. Hardness ($p < 0.0001$) and friability ($p < 0.0001$) are affected by main compression. PEO (4 h; $p = 0.0012$, 8 h; $p = 0.0001$, 12 h; $p < 0.0001$) and main compression (4 h; $p = 0.0007$, 8 h; $p = 0.0032$, 12 h; $p < 0.0001$) has negative effect to pH 1.2 dissolution rate. Amount of granulating water affects assay and uniformity of dosage units, but all result values are within the acceptance range, so there is no distinct effect. Result of deriving the design space, it showed that PEO (10.0-56.5 mg), main compression (400.0-1086.0 kgf), amount of granulating water (5.35-9.95 mL) produced the optimized region for development of TCG GR tablet. Therefore, the optimized region of critical factors for development tablet was evaluated.

RESUMEN. El objeto de este estudio es identificar la región optimizada a través del DoE para el desarrollo de la tableta GR de ticagrelor (TCG). A través de la evaluación de riesgos, se seleccionaron como factores críticos el óxido de polietileno (PEO), la compresión principal y la cantidad de agua de granulación y, con base en estos factores, se aplicó un diseño factorial completo 2³+3 para realizar el estudio. Se seleccionaron respuestas como dureza, friabilidad, ensayo, uniformidad de unidades de dosificación y velocidad de disolución de pH 1,2 (a 4 h, 8 h, 12 h) y se evaluaron. Como resultado del ANOVA utilizando el software Design expert®, todos los modelos fueron adecuados ya que el valor p fue inferior a 0,05. La dureza ($p < 0,0001$) y la friabilidad ($p < 0,0001$) se ven afectadas por la compresión principal. PEO (4 h; $p = 0,0012$, 8 h; $p = 0,0001$, 12 h; $p < 0,0001$) y compresión principal (4 h; $p = 0,0007$, 8 h; $p = 0,0032$, 12 h; $p < 0,0001$) tiene valores negativos efecto a la velocidad de disolución de pH 1,2. La cantidad de agua de granulación afecta el ensayo y la uniformidad de las unidades de dosificación, pero todos los valores de los resultados están dentro del rango de aceptación, por lo que no hay ningún efecto distintivo. El resultado de derivar el espacio de diseño mostró que PEO (10,0-56,5 mg), compresión principal (400,0-1086,0 kgf) y cantidad de agua de granulación (5,35-9,95 mL) produjeron la región optimizada para el desarrollo de la tableta TCG GR. Por lo tanto, se evaluó la región optimizada de factores críticos para el desarrollo de la tableta.

KEY WORDS: Full-factorial design, Gastro-retentive drug delivery system, Optimization, Quality by design, Ticagrelor.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: kimkmks@ks.ac.kr