

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



(28)

INDOMETACINA, MONOGRAFIA COMO PROPO-
SICION A LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS
UNIDOS MEXICANOS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A

ARTURO MACHORRO ARENAS

1 9 7 9



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS 1979
CLAS _____
ADG M. Z. 208
FCHA _____
REC _____
O _____



JURADO

PRESIDENTE: Q.F.B. CONSUELO HIDALGO MONDRAGON
VOCAL: Q.F.B. ENTELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIO: Q.F.B. MARIO MIRANDA CASTRO
1er SUPLENTE: Q.F.B. ANDRES ZUÑIGA PADILLA
2do SUPLENTE: Q.F.B. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE LOS
LABORATORIOS GROSSMAN S.A.
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE LOS
LABORATORIOS PROMECO S.A. DE C.V.
BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE QUIMICA.
BIBLIOTECA BENJAMIN FRANKLIN.

SUSTENTANTE:

ARTURO MACHORRO ARENAS

ASESOR DEL TEMA:

Q.F.B. MARIO MIRANDA CASTRO.

A quienes siempre me han dado lo mas
bueno y hermoso de mi vida.

mis padres

Con todo respeto y cariño a

mi escuela

mis maestros

CONTENIDO

- 1.- INTRODUCCION
- 2.- ESTUDIO ECONOMICO
- 3.- FARMACOLOGIA Y SINTESIS
- 4.- TRANSCRIPCION DE UN ESTUDIO BIOFARMACEUTICO
- 5.- RECOPILACION Y PARTE EXPERIMENTAL
- 6.- MONOGRAFIA QUE SE PROPONE A LA F.N.E.U.M.
- 7.- BIBLIOGRAFIA

I N T R O D U C C I O N

1.- INTRODUCCION

Durante los últimos años, han aparecido en el mercado farmacéutico, un gran número de principios activos, los cuales, en muchas ocasiones se consumen en gran proporción. Esto hace que se precise la necesidad de efectuar una revisión de los mismos, con el fin de determinar hasta que punto se necesita que sean incluidos dentro de las normas oficiales y en concreto, su adopción en la F.N.E.U.M.

No es posible incluir dentro de las monografías de la F.N.E.U.M. a todos los fármacos que se encuentran en el mercado, sin embargo, la inclusión de algunos principios activos y sus especificaciones se hace de acuerdo a criterios tales como; su importancia económica ó grado de consumo, su uso terapéutico, la unificación de criterios de valoración, etc..

La necesidad de aliviar el dolor, uno de los más antiguos males de la humanidad, ha hecho que el desarrollo de productos analgésicos tenga una gran preponderancia. La Indometacina, originalmente se desarrolló como un tipo de analgésico aunque en la actualidad, se emplean principalmente sus propiedades anti-inflamatorias ó a la vez que se utilizan sus propiedades analgésicas.

Este trabajo contiene información que ha sido recopilada--

de distintas fuentes, además de estar enriquecido con resultados experimentales efectuados en nuestra localidad, usando materiales y aparatos de uso común. El desarrollo del tema incluye primero, una revisión desde el punto de vista económico, observando en primer lugar el aspecto del mercado como materia prima y posteriormente como producto terminado en sus diferentes formas farmacéuticas.- Se ha hecho una recopilación de aspectos farmacológicos tales como, usos, toxicidad, efectos secundarios, dosis.- Durante el desarrollo del tema, se encontró un artículo sobre el aspecto Biofarmacéutico de la Indometacina, el cual, se transcribe completamente, ya que se consideró interesante y de suma importancia.

Finalmente se hizo una recopilación de sus especificaciones, las que se comprobaron experimentalmente y como resultado se obtuvo una monografía, de acuerdo con lo escrito y a las observaciones en el laboratorio.

Debido a lo anterior, se pone a consideración la inclusión de la Indometacina dentro de la F.N.E.U.M.

E S T U D I O E C O N O M I C O

2.- ESTUDIO ECONOMICO

Con el fin de justificar el punto de vista económico, se ha realizado un estudio para determinar:

- 1.- Importancia como materia prima
- 2.- Importancia en producto terminado.

2.1 Como Materia Prima

Al momento de realizar éste estudio, en México, no se efectúa la síntesis de la Indometacina, por lo que es necesario importarla bajo la Fracción Arancelaria - 2935C 062 - .

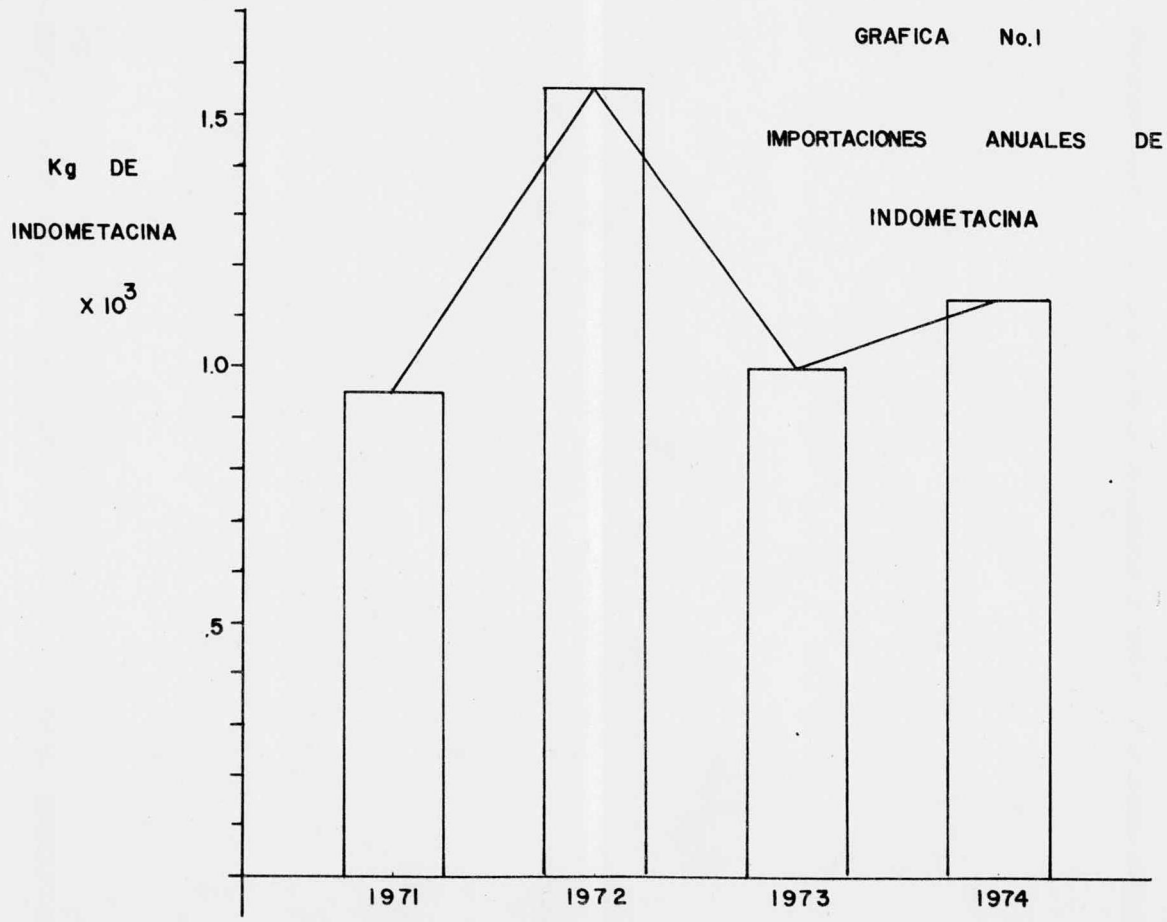
En la tabla Núm. 1 se muestra la cantidad, el monto y los países de los cuales se importó durante los años de 1971, 72, - 73 y 74. (1)

No fué posible conseguir datos más recientes, pero los anteriores nos indican como año con año se han venido desarrollando las importaciones con una tendencia a aumentar aunque no -- constantemente, estas variaciones pueden deberse a contraccio-- nes en el mercado internacional.

(1) Los datos han sido tomados de la Secretaria de Industria y Comercio.

AÑO	PAIS	KG.	VALOR (Pesos).
1971	Bermudas	25	212.500
	E.U.	424	2,780.612
	Italia	456	1,733.612
	Países Bajos	50	170.356
		950	4,897.356
1972	Alemania	65	173.940
	E.U.	749	4,223.541
	Italia	529	927.541
	Países Bajos	75	174.709
	Reino Unido	75	550.000
	Suecia	50	57.500
		1,543	6,106.782
1973	Alemania	20	12,475
	Bélgica	26	2,500
	E.U.	483	3,743.733
	Italia	481	333.618
		1,010	4,092.326
1974	E.U	835	6,326.651
	Italia	311	638.799
			6,965.450

GRAFICA No.1



2.2 IMPORTANCIA EN PRODUCTO TERMINADO

Para estudiar la importancia de la Indometacina como producto terminado analizaremos, el número y la forma farmacéutica en que se presenta la Indometacina así como las unidades vendidas a Mayoristas anualmente.

2.2.1 El número y las formas farmacéuticas en que se presenta la Indometacina:

Para facilidad de análisis hemos dividido a los medicamentos que contienen Indometacina por forma farmacéutica, indicando la razón social del Laboratorio que los fabrica.

TABLA 2.1 - CAPSULAS - 23 PRESENTACIONES

	<u>Nombre del producto</u>	<u>Presentación</u>	<u>Contenido de Indometacina</u>	<u>Laboratorio</u>
1	ANTALGIN	Cáps. x 20	60 mg	MEDIX
2	ARTIDROL	Cáps. x 20	25 "	RIMSA
3	ARTIDROL	Cáps. x 40	25 "	RIMSA
4	CLORBEN	Cáps. x 30	25 "	PRODS.KAN,S.A.
5	DROINDOMET	Cáps. x 30	25 "	DROGAS AMERICANAS
6	Im 75	Cáps. x 12	75 "	ANDRE BIGAUX
7	INDARZONA	Cáps. x 30	25 "	STREGER,S.A.
8	INDOCHEM	Cáps. x 30	25 "	CHEMIA.
9	INDOCID	Cáps. x 36	25 "	MERCK SHARP & D.
10	INDOCID	Cáps. x 50	25 "	MERCK S. & DOHME

	Nombre del producto	Presentación	Contenido de Indometacina		Laboratorio
11	INDOFLEX	Cáps. x 30	25	mg	COFARMEX.
12	INDOGEL	Cáps. x 30	25	"	ESTB. GREY, S.A.
13	INDOMETACINA AMSA	Cáps. x 30	25	"	ANTIBIOTICOS - DE MEX.
14.	INDOPRODAL	Cáps. x 30	25	"	LABS.CARNOT, S.A.
15	INDOSOLONA	Cáps. x 30	25	"	LABS.CARNOT,S.A.
16	INDOSTINE	Cáps. x 30	25	"	INDS.MEDICINAL- AMERICANA.
17	LABYMETACYN COMPUESTO	Cáps. x 20	25	"	LABYS .
18	LIONETACINA	Cáps. x 30	25	"	LIOMONT.
19	MALIVAL	Cáps. x 30	25	"	SILANES.
20	MALIVAL AP	Cáps. x 24	25	"	SILANES.
21	MALIVAL COMPUESTO	Cáps. x 32	25	"	SILANES.
22	MALIVAL HORMONICO	Cáps. x 30	25	"	SILANES.
23	SOLIMET	Cáps. x 16	50	"	LAKESIDE.

