

Atenuación del fenómeno del polimorfismo en la formulación de comprimidos de indometacina

Attenuation of the polymorphism phenomenon in the formulation of 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

En un fármaco policristalino como es Indometacina, se ha llevado a cabo una investigación sobre una formulación alternativa que emplee el polimorfo II de esta especie química en vez del polimorfo I, oficial éste en la farmacopea americana. Además, se ha formulado en comprimidos como alternativa a la monografía oficial de cápsulas en la misma farmacopea. Su formulación en comprimidos evita las diferencias que puedan existir inicialmente según el polimorfo empleado. Se concluye que ambos polimorfos se pueden usar indistintamente bajo la forma farmacéutica de comprimidos.

PALABRAS CLAVE: Indometacina. Polimorfismo. Formulación. Comprimidos.

ABSTRACT

An investigation on the polycrystalline drug Indomethacin has been carried out in order to study the feasibility of producing an alternative to the polymorph I formulation, as described in the American Pharmacopoeia, using polymorph II. Additionally, as an alternative to the capsulated form described in the official pharmacopoeia, a tablet formulation from the same monograph is proposed as a new alternative. Such a formulation avoids the differences that may initially exist, depending on the polymorph used. It is concluded that both polymorphs could be used indistinctly in tablets as dosage form.

KEY WORDS: Indomethacin. Polymorphism. Formulation. Tablets.

INTRODUCCIÓN

La adecuada formulación de una forma de dosificación depende, en gran parte, de una cuidadosa selección de los excipientes, de los procesos tecnológicos que conducen a su obtención y de la calidad de las materias primas. Es en este último caso cuando puede presentarse, tal y como se desarrolla en el presente trabajo, un fenómeno contrapuesto, esto es, que se diseñe una formulación para que pueda enmascarar diferentes calidades de una materia prima o fármaco. Así, para este estudio se ha elegido un fármaco, el antiinflamatorio Indometacina, por la particularidad de presentar diferentes propie-

INTRODUCTION

The appropriate formulation of dosage forms depends, to a great extent on the careful selection of the excipients, the technological processes involved in obtaining them, and the quality of the raw materials. When this last case occurs in the same way as it does in the present work -a contrasting phenomenon- a formulation may be designed to disguise the different qualities of a raw material or medicine. In order to achieve such a result, the anti-inflammatory drug Indomethacin was chosen, given that it presents different physical properties as a consequence of its polycrystallinity¹. In a previous paper², the

dades físicas consecuencia de su policristalinidad¹. Ya en un trabajo previo² se había caracterizado el fenómeno de su polimorfismo en su estadio de preformulación de cara a una posterior formulación (como sirve para el presente caso) y se habían diferenciado claramente las dos formas cristalinas de único interés farmacéutico.

Por otro lado y como quiera que solo se contempla en la farmacopea americana³ el empleo de una de las dos formas cristalinas de Indometacina como es la de mayor punto de fusión y de espectro IR característico, Forma I, y en cápsulas, el objetivo del presente trabajo ha sido la preparación alternativa de comprimidos de Indometacina con la forma cristalina II para obtener unos resultados galénicos equiparables a los que emplearan la forma cristalina I.

MATERIAL Y MÉTODOS

Indometacina y el resto de los materiales empleados presentan la calidad definida en la farmacopea americana³.

En la Tabla I se encuentra definida la formulación farmacéutica base para preparar los comprimidos a la dosis habitual terapéutica⁴ así como los correspondientes parámetros que definen las metodías analíticas y la calidad de los productos, tanto granulados como comprimidos.

A tal efecto, se han elaborado sendos granulados, según se indica en la misma Tabla I, conteniendo cada uno de ellos uno de los dos morfismos de Indometacina considerados. El procedimiento elegido ha empleado la técnica de aglomeración en húmedo por medio de la acción aglutinante de una pasta al 10% de almidón, la granulación por malla de 1 mm, su regularización una vez secado en estufa, su lubricación con Estearato Mg en fase externa y la adecuada compresión. La selección del diámetro de los punzones, 9 mm, está de acuerdo a la masa final, en los dos casos, la misma.

Como control crítico de la calidad galénica se ha elegido el ensayo de velocidad de disolución para proceder a un estudio comparativo entre las dos formas cristalinas en cuestión formuladas en comprimidos. De los perfiles obtenidos, se han elegido solo aquellos que sirven para un estudio comparativo mediante un criterio que comprenda la mayor uniformidad en cuanto a

polymorphism phenomenon in its pre-formulated state was characterised in comparison with a subsequent state of formulation (as used in the present case) and the two different crystalline forms of pure pharmaceutical interest, were clearly distinguished.

