

Simulation of Indomethacin Plasma Levels: Influence of the Hydrodynamics of the USP Basket Apparatus and Flow-through Cell System to Evaluate Capsules

Raúl MEDINA-LÓPEZ *, Yamir A. VERA-ÁNGELES & Felipe D. REYES-RAMÍREZ

*Departamento Sistemas Biológicos, UAM-Xochimilco,
Calz. del Hueso 1100 Col. Villa Quietud Alcaldía Coyoacán, CP 04960 Mexico City, Mexico.*

SUMMARY. Indomethacin is used to treat rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. This drug has solubility problems hence dissolution studies are important to evaluate the *in vitro* behavior of multi-source formulations. Estimation of *in vivo* performance from dissolution data is a tool to evaluate the biopharmaceutical quality of available drug products. The convolution is a simple mathematical method to achieved this goal. In this work, dissolution studies of indomethacin capsules were carried out with the USP apparatus I and IV in phosphate buffer (pH 6.8). Dissolved drug was calculated over 60 min. Dissolution profiles were compared with similarity factor f_2 , percent of dissolve drug at 60 min, dissolution efficiency, $t_{50\%}$, $t_{63.2\%}$ and Td values. Hypothetic plasma concentration-time profiles were calculated with dissolution data and published pharmacokinetic information. Only two drug products showed $f_2 > 50$ in USP apparatus I and one formulation in USP apparatus IV. Less than 85% of dissolved drug was found with USP apparatus IV. The Weibull function better described the drug release mechanism. The ideal settings to predict indomethacin plasma levels from reference formulation includes the USP apparatus IV given that prediction errors for C_{max} and AUC_{0-inf} of this drug product were less than 10%.

RESUMEN. La indometacina es utilizada para tratar artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias. El fármaco tiene problemas de solubilidad por lo que los estudios de disolución son importantes para evaluar el desempeño *in vitro* de formulaciones multi-fuente. La estimación del desempeño *in vivo* a partir de estudios de disolución es una herramienta para evaluar la calidad biofarmacéutica de los medicamentos disponibles. La convolución es un método matemático simple para alcanzar este objetivo. En este trabajo, se llevaron a cabo estudios de disolución de indometacina en capsulas con los aparatos I y IV USP en solución amortiguadora de fosfatos (pH 6.8). El fármaco se cuantificó durante 60 min. Los perfiles de disolución se compararon con los valores de f_2 , porcentaje de farmaco disuelto a los 60 min, eficiencia de disolución, $t_{50\%}$, $t_{63.2\%}$ y Td. Los perfiles plasmáticos hipotéticos se calcularon con datos de disolución e información farmacocinética publicada. Solo dos formulaciones presentation $f_2 > 50$ en el aparato I USP y una en el aparato IV USP. Se encontró menos del 85% de fármaco disuelto con el aparato IV USP. La función de Weibull describió adecuadamente el mecanismo de liberación del fármaco. Las condiciones ideales para predecir los niveles plasmáticos de indometacina a partir de la formulacion de referencia incluyen el aparato IV USP ya que los errores de predicción para C_{max} y ABC_{0-inf} fueron menores de 10%.

KEYWORDS: flow-through cell system, indomethacin, plasma levels simulation, USP basket apparatus I.

* Author to whom correspondence should be addressed. Email: rmlopez9@hotmail.com