

Indometacina, Cápsulas de Liberación Prolongada

| | |
|------------------------------|----------------------------------------|
| Tipo de Publicación | Boletín de Revisión |
| Fecha de Publicación | 17–nov–2017 |
| Fecha Oficial | 01–dic–2017 |
| Comité de Expertos | Monografías de Medicamentos Químicos 2 |
| Motivo de la Revisión | Cumplimiento |

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015-2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 2 ha revisado la monografía de Indometacina, Cápsulas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 5* para incluir el medicamento aprobado por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas de las pruebas de disolución existentes.

Asimismo, se han realizado cambios editoriales mínimos para actualizar la monografía al estilo USP vigente.

El Boletín de Revisión de Indometacina, Cápsulas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el Segundo Suplemento de *USP 41-NF 36*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Wei Yang, Enlace Científico (301-816-8338 o wiy@usp.org).

Indometacina, Cápsulas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Liberación Prolongada de Indometacina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de indometacina (C₁₉H₁₆ClNO₄).

IDENTIFICACIÓN

• A.

Solución estándar: 5 mg/mL de ER Indometacina USP en acetona

Solución muestra: Agitar una porción del contenido de las Cápsulas, nominalmente equivalente a 50 mg de indometacina, con 10 mL de acetona durante aproximadamente 2 minutos y filtrar.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Transferir 5 mL de cada una de las *Muestras* a sendos matraces con tapones, agregar 20 mL de agua a cada matraz y agitar durante 2 minutos hasta que se forme un precipitado y este se cristalice. Filtrar y recolectar los cristales. Secar los cristales al aire, luego secar a una presión inferior a 5 mm de mercurio a 100° durante 2 horas.

Criterios de aceptación: El espectro de absorción IR de una dispersión en bromuro de potasio de los cristales secos de la *Solución muestra* así obtenido, presenta valores máximos solo a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la *Solución estándar*.

• B.

Solución estándar: 1 mg/mL de ER Indometacina USP en metanol

Solución muestra: Agitar una porción del contenido de las Cápsulas, nominalmente equivalente a 25 mg de indometacina, con 25 mL de metanol y filtrar.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Procedimientos Generales, Cromatografía en Capa Delgada*.)

Modo: TLC

Adsorbente: Capa de mezcla de gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm

Volumen de aplicación: 2 µL

Fase móvil: Cloroformo y metanol (4:1)

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Secar las manchas con ayuda de una corriente de aire. Desarrollar el cromatograma en la *Fase móvil* hasta que el frente de la fase móvil haya recorrido tres cuartos de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara de desarrollo, marcar el frente de la fase móvil, dejar que se seque y localizar las manchas bajo luz UV de longitud de onda corta.

Criterios de aceptación: La intensidad y el valor R_f de la mancha principal de la *Solución muestra* corresponden a los de la *Solución estándar*.

• C.

Solución muestra: Equivalente a 1 mg/mL de indometacina en solución de hidróxido de sodio (0,4 mg/mL), a partir del contenido de las Cápsulas reducido a polvo

Análisis: Agitar la *Solución muestra* durante 5 minutos y filtrar. Agregar 1 mL de una solución de 1 mg/mL de nitrito de sodio a 1 mL del filtrado transparente, mezclar y dejar en reposo durante 5 minutos. Agregar 0,5 mL de ácido sulfúrico.

Criterios de aceptación: Se desarrolla un color amarillo dorado.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Fase móvil: Metanol, agua y ácido fosfórico (600: 400: 0,8)

Diluyente: Ácido fosfórico y agua (1:99)

Solución estándar A: 0,8 mg/mL de ER Indometacina USP, que se prepara disolviendo un volumen equivalente al 60% del volumen del matraz en acetonitrilo y diluyendo con *Diluyente* a volumen.

