

Superdisintegrants Effects: Development and Optimization of Febuxostat Tablets and Statistical Evaluation of Release Kinetics

Saquib M. QURESHI¹, Farya ZAFAR^{2*}, Huma ALI³, Shabana N. SHAH⁴,
Rabia BUSHRA⁵, Sohail KHAN¹, Maqsood A, KHAN¹ & Neelam MALLICK¹

¹ Faculty of Pharmacy, Ziauddin University, Karachi, Pakistan

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

³ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Jinnah Sindh Medical University, Karachi, Pakistan

⁴ Martin Dow Pharmaceutical Pakistan Limited, Martin, Karachi 75632, Pakistan

⁵ Dow College of Pharmacy, Dow University of Health Sciences, Karachi, Pakistan

SUMMARY. In the present study effects of two different superdisintegrants were assessed. For this purpose different formulations of Febuxostat 40 mg were developed using central composite rotatable design (CCRD). Batch I consists of nine different formulations (F1-F9) having (X₁) Crospovidone (1.964-9.035 %) and (X₂) Ludipress (35.857-64.142 %) with five levels and batch II consists of other nine formulations (FA-FI) having (X₁) Ac-Di-Sol (1.171-6.828 %) and (X₂) Ludipress (35.857-64.142 %) with five levels were designed and evaluated. Powder blends of batch I and II were assessed for various micromeritic parameters and finally six formulations from each batch were selected for final compression stage. Chosen formulations were compressed by direct compression method. In all selected formulations dependant response variables were disintegration time (R₁) and hardness (R₂). Several quality assessments were carried out using compendial and non-compendial testing procedures and the results were found to be in the acceptable limits. On the basis of rapid disintegration time and excellent physico-chemical characteristics F8 (containing Crospovidone) and FD (containing Ac-Di-Sol) were selected as the best optimized formulations. Similarly, actual values were excellently correlated with the predicted values of hardness and disintegration time. Also, statistical model summary of response variables for batch I and II indicated that the results are within acceptable limits. Release profiles of all formulations were also assessed by several kinetic models. All the formulations followed Weibull kinetic model. Also reference formulations (F9 and FI) and tests formulations (F2, F4, F6, F7, F8 and FB, FD, FF, FG, FH) were compared using difference factor and similarity factor at several dissolution media. Results showed similar release profiles of tests and reference formulations. Release profiles of tests and reference formulations (batch I and II) were also assessed using one way ANOVA (Tukey's post hoc test) at three different dissolution media. Results demonstrated no variation between release pattern of test and reference formulations (batch I and II). In the present study optimized febuxostat formulations (batch I and II) were kept at accelerated conditions 40 ± 2°C and 75% RH ± 5% RH in humidity chamber for 6 month. Results indicated that all the formulations have maintained their physico-chemical quality attributes indicating stability and compatibility of compound with excipients. Also, shelf lives of newly developed febuxostat formulations (batch I and II) were ranged of (23.51-26.65 months/weeks and 23.14-25.13 months/weeks).

RESUMEN. En el presente estudio se evaluaron los efectos de dos superdesintegrantes diferentes. Para este propósito, se desarrollaron diferentes formulaciones de Febuxostat 40 mg usando diseño rotativo compacto central (CCRD). Para este propósito, el lote I consta de nueve formulaciones diferentes (F1-F9) que tienen (X₁) Crospovidona (1.964-9.035%) y (X₂) Ludipress (35.857-64.142%) con cinco niveles y el lote II consiste en otras nueve formulaciones FA-FI con (X₁) Ac-Di-Sol (1.171-6.828%) y (X₂) Ludipress (35.857-64.142%) con cinco niveles diseñados y evaluados. Las mezclas en polvo de los lotes I y II se evaluaron para diversos parámetros micromeríticos y finalmente se seleccionaron seis formulaciones de cada lote para la etapa de compresión final. Las formulaciones elegidas se comprimieron por el método de compresión directa. En todas las formulaciones seleccionadas, las variables de respuesta dependientes fueron tiempo de desintegración (R₁) y dureza (R₂). Se realizaron varias evaluaciones de la calidad utilizando procedimientos de ensayo compendiado y no compendiado y se encontró que los resultados estaban dentro de límites aceptables. Sobre la base del tiempo de desintegración rápida y excelentes características fisicoquímicas, F8 (que contiene Crospovidona) y FD (que contiene Ac-Di-Sol), se seleccionaron como las mejores formulaciones optimizadas. De manera similar, los valores reales se correla-

KEY WORDS: central composite design, disintegration, hardness and direct compression, superdisintegrants, Weibull kinetic model.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: faryazceutics@gmail.com

cionaron excelentemente con los valores predichos de dureza y tiempo de desintegración. Además, el modelo estadístico resumen de variables de respuesta para los lotes I y II indicó que los resultados están dentro de límites aceptables. Los perfiles de liberación de todas las formulaciones también se evaluaron mediante varios modelos cinéticos. Todas las formulaciones siguieron el modelo cinético de Weibull. También se compararon las formulaciones de referencia (F9 y FI) y las formulaciones de ensayo (F2, F4, F6, F7, F8 y FB, FD, FF, FG, FH) usando factor de diferencia y factor de similitud en varios medios de disolución. Los resultados mostraron perfiles de liberación similares de las pruebas y formulaciones de referencia. También se evaluaron los perfiles de liberación de los ensayos y las formulaciones de referencia (lotes I y II) utilizando ANOVA de una vía (test post hoc de Tukey) en tres medios de disolución diferentes. Los resultados no mostraron variación entre el patrón de liberación de la prueba y las formulaciones de referencia (lotes I y II). En el presente estudio se mantuvieron las formulaciones de febuxostat optimizadas (lotes I y II) en condiciones aceleradas de $40 \pm 2^\circ\text{C}$ y 75% de HR $\pm 5\%$ de HR en cámara de humedad durante 6 meses. Los resultados indicaron que todas las formulaciones mantuvieron sus atributos de calidad fisicoquímicas, que indican estabilidad y compatibilidad del compuesto con sus excipientes. Además, la vida útil de las formulaciones de Febuxostat recién desarrolladas (lotes I y II) osciló entre (23,51-26,65 meses/semana y 23,14-25,13 meses/semanas).