Conversely, considering that only one of the Indomethacin crystalline forms are contemplated in the United States pharmacopoeia³, and given that it is the highest point of fusion and of characteristic IR spectrum in Form I and in capsule form, the objective of the present study was to discover an alternative preparation for Indomethacin tablets in crystalline form II. Galenic type results could thus be obtained, and were comparable to those that will be employed by crystalline form I.

MATERIALS AND METHODS

The Indomethacin and the remaining materials used, presented the qualities as defined in the United States pharmacopoeia³.

In table I, the defined pharmaceutical formulation base for the preparation of the tablets at the usual therapeutic dose⁴ may be observed, together with the corresponding parameters that define the analytical methodologies and the quality of the products in both granulated and tablet form.

For such purposes, granulations of both forms were prepared as described in table I, whereby each contained one of the morphological forms of Indomethacin. The chosen procedure involved the following: the technique of wet agglomeration through agglutinating action of a paste containing 10% of starch, granulation through a 1 mm mesh, normalisation after having been dried in an oven, lubrication with Mg stearate in external phase and appropriate compression. The selection of the diameter of the hole punch of 9 mm, is in accordance with the final mass in both cases, the same.

As a critical control of galenic quality, the dissolution rate test was chosen in order to proceed with a comparative study of the two crystalline forms in question, formulated into tablets. Of the profiles obtained, only those that serve the purposes of a comparative study by means of a criterion encompassing the highest uniformity regarding time spans and chosen dissolution, were

los rangos de tiempo y disolución elegidos. Una condición ulterior de envejecimiento se ha incorporado al estudio para corroborar la evolución de su calidad.

selected. A subsequent ageing condition was incorporated into the study in order to corroborate the evolution of its quality.

TABLA I: Metodología galénica de los granulados y comprimidos de Indometacina.

Variables	Parámetros
Fórmula del granulado base	Indometacina (morfo cristalino) 50 mg Celulosa microcristalina 100 mg Almidón de trigo 25 mg Almidón (en forma de engrudo)..... 22 mg Estearato Mg 3 mg
Fabricación del granulado base	Granulación vía húmeda. Secado a 40°C y Calibración entre 0.5 – 1.0 mm
Compresión del granulado base	Excéntrica Bonals B-40 con punzones planos de 9 mm, masa de 200 mg
Envejecimiento	45°C : 60 días
Densidad aparente, D_a Densidad aparente compactada, D_c	Probeta de 100 mL, 25 g de masa. Compactación hasta volumen constante.
Fluidez	Índice de Carr, $IC=100(1 - D_a/D_c)$. Ángulo de reposo
Dureza	Durómetro Erweka TBT (eje mayor)
Tiempo de disgregación	Simulador gástrico por inmersión en un cestillo dentro de un vaso con 1 L de Agua ⁵
Velocidad de disolución	Cestillo USP, 100 rpm, 750 mL tampón fosfato pH 7.2, 37±0.5 °C. Valoración a 320 nm ³ . Alícuotas de 5 mL, filtradas a través de 0.45 µm. Pruebas por triplicado.

TABLE I: Galenic methodology for granulated and tablet forms of Indomethacin.

Variables	Parameters
Base granulated formula	Indomethacin (crystalline morph).....50 mg Microcrystalline cellulose.....100 mg Wheat starch.....25 mg Starch (in crude form).....22 mg Mg stearate.....3 mg
Fabrication of base granulated formula	Wet granulation Drying at 40°C and calibration between 0.5 -1.0 mm
Compression of base granulated formula	Excentric Bonals B-40 with flat hole punches of 9 mm Mass of 200 mg
Ageing	45°C: 60 days
Apparent density, D_a Apparent tapped density, D_c	Test tube 100mL, 25 g of mass. Compacted to achieve constant volume.
Flowability	Carr index, $IC=100(1 - D_a/D_c)$. Rest angle
Hardness	Erweka tablet hardness tester TBT (large axis)
Disintegration time	Gastric simulator through basket immersion in glass with 1L of water ⁵
Dissolution rate	USP basket, 100 rpm, 750mL Phosphate buffer pH 7.2, 37±0.5 °C. Assessment at 320 nm ³ . Proportions of 5mL, filtered through 0.45µm. Tests in triplicate.