Solución madre del estándar B: 0,18 mg/mL de ácido 4-clorobenzoico en acetonitrilo

Solución estándar B: 0,0036 mg/mL de ácido 4-clorobenzoico en *Diluyente*, a partir de *Solución madre del estándar B*

Solución muestra: Pesar y reducir a polvo fino el contenido de no menos de 20 Cápsulas. Transferir una porción del polvo, nominalmente equivalente a 75 mg de indometacina, a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 40 mL de *Diluyente* y agitar durante 1 hora. Someter a ultrasonido durante 15 minutos, agregar 40 mL de acetonitrilo, someter a ultrasonido durante 15 minutos y diluir con acetonitrilo a volumen. Centrifugar una porción de esta solución y usar el filtrado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 240 nm

Columna: 3,9 mm × 30 cm; relleno L1

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar A* y *Solución estándar B*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 1000 platos teóricos, a partir del pico de indometacina, *Solución estándar A*

Factor de asimetría: No más de 2,0 para el pico de indometacina, *Solución estándar A*

Factor de capacidad, k' : No menos de 4,0 para el pico de indometacina, *Solución estándar A*; y no menos de 0,9 para el pico de ácido 4-clorobenzoico, *Solución estándar B*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar A*

Análisis

Muestras: *Solución estándar A*, *Solución estándar B* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de indometacina en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar A*

C_S = concentración de ER Indometacina USP en la *Solución estándar A* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de indometacina en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 1* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,2 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones*); 750 mL

2 Indometacina

Aparato 1: 75 rpm**Tiempos:** 1; 2; 4; 6; 12 y 24 h**Solución muestra:** Muestrear según *Disolución* (711). Diluir con *Medio* según sea necesario y filtrar.**Solución estándar:** ER Indometacina USP a una concentración conocida en *Medio***Condiciones instrumentales**(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)**Modo:** UV**Longitud de onda analítica:** 318 nm**Análisis****Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra***Tolerancias:** Ver la *Tabla 1*.**Tabla 1**

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta |
|------------|-------------------|
| 1 | 10%–25% |
| 2 | 20%–40% |
| 4 | 35%–55% |
| 6 | 45%–65% |
| 12 | 60%–80% |
| 24 | No menos de 80% |

Las cantidades disueltas de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Aparato, Solución muestra, Solución estándar y Análisis: Proceder según se indica en la *Prueba 1*.**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,2 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones*); 900 mL**Tolerancias:** Ver la *Tabla 2*.**Tabla 2**

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta |
|------------|-------------------|
| 1 | 12%–32% |
| 2 | 27%–52% |
| 4 | 50%–80% |
| 12 | No menos de 80% |

Las cantidades disueltas de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 3: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones*); 750 mL**Aparato, Solución muestra, Solución estándar y Análisis:** Proceder según se indica en la *Prueba 1*.**Tolerancias:** Ver la *Tabla 3*.**Tabla 3**

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta |
|------------|-------------------|
| 1 | 15%–40% |
| 2 | 35%–55% |
| 4 | 55%–75% |
| 6 | 65%–85% |
| 12 | No menos de 75% |
| 24 | No menos de 85% |

Las cantidades disueltas de indometacina

($C_{19}H_{16}ClNO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.**Prueba 4:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,2 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones*); 900 mL**Aparato 1:** 75 rpm**Tiempos:** 1; 2; 4; 12 y 24 h**Fase móvil:** Acetonitrilo y ácido fosfórico al 0,1% (60:40)

Solución madre del estándar: Solución de ER Indometacina USP de 0,4 mg/mL, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Indometacina USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar una cantidad de acetonitrilo equivalente al 10% del volumen del matraz y someter a ultrasonido para facilitar la disolución, si fuera necesario. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Indometacina USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*, donde L es la cantidad declarada, en mg.**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Diluir con *Medio*, si fuera necesario.**Sistema cromatográfico**(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)**Modo:** HPLC**Detector:** UV 235 nm**Columna:** 4,6 mm × 100 mm; relleno L1 de 3,5 μm**Temperatura de la columna:** 40°**Velocidad de flujo:** 1,2 mL/min**Volumen de inyección:** 10 μL**Aptitud del sistema****Muestra:** *Solución estándar***Requisitos de aptitud****Desviación estándar relativa:** No más de 3%**Análisis**

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la concentración (C_i) de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S$$

 r_U = respuesta del pico de indometacina de la *Solución muestra* r_S = respuesta del pico de indometacina de la *Solución estándar* C_S = concentración de ER Indometacina USP en la *Solución estándar*

Calcular las cantidades disueltas (Q_i) de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + [C_1 \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_i = \{[C_i \times (V - ([i - 1] \times V_3))] + [(C_{[i-1]} + C_{[i-2]} + \dots + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

