

Estudio de preformulación para el desarrollo de comprimidos de indometacina como sustancia policristalina

Preformulation study for the development of polycrystalline indomethacin tablets

DEL RÍO, LA

Sección de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad San Pablo-CEU. 28660 Boadilla - Madrid. E-mail: delrio@ceu.es

RESUMEN

Se desarrolla a través del polimorfismo de Indometacina un estudio de preformulación de cara a su posterior formulación farmacéutica. De los diversos métodos ensayados para la cristalización de los morfos de mayor interés farmacéutico, el procedimiento de enfriamiento a partir de soluciones concentradas de Acetona:Agua y Etanol:Agua a altas temperaturas ha permitido, según el caso, obtener éstos de forma pura y con rendimientos mayores del 80%. Las técnicas físico-químicas de caracterización empleadas han sido las de Termomicroscopía, Microscopía electrónica, Espectroscopía I.R., Rayos X y Calorimetría diferencial de barrido. Además, se han incorporado otras métricas de interés farmacéutico como son Velocidad de disolución, Tamaño de partícula, Densidad, Fluidez, Porosidad, Superficie específica, Compresibilidad y Dureza con el fin de elegir la forma cristalina más adecuada.

PALABRAS CLAVE: Indometacina, Polimorfismo, Preformulación, Tecnología Farmacéutica.

ABSTRACT

A pharmaceutical preformulation study template has been designed for use as a direct application of the Indomethacin polymorphism phenomenon in order to formulate the drug. Among the different methods assayed in the process of crystallisation of the most pharmaceutically interesting polymorphs, the cooling procedure from saturated solutions of Acetone:Water and Ethanol:Water at higher temperatures was found to obtain yields of the isolated forms of over 80%. The physicochemical techniques employed in characterisation processes used to identify these different solid states were Thermomicroscopy, Scanning Electronic Microscopy, Infra Red Spectrometry, X ray and Differential Scanning Calorimetry. Furthermore, other aspects were considered from a pharmaceutical point of view, such as Dissolution Rate, Particle size, Density, Flowability, Porosity, Specific surface, Compression ratio and Crushing strength, in order to select the most convenient crystalline form.

KEY WORDS: Indomethacin, Polymorphism, Preformulation, Pharmaceutical Technology.

INTRODUCCIÓN

Previamente a la formulación de un fármaco y para garantizar su máxima calidad, estabilidad y biodisponibilidad, es necesario caracterizarlo por medio de un programa de preformulación. En este crítico paso en el desarrollo de un medicamento se definen sus propiedades físico-químicas en relación a los excipientes y al

INTRODUCTION

In order to guarantee the highest standard of quality, stability and bioavailability, characterisation processes carried out through preformulation programs are necessary prior to the formulation of a medicine. Throughout this critical stage in the development of a medicine, the physicochemical properties with regard to excipients and

proceso de fabricación con el objetivo de diseñar un adecuado sistema de liberación según principios biofarmacéuticos y en donde puede llegar a proponerse, si es necesario, su modificación cristalina. En este último caso, la trascendencia del fenómeno cristalino resulta interesante. En un fármaco o, incluso, excipiente, policristalino, cada uno de sus polimorfos puede presentar unos parámetros físico-químicos tan diferentes a los otros como especies químicas completamente distintas, lo que también trasciende a la hora de su posterior formulación, fabricación y almacenamiento¹.

Desde un punto de vista biofarmacéutico y para activos poco solubles, la velocidad de disolución de cada polimorfo será el factor limitante de la absorción y su solubilidad va a depender en cada caso de las energías reticulares del edificio cristalino por la distinta entalpía y punto de fusión que presentan. De esta manera, la elección del morfo deberá estar dictada por imperativos de su biodisponibilidad contrapeándola con aquella forma termodinámicamente más estable para que ni el procesado farmacéutico ni el envejecimiento provoquen transiciones inesperadas.