RESULTADOS

De la observación de cada uno de los granulados elaborados, se aprecia que ambos presentan adecuadas características de fluidez según se demuestra en la Tabla II dados los bajos y similares valores del Índice de Carr y ángulo de reposo como efecto de su formulación.

RESULTS

From the observation of each of the granulated forms produced, it can be observed that both present the appropriate characteristics of flowability, according to the sample in table II, given the low and similar values of the Carr index and the rest angle as an effect of its formulation.

TABLA II: Caracterización del granulado base.

Parámetros	Con Indometacina Forma I	Con Indometacina Forma II
Indice Carr ± i.c. _{.95%}	5.0±8.2	7.9±3.4
Angulo de reposo ± i.c. _{.95%}	41.2±1.1°	39.0±1.0°

TABLE II: Characterisation of base granulated formula.

Parameters	With Indomethacin Form I	With Indomethacin Form II
Carr index ± i.c. _{.95%}	5.0±8.2	7.9±3.4
Rest angle	41.2±1.1°	39.0±1.0°

En lo que respecta a la caracterización de los comprimidos obtenidos con cada una de las dos formas cristalinas en estudio, se aprecia la semejanza en un parámetro físico como es la Dureza, Tabla III, similitud no modificada con el factor envejecimiento. Sin embargo, en cuanto al Tiempo de disgregación, los comprimidos que incluyen el morfo II llegan a tener una disgregación más lenta, del orden del quintuple del valor que se obtiene con la forma I, posiblemente por la mayor superficie específica que presenta este morfo tras su recristalización y empaquetamiento². El proceso de envejecimiento controlado con un punto intermedio adicional de comprobación (30 días) no provoca variación en lo ya indicado.

With respect to the characterisation of the tablets obtained with each of the crystalline forms in the study, a similarity in the physical parameter such as hardness, can be observed in table III. This similarity is not affected by the ageing factor. However, with regard to disintegration times, the tablets that included morph II presented disintegration times, five times slower than that obtained with form I. This is probably due to the greater surface area of this morph after its re-crystallisation and packaging². The ageing process, controlled with an additional intermediate point of verification (30 days), did not cause any variations in the previously mentioned factors.

TABLA III: Caracterización de los comprimidos de Indometacina.

Parámetros	Con Indometacina Forma I			Con Indometacina Forma II		
	Inicial	45°C/30d.	45°C/60d.	Inicial	45°C/30d.	45°C/60d.
Dureza ± i.c. _{.95%} (Kp)	8.6±0.6	8.4±0.5	8.5±0.5	8.4±0.9	8.2±0.8	8.4±0.9
Tº disgr. ± i.c. _{.95%} (s)	114±12	91±15	107±31	532±42	551±40	541±50

TABLE III: Characterisation of Indomethacin tablets.

Parameters	With Indomethacin form I			With Indomethacin form II		
	Initial	45°C/30d.	45°C/60d.	Initial	45°C/30d.	45°C/60d.
Hardness ± i.c. _{.95%} (Kp)	8.6±0.6	8.4±0.5	8.5±0.5	8.4±0.9	8.2±0.8	8.4±0.9
Disint. Time ± i.c. _{.95%} (s)	114±12	91±15	107±31	532±42	551±40	541±50

El estudio de la disolución para las dos formas cristalinas formuladas se muestra a tiempo inicial y tras envejecimiento a 45°C durante 60 días en la Figura 1 bajo la forma de sus perfiles medios (cada uno trazado por 3 ensayos con 18 comprimidos). El comportamiento de cada una de estas formas en comprimidos en cuanto a su disolución arroja pequeñas diferencias a favor de la Forma I explicables inicialmente en base a su mejor disgregación inicial.

The dissolution study for both of the formulated crystalline forms is shown at the time of inception and after ageing at 45°C for 60 days in figure 1, under its average profile forms (each traced through tests with 18 tablets). The dissolution behaviour of each tablet form, produces slight differences in favour of Form I, circumstance that can be attributed to a better initial disintegration.

FIGURA I. Disolución de comprimidos de Indometacina (Forma I vs. Forma II).