 C_i = concentración de indometacina en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL) V = volumen de *Medio*, 900 mL L = cantidad declarada de indometacina (mg/Cápsula)

V_s = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)
Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

| Tiempo (h) | Tiempo de Muestreo (i) | Cantidad Disuelta |
|------------|------------------------|-------------------|
| 1 | 1 | 10%–30% |
| 2 | 2 | 20%–40% |
| 4 | 3 | 35%–55% |
| 12 | 4 | 60%–80% |
| 24 | 5 | No menos de 75% |

Las cantidades disueltas de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

• **Prueba 5:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,2 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones Amortiguadoras*); 750 mL

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos: 1; 2; 4; 6; 12 y 24 h

Solución madre del estándar: 0,5 mg/mL de ER Indometacina USP en metanol. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver.

Solución estándar: 0,025 mg/mL de ER Indometacina USP, a partir de *Solución madre del estándar* diluida en *Medio*. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m. Diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible (857)*.)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 318 nm

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%

Análisis: Reemplazar el volumen de medio retirado para el análisis con un volumen igual de *Medio* recién preparado después de cada muestreo.

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$) en la muestra retirada del vaso, en cada tiempo de muestreo (i):

$$C_i = (A_u/A_s) \times C_s \times D$$

A_u = absorbancia de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo (i)

A_s = absorbancia de la *Solución estándar*

C_s = concentración de ER Indometacina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = (C_1 \times V) \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_s)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_i = \{(C_i \times V) + [(C_{[i-1]} + C_{[i-2]} + \dots + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de indometacina en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo (i) (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 750 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V_s = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

Tabla 5

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1 | 10–25 |
| 2 | 20–40 |
| 4 | 35–55 |
| 6 | 45–65 |
| 12 | 65–85 |
| 24 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*. (BR 01-dic-2017)

• **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACION (905)**

Análisis para uniformidad de contenido

Solución A: Disolver 17,42 g de fosfato dibásico de potasio en 800 mL de agua, ajustando con ácido fosfórico a un pH de 7,5 y diluyendo con agua hasta 1000 mL (solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5).

Solución estándar: 25 μ g/mL de ER Indometacina USP en una mezcla de metanol y *Solución A* (1:1)

Solución muestra: 25 μ g/mL de indometacina en una mezcla de metanol y *Solución A* (1:1). Preparar según se indica a continuación. Transferir el contenido de 1 Cápsula a un matraz volumétrico de 200 mL y agregar 100 mL de una mezcla de metanol y *Solución A* (1:1). Someter a ultrasonido hasta que el contenido se disperse, diluir con la mezcla de metanol y *Solución A* (1:1) a volumen y centrifugar. Diluir una porción de la solución transparente con la mezcla de metanol y *Solución A* (1:1) hasta obtener la concentración indicada anteriormente.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible (857)*.)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 318 nm

Celda: 1 cm

Blanco: Metanol y *Solución A* (1:1)

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$) en la Cápsula tomada:

$$\text{Resultado} = (A_u/A_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

A_u = absorbancia de la *Solución muestra*

A_s = absorbancia de la *Solución estándar*

4 Indometacina

C_s = concentración de ER Indometacina USP en la *Solución estándar* ($\mu\text{g/mL}$)

C_U = concentración nominal de indometacina en la *Solución muestra* ($\mu\text{g/mL}$)

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS• **LÍMITE DE ÁCIDO 4-CLOROBENZOICO**

Fase móvil, Diluyente, *Solución estándar A*, *Solución estándar B*, *Solución muestra*, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Análisis

Muestras: *Solución estándar B* y *Solución muestra*
Usando las respuestas medidas y registradas de los picos en la *Valoración*, calcular el porcentaje de ácido 4-clorobenzoico ($\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}_2$) en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ácido 4-clorobenzoico en la *Solución estándar B* (mg/mL)

C_U = concentración calculada de indometacina en la *Solución muestra*, según se determinó en la *Valoración* (mg/mL)

Criterios de aceptación: No más de 0,44%

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados.
- **ETIQUETADO:** El etiquetado indica la *Prueba de Disolución* con la que cumple el producto.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
ER Indometacina USP