

Development of Level A *In Vitro-In Vivo* Correlation in Using Newly Developed Optimized Metoclopramide HCl Tablets

Ahmad KHAN¹, Baqir S. NAQVI², Muhammad H. SHOAIB²,
Jallat KHAN³, Gul Majid KHAN¹ & Rabia I. YOUSAF²

¹ Department of Pharmacy, Quid I Azam University Islamabad, Pakistan

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

³ Department of Chemistry, Islamia University Bahawalpur, Pakistan

SUMMARY. This work was done to develop and optimize metoclopramide HCl tablet formulations using various excipients for *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC) studies. Various dissolution medium were used for this purpose and the rate kinetics using different models were also established. Following FDA guidelines for IVIVC studies, in addition to slow release formulation, intermediate release and immediate release formulations were also prepared which were designed and optimized with the help of software Design Expert® version 8.0.4. Based on *in vitro* results IR formulation (F2), IntR (F10) and SR (F18) were considered as the best selected ones for *in vivo* studies. Moreover f_2 similarity comparison of formulations IR (F2), IntR (F10) and SR (F18) with that of reference one also endorsed to consider them for *in vivo* studies. A modified and validated HPLC method was used to analyze the assay of these formulations. The time versus plasma drug concentration was then used for evaluating pharmacokinetic parameters using Kinetica® 4.4.1 PK/PD software while Phoenix software WinNonlin® IVIVC toolkit 1.0 was used for IVIVC studies. The results of reference, IR, InR and SR formulations were further subjected to level A correlation of IVIVC. The values of average and individual internal percentage prediction error (% PE) of AUC_{last} and C_{max} were less than 10 and 15 % respectively. Average % PE for AUC_{last} and C_{max} in phosphate buffer pH 6.8, were found to be -3.221 and 7.665 and were within limits using dissolution apparatus II and 50 rpm. The values of internal prediction error of AUC_{last} and C_{max} in all the mediums were less than 15 % so external % prediction error was not warranted. A level A correlation was found with regression value of (R^2) 0.983.

RESUMEN. Este trabajo fue realizado para desarrollar y optimizar las formulaciones de comprimidos de HCl metoclopramida utilizando diversos excipientes para estudios de correlación *in vitro-in vivo* (IVIVC). Varios medios de disolución se utilizaron para este propósito y también se estableció la cinética usando diferentes modelos. Siguiendo las directrices de la FDA para estudios IVIVC, además de formulaciones de liberación lenta, también se prepararon formulaciones de liberación intermedia y de liberación inmediata, que fueron diseñadas y optimizadas con la ayuda del software de diseño Expert® versión 8.0.4. En base a los resultados *in vitro*, las formulaciones IR (F2), intr (F10) y SR (F18) se seleccionaron para estudios *in vivo*. Además la comparación de similitud f_2 de las formulaciones de IR (F2), intr (F10) y SR (F18) con la de referencia también se consideraron para estudios *in vivo*. Un método modificado y validado de HPLC se utilizó para analizar estas formulaciones. A continuación, se utilizó el tiempo frente a la concentración de fármaco en plasma para evaluar los parámetros farmacocinéticos utilizando Kinetica® 4.4.1 software PK/PD mientras que el software Phoenix WinNonlin® IVIVC 1.0 se utilizó para estudios IVIVC. Los resultados de referencia, IR, InR y formulaciones SR fueron luego sometidos al nivel A de correlación de IVIVC. Los valores de error promedio y porcentaje individual interna de predicción (% PE) de AUC_{final} y C_{max} fueron menos de 10 y 15%, respectivamente. El promedio de PE% para AUC_{final} y la C_{max} en tampón fosfato pH 6,8 fueron de -3.221 y 7.665 y estaban dentro de los límites, utilizando un aparato de disolución II y 50 rpm. Los valores de error de predicción interna de AUC_{final} y la C_{max} en todos los medios fue de menos de 15%, por lo que no se justificaba el error de predicción externa%. Una correlación nivel A se encontró con un valor de regresión (R^2) de 0.983.

KEY WORDS: Bioavailability, Dissolution, Level A IVIVC, Metoclopramide HCl.

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