En lo que respecta a la presente investigación, se han querido compaginar aquellos estudios físico-químicos con otros de más trascendencia farmacéutica como son los galénicos cuando se presenta el fenómeno del polimorfismo. Como principio activo se ha elegido Indometacina por reunir características de policristalinidad, baja solubilidad y empleo en formas sólidas orales. Así, para dicho fármaco están recogidos en la bibliografía los siguientes morfós² con sus correspondientes puntos de fusión; Forma I (160-161°C), Forma II (152-154°C), Forma III (148-149°C), Forma IV (134°C), Forma V pseudopolimorfo (95°C) y un Amorfo (55-57°C). Mientras los polimorfos III, IV, V y amorfo no tienen interés por su inestabilidad no solamente durante un proceso de secado típico o de procesado farmacéutico sino, incluso, durante su caracterización³, existe una coincidencia en la aceptación de las otras dos modificaciones cristalinas más importantes. La Forma I, de más alto punto de fusión y menor solubilidad es, por consiguiente, la termodinámicamente más estable. Sin embargo, la Forma II fue, históricamente, la primera en sintetizarse y así fue la empleada⁴ coexistiendo, posteriormente, con la

the manufacturing process are defined. The objectives at this stage are to design an adequate system of release in accordance with biopharmaceutical principles and if necessary, its crystalline modification. In this last case, the importance of the crystalline phenomenon is a matter of interest. Within the composition of a drug or even of a polycrystalline excipient, each and every one of its polymorphs may present physicochemical parameters that are so different that they resemble totally different chemical species. Furthermore, such differences are highly relevant for processes of formulation manufacture and storage¹.

From a biopharmaceutical point of view and for active ingredients of low solubility, the dissolution rate of each polymorph is a limiting factor in absorption processes. Solubility in each case will depend upon the reticular energies of the crystalline edifice, as well as the varying enthalpy and fusion points that they present. Bearing this in mind, the choice of morph type should be dictated by demands for bioavailability weighed up against more stable thermodynamic forms, so as to avoid unexpected transitions in pharmaceutical and ageing processes.

In the present study, an attempt has been made to combine physicochemical studies with studies of a more pharmaceutical nature, such as galenic studies, where the polymorphism phenomenon is present. As a principle active, Indomethacin was chosen given that it possesses the characteristics of polycrystallinity, low solubility and is used in solid oral form. In the bibliography for this medicine, the following morphs² may be found with their corresponding fusion points; form I (160-161°), form II (152-154°C), form III (148-149°C), form IV (134°C), pseudopolymorph form V (95°) and an Amorph (55-57°C). While the polymorphs III, IV, V and Amorph were not found to be any interest due to their instability, not only during either typical drying or pharmaceutical processes, but also during characterisation, a coincidence in the acceptance of the two other most important crystalline modifications exists. Form I with the highest point of fusion and consequently, the least soluble is thermodynamically the most stable. However, historically Form II was the first to be synthesised and its use⁵ subsequently coexisted with that of Form I⁵. However, from the late 1970's⁶ the use of form I began entering into decline and in accordance

I⁵ pero recayendo la elección farmacopéica en esta última a partir de 1970⁶ y ya, con igual criterio, en nuestra farmacopea nacional⁷.

with the same criteria in the national pharmacopoeia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Indometacina y los solventes utilizados en su recristalización presentan la calidad definida en la farmacopea americana⁸. El resto de los materiales son de calidad reactivo.

Para la obtención a escala de laboratorio de las formas cristalinas I y II se ha dispuesto de un sistema de recristalización basado en un matraz erlenmeyer de 500 mL de capacidad con baño termostático de 20-80°C equipado con un sistema de reflujo apropiado.

Los métodos y medios utilizados se encuentran en la Tabla I.

MATERIALS AND METHODS

The Indomethacin and the solvents used in its re-crystallisation presented the quality standards as defined in the American pharmacopoeia. The remaining materials were of reactive quality.

Crystalline forms I & II were obtained on a laboratory scale, using a system of re-crystallisation based on erlemeyer flask with a capacity of 500mL in a thermostatically regulated bath (20-80°), equipped with a an appropriate reflux system.

The methods and equipment used may be found in Table I.

TABLA I. Obtención por recristalización de los morfos I y II de Indometacina.

Parámetros	Recristalización por Evaporación		Recristalización por Precipitación		Recristalización por Enfriamiento	
	Acetona	Etanol	Acetona (+ Agua)	Etanol (+ Agua)	Acetona: Agua(3:2)	Etanol: Agua(3:1)
Solventes	Acetona	Etanol	Acetona (+ Agua)	Etanol (+ Agua)	Acetona: Agua(3:2)	Etanol: Agua(3:1)
Concentración fármaco	8.0%	0.8%	16.7%	13.3%	9.1%	14.3%
Temperatura proceso	22°C		65°C	75°C	68°C→30°C	79°C→30°C
Regularización	Malla de 0.075 mm					
Secado	Calefacción a 100°C + vacío (50 mm Hg residual)					
Forma cristalina	Morfo II	Morfo II	Morfos II:I	Morfos II:I	Morfo I	Morfo II
Pureza (DSC)	100 %	100 %	99%.1%	99%.1%	100 %	100 %

TABLE I. Re-crystallisation as method for obtaining morphs I & II of Indomethacin.

