

Indometacina, Supositorios

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	22–nov–2019
Fecha Oficial	01–dic–2019
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, Supositorios. El propósito de esta revisión es eliminar la prueba de *Impurezas Orgánicas*, en la cual el procedimiento no es adecuado para el análisis del único producto comercializado aprobado por la FDA y los *Criterios de aceptación* no son coherentes con las especificaciones aprobadas por la FDA. La USP tiene la intención de publicar una propuesta de revisión adicional en el *Pharmacopeial Forum* para agregar una prueba de *Impurezas Orgánicas* para ser coherente con las aplicaciones aprobadas por la FDA.

El Boletín de Revisión de Indometacina, Supositorios reemplaza la monografía oficial vigente de Indometacina, Supositorios y será incorporado en una próxima publicación.

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

Indometacina, Supositorios

DEFINICIÓN

Los Supositorios de Indometacina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$).

IDENTIFICACIÓN

- A.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- B.** El espectro UV del pico de indometacina de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución A: Preparar ácido fórmico al 0,1% diluyendo 1 mL de ácido fórmico con agua hasta 1 litro.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución A* (45:55)

Diluyente: *Fase móvil* ajustada con hidróxido de sodio 0,2 M (NaOH) a un pH de 8,0

Solución de aptitud del sistema: 0,002 mg/mL de ER Indometacina USP, 0,002 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Indometacina USP y 0,01 mg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Indometacina USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,5 mg/mL de ER Indometacina USP en *Diluyente*. Someter a ultrasonido, si fuera necesario.

Solución muestra: Preparar una solución nominalmente equivalente a 0,5 mg/mL de indometacina en *Diluyente*, según se indica a continuación. Triturar no menos de 10 Supositorios en un vaso de precipitados y calentar (a aproximadamente 50°) en un baño de agua hasta que fundan. Mezclar bien y enfriar. Transferir una porción de la masa, equivalente a 10 mg de indometacina, a un matraz volumétrico de 20 mL y agregar 10 mL de acetonitrilo. Calentar en un baño de agua a 50° hasta disolver y diluir con *Diluyente* a volumen.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: Arreglo de fotodiodos (intervalo de barrido 200–600 nm). Los cálculos deben basarse en los cromatogramas obtenidos a 240 nm. Para la prueba de *Identificación B*, usar espectros en el intervalo de barrido.

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 4 entre compuesto relacionado A de indometacina y compuesto relacionado B de indometacina, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,5, *Solución estándar*
Desviación estándar relativa: No más de 1,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$) en la porción de Supositorios 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 ER Indometacina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

• DISOLUCIÓN (711)

Medio: *Solución amortiguadora de fosfato* 0,1 M de pH 7,2 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones Amortiguadoras*); 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 60 min

Solución estándar: ER Indometacina USP a una concentración conocida en *Medio*

Solución muestra: Proceder según se indica para la muestra en *Disolución* (711). Diluir con *Medio*, según sea necesario.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 320 nm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$)

• UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905)

Diluyente: Metanol y ácido acético glacial (199:1)

Solución estándar: 25 µg/mL de ER Indometacina USP en *Diluyente*

Solución muestra: Colocar 1 Supositorio en un matraz volumétrico de 100 mL que contenga 80 mL de *Diluyente*, agitar mecánicamente hasta que se disuelva el Supositorio y diluir con *Diluyente* a volumen. Filtrar una porción de la solución, desechando los primeros 15 mL del filtrado y diluir un volumen del filtrado transparente con *Diluyente* hasta obtener una solución con una concentración de 25 µg/mL de indometacina.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Detector: 320 nm

Blanco: *Diluyente*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$) en el Supositorio tomado:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

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

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

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos en *Uniformidad de Unidades de Dosificación* (905).

IMPUREZAS

Eliminar lo siguiente:

▲ IMPUREZAS ORGÁNICAS

Fase móvil, Diluyente y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: 0,002 mg/mL de ER Indometacina USP, 0,002 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Indometacina USP y 0,01 mg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Indometacina USP en *Diluyente*

Solución muestra: Preparar una solución nominalmente equivalente a 2,0 mg/mL de indometacina en *Diluyente*, según se indica a continuación. Triturar no menos de 10 Supositorios en un vaso de precipitados y calentar (a aproximadamente 50°) en un baño de agua hasta que fundan. Mezclar bien y enfriar. Transferir una porción de la masa, equivalente a 40 mg de indometacina, a un matraz volumétrico de 20 mL y agregar 10 mL de acetonitrilo. Calentar en un baño de agua a 50° hasta disolver y diluir con *Diluyente* a volumen.

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Ver la *Tabla 1* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 4 entre compuesto relacionado A de indometacina y compuesto relacionado B de indometacina

Desviación estándar relativa: No más de 2,8%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de indometacina y compuesto relacionado B de indometacina en la porción de Supositorios tomada:

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

- r_U = respuesta del pico de compuesto relacionado A de indometacina o compuesto relacionado B de indometacina de la *Solución muestra*
- r_S = respuesta del pico de compuesto relacionado A de indometacina o compuesto relacionado B de indometacina de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Compuesto Relacionado A de Indometacina USP o ER Compuesto Relacionado B de Indometacina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
- C_U = concentración nominal de indometacina en la *Solución muestra* (mg/mL)

Calcular el porcentaje de cualquier impureza no especificada en la porción de Supositorios tomada:

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

- r_U = respuesta del pico de la impureza no especificada 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* (mg/mL)
- C_U = concentración nominal de indometacina en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 1*. No tomar en cuenta los picos de impurezas menores de 0,05%.

Tabla 1

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado A de indometacina	0,15	0,1
Compuesto relacionado B de indometacina	0,25	0,5
Indometacina	1	—
Cualquier otra impureza individual no identificada	—	0,1
Impurezas totales	—	2,0▲ (BR 1-Dic-2019)

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados y a temperatura ambiente controlada.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
 - ER Indometacina USP
 - ER Compuesto Relacionado A de Indometacina USP
 - Ácido 5-metoxi-2-metil-3-indolacético.
 $C_{12}H_{13}NO_3$ 219,24
 - ER Compuesto Relacionado B de Indometacina USP
 - Ácido 4-clorobenzoico.
 $C_7H_5ClO_2$ 156,57