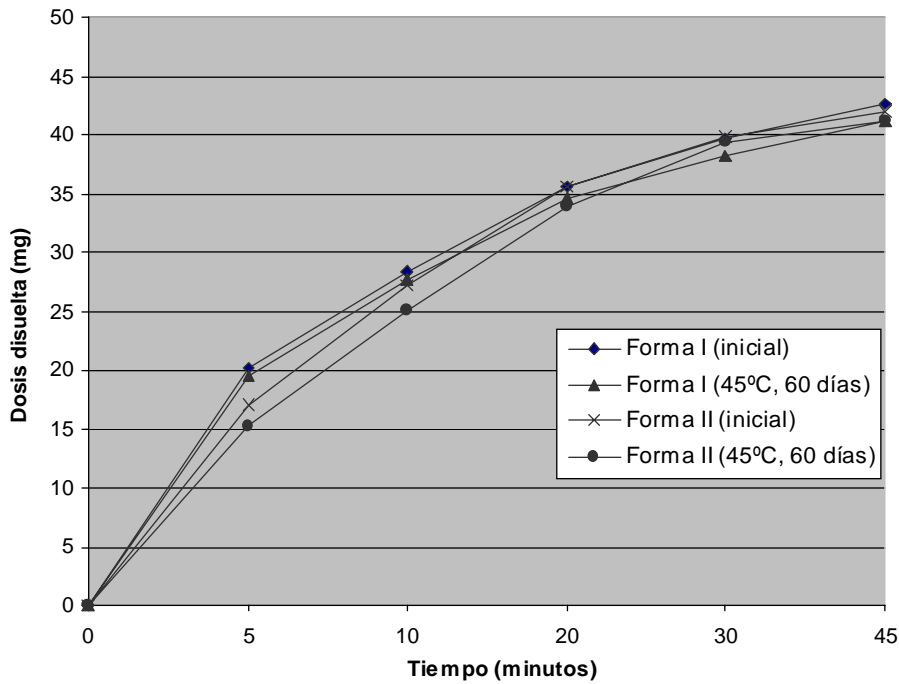
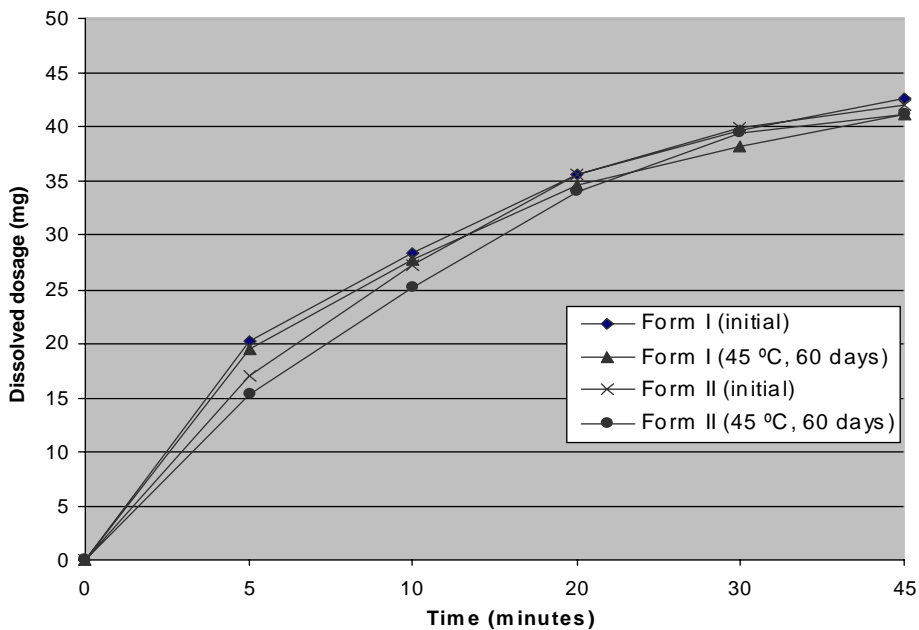


FIGURE I. Indomethacin tablet dissolution (Form I vs. Form II).



Para el estudio comparativo que estime la relevancia de las diferencias anteriores, se utiliza el criterio de la FDA⁶ mediante el empleo de los factores de diferencia y de similitud a diferencia de los clásicos y rígidos modelos cinéticos. Los perfiles de disolución serán considerados similares en virtud del estudio del perfil completo o bien como en el presente caso en forma puntual a cada tiempo de muestreo. La comparación de los perfiles podrá ser realizada usando métodos tanto independientes del modelo como dependientes. Ahora bien, se prefieren los modelos independientes y más el que usa un Factor de similitud sobre todo cuando la variación de los valores de disolución presenta un Coeficiente de Variación, C.V. < 15% a diferencia del procedimiento del intervalo de confianza multivariable.