Parameters	Re-crystallisation through Evaporation		Re-crystallisation through Precipitation		Re-crystallisation through Cooling	
	Acetone	Ethanol	Acetone (+ water)	Ethanol (+ water)	Acetone water (3:2)	Ethanol water (3:1)
Solvents	Acetone	Ethanol	Acetone (+ water)	Ethanol (+ water)	Acetone water (3:2)	Ethanol water (3:1)
Drug concentration	8.0%	0.8%	16.7%	13.3%	9.1%	14.3%
Processing temperature	22°C		65°C	75°C	68°C→30°C	79°C→30°C
Regularisation	Sieve 0.075 mm					
Drying process	Heating at 100°C + vacuum (50 mm Hg residual)					
Crystalline form	Morph II	Morph II	Morphs II:I	Morphs II:I	Morph I	Morph II
Purity (DSC)	100 %	100 %	99%.1%	99%.1%	100 %	100 %

Para la caracterización física de los neocristales se han utilizado las técnicas y equipos referidos en la Tabla II. Su caracterización galénica se detalla en la Tabla III, acorde a los métodos desarrollados con anterioridad⁹.

The physical characterisation of the neocrystals was carried out using the techniques and equipment shown in Table II. Details for Galenic characterisation are listed in Table III, in accordance with the methods previously described⁹.

TABLA II. Caracterización física del polimorfismo de Indometacina.

Métodos	Instrumentación
Termomicroscopía	Microscopio Reichert con platina calefactora Köffler
Microscopía electrónica	Microscopio electrónico ISI SX 25
Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	Calorímetro Mettler DSC-20. Rango de temperatura 50-250 °C / Velocidad 10°C/min.
Espectroscopía I.R.	Espectrofotómetro I.R. Perkin Elmer 682-3600 Rango de 3600-700 cm ⁻¹ , suspensión en Vaselina
Difracción de Rayos X	Difractómetro Rigaku Miniflex de 30 kV, 10 mA, 1.5405 amstrom, radio 15 cm, ángulo de 3-160°. Polvo cristalino

TABLE II. Physical characterisation of Indomethacin polymorphism.

Methods	Instrumentation
Thermomicroscopy	Reichert Microscope with Köffler heating stage
Electronic microscope	Electronic microscope ISI SX 25
Differential scanning calorimetry (DSC)	Mettler calorimeter DSC-20. Temperature range 50-250°C/ rate 10°C/min.
Spectroscopy I.R.	Perkin Elmer Spectrophotometer I.R. 682-3600 Range of 3600-700 cm ⁻¹ , suspension in Vaseline
X-ray diffraction	Rigaku Miniflex Diffractometer of 30 KV, 10 mA, 1.5405 amstrom, radius 15 cm, angle 3-160°. Crystalline powder

TABLA III. Caracterización galénica del polimorfismo de Indometacina.

Métodos	Parámetros	Materiales
Velocidad de disolución	1. Cinéticas de disolución (*): - Orden cero $W = W_0 - Kt$ - Orden uno $\ln W = \ln W_0 - Kt$ - Raíz cuadrada tiempo $Q = t^{1/2} K$ - Raíz cúbica $W^{1/3} = W_0^{1/3} - Kt$ 2. Eficacia de la disolución ¹⁰	Masa 800 mg, Cestillo USP, 280 rpm, 750 mL, tampón fosfato pH 7.2, 37±0.5°C, valoración a 320 nm ⁷ . Alícuotas de 5 mL, filtradas a través de 0.45 µm. Ensayos de 10 horas
Tamaño de partícula	Diámetro vol-sup, $d_{v,5}$	Microscopía óptica
Densidad	Densidad aparente, D_a Densidad aparente compactada, D_c Densidad verdadera, D_v	Probeta de 100 mL, 25 g de masa. Compactación hasta volumen constante. Pícnometro de 25 mL con isoocetano (22±2°C)
Fluidez	Índice de Carr, $IC = 100(1 - D_d/D_v)$	---
Porosidad	$P = 100(1 - D_d/D_v)$	---
Superficie específica	$S_e = 6/(D_v d_{v,5})$	---
Dureza	Media (eje mayor)	Durómetro Erweka TBT
Compresibilidad	Razón de compresión, R_c ; $R_c = V_c/V_m$ donde, Volumen matriz, V_m , y Volumen del comprimido, V_c	Masa 200 mg, Máquina de comprimir excéntrica Bonals B-40, punzones planos de 9 mm de diámetro

(*) en donde t, es el tiempo ; K, es la contante de disolución ; W, el fármaco sin disolver a tiempo t ; W_0 , el fármaco sin disolver a tiempo inicial ; y, Q, el fármaco disuelto a tiempo t

TABLE III. Physical characterisation of Indomethacin polymorphism.