TABLA 2.2 - SUPOSITARIOS - 5 PRESENTACIONES

1	ARTRIZINAL	Supos x 6	100	"	BARCYMEX.
2	INDOCID	Supos x 15	100	"	MERCK SHARP & D.
3	INDOPRODOL	Supos x 10	50	"	CARNOT.
4	INDOTANE	Supos. x 4	50	"	MYCOFARM.
5	INDOTANE	Supos x 8	50	"	MYCOFARM.

TABLA 2.3 - TABLETAS - 4 PRESENTACIONES

1	INDEXONA	Tab. x 80	25	"	LUTEX
2	MICARZIN	Tab. x 35	20	"	APLICACIONES FARMACEUTICAS.

	<u>Nombre del Producto</u>	<u>Presentación</u>	<u>Contenido de Indometacina</u>	<u>Laboratorio</u>
	(Continúa Tabla 2.3)			
3	MICARZIN C/PREONISOLONA	Tabs. x 35	12.5 mg	APLICACIONES FARMACEUTICAS.
4	MORLAN FB 25	Tabs. x 30	25 "	ANDROMACO.

TABLA 2.4 - GRAGEAS - 4 PRESENTACIONES

1	ARTRIZINAL	Grag. x 36	25 "	BARCYMEX.
2	BARCINDOL	Grag. x 24	25 "	BARCYMEX.
3	INDOXIBUTIL	Grag. x 30	12.5 "	CARNOT.
4	MALIVAL ENZIMATICO	Grag. x 30	12.5 "	SILANES.

Resumiendo las tablas 2.1 a 2.4, se tienen ; 36 diferentes presentaciones en cuatro formas farmacéuticas y 22 Laboratorios que los fabrican.

Los datos que adelante se muestran han sido tomados de IMS México mercado Farmacéutico, publicación mensual de los meses de Diciembre, en los años de 1975, 1976, 1977 y 1978. (ver Bibliografía)

2.2.2 Análisis del número de unidades vendidas a Mayoristas, sin incluir las ventas por receta ó por doctores y el monto de ésta venta. Para lo cual se observarán las ventas de los años 75 a 78.

TABLA 2.5 - VENTAS EN 1975

<u>Nombre del Producto</u>	<u>Presentación</u>	<u>Número de Unidades.</u>	<u>Monto x 10³ (Pesos)</u>
INDOCID	Cáps. x 36	205,900	7,266.000
INDOCID	Supo. x 12	111,100	4,821.000
INDOPRODOL	Cáps. x 30	44,500	1,636.000
INDOPRODOL	Supos. x 10	26,300	816.000
MALIVAL AP	Cáps. x 24	54,600	2,292.000
INDOCID A	Cáps. x 36	50,800	2,216.000
SOLIMET	Cáps. x 16	28,600	1,783.000
IM 75	Cáps. x 12	36,600	1,091.000
MALIVAL	Cáps. x 30	23,600	624.000
INDOCHEM	Cáps. x 30	2,300	69.000
LIOMETACINA	Vial x 3	1,500	15.000
MALIVAL COMP.	Cáps. x 32	3,800	1,396.000
MICARZIN	Tabs. x 35	19,700	640.000
MALIVAL ENZ.	Grag. x 30	10,900	397.000
INDOTANE	Cáps. x 30	2,400	64.000
INDOTANE	Supos. x 4	8,300	67.000
INDOTANE	Supos. x 8	12,800	101.000
LABIMETAZIN COMP.	Cáps. x 20	8,900	141.000
CLORBEN	Cáps. x 30	100	3,000
INDOSOLONA	Cáps. x 30	15,800	482.000
INDOSTINE	Cáps. x 30	1,400	38.000
MALIVAL HORM.	Cáps. x 30	11,800	451,000
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>			
T O T A L		686,700	26,409.000

TABLA 2.6 - VENTAS EN 1976.

Nombre del Producto	Presentación	Número de Unidades.	Monto x 10 ³ (Pesos)
INDOCI ^D	Cáps. x 30	199,000	6,925.000
INDOCID	Supos. x 12	115,800	4,955.000
INDOPRODOL	Cáps. x 30	45,700	1,693.000
INDOPRODOL	Supos. x 10	20,500	639.000
MALIVAL AP	Cáps. x 20	7,700	248.000
MALIVAL AP F	Cáps. x 24	39,100	1,486.000
INDOCID A	Cáps. x 36	40,200	1,731.000
SOLIMET	Cáps. x 10	21,300	1,339.000
IM 75	Cáps. x 12	32,700	975.000
MALIVAL	Cáps. x 30	20,700	547.000
ANTALGIN	Cáps. x 20	11,100	468.000
LIOMETACINA	Tab. x 30	200	6.000
LIOMETACINA	Vial x 3	6,300	158.000
BARCINDOL	Grageas x 24	2,700	56.000
MALIVAL COMP.	Cáps. x 32	38,000	1,377.000
MICARZIN	Tab. x 35	19,400	631.000
MALIVAL ENZ.	Grag. x 30	11,000	397.000
INDOTANE	Cáps. x 30	3,300	86.000
INDOTANE	Supos. x 4	8,800	71.000
INDOTANE	Supos. x 8	17,700	220.000
LABYMETACYN COMP.	Cáps. x 20	5,600	194.000
CLORBEN	Cáps. x 30	1,300	41.000
INDOSOLONA	Cáps. x 30	11,500	352.000
INDOSTINE	Cáps. x 30	600	17.000
MALIVAL HORM.	Cáps. x 30	6,800	260.000
T O T A L		687,000	24,812.000

TABLA 2.7 - VENTAS EN 1977 -

<u>Nombre del Producto</u>	<u>Presentación</u>	<u>Número de Unidades.</u>	<u>Monto x 10³ (Pesos)</u>
ANTALGIN	Cáps. x 20	25,000	1,059.000
BARCINDOL	Grageas x 24	1,900	26.000
INDOCID	Cáps. x 36	195,900	7,536.000
INDOCID	Supos. x 12	89,300	4,239.000
INDOCID	Supos. x 15	21,600	1,363.000
INDOPRODOL	Cáps. x 30	41,800	1,668.000
INDOPRODOL	Supo. x 10	19,300	650.000
INDOSÓLONA	Cáps. x 30	23,300	669.000
INDOSTINE	Cáps. x 30	2,400	61.000
INDOTANE	Cáps. x 30	4,200	118.000
INDOTANE	Supo. x 4	8,200	71.000
INDOTANE	Supo. x 8	16,200	235.000
INDOXIBUTIL	Grag. x 30	23,300	669.000
LABYMETAZYN COMP.	Cáps. x 20	2,100	79.000
LIOMETACINA	Tab. x 30	4,100	138.000
LIOMETACINA	Vial x 3	5,300	190.000
MALIVAL	Cáps. x 30	16,500	575.000
MALIVAL AP	Cáps. x 24	39,700	1,906.000
MALIVAL COMP.	Cáps. x 32	40,900	1,899.000
MALIVAL ENZ.	Grag. x 30	7,200	334.000
MALIVAL HORM.	Cáps. x 30	7,200	334.000
MICARZIN	Tab. x 35	17,000	603.000
MORLAN FB 25	Cáps. x 30	6,800	282.000
SOLIMET	Cáps. x 16	7,400	511.000
INDOLID A	Cáps. x 36	28,200	1,584.000
INDOMETACINA	Cáps. x 30	2,800	85.000
T O T A L		657,600	26,887.000

TABLA 2.8 - VENTAS A JUNIO DE 1978

Nombre del Producto	Presentación	Número de Unidades	Monto x 10 ³ (Pesos)
INDOCID	Cáps. x 36	222,000	7,798.000
INDOCID	Supos. x 12	88,600	4,518.000
INDOCID	Supos. x 15	48,800	3,224.000
MALIVAL AP	Cáps. x 24	55,800	3,024.000
INDOPRODOL	Cáps. x 30	47,900	1,911.000
INDOPRODOL	Supos. x 10	23,200	784.000
INDOCID A	Cáps. x 36	10,600	629.000
INDOCID A	Cáps. x 50	14,300	1,058.000
IM 75	Cáps. x 12	32,900	1,175.000
ANTALGIN	Cáps. x 20	24,700	1,159.000
MALIVAL	Cáps. x 30	17,000	689.000
SOLIMET	Cáps. x 16	7,200	493.000
LIOMETACINA	Tab. x 30	8,400	297.000
LIOMETACINA	Vial	4,400	175.000
ARTRICID	Cáps. x 30	13,300	418.000
INDOMETACINA	Cáps. x 30	2,800	88.000
INDOSTINE	Cáps. x 30	2,600	68.000
MALIVAL COMP.	Cáps. x 32	49,600	2,691.000
MICARZIN	Tab. x 35	16,100	568.000
INDOTANE	Cáps. x 30	1,800	52.000
INDOTANE	Supos. x 4	8,300	73.000
INDOTANE	Supos. x 8	17,300	261.000
LABYMETACYN	Cáps. x 30	3,900	111.000
LABYMETACYN COMP.	Cáps. x 20	2,500	94.000

T O T A L		724,000	31,358.000

GRAFICA No. 2

<u>Año</u>	<u>Núm. de Piezas</u>	<u>Monto (Pesos)</u> x 10 ³
1975	686,700	26,409.000
1976	687,000	24,872.000
1977	657,600	26,887.000
1978	724,000	31,358.000

CONCLUSIONES :

De los datos anteriores podemos deducir, por el número de piezas, que:

- 1) Se ha mantenido ligeramente constante, aunque con una baja en 1977, la cual pudo haberse debido a una contraacción -- del mercado nacional.
- 2) Para 1978 se observa un gran aumento en la cantidad total de seis meses con respecto a los años anteriores, esto -- puede deberse a la estabilidad financiera por la cual atravesó el mercado nacional durante éste año.

Sin embargo podemos afirmar que su importancia económica -- es significativa, pues el uso de la Indometacina tiende a -- extenderse, ya que se ha pasado la etapa de una relativa -- poca confianza como un medicamento nuevo.