Por el contrario, los métodos que resultan dependientes del modelo requieren el establecimiento de un ajuste a modelos matemáticos lineales, examen de su bondad y la posterior comparación por intervalos de confianza por lo que no son de elección habitual.

Así, entonces, la aproximación más simple independiente del modelo usa un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2). El factor de diferencia f_1 indica el % de diferencia entre dos curvas en cada punto (tiempo) y es una medida del error relativo entre dos curvas. El factor de similitud f_2 es una medida del % de similitud entre dos perfiles de disolución. De la siguiente manera se expresan algorítmicamente estos dos conceptos :

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] / \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} 100$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \right\} 100 \%$$

en donde,

n = número de puntos

R_t = valor de disolución del producto de referencia, o producto I, a cada tiempo

T_t = valor de disolución del producto a ensayar, o producto II, a cada tiempo

El procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y de similitud debe utilizar los valores de disolución medios de ambos perfiles en cada intervalo de tiempo. Para considerar a los dos perfiles como similares, el valor de f_1 debe estar próximo a 0, y el valor de f_2 próximo a 100. En general, se puede asegurar

For the comparative study, (and estimating the relevance of the previous differences), FDA criteria were used⁶, using factors of difference and similarity in contrast with the classical and rigid kinetic models. The dissolution profiles will be considered similar either by virtue of the study of the complete profile or, as in the present case, in a detailed form with regard to each sampling time. The comparison of the profiles may be carried out using methods that are both independent of, and dependent on the model. However, the independent models are preferred, and particularly those which use a similarity factor, above all when the variation of dissolution values are of the order of Relative Standard Deviation, RSD < 15%, in contrast to the reliable multi-variable interval procedure.

Conversely, the methods that are dependant on the model require the establishment of an adjustment of the lineal mathematical models, an examination of its fidelity, and the subsequent comparison through reliable intervals for which they are not usually chosen.

Therefore, the simplest approximation of the independent model uses a differential factor (f_1) and a similarity factor (f_2). The differential factor f_1 indicates the percentage of difference between the curves at each point (time) and is a measure of relative error between the two curves. The similarity factor f_2 is a percentage measure of the similarity between the two dissolution profiles. The two concepts are expressed algorithmically as follows:

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] / \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} 100$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \right\} 100 \%$$

where,

n = number of points

R_t = dissolution value of the reference product or product I, at each time

T_t = the dissolution value of the tested product, or product II, at each time

The specific procedure for determining the differential and similarity factors should use the average dissolution values of each profile at each time interval. So as to consider the two profiles as similar, the f_1 value should be close to 0, and the f_2 close to 100. In general, equivalence between the two curves can be assured when the f_1 value lies between 0-15 and that for f_2 between 50-100.

equivalencia entre dos curvas cuando el valor de f_1 está comprendido entre 0-15 y f_2 entre 50-100.

Sin embargo, se deben tener en cuenta las siguientes restricciones :

— La coincidencia de los tiempos de muestreo en todos los casos

— La comparación no puede tomar más de un dato por perfil cuando se supera en este caso el valor de disolución del 85%

— El C.V. no debe ser mayor del 10% en todos los tiempos salvo a tiempos menores de 15 minutos en donde se permite un C.V. hasta del 20%

En la Tabla IV se encuentran los valores de disolución de Indometacina a partir de los comprimidos formulados con cada una de las dos formas cristalinas así como los valores hallados correspondientes a los factores de similitud y diferencia, tanto con envejecimiento de las muestras como sin él. Como se puede apreciar a través de dichos factores f_1 y f_2 , los perfiles obtenidos en todos los casos no son diferentes ($f_1 < 15$) y sí similares ($f_2 > 50$) para ambos polimorfos formulados, lo que demuestra la, que podemos llamar, "lloequivalente" (en términos de afinidad por la solución y como aproximación biofarmacéutica) calidad que se puede obtener con la formulación de la Forma II.

However, the following restrictions should be taken into account:

— The coincidence of the sampling times for all cases

— The comparison cannot take more than one reading per profile when the dissolution value, in this case, exceeds 85%.

— The RSD should not be greater than 10% at all time readings except for times lower than 15 minutes where a RSD is permitted for values of up to 20%.