Methods	Parameters	Materials
Dissolution rate	1. Dissolution Kinetics (*): - Zero order $W = W_0 - Kt$ - Order of one $\ln W = \ln W_0 - Kt$ - Square root time $Q = t^{1/2} K$ - Cubic root $W^{1/3} = W_0^{1/3} - Kt$ 2. Dissolution efficiency ¹⁰	Mass 800mg, USP basket, 280 rpm, 750 mL, Phosphate buffer pH 7.2, 37±0.5°C, assessment at 320 nm ⁷ . Aliquots of 5mL, filtered through 0.45µm. 10 hour test periods
Particle size	Diameter vol-sup, $d_{v,5}$	Optical microscope
Density	Apparent density, D_a Apparent compacted density, D_c Real density, D_v	Test tube 100mL, 25g of mass. compacted to achieve constant volume. Pycnometer 25mL with isoocetane (22±2°C)
Flowability	Carr index, $IC = 100(1 - D_d/D_v)$.	---
Porosity	$P = 100(1 - D_d/D_v)$	---
Specific surface	$S_e = 6/(D_v d_{v,5})$	---
Hardness	Average (large axis)	Erweka TBT hardness tester
Compresibility	Compression ratio, R_c ; $R_c = V_c/V_m$ where, Matrix volume, V_m , and Tablet volume, V_c	Mass 200mg, Bonals excentric tablet press B-40, flat punches of 9mm in diameter

(*) where t, is time; K, is dissolution constant; W, undissolved drug at time t; W_0 , undissolved drug at initial time, and Q, dissolved drug at time t.

RESULTADOS

Obtención de las formas cristalinas

En la Tabla I se encuentran, de igual modo a como se exponían las metódicas, los resultados obtenidos. El método de recristalización por evaporación del solvente presenta un balance material negativo por la pérdida de dicho solvente, su toxicidad, deflagración, rendimiento (por la baja concentración en fármaco) y la lentitud con que cursa. No se puede obtener la Forma I y sí distintos cristales, hábitos, de la Forma II según el lugar de cristalización. El método de recristalización por precipitación debida al cambio de la polaridad del solvente al adicionar Agua a la solución orgánica correspondiente (Acetona o Etanol) y en caliente resulta sencillo, rápido y cuantitativo aunque solamente se obtiene la Forma II con trazas de la Forma I como contaminante.

El procedimiento de recristalización por enfriamiento de una solución saturada en caliente del fármaco es el que ha ofrecido los mejores resultados. Así, modulando la velocidad de enfriamiento y para una tasa de enfriamiento de 0.17°C/min se consigue la recristalización en el fondo del matraz de la Forma I en cristales ambarinos y en empaquetamiento denso ; proceso que puede acelerarse notoriamente con la adición de pequeños cristales de Indometacina del mismo morfo. Si la velocidad aumenta a partir de 0.4°C/min, los cristales obtenidos son los de la Forma II, pudiéndose acelerar este proceso con la adición de cristales de la misma forma. Asimismo, los solventes especificados son los que han rendido cada uno de los morfos y en estado puro. Por el contrario, en otras pruebas realizadas el intercambio de los solventes (Acetona por Etanol y viceversa) trae consigo la aparición simultánea de las dos formas cristalinas. El rendimiento de los procesos para ambas formas es del orden del 80 %, y puede optimizarse por aprovechamiento de las soluciones madre de Indometacina.

Caracterización físico-química

Una vez elegido el procedimiento de obtención de cada uno de los morfos, recristalización por enfriamiento, se procede a su caracterización.

RESULTS

Methods employed for obtaining crystalline forms

In Table I the results obtained are displayed in the same way as for methods. The re-crystallisation method shows a negative material balance brought about by the loss through the process of evaporation of the solvent, its toxicity, deflagration, efficiency (due to the low concentration of the drug) and the slow rate at which it is handled. Form I could not be obtained, but different crystals habits of Form II in accordance with the crystallisation site could be obtained. Due to the change in polarity of the solvent after adding water to the corresponding organic solution (acetone or ethanol) and under heated conditions, the method of re-crystallisation through precipitation was found to be fast, straightforward, and quantitative although only Form II could be obtained with traces of Form I as contaminant.