GRAFICA No. 2

VENTAS DE PRODUCTOS QUE
CONTIENEN INDOMETACINA

ANUAL

NUMERO DE
PIEZAS X 10³

1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100

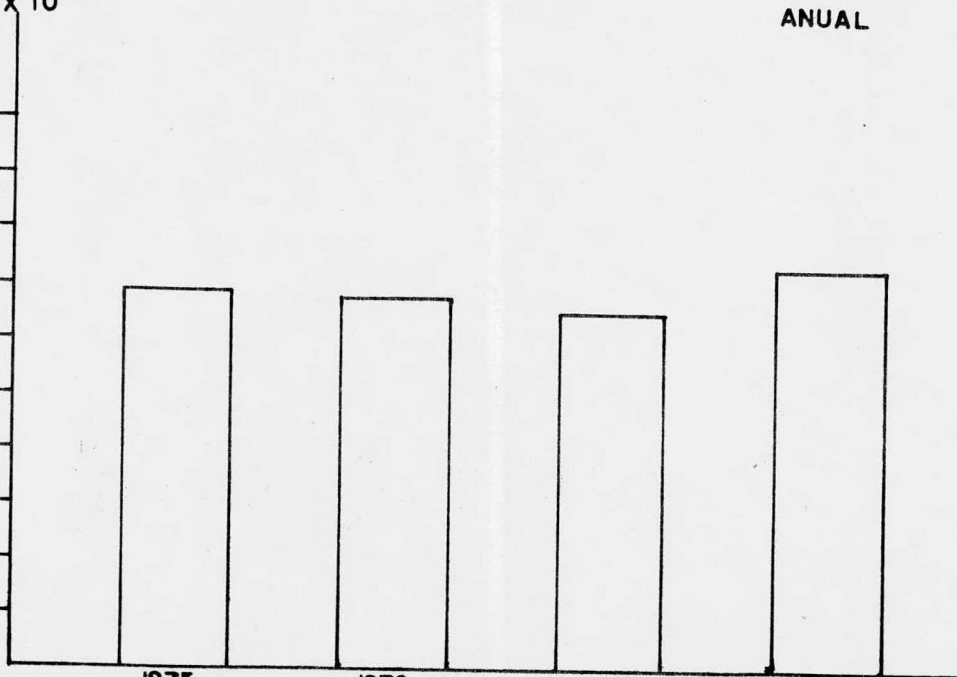
1975

1976

1977

1978

AÑO



FARMACOLOGIA Y SINTESIS

3. SINTESIS Y FARMACOLOGIA.

3.1. SINTESIS.

Para la síntesis de la Indometacina, el ácido 5-metoxi-2-metil indol acético (1), fué convertido en su anhídrido (2) tratandolo con diclorohexilcarbidiimida en tetrahidrofurano. El anhídrido fué tratado con cloruro de zinc y t-butanol a dar el acetato de t-butil-5-metil-3-indol (3), el cual tiene un punto de fusión de 110-111°C.

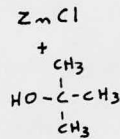
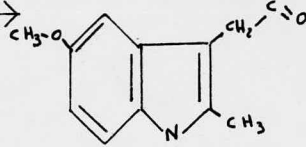
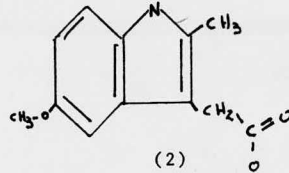
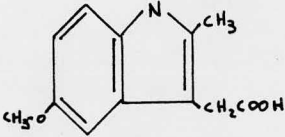
La acilación del éster t-butílico con el ácido p-clorobenzoico (4), produce el acetato de t-butil-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol (5), con un punto de fusión de 103-104°C. (Anal, cal, para $C_{23}H_{24}NO_4Cl$. C, 66.74; H, 5.84. Encontrado: c, 67.04; H, 5.93).

Como el grupo N-benzoilo es más lábil a la escisión o hidrólisis alcalina, el éster t-butílico acilado, fué pirolizado a 210°C, para obtener la Indometacina (6), con un punto de fusión de 153-154°C., (Anal, cal, para $C_{19}H_{16}NO_4Cl$: C, 63.78; H, 4.50; N, 3.91. Encontrado: C, 63.14; H, 4.65; N, 4.10).

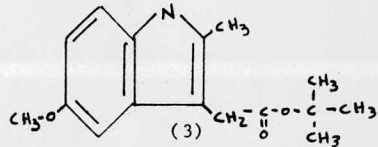
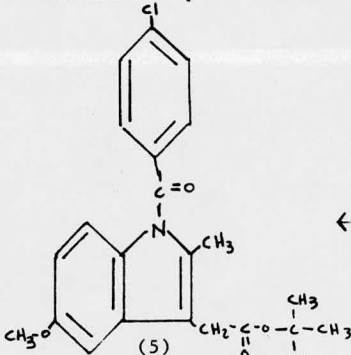
La secuencia de cadena de reacciones se da a continuación.

CADENA DE REACCIONES PARA LA SINTESIS

Acido 5-metoxi-2-metil
indol acético (1)

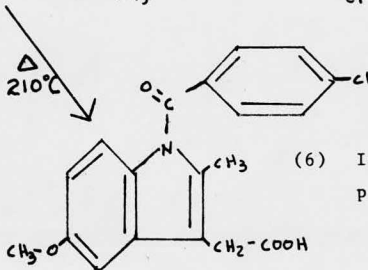
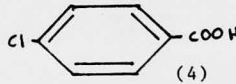


Acetato de t-butil-1(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol p.f. 103-104°C



Acetato de t-butil-5-metil-3-indol p.f. 110-111°C

+ Acido p-clorobenzoico



Δ
210°C

3.2. USOS FARMACOLOGICOS.

La Indometacina fué el producto de una búsqueda en los laboratorios de medicamentos con propiedades anti-inflamatorias. fué introducido en 1963 para el tratamiento de la artritis reumatoide y desórdenes relacionados. Aunque es un efectivo agente anti-inflamatorio, su toxicidad a menudo limita su uso.

La Indometacina es usada en anquilosis, espondilitis, osteoartritis de la cadera y en artritis reumatoide.

La episcleritis y la uveitis asociada con artritis reumatoide, ocasionalmente han sido tratadas con éxito.

La Indometacina no es específica para la artritis, sin embargo, debido a sus propiedades anti-inflamatorias, antipiréticas y analgésicas, se utiliza mucho en el tratamiento de los ataques agudos de artritis gotosa. La Indometacina no deberá ser usada en los tratamientos de los ataques de artritis gotosa crónica. El medicamento deberá de ser tomado con los alimentos ó después de las comidas, o bien, con antiácidos.

Propiedades Farmacológicas. La Indometacina tiene excelentes propiedades antipiréticas y anti-inflamatorias en animales en condiciones experimentales, similares a las de los salicilatos. Han sido demostrados efectos comparables en el hombre.

Los efectos anti-inflamatorios de la Indometacina se han evidenciado en pacientes con artritis reumatoide y otros tipos de artritis, así como en artritis reumatoide gotosa aguda. Aunque la Indometacina es más potente que la aspirina, los efectos anti-inflamatorios de las dosis toleradas de Indometacina en artritis reumatoide, no son superiores a aquellas de los salicilatos.

Mientras que la Indometacina tiene propiedades analgésicas distintas de sus efectos anti-inflamatorios, éstos permanecen inciertos. Por lo tanto, en pacientes con dolores postoperatorios y posreumáticos, de mediana a moderada intensidad, una sola dosis de 50 mg de Indometacina, dá un alivio aproximadamente equivalente al de 600 mg de aspirina. Los efectos antipiréticos de la Indometacina, también han sido demostrados ampliamente en pacientes con fiebre. Usualmente, las dosis únicas de Indometacina son toleradas adecuadamente; así pues, debido a su toxicidad potencial, no se recomienda a la Indometacina como un analgésico y antipirético general.

Así como los salicilatos y agentes anti-inflamatorios relacionados, la Indometacina inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas; ésta acción puede ser la base de sus propiedades antipiréticas y anti-inflamatorias, así como de ciertos de sus efectos. Como la Colchicina, inhibe la motilidad de los leucocitos polimorfonucleares, como los salicilatos, no se acopla a la fosforilación oxidativa en las mitocondrias cartilaginosas y hepáticas.

3.3. ABSORCION, DISTRIBUCION, BIOTRANSFORMACION Y EXCRECION

La Indometacina es rápida y casi completamente absorbida del tracto gastrointestinal, después de la ingestión oral.

Las máximas concentraciones en plasma son alcanzadas dentro de las tres horas después de la administración en el sujeto

que más rápido lo hace, pero puede deberse a que se retrasa un poco cuando el medicamento es tomado después de los alimentos. el 90% de la Indometacina se encuentra unida a proteínas plasmáticas y en los tejidos. Las concentraciones en el CSF son bajas.

Contrario a la impresión inicial, la Indometacina es ampliamente convertida a metabolitos inactivos. Cerca de la mitad de una dosis única, es O-demetilada y cerca del 10% se conjuga con el ácido glucurónico por la acción de las enzimas microsomaes hepáticas. También una porción es N-deacetilada por una enzima no-microsomal. Algunos de éstos metabolitos son detectados en plasma como metabolitos libres y conjugados, los cuales se eliminan por la orina, la bilis y las heces. Hay una ciclización enterohepática de los metabolitos conjugados.

Entre el 10 y 20 % del medicamento es excretado sin cambio por la orina, debido en parte a la secreción tubular. La vida-media en plasma del fármaco es de cerca de 2 horas. (Ver Transcripción de un Estudio Biofarmacéutico, en éste mismo trabajo).

Interacciones con fármacos. El antagonismo entre la Indometacina y la aspirina en algunas pruebas de laboratorio sobre la actividad anti-inflamatoria, ha provocado especulaciones acerca de que un antagonismo similar puede ocurrir durante la terapia. Parece ser que en el hombre, la débil reducción en la concentración de Indometacina por la aspirina, no tiene una significación práctica. De cualquier forma, esto se refleja en el desplazamiento de la unión de la Indometacina con las proteínas plasmáticas, lo cual no ha sido determinado. La pregunta crucial, de

que si es o no favorable, el que los efectos combinados resultantes, de los fármacos administrados al mismo tiempo, para la terapia de la artritis reumatoide, permanece sin contestación.

La concentración total en plasma de Indometacina en exceso incrementa la inactivación de sus metabolitos, por la administración conjunta del Probenecid. Por lo tanto, no se ha podido determinar cuánto de la concentración de Indometacina sin cambio, que no se une a las proteínas plasmáticas es alterada, o si la dosis de Indometacina se debe de ajustar cuando los dos medicamentos se emplean juntos. La Indometacina no interfiere con los efectos uricosúricos del probenecid. Se ha dicho que la Indometacina no modifica los efectos de los agentes anticuagulantes orales. Por lo tanto, la administración conjunta puede ser peligrosa, debido al riesgo incrementado de sangrado gastrointestinal.

3.4. TOXICOLOGIA Y TOLERANCIA

Aproximadamente del 35 al 50% de los pacientes que reciben dosis terapéuticas de Indometacina, experimentan síntomas desfavorables y cerca del 20% deben de discontinuar su uso. Muchos efectos adversos son relacionados a la dosis.

3.4.1. GASTROINTESTINALES.

Consisten en anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea, en cerca del 15% de los pacientes. Menos comunes pero más significativos son los efectos de las ulceraciones múltiples y simples del esófago, estómago, duodeno ó del intestino delgado. Han sido reportadas perforaciones y hemorragias, algunas veces fatales.

3.4.2. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC).

Los efectos consisten en dolor de cabeza, vertigo, confusión, Han sido reportados depresiones severas, psicosis y alucinaciones. De persistir el dolor de cabeza, el tratamiento debe de ser descontinuado.

3.4.3. OPTICOS

Han ocurrido opacidades corneales y cambios en el campo visual.

3.4.4. HEMATICOS

Las reacciones consisten en leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplástica y trombocitopenia.

3.4.5. REACCIONES SENSIBLES

Consisten en prurito, urticaria, salpullido, angioedema, anginitis, alipecia y dispnea aguda.

3.5. CONTRAINDICACIONES

La Indometacina no deberá de ser usada en mujeres embarazadas, lactantes, así como en niños menores de 14 años.

También está contraindicada en individuos con desórdenes psiquiátricos, epilépticos y parkinsonianos, así como en pacientes con lesiones gastrointestinales activas.

3.6. DOSIS

La Indometacina se presenta en cápsulas para administración oral y en supositorios.

La dosis inicial es de 25 mg. dos veces al día y ésta puede ser incrementada a razón de 25 me semanalmente, hasta que la dosis total diaria sea de 100 a 150 mg.

Es recomendable que la administración oral se haga después de los alimentos o con un antiácido.

TRANSCRIPCION DE UN ESTUDIO BIOFARMACEUTICO

4. TRANSCRIPCIÓN DEL ESTUDIO BIOFARMACÉUTICO

4.1 FARMACOCINÉTICA

4.1.1. RESUMEN

Las concentraciones de Indometacina en plasma, han sido estudiadas en 5 voluntarios sanos, después de una sola dosis y después de dosis múltiples (25 mg intravenosamente, 25, 50 y 100 mg oralmente, 100 mg rectalmente y 25 mg tres veces al día). En otros 8 sujetos normales y en 5 pacientes, fueron administradas dosis orales de 50 mg y las concentraciones fueron seguidas desde las 8 hasta las 32 horas después de la dosificación. Todos los análisis fueron llevados a cabo utilizando un nuevo método fragmentográfico de masas. Después de las dosis orales y rectales, el declinamiento de la Indometacina en plasma fue bifásico y los datos fueron interpretados de acuerdo a un modelo abierto de dos compartimientos. La vida media de la fase beta varió entre 2.6 y 11.2 Hrs. El rango de volumen de distribución va de 0.34 a 1.57 L/Kg y la claridad del plasma de 0.044 a 0.190 L/Kg/Hr. No hubo evidencias de que la eliminación dependiera de la dosis. La Indometacina fue bien y rápidamente absorbida, después de la dosificación oral con un máximo de concentración en plasma cercano a las 2 Hrs. Comparando con el área bajo la curva (ABC), después de la dosificación intravenosa, indicó completa biodisponibilidad ABC después de la dosificación rectal indicó completa biodisponibilidad pero la velocidad de absorción fue más baja que después de la administración oral. 25 mg

de Indometacina tres veces al día, también fue dada por 9 días a los mismos sujetos normales, el equilibrio de dosificación obtenido no difiere significativamente ($p > 0.1$), de aquellas predichas para los datos en 5 sujetos con una sola dosis.

La Indometacina (ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol acético), ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de una variedad de desórdenes artríticos desde su introducción en 1962. Estudios previos sobre la Farmacodinamia de la Indometacina, han reportado vidas medias de entre 1.5 y 2.3 Hrs. y es acaso sorprendente que con tan corto tiempo de vida media, es conocido que los efectos clínicos son mucho más prolongados.

Los métodos previos para el análisis de la Indometacina usualmente se han basado en la espectrofluorometría. Esta técnica es potencialmente no-específica. Puede medir metabolitos de la Indometacina en plasma, exceptuando que, con el ácido salicílico sean tomadas precauciones especiales. La sensibilidad del método no permite seguir las concentraciones en plasma por más de 9 horas después de la dosificación. Un método específico fragmentográfico de masas para el análisis de la Indometacina en plasma ha sido desarrollado recientemente y utilizando este método, las concentraciones de Indometacina en plasma pueden ser seguidas por arriba de las 32 horas después de una sola dosis oral de 50 mg. En estudios piloto, reportaron un declinamiento biexponencial del logaritmo de la concentración de Indometacina en plasma con respecto al tiempo; la vida-media en plasma de la fase exponencial terminal entra entre las 4 y 12 Hrs., fue mucho

más grande que lo reportado anteriormente.

Este estudio extiende las observaciones a un gran grupo de sujetos, usando una variedad de dosis y rutas de administración de la Indometacina. La vida-media terminal de la Indometacina en plasma ha sido también estudiada en pacientes con artritis reumatoide.

4.1.2 DESARROLLO DEL ESTUDIO FARMACOCINETICO

MATERIALES Y METODOS.

Estudios de una sola dosis. Cinco voluntarios sanos estudiantes de medicina, fueron sujetos de estudio. Su edad variaba entre los 22 y 29 años y el peso de sus cuerpos entre los 65 y 93 Kg. No tomaron otro fármaco por al menos 14 días antes de cada estudio y se juzgó que estaban sanos, después de un examen e historial clínico rutinario. Todos tenían valores normales de hemoglobina en sangre, velocidad de sedimentación de eritrocitos, electrolitos séricos, transaminasas y creatinina. La Indometacina fué dada a todos en dosis orales de 25, 50 y 100 mg, como cápsulas comerciales de 25 mg. Todos los sujetos también recibieron un supositorio de 100 mg y a todos los sujetos (exceptuando a T.C.), les fueron administradas dosis intravenosas, liofilizada (freeze-dried), en buffer de fosfatos pH 7.5, preparada por Merck Sharp & Dohme. Fueron reconstituidos en 20 ml de solución salina esteril antes de su uso, e inoculada a la vena del brazo a una velocidad de 4 ml/min. Con al menos un lapso de tres semanas entre la administración de las diferentes dosificaciones a cualquier sujeto, pero separadas por tres meses, la administración del supositorio de la dosis intravenosa.

C.T., no tuvo dosis intravenosa, pues se enfermó durante el tiempo de estudio con una enfermedad intercurrente. Los sujetos estuvieron en vigilia por al menos 6 Hrs. antes de la dosificación y por 4 después de ella.

Las muestras de sangre (10 ml), fueron tomadas en contenedores de vacuna heparinizados a las 0.5, 1.5, 1.0, 2, 3, 4, 6,

8, 11, 15 y 24 Hrs., despues de la dosificación. Y fué tomada una muestra adicional a las 32 Hrs. después de la dosificación de 100 mg (oral y rectalmente). Las muestras de sangre se centrifugaron inmediatamente, el plasma se almacenó a -20°C hasta su analisis. Después de la infusión intravenosa de la Indometacina, muestras adicionales fueron tomadas a las 1, 5, 10, 15, 20 y 45 minutos, después de finalizar la infusion. En un grupo separado de 8 voluntarios, (entre los 25 y 33 años), les fueron dados 50 mg de Indometacina a las 11.00 P.M. y las muestras de sangre se tomaron a las 8, 12, 16, 20, 24, 32 Hrs. después de la dosificación con el fin de evaluar el grado de variación interindividual en la vida-media terminal en plasma.

Estudios en pacientes. Usando nuestro programa de muestreo idéntico, 50 mg de Indometacina fué dada a 5 pacientes entre los 39 y 53 años de edad, con definitiva o clásica artritis reumática de severidad moderada, de acuerdo a la dosificación de la Asociación Americana para el Reumatismo.

Estudios de dosis múltiples. Seis semanas después de la administración de la última dosis única de Indometacina (supositorios), cada sujeto la tomó oralmente, en una dosis de 25 mg a las 7.00 A.M. y 3.00 P.M., por un período de 9 días. La sangre fué tomada 4 hrs. después de la dosis de la mañana, en los días 6, 7, 8 y 9, para la medición de la concentración útil. En el día 8, las muestras también fueron tomadas a las 1.5, 3.0, 5.9, 13, 16, 25 y 33 Hrs. después de la dosificación, para la medición de la vida-media en plasma después de una dosis múltiple.

Método analítico. Las concentraciones de Indometacina fueron hechas por un método fragmentográfico de masas. Este método

es específico para la Indometacina inalterada y tiene un límite de sensibilidad de 10 ng/ml.

4.1.3. CALCULOS

Estudios de dosis única.- El descenso de la concentración de Indometacina en plasma con respecto al tiempo, obviamente fué biexponencial y por lo tanto los datos fueron analizados de acuerdo a un modelo abierto de dos compartimentos. La vida-media en plasma fué calculada en la parte terminal, aparentemente monoexponencial de la curva de deposición (fase beta), usando en muchas instancias, un mínimo de 4 puntos. Esta fase empezó entre las 4 y 9 Hrs. después de la dosificación. El area bajo la curva del tiempo de concentración en plasma (ABC), fué calculado por la regla trapezoidal, y el area a tiempo indefinido, fué agregada por integración (C_{tn} / beta), en donde C_{tn} es el valor último o terminal de la concentración de Indometacina, calculada sobre la inclinación beta. La claridad del plasma V_{pl} , fué calculada como se muestra en la ecuación (1).

$$V_{pl} = \frac{F D}{A B C P C} \quad (1)$$

en donde F es la frecuencia de la dosis, D es la biodisponibilidad se asume ser la unidad, PC es el peso del cuerpo. El volumen aparente de distribución ($V_{d_{area}}$), fué calculado como lo muestra la ecuación (2).

$$V_{d_{area}} = V_{pl} \quad (2)$$

Biodisponibilidad .- La biodisponibilidad (F), fué calculada para cada sujeto (exceptuando a C.T.) como la razón entre las áreas bajo la curva de tiempo de concentración de las dosis oral e intravenosa, corregidas para la dosis. En el sujeto C.T., se asumió por lo tanto que $F=1.0$, para la dosis de 25 mg oral.

Estudios de dosis múltiple.- La concentración de estado-útil (steady-state) en plasma (C_{ss}) de Indometacina, fué calculada como la concentración media en plasma a las 4 Hrs. (intervalo de dosificación medio), en los 6, 7, 8 y 9 días de los estudios de dosis múltiple. Se asumió que la concentración de estado útil a ese tiempo, así como al tiempo de tomar la primera muestra (seis días después de la dosificación), fué 10 veces más grande que la vida-media observada después de la dosificación oral. La C_{ss} también fué calculada del área bajo la curva de concentración en plasma con respecto al tiempo, durante un intervalo de dosificación (ABC_t), cuando la concentración fué medida a las 1.5, 3.0, 4, 6 y 8 Hrs. después de la dosificación. Calculada así: Ec. (3).

$$C_{ss} = \frac{ABC_t}{t} \quad (3)$$

en donde t es el intervalo de dosificación. La constante de velocidad k_{el} y la vida media, fueron calculados a partir de los análisis por regresión lineal del log de la concentración contra el tiempo, después de parar la administración en el noveno día. Las concentraciones de estado útil en plasma fueron calculadas y comparadas con las predichas para algunos datos de dosis única, de acuerdo con la fórmula de Wagner y asociados (4)

$$C_{ss} = \frac{FD}{(Vd_{area}) t} \quad (4)$$

en donde t es el intervalo de dosificación, en éste caso de 8 Hrs.

4.1.4 RESULTADOS

Estudios de dosis única.

Dosis intravenosa.- Las concentraciones máximas, 3 a 4 mg/ml, fueron obtenidas en la primera muestra tomada un minuto después de finalizada la infusión de 5 minutos en el sujeto. Las concentraciones en plasma inicialmente fueron decreciendo rápidamente y después de 4 a 6 Hrs. siguió la fase aparentemente monoexponencial (terminal) (ver Fig 1 y tabla II).

Absorción.- La Indometacina fué absorbida rápidamente en todos los sujetos, después de la dosis oral, con un máximo de concentración a las 2 Hrs. No surgieron patrones claros de cualquier variación entre la absorción de las diferentes dosis. Así pues, en el sujeto G.L. (Fig.2), el máximo de concentración en plasma se observó 30 minutos después de la dosis oral de 25 mg, mientras que a los 50 y 100 mg, ésto ocurrió en 2 Hrs. Entonces, en el sujeto C.T. (Fig 3), la máxima concentración ocurrió primero después de 50 y 100 mg a los 30 min y después de 25 mg, a las 2 Hrs. En estos estudios, fué hecho un intento de obtener una medición de la velocidad de absorción C_{ka} (constante de velocidad de absorción de primer orden), por medio de residuos. Esto fué posible únicamente en pocos casos y por lo tanto, las muestras de plasma fueron insuficientes en la fase de absorción. Así pues, después de la dosificación rectal de 100 mg, el máximo de concentración en plasma ocurrió más tarde que para la dosis similar oral en 4 de los 5 sujetos.

Biodisponibilidad.- Los valores de la medición del ABC son mostrados en la tabla I, y la comparación de los valores para la dosis oral e intravenosa de 25 mg muestran que el ABC oral está en concordancia con el ABC intravenosa. La Biodisponibilidad de una dosis oral de 25 mg es por lo tanto completa, sin evidenciar metabolismo de primer paso (First-pass).

En los sujetos T.H., G.L., y M.V. el ABC es aproximadamente el doble cuando la dosis es duplicada. En el sujeto C.K., hay un incremento desproporcionado en el ABC después de una dosis oral de 50 mg, comparada con la dosis de 25 mg (16.7 Hrs Xgl y 4.0 Hrs Xg/ml). Esto es consistente para un valor mas pequeño del volumen de distribución así obtenidos en éstos casos, con las otras dosis en los mismos sujetos. La administración de 100 mg por la vía oral y rectal, no causaron ningún incremento desproporcionado en el ABC. Por lo tanto no parece haber evidencia de que la dosis dependa del metabolismo. Hay una notable similitud entre los valores del ABC después de la dosis oral de 100 mg y el ABC después de 100 mg rectalmente, en todos los 5 sujetos normales (ver Tabla I). Lo que demuestra una completa biodisponibilidad de la Indometacina por la vía rectal.

Efectos Colaterales.- Ningún sujeto normal experimentó efectos colaterales con la dosis de 25 mg. Después de la administración de 50 mg oralmente en los sujetos G.L. y C.K., se notaron efectos colaterales centrales suaves, consistentes en dolor de cabeza frontal y aturdimiento, después de la dosis de 100 mg oralmente, estos efectos fueron más marcados, perdurando por una hora, requiriendo un descanso de 45 minutos acostados. Los otros

tres sujetos unicamente experimentaron efectos colaterales centrales suaves después de la dosis oral de 100 mg. En vista de algunas diferencias interindividuales en la reacción potencial de los efectos colaterales, éstas fueron más marcadas con las concentraciones en plasma más altas. En contraste, no fueron reportados efectos colaterales después de la dosis rectal de 100 mg.

De la Fig 4, puede observarse que en el sujeto C.K. que la concentración en plasma permaneció constante de las 1.5 a las 4 Hrs. después de la dosis rectal. Por lo tanto, en muchos sujetos normales, los supositorios parecieron actuar como preparaciones de acción sostenida (o retardada). No fueron notados otros efectos co laterales ni en los estudios de dosis única ni en los de dosis múltiple.

Vidas media en plasma.- El declinamiento de las concentraciones en plasma de Indometacina con respecto al tiempo, siguieron un patron biexponencial en todos los estudios. La TablaII dá los valores para las vidas media de la fase beta en los 5 voluntarios. Los valores varían de 2.6 a 11.2 Hrs. Hay alguna variación en los mismos individuos a diferentes niveles de dosis entre los mismos sujetos, pero el análisis de la varianza, efectuados sobre los valores beta, no revelaron ninguna diferencia significativa. La TablaIII dá las vidas media de la Indometacina en plasma en los 8 sujetos normales y en 5 pacientes con artritis reumatoide. La variación de las vidas media en plasma, es similar a la ya descrita (entre 3.1 y 9.8 Hrs.). No hay diferencia significativa entre las vidas media en los pacientes y en los sujetos normales.

Volumen aparente de distribución y claridad de plasma.- Los valores del volumen aparente de distribución y los de claridad de plasma, son mostrados en la tabla IV. El volumen aparente de distribución (V_d) después de la dosis única de Indometacina, varió entre 0.34 L/Kg aun y cuando muchas de las figuras lo ubican entre 0.60 y 1.06 L/Kg. Las claridades de plasma se sitúan entre 0.044 L/Kg/Hr y 0.109 L/Kg/Hr. Hay una variación de 2-dobles (2-fold) en el promedio de la claridad del plasma entre ambas dosis y entre los individuos al mismo nivel, pero no hay diferencias significativas. El significado de los valores de la claridad del plasma en los sujetos, muestra una pequeña variación interindividual (TablaIV).

Estudios de dosis múltiple.- La Tabla V muestra los valores de las concentraciones en plasma de estado útil de Indometacina, primeramente como lo predicho para los datos de dosis única (ver ecuación 4) con una media de \pm SD de las 5 predicciones hechas (4 sujetos con C.T.). Las concentraciones en plasma de estado útil fueron también calculadas (ecuación 3), del area bajo la curva del intervalo de dosificación de la curva de nivel de plasma (Fig. 5), y una media \pm SD, la cual está dada para la concentración de estado útil tomadas de cuatro determinaciones, separadas 4 Hrs. en los normales. No hay diferencia significativa entre las tres concentraciones de estado útil ($p > 0.1$). Por lo tanto, no hay doble tendencia en éste material, a obtener concentraciones más bajas que las predichas. Las vidas media en plasma después de la dosificación múltiple de Indometacina.

Son mostradas en la Tabla II, y éstos valores no difieren con las vidas media de las dosis únicas en los sujetos normales.

4.1.5. DISCUSION

Estos datos muestran que la tendencia de la Indometacina en plasma sigue un patrón biexponencial con una fase inicial rápida hacia arriba de las 8 Hrs. después de la dosificación.

Esto es seguido por una fase beta más lenta, con una vida media en los 18 sujetos de entre 2.6 a 11.2 Hrs. Esto está en contraste con los estudios previos sobre la Indometacina, en donde aquellos experimentadores pudieron seguir las concentraciones en plasma por unicamente 6 a 8 Hrs. después de la dosificación y por lo tanto no pudieron detectar la fase beta. Estos descubrimientos fueron posibles unicamente, debido a la utilización de un método que, además de ser sensible, es específica para el análisis de la Indometacina y seguir las concentraciones de ella por arriba de las 32 Hrs. después de la dosificación.

De cualquier modo, Hivbberg, Lausen y Jansen, usando un método espectrofluorométrico y tomando las muestras de sange a las 9 Hrs. después de la dosis, mostraron una fase inicial de distribución rapida con una vida media de cerca de 1.5 Hrs. , seguida después por una fase mas lenta, los cuales fueron incapaces de detectar cuantitativamente. Emori y asociados, en un estudio reciente en plasma y líquido sinovial, demostraron una tardía vida media en plasma de cerca de 9 Hrs. tanto en el líquido sinovial como en el plasma.

Hay una posibilidad de que la fase de eliminación mas lenta pueda deberse a una recirculación entero-hepática.

Ha habido reportes de que las recuperaciones fecales de la Indometacina son considerables, por ejemplo, del 21 al 61 %. Es sabido que el principal compuesto está glucuronado. A despecho de algunos comentarios contrarios, no hay una evidencia válida en contra de la recirculación entero-hepática en el hombre. El mecanismo, podría explicar la aparente escases o diseminación de linealidad en las curvas del logaritmo lineal de eliminación, habiéndose observado tanto en los voluntarios como en los pacientes (ver Figs. 1 a 4 y la Tabla III).

También puede ser de importancia en la variación inter-individual de claridad de plasma y en los volúmenes de distribución obtenidos en éste estudio.

En éstos estudios, la Indometacina fué bien absorbida después de la administración oral en todos los pacientes, desarrollándose un máximo de concentración entre las 2 Hrs. Como Duggan y asociados, se demostró que la dosis oral de Indometacina tiene una biodisponibilidad completa y también se demostró que no hay evidencia de que la eliminación dependa de la dosis. La Indometacina también fué bien absorbida rectalmente, aunque la velocidad de absorción fué más lenta que en la dosis oral equivalente. Esto está en contraste con lo que encontró Holt, Hawkins, Huskinsson y asociados, encontraron que la absorción de la Indometacina es mas lenta después de la dosis oral que después de la dosis rectal, usando un método de análisis fluorométrico. En éste estudio fué notable que 100 mg dados rectalmente, no produjeron efectos centrales, en contraste con aquellas observaciones después de la dosis rectal, ésta pareció que actuaba como una pre

paración de acción retardada. Así, las concentraciones en plasma de la fase beta, después de la dosis rectal fueron usualmente más altas que después de la dosis oral de 100 mg, aunque sus vidas media fueron similares, Esto puede ser una explicación parcial de que las observaciones clínicas de que los pacientes sienten más alivio de la rigides matinal, después de un supositorio dado la noche anterior que la misma dosis de Indometacina administrada oralmente la noche anterior.

Las concentraciones de estado útil de Indometacina en ésta pequeña muestra, variaron poco entre los sujetos, lo cual es consistente con lo encontrado en un estrecho rango de claridad de plasma, después de la dosis única (TablaIV). Esto está en contraste con las marcadas diferencias interindividuales después de que algún otro fármaco, que como la Indometacina, sufren desmetilación, por ejemplo, la Ipramina, la amitriptilina y el propoxifeno. El último tiene comparativamente menor biodisponibilidad debido al primer paso de desmetilación. Algunos otros fármacos que están sujetos a una conversión metabólica extensiva en el hombre durante la primera circulación a través del Hígado, por ejemplo, el Alprenolol y la m-nortriptilina, tienen una muy alta afinidad al citocromo P-450 de las células del Hígado. Se piensa que la unión a ésta fracción enzimática sea el paso inicial de las reacciones oxidativas metabólicas del fármaco. La afinidad de la Indometacina con el citocromo P-450 es considerablemente menor, como se juzga de estudios diferenciales de espectro.

No hubo diferencia en las vidas media de la fase beta en los 5 pacientes con artritis reumatoide, en comparación con

los voluntarios normales. Hubo pequeñas diferencias interindividuales en el significado del volumen aparente de distribución y en la claridad del plasma de Indometacina (TablaIV).

La considerable variación interindividual en éstos parámetros, se debe probablemente a las dificultades en el estudio para obtener buenas estimaciones de los valores beta.

Después de la dosis múltiple de Indometacina po 10 días, las concentraciones de estado útil fueron obtenidas y éstas se ajustaron bien con las predichas para los datos de dosis única (p 0.1).

No hubo evidencias de que éstas figuras o de que las vidas media después de la dosis múltiple (TablaII), la Indometacina induzca su propio metabolismo.

TABLA I

Area bajo la curva de concentracion en plasma contra el tiempo después de 5 dosis
única de Indometacina a 5 sujetos normales.

Sujeto Dosis	T.H.		G.L.		C.K.		C.T.		M.W.	
	ABC	F	ABC	F	ABC	F	ABC	F	ABC	F
25 mg intravenoso	4.4	1.0	3.6	1.0	4.0	1.0	-	-	3.7	1.0
25 mg oral	4.3	0.98	5.4	1.5	5.6	1.4	2.6	1.0*	3.7	1.0
50 mg oral	9.1	1.0	7.0	0.97	16.7	2.1	9.1	1.8	9.6	1.3
100 mg oral	16.2	0.92	17.1	1.2	29.5	1.8	15.9	1.5	17.3	1.2
100 mg rectal	16.0	0.91	14.2	0.99	27.2	1.7	14.6	1.4	17.7	1.2

ABC : area bajo la curva, en horas \times g/ml.

F : Bioaviabilidad, factor corregido para la dosis de de 25 mg i.v. = 1.0

*F : Se asume ser la unidad (1.0), para la dosis oral de 25 mg en el sujeto C.T.

TABLA II

Vidas-media en plasma de Indometacina después de 5 dosis únicas a 5 sujetos normales y después de la dosis múltiple (en hrs), calculada de la curva de concentración en plasma terminal.

Sujeto	T.H.	G.L.	C.K.	C.T.	M.W.
Dosis					
25 mg intravenoso	9.6	7.1	2.6	-	5.1
25 mg oral	6.0	4.5	7.2	5.6	6.6
50 mg oral	11.2	4.0	9.8	7.7	5.9
100 mg oral	7.1	5.0	9.4	7.3	9.0
100 mg rectal	8.2	6.0	8.3	6.8	5.0
Después de dosis múltiple	9.1	3.9	7.6	4.9	3.5

TABLA III

Vidas-media en plasma (fase-beta) en 8 sujetos normales y en 5 pacientes, después de dosis oral única de 50 mg.

Sujetos normales		
Sujeto	$t_{1/2}$ (hrs)	Coefficiente de correlación (r)
N.B.	6.9	0.99
R.H.	5.1	0.93
P.I.	5.5	0.94
B.J.	5.2	0.96
G.L.	3.2	0.91
A.L.	6.9	0.98
L.N.	8.5	0.96
M.O.	6.3	0.97
Pacientes		
Sujeto	$t_{1/2}$ (hrs)	Coefficiente de correlación (r)
J.A.	4.8	0.98
A.N.	3.1	0.98
N.E.	8.5	0.88
L.J.	9.8	0.94
I.S.	5.7	0.98

TABLA IV

Volumenes aparentes de distribución y claridades de plasma de Indometacina después de dosis únicas a 5 sujetos normales.*

Sujeto	T.H.		G.L.		C.K.		C.T.		M.W.	
	Vd	Vp1	Vd	Vp1	Vd	Vp1	Vd	Vp1	Vd	Vp1
Dosis										
25 mg intravenoso	1.11	0.0.80	1.57	0.107	0.34	0.093	-	-	0.68	0.099
25 mg oral	0.70	0.082	0.46	0.071	0.69	0.067	0.83	0.102	0.88	0.092
50 mg oral	1.24	0.077	0.63	0.109	0.63	0.044	0.66	0.059	0.60	0.071
100 mg oral	0.88	0.087	0.65	0.090	0.69	0.050	0.72	0.068	0.55	0.076
Media y SD %	0.99	0.083	0.85	0.097	0.60	0.062	0.73	0.076	0.75	0.083
	21	<u>+6</u>	<u>+52</u>	<u>+17</u>	<u>+25</u>	<u>+31</u>	<u>+10</u>	<u>+25</u>	<u>+27</u>	<u>+14</u>

*Volumen aparente de distribución (Vd)(L/Kg), Claridad de plasma (Vp1)(L/Kg/hr).

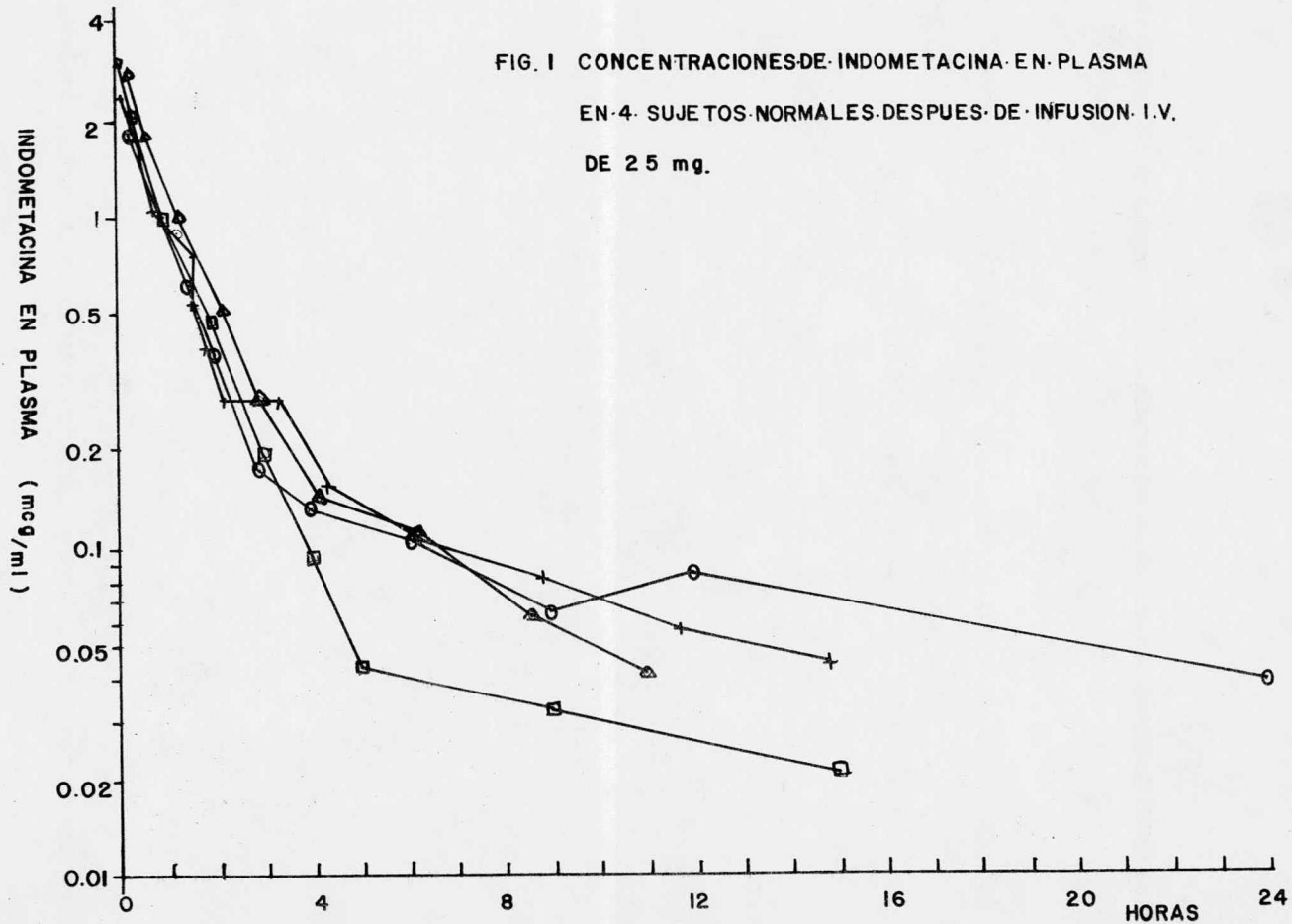
TABLA V

Concentraciones en plasma de estado-útil (g/ml, significado \pm SD)

Sujeto	Concentración de estado-útil predichas *	Concentración de estado-útil (ABC _t /t)	Concentraciones de estado-útil en 4 determinaciones de 4 hrs.
T.H.	0.53 \pm 0.04	0.64	0.63 \pm 0.34
G.L.	0.51 \pm 0.10	0.43	0.50 \pm 0.11
C.K.	0.80 \pm 0.20	0.67	0.56 \pm 0.09
C.T.	0.46 \pm 0.01	0.40	0.31 \pm 0.03
M.W.	0.53 \pm 0.06	0.40	0.39 \pm 0.17

No hay diferencias significativas entre los grupos (p 0.1)

* Cada valor es la media de 5 predicciones hechas en cómputo de las concentraciones obtenidas después de 5 dosis únicas (4 por el sujeto C.T.) de Indometacina, y se asume una completa bioaviabilidad.

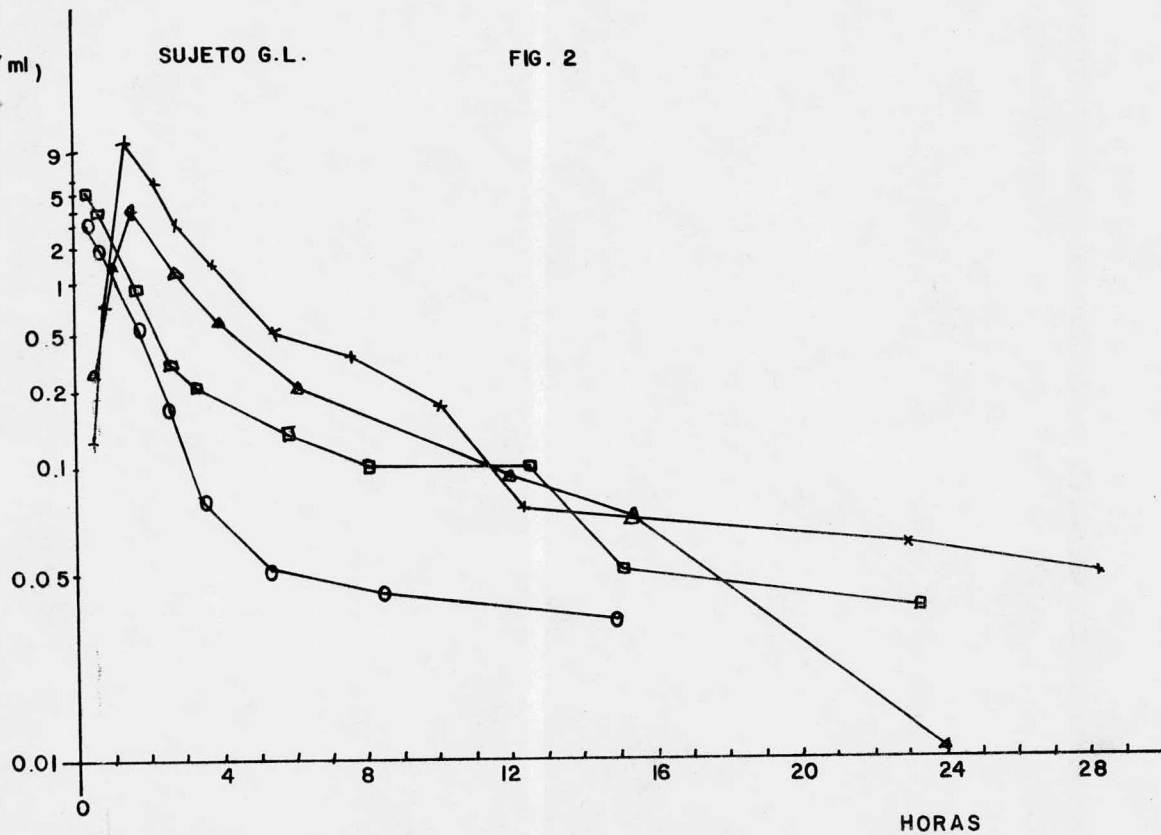


INDOMETACINA
EN PLASMA

(mcg/ml)

SUJETO G.L.

FIG. 2



SUJETO C.L.

FIG. 3

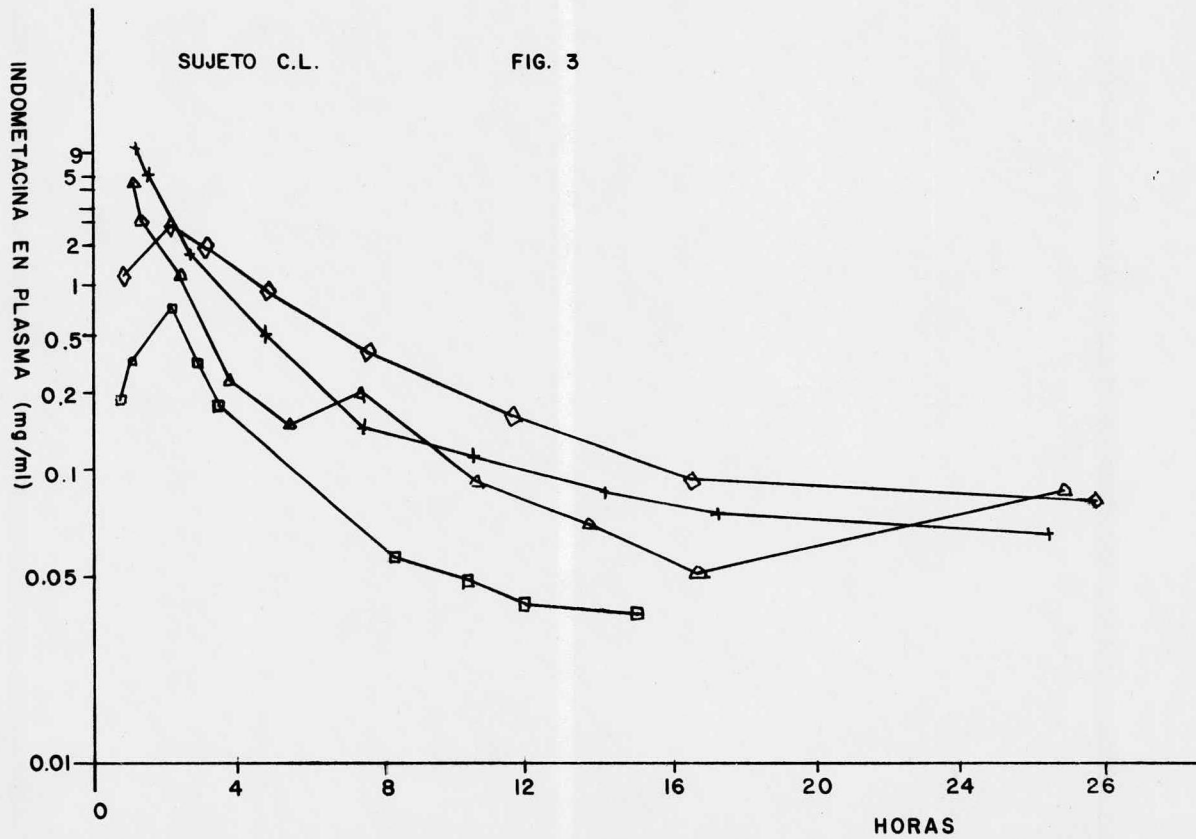


FIG. 4

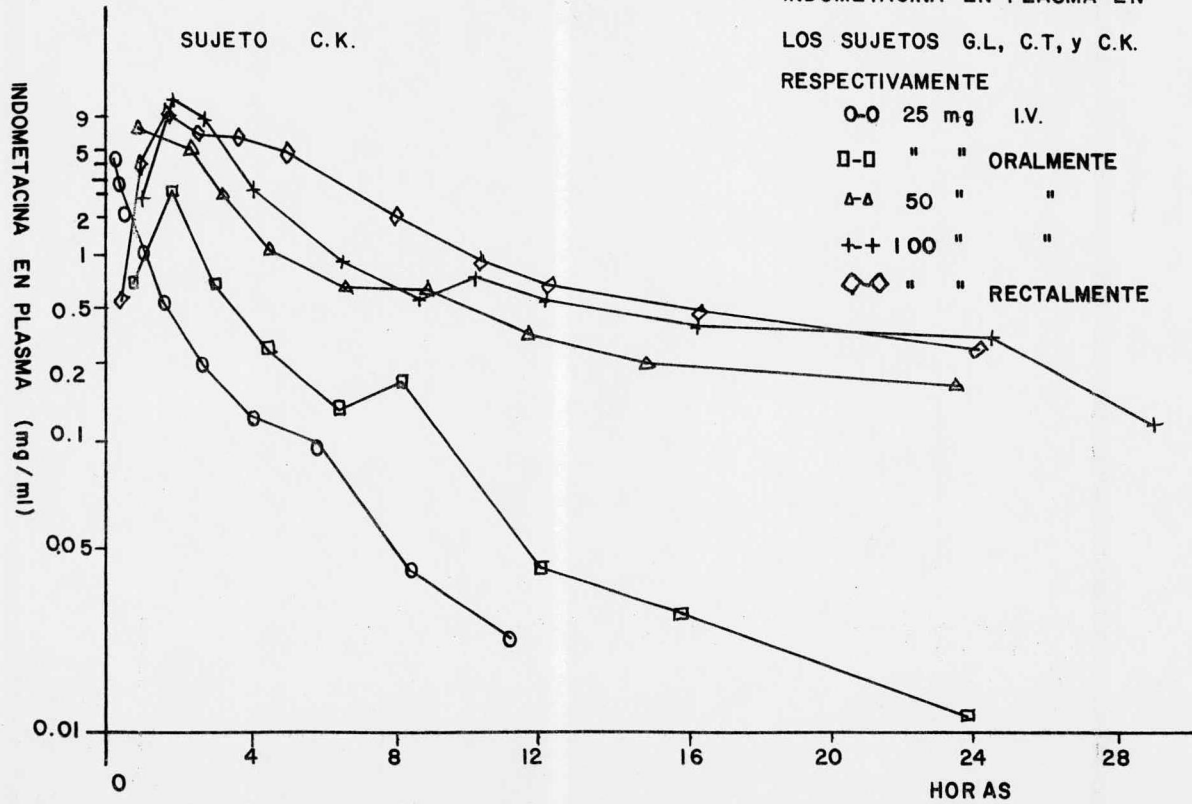
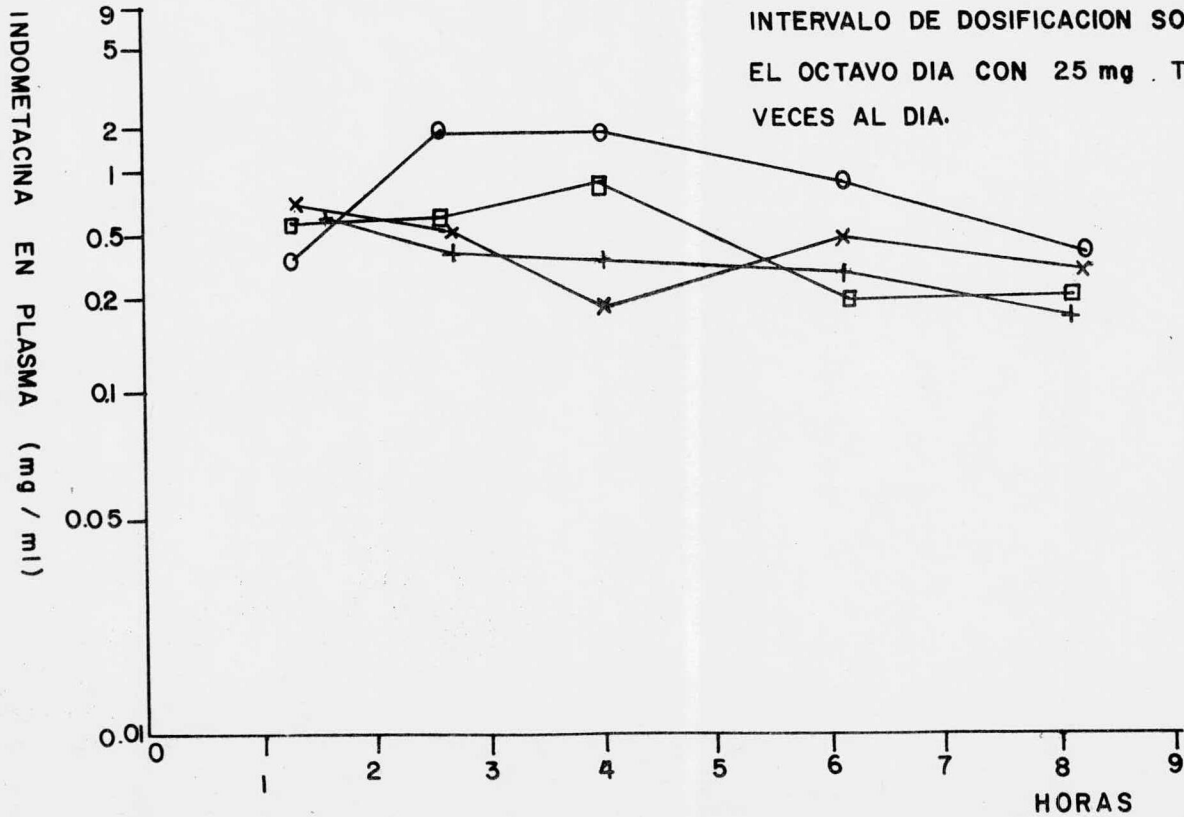


FIG. 2 A 4, CONCENTRACIONES DE
INDOMETACINA EN PLASMA EN
LOS SUJETOS G.L, C.T, y C.K.
RESPECTIVAMENTE

○-○ 25 mg I.V.
□-□ " " ORALMENTE
△-△ 50 " "
+ + 100 " "
◇-◇ " " RECTALMENTE

FIG. 5

CONCENTRACIONES DE INDOMETACINA
 EN 5 SUJETOS NORMALES DURANTE UN
 INTERVALO DE DOSIFICACION SOBRE
 EL OCTAVO DIA CON 25 mg . TRES
 VECES AL DIA.



RECOPIACION Y PARTE EXPERIMENTAL

5. RECOPIACION Y PARTE EXPERIMENTAL

Para el desarrollo de éste capítulo se ha seguido el siguiente esquema:

En primer lugar se recopiló toda la información que había sido publicada hasta la fecha, posteriormente se procedió a efectuar las determinaciones analíticas necesarias, realizándolas sobre cuatro lotes diferentes procedencias, de los cuales, se han fabricado medicamentos para ser puestos en el mercado.

La Indometacina fué patentada por Merck Sharp and Dome; la mayoría de las especificaciones y marchas analíticas se han tomado basándonos en lo publicado en "The National Formulary" 14a Edición.

La exposición de éste capítulo seguirá la siguiente secuencia; primeramente, se describe la transcripción de la marcha analítica y sus límites o especificaciones, en segundo término, se expondrán los resultados obtenidos experimentalmente y por último se analizarán las desviaciones (si las hubiere) ó congruencias con la literatura.

5.1. Descripción

Polvo cristalino de color amarillento claro ó amarillo quemado. Tiene un débil olor, exhibe polimorfismo. Estable en medios neutros ó débilmente ácidos, se descompone en álcalis fuertes (N.F. XIV).

El resultado que se obtuvo en los cuatro lotes fué:

5.1.1. El color variaba de blanco a un amarillo muy ligero.

5.1.2. En cuanto al olor, tres de los lotes estudiados,

eran mas bien inodoros y solamente uno presentó un olor muy ligero.

5.1.3. Unicamente uno de los lotes presentó algunos cristales y mas bien su aspecto era el de un polvo amorfo.

5.1.4. Todos los lotes tenían una consistencia untuosa.

De las observaciones se concluye que:

Es un polvo de color amarillo muy claro o blanco, inodoro ó con un olor muy ligero, exhibe polimorfismo, de consistencia untuosa.

5.2. Solubilidad

Es practicamente insoluble en agua, soluble en éter, etanol y acetona (N.F. XIV).

En alcohol etílico..... 1g/50 ml.

En cloroformo..... 1g/30 ml.

En éter..... 1g/40 ml.

Para confrontar lo anterior, se siguió el método gravimétrico, el cual consiste en; se ponen los crisoles a peso constante, se preparan soluciones sobresaturadas del solvente con la muestra, se toma un volumen exactamente medido del sobrenadante y se coloca en el crisol, se evapora el solvente a aproximadamente 60°C, cuando ya no se observan trazas del solvente, se coloca el crisol en un desecador por al menos 15 minutos y finalmente se pesa.

La siguiente tabla nos muestra los resultados obtenidos:

No. de Lote	Solubilidad en Etanol Absoluto 50 ml	Solubilidad en Eter 40 ml	Solubilidad en Cloroformo 30 ml
1	1.0198 g	0.9875 g	0.9975 g
2	1.0215 g	0.9956 g	0.9877 g
3	1.0016 g	0.9807 g	1.0012 g
4	1.017 g	0.9878 g	0.9706 g

Los resultados obtenidos nos muestran que la solubilidad no varía en más del 3% de lo esperado, por lo cual se considera positiva ésta prueba en los cuatro lotes.

5.3. Ensayos de Identidad

5.3.1. Disolver cerca de 300 mg de Indometacina en 15 ml de metanol. A una porción de ésta solución añadir una escama de NaOH, agitar hasta disolver y dejar reposar por 5 minutos: El color de la solución cambia de un amarillo intenso pasando a través de un color verdoso e incoloro a un amarillo muy claro (N.F. XIV).

Al realizar ésta prueba sobre los cuatro lotes, se observó una pequeña variación en cuanto a lo que se esperaba, pues cambió la coloración de un amarillo verdoso inicialmente a incoloro.

5.3.2. A otra porción de 5 ml (de la solución preparada en el inciso anterior), añadir 2.5 ml de HCl concentrado: Se forma un precipitado blanco pesado y el sobrenadante decolora o toma un

color amarillo muy claro (N.F. XIV).

De las observaciones hechas en los cuatro lotes, resultó la prueba positiva; debe de tenerse la precaución de agregar el ácido resbalando por las paredes y no agitar, ya que de hacer ésto, el precipitado desaparece momentaneamente y posteriormente vuelve a aparecer ahora una turbidez sin poderse distinguir sobrenadante alguno.

5.3.3. Disolver cerca de 100 mg de la sustancia en 100 ml de agua conteniendo 0.5 ml de NaOH S.R., a una porción de 1 ml añadir 1 ml de solución de nitrito de sodio (1 en 1000) preparada recientemente, dejar reposar por cerca de 5 minutos y añadir 0.5 ml de ácido sulfúrico: Aparece un color amarillo do rado (N.F. XIV).

El resultado en los cuatro lotes estuvo de acuerdo con lo esperado.

5.3.4. A otra porción de 1 ml (preparada como en el inciso anterior), añadir 1 ml de solución de nitrito de sodio, dejar reposar por 5 minutos y añadir 0.5 ml de HCl: Aparece un color verde (N.F. XIV).

El resultado en los cuatro lotes estuvo de acuerdo con lo esperado.

5.4. Temperatura de Fusión

153-154°C (N.F. XIV).

Se realizaron 20 lecturas sobre cada uno de los 4 lotes en los que se trabajó, la siguiente tabla nos muestra los resultados obtenidos:

TEMPERATURA DE FUSION.

	Lote no.1	Lote No.2	Lote No.3	Lote No.4
1	154-157	154-157	154-157	153-156
2	154-157	154-157	154-157	156-157
3	154-157	154-157	153-157	154-157
4	153-157	153-155	154-157	153-157
5	154-158	154-157	154-158	154-158
6	154-157	153-157	154-157	154-157
7	154-158	153-158	152-157	152-157
8	154-156	153-157	153-157	153-157
9	152-155	154-158	154-158	152-155
10	152-154	154-156	154-156	153-154
11	151-154	152-155	152-155	151-154
12	151-154	153-154	153-154	151-154
13	151-154	152-155	152-155	151-152
14	151-154	152-154	152-154	151-153
15	151-153	151-154	151-154	152-154
16	151-153	152-154	151-154	151-153
17	152-154	153-154	152-154	151-153
18	153-154	152-155	151-153	152-154
19	153-155	152-155	151-153	153-155
20	153-154	153-154	153-154	152-154
MEDIA	152.6-155.25	152.9-155.65	152.7-153.5	152.35-155.05
PUNTO				
MEDIO	154	154	154	154

La temperatura de fusión (según la F.N.E.U.M.), es aquella a la cual una substancia sólida se reblandece y funde completamente.

La temperatura a la cual la muestra se funde en cualquier parte de la columna empacada en un tubo capilar es el principio de la fusión. Se define como el fin de la fusión, la temperatura a la cual la muestra se funde completamente. Ambas temperaturas deben de quedar dentro de los límites aceptados para la fusión (F.N.E.U.M.).

Para efectuar las mediciones se utilizó un aparato para punto de fusión electrotérmico. La velocidad de ascenso de temperatura fué de aproximadamente $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

De la tabla anterior vemos que los resultados obtenidos en forma estadística, concuerdan con lo esperado: $153\text{-}154^{\circ}\text{C}$. no así, algunas de las observaciones individuales.

5.5 Ensayo

Transferir cerca de 450 mg de Indometacina exactamente pesada a un matraz cónico de 250 ml, añadir 75 ml de metanol, el cual previamente ha sido purgado con N_2 libre de Dióxido de Carbono por 15 minutos, agitar magnéticamente hasta que la muestra se haya disuelto. eliminar el aire de la solución con un burbujeo continuado de N_2 . Con flujo continuo de Nitrógeno, añada 75 ml de agua libre de Dióxido de Carbono, fenolftaleína S.I. y titule con NaOH 0.1 N. Efectuar paralelamente una prueba blanco y haga cualquier corrección que sea necesaria. Cada ml de NaOH 0.1 N, es equivalente a 35.78 mg de $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$.

Las condiciones de las pruebas fueron:

Se mantuvo constante el peso de la Indometacina en 450 mg. La Normalidad real de la Sosa 0.1 N, fué de 0.0999.

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente table:

Ensayo No.	Lote No.1 ml	Lote No.2 ml	Lote No.3 ml	Lote No.4 ml
1	12.50	12.65	12.70	12.60
2	12.60	12.65	12.70	12.65
3	12.55	12.55	12.40	12.40
4	12.50	12.40	12.50	12.45
5	12.60	12.50	12.60	12.55
6	12.60	12.55	12.50	12.50
7	12.30	12.50	12.50	12.50
8	12.45	12.50	12.45	12.50
9	12.60	12.60	12.50	12.50
10	12.55	12.55	12.40	12.50
11	12.65	12.60	12.45	12.45
12	12.60	12.65	12.50	12.60
13	12.60	12.65	12.55	12.60
14	12.45	12.50	12.60	12.55
15	12.50	12.55	12.60	12.40
16	12.60	12.50	12.60	12.45
17	12.60	12.60	12.65	12.50
18	12.65	12.65	12.60	12.55
19	12.50	12.60	12.50	12.60
20	12.55	12.65	12.50	12.50
Media	12.55	12.57	12.535	12.52
mg Indomed	449.0	449.7	448.5	448.0
%	99.7	99.9	99.6	99.5

Los resultados que se obtuvieron están de acuerdo con lo que se esperaba.

5.6 Ensayos de pureza

5.6.1. Contenido.

La Indometacina contiene no menos del 98.0 % y no mas del 101.0 % de $C_{19}H_{16}ClNO_4$, calculado sobre la base seca.

Este punto fué comprobado en base a los resultados del inciso