In Table IV the dissolution values for Indomethacin in tablet form with each of the crystalline forms can be observed, together with the corresponding values found for similarity and differential factors, as much for ageing and non-ageing of the samples. It can be observed that through factors F_1 and F_2 , the profiles obtained in every case are not only void of differences ($f_1 < 15$) but are also similar ($f_2 > 50$) in both the formulated polymorphs. This therefore demonstrates what could be termed as "lloequivalent" (in terms of affinity for the solution and as bio-pharmaceutical approximation), a quality that can be obtained from the Form II formulation.

TABLA IV: Grado de Similitud y Diferencia en la disolución de comprimidos de Indometacina (Forma I versus Forma II) a tiempo inicial y tras almacenamiento.

Tiempo (min)	Forma I inicial		Forma II inicial		Forma I 45°C/60d.		Forma II 45°C/60d.		(FI-FII)	(FI-FII)	f_2/f_1	f_2/f_1
	mg	CV	mg	CV	mg	CV	mg	CV	inicial	45°C/60d.	inicial	45°C/60d.
5	20.2	3.0	17.0	8.8	19.5	1.5	15.2	7.9	3.2	4.3	86.5/3.2	79.9/5.4
10	28.4	1.1	27.2	3.3	27.7	1.1	25.1	1.6	1.2	2.6		
20	35.6	3.4	35.6	0.6	34.6	3.5	33.9	0.9	0	0.7		
30	39.6	3.5	39.9	0.3	38.2	2.4	39.3	1.3	0.3	1.1		
45	42.7	3.3	42.0	3.6	41.2	1.7	41.2	3.9	0.7	0		

TABLE IV: Degree of similarity and difference in the Indomethacin tablet dissolution (Form I versus Form II) at initial time and after storage.

Time (min)	Form I initial		Form II initial		Form I 45°C/60d.		Form II 45°C/60d.		(FI-FII)	(FI-FII)	f_2/f_1	f_2/f_1
	mg	CV (%)	mg	CV (%)	mg	CV (%)	mg	CV (%)	initial	45°C/60d.	initial	45°C/60d.
5	20.2	3.0	17.0	8.8	19.5	1.5	15.2	7.9	3.2	4.3	86.5/3.2	79.9/5.4
10	28.4	1.1	27.2	3.3	27.7	1.1	25.1	1.6	1.2	2.6		
20	35.6	3.4	35.6	0.6	34.6	3.5	33.9	0.9	0	0.7		
30	39.6	3.5	39.9	0.3	38.2	2.4	39.3	1.3	0.3	1.1		
45	42.7	3.3	42.0	3.6	41.2	1.7	41.2	3.9	0.7	0		

CONCLUSIONES

En el caso de formular formas sólidas orales de Indometacina alternativas a las cápsulas pueden emplearse sus morfos I y II de manera indistinta en comprimidos. Aquellas diferencias fisico-químicas más marcadas entre los polimorfos I y II, pueden ser soslayadas tras un proceso de formulación farmacéutica habitual como es la granulación por vía húmeda para la posterior elaboración de comprimidos según se desprende del estudio de las adecuadas propiedades reológicas, de compresibilidad y de "liodisponibilidad" que éstos presentan.

CONCLUSIONS

In the formulation of solid oral forms of Indomethacin as an alternative to capsules, its morphs I & II may be used indistinctly in tablets. The most notable physico-chemical differences between polymorphs I & II may be overcome after processes of common pharmaceutical formulation, such as, wet granulation prior to the subsequent formulation of the tablets, being employed. This has been revealed by the study of the appropriate rheological properties of compressibility and «bioavailability» that the formulations present.

BIBLIOGRAFÍA / BIBLIOGRAPHY

1. Borka L. The polymorphism of Indomethacine. New modifications, their melting behaviour and solubility. *Acta Pharm Suecica* 1974; 11: 295-301.
2. Del Río LA. Estudio de preformulación para el desarrollo de comprimidos de indometacina como sustancia policristalina. *Ars Pharm* 2002. En prensa.
3. The United States Pharmacopoeia. 24th edition, p.874. The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD 1999.
4. Parfitt K. Martindale. The complete drug reference. 32th edition, p.46. The Pharmaceutical Press. Massachusetts 1999.
5. Del Río LA. Influencia de la reposición en la estabilidad, tiempo de disgregación y velocidad de disolución en comprimidos de nueva formulación de Indometacina. Tesina de Grado de Licenciado, pp.40-45. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid 1984
6. Food and Drug Administration. Guidance for Industry : Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm> 1997.