The re-crystallisation procedure through the cooling of a heated saturated solution of the drug produced the best results. After modulating the cooling rate, it was found that at a rate of 0.17°C/min, re-crystallisation of form I, in densely packed orangey amber crystals found at the bottom of the flask, could be achieved. This process could be notably accelerated with the addition of small Indomethacin crystals of the same morph. If the rate is increased, from a rate of 0.4°C/min, Form II crystals may be obtained and this process may be accelerated with the addition of crystals of the same form. Likewise, the specified solvents are those which yielded pure forms of each of the morfos. On the other hand, in other tests that were carried out, the substitution of the solvents acetone for ethanol and viceversa, brought about the simultaneous appearance of the two crystalline forms. The efficiency of the processes for both forms was found to be of the order of 80% and could be optimised by making use of the mother solutions of Indomethacin.

Physicochemical characterisation

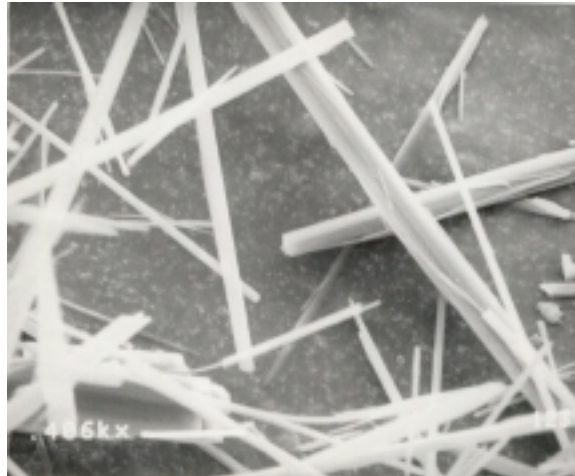
After having chosen the cooling method for obtaining the re-crystallisation of each of the morfos, the characterisation procedure was carried out.

La topografía de los morfos apreciada por microscopía electrónica de barrido, Figura 1, muestra para la Forma I, cristales grandes, prismáticos, irregulares y, macroscópicamente, de color ambarino. La Forma II, se constituye en un micronizado de largas acículas agrupadas en haces y, macroscópicamente, de color blanquecino.

The topography of the morphs could be determined using scanning electron microscopy. Figure 1 shows Form I with large, prismatic and irregular crystals which are microscopically orangey amber in colour. Form II is made up of micronized long needles, clustered into bundles, and are microscopically whitish in colour.

FIGURA 1. Microscopía electrónica de barrido para los cristales de la Forma I (izquierda) y Forma II (derecha) de Indometacina.

FIGURE 1. Scanning electron microscopy of Form I crystals (left) and Form II (right) of Indomethacin.

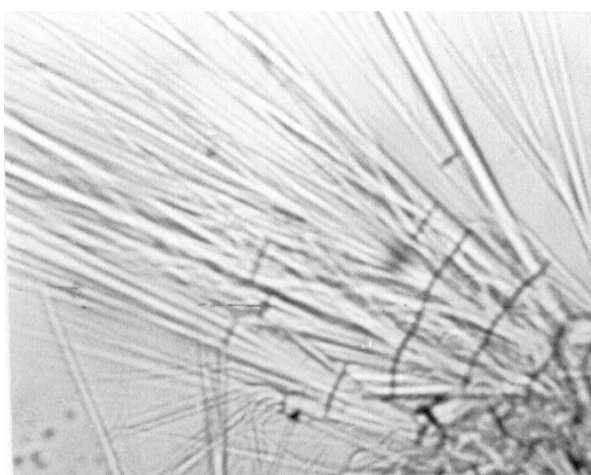
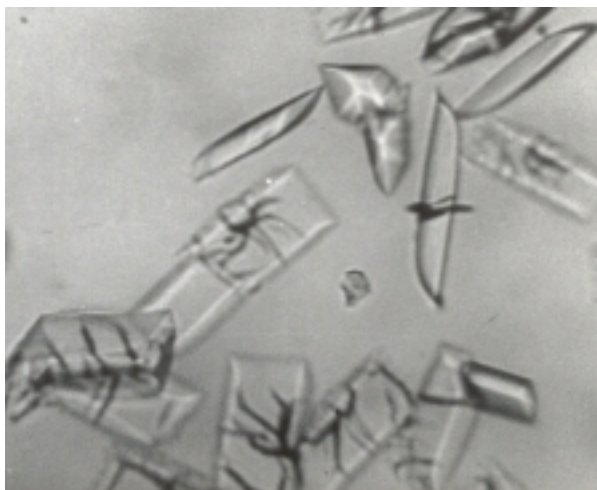


En lo que respecta al punto de fusión observado en un microscopio de platina caliente, se ha encontrado el intervalo de 159-162 °C para la Forma I y de 153-155 °C para la Forma II. Con esta técnica, la Forma I puede, adicionalmente, obtenerse, Figura 2, tras la fusión de la Forma II como cristales prismáticos mientras que la Forma II crece en haces aciculares por fusión de otras formas de menor punto de fusión.

With regard to the fusion points observed in a microscope with heating stages, an interval of 159-162°C for Form I and of 153-155 °C for Form II were found. Using this technique, Form I may also be obtained, as shown in Figure 2, after the fusion of Form II in the form of prismatic crystals while Form II grows in clusters of needles through the fusion of other forms at lower points of fusion.

FIGURA 2. Examen termomicroscópico para los neocristales de la Forma I (izquierda) y Forma II (derecha) de Indometacina

FIGURE 2. Thermomicroscopical examination of Form I neocrystals (left) and Form II (right) of Indomethacin.

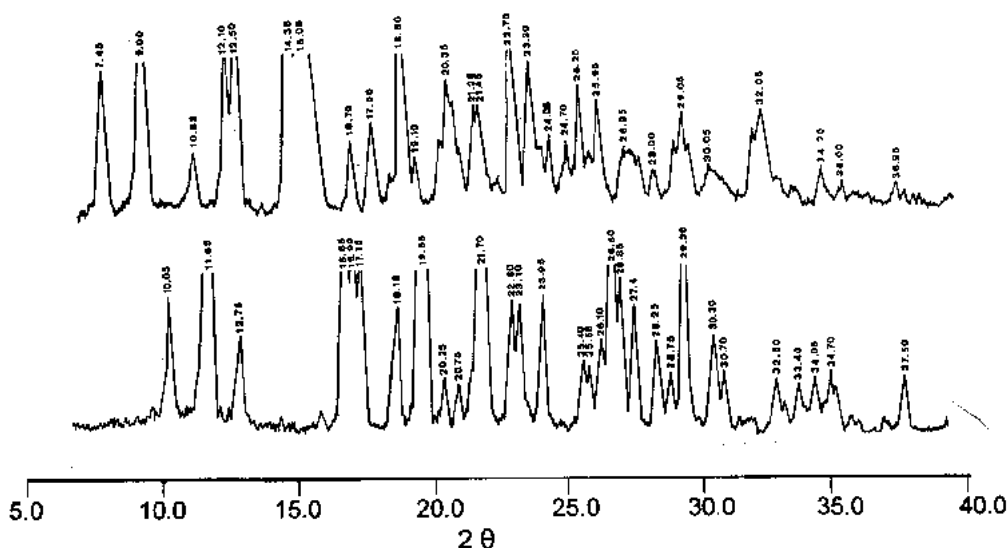


La difracción de Rayos X, Figura 3, afirma de manera inequívoca la existencia de 2 morfós con distinta estructura cristalina. Los espacios interplanares que se obtienen a partir de la Forma I son coincidentes con los que se describían en el Formulario Nacional americano⁶ y valida a los de la Forma II que, de igual manera, así se obtienen.

In figure, 3 X ray diffraction, confirms unequivocally the existence of two morphs with different crystalline structures. The interplanar spacing obtained from Form I is in accordance with that described in the American National Formulary⁶, and validates those for Form II which by the same method, are likewise obtained.

FIGURA 3. Difractogramas de la Forma I (abajo) y Forma II (arriba) de Indometacina.

FIGURE 3. Difractograms of form I (below) and Form II (above) of Indomethacin.



Por la mayor especificidad de la técnica de la Calorimetría diferencial de barrido (DSC), se amplía el estudio a diversos estadios de procesamiento farmacéutico necesarios para ulteriores operaciones de secundaria (pulverización y compresión a partir de la recristalización inicial) de cada uno de los morfós, examinándose la Entalpía de fusión, H_f , Temperatura de fusión, T_f , y Pureza, tal y como se muestra en la Tabla IV.

Due to the higher specificity of differential scanning calorimetry (DSC), the study could be extended to include a number of different stages of necessary pharmaceutical processing for subsequent secondary operations (pulverisation and compression after initial re-crystallisation) for each morph. Enthalpy of fusion, H_f , temperature of fusion, T_f , and purity were examined as shown in table IV.

TABLE IV. Caracterización del polimorfismo de Indometacina por DSC.

Estadio farmacéutico	Forma I			Forma II		
	H_f (kj/mol)	T_f (°C)	Pureza(%)	H_f (kj/mol)	T_f (°C)	Pureza (%)
1°. Recristalización	42.2	159.9	99.6	40.5	154.6	99.4
2°. Pulverización	40.3	159.9	99.9	42.2	155.4	99.4
3°. Compresión	39.1	160.3	99.9	39.4	154.5	99.7

TABLE IV. Characterisation of polymorphism of Indomethacin through DSC.

Pharmaceutical state	Form I			Form II		
	H_f (kj/mol)	T_f (°C)	Purity(%)	H_f (kj/mol)	T_f (°C)	Purity (%)
1°. Recrystallization	42.2	159.9	99.6	40.5	154.6	99.4
2°. Pulverization	40.3	159.9	99.9	42.2	155.4	99.4
3°. Compression	39.1	160.3	99.9	39.4	154.5	99.7

Como se puede apreciar, los puntos de fusión de las muestras examinadas son coincidentes, en todos los casos, con los de la literatura para cada forma cristalina³. Además, las temperaturas de fusión y las entalpías de fusión de las muestras examinadas no cambian sensiblemente tras operaciones sucesivas de pulverización y compresión. Para confirmar los resultados, la pureza de los cristales es en todo caso mayor del 99.4 %.

El espectro de la radiación I.R. confirma la especie química Indometacina². De nuevo, no se detectan diferencias entre las formas cristalinas originales y aquellas que han sufrido un proceso de compresión ya especificado con anterioridad. La Forma I, Figura 4, presenta unas bandas características a 1715, 1235 y 1185 cm⁻¹ y la Forma II, Figura 5, a 1735 y 1650 cm⁻¹. La existencia de estos distintos empaquetamientos estructurales debe venir por los grupos químicos C=O y C-O en uniones tipo puente de hidrógeno.

La velocidad de disolución de ambas formas cristalinas en polvo se expresa gráficamente en la Figura 10, apreciándose diferencias en los perfiles.

Sin embargo, los estudios de la Eficacia de la disolución, cinético y granulométrico deben esclarecer estos resultados. Los valores de la Eficacia de la disolución, así obtenidos, confirman, Tabla V, para aquella ecuación con mejor bondad en su ajuste dicha diferencia a favor de la Forma II. La porosidad es mayor para la Forma II y por su elevado valor debe contener¹¹ partículas agregadas que dan lugar a la formación de puentes y arcos en su empaquetamiento cúbico. El diámetro medio volumen-superficie, es distinto ($p < 0.05$), por consiguiente, la superficie específica es mayor para la Forma II, lo que aminora su, a priori, mejor capacidad de disolución. La cinética mejor satisfecha es la de orden uno y como las pendientes o velocidades en ambos casos son las mismas, las diferencias entre ambos morfos solamente deben residir en términos de la ordenada en el origen o solubilidad inicial, factor ligado a la porosidad, como se ha mencionado antes, y humectación. Por lo tanto, la mejor disolución de la Forma II, se debe a su estado cristalino pero, también, a su superior superficie específica original. En cuanto al comportamiento en la compresión, la Razón de Compresión muestra una mejor capacidad de compresibilidad de la Forma II por su menor valor lo que se

It may be observed that the fusion points of the samples examined are concurrent in every case with current literature for every crystalline form³. Furthermore, temperatures and enthalpies of fusion of the samples examined, do not change notably after successive pulverisation and compression operations. As a confirmation of results, crystalline purity was determined at over 99.4% in every case.

The radiation spectrum I.R. confirmed the chemical species of Indomethacin². Once again, no differences between the original crystalline forms and those that had undergone the compression processes as previously specified were detected. Form I in Figure 4, presents the characteristic band lengths of 1715, 1235 y 1185 cm⁻¹ and Form II, Figure 5, of 1735 y 1650 cm⁻¹. The existence of these different structural clusterings should originate from the chemical groups c=o and c-o in bridge type hydrogen bonds.

The dissolution rate of both powdered crystallised forms is represented graphically in Figure 10, where differences in profile may also be observed.

However, the dissolution efficiency, kinetic, and granulometric studies should elucidate these results. The dissolution efficiency values obtained confirm in table V that the equation explaining this difference adjusts best to fit form II. The porosity is greater for Form II and due to the high value obtained, should contain clustered particles that would give rise to the formation of bridges and arches within its cubic packing. The average diameter volume-surface, is different ($p < 0.05$), and therefore, the specific surface is greater for Form II, which, a priori, reduces its dissolution capacity. The best satisfied kinetics is that of the order of one and as the gradients or velocities in both cases are the same, the differences between both morphs should only reside in ordinate terms at the origin or initial solubility. Such a factor, as has been previously mentioned, is linked to porosity and moisturising. Therefore, the best dissolution of Form II is not only due to its crystalline state, but also to its higher original specific surface. With regard to behaviour in compression, the compression ratio, due to the lower value obtained, shows a better capacity for compressibility for Form II. This is further confirmed on finding a greater resistance to the fracturing of the tablets due to the higher hardness indices that they

confirma al encontrarse una mayor resistencia a la fractura de los comprimidos por los mayores índices de dureza que presentan. La fluidez, expresada por el Índice de Carr no es desfavorable para el micronizado que constituye la Forma II, paradójicamente, porque las elevadas cargas electrostáticas hacen posible la formación de aglomerados de diversos tamaños que enmascaran su original pobre fluidez.

CONCLUSIONES

El procedimiento de obtención de las formas I y II de Indometacina elegido por recristalización tras enfriamiento en caliente de soluciones saturadas de Indometacina en Acetona:Agua (3:2) y Etanol:Agua (3:1), respectivamente, ha permitido recristalizar los morfos deseados con un rendimiento satisfactorio, debiéndose prestar atención a los solventes y parámetros de enfriamiento indicados.

La metódica de caracterización fisico-química habitual en el polimorfismo de fármacos es necesario complementarla para conseguir una adecuada formulación farmacéutica con el desarrollo de aquellos aspectos más interesantes como son los de disolución, fluidez y compresibilidad. De esta manera, la Forma II de Indometacina, no contemplada en las farmacopeas, presenta un adecuado comportamiento farmacotécnico en términos de su fluidez, compresibilidad y disolución de cara a la elaboración de formas farmacéuticas comprimidas.

present. Flowability, expressed by the Carr Index was not unfavourable for the micronized particles that constitute Form II. Paradoxically, this can be attributed to the fact that the high electrostatic charges make the formation of clusters of varying sizes possible, and thus disguise its original poor flowability.

CONCLUSIONS

As procedures chosen for obtaining forms I & II of Indomethacin, re-crystallisation after cooling of heated saturated solutions of Indomethacin in acetone:water (3:2) and ethanol:water (3:1) respectively, have allowed the re-crystallisation of the desired morphs to occur at a satisfactory level of efficiency. Attention should be given to the specified solvents and cooling parameters.

The physicochemical characterisation methods that are usually employed in the polymorphism of medicines should be complemented in order to achieve a suitable pharmaceutical formulation, developing its most important aspects, such as dissolution, flowability and compressibility. Although Form II of Indomethacin is not contemplated in pharmacopoeias, it does, in terms of flowability compressibility and dissolution, present a suitable pharmacotechnical behaviour for the production of pharmaceutical tablet forms.

BIBLIOGRAFIA / BIBLIOGRAPHY

1. The Pharmaceutical Codex. Principles and Practice of Pharmaceutics. 12th edition, p.179. Editor Lund W. The Pharmaceutical Press, London 1994.
2. Borka L. The polymorphism of Indomethacin. New modifications, their melting behaviour and solubility. *Acta Pharm Suecica* 1974; 11: 295-301.
3. Galdecki Z., Glowka L. and Gorkiewicz Z. Examination of polymorphism of 1-(p-Chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindolyl-3-acetic acid). *Acta Polon Pharm* 1977; 34: 521-4.
4. The Merck Index 8th edition, p.547. Merck & Co., Inc. Rahway, New Jersey 1968.
5. The Merck Index 12th edition, p. 852. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey 1996.
6. The National Formulary. XIV edition, pp. 326. Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1970.
7. Real Farmacopea Española I. I edición (Farmacopea Europea III edición). Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid 1997.
8. The United States Pharmacopoeia. 24th edition, p.874. The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD 1999.
9. del Río, L.A. Aportación a la Preformulación y Formulación Farmacéutica de la Indometacina como Sustancia Policristalina. I edición, pp. 189-326. Editorial de la Universidad Complutense, Madrid 1990.
10. Khan KA. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol* 1975; 27: 48-55.
11. Martin AN. Physical Pharmacy. 4th edition, pp.443-4. Lea & Febiger, Philadelphia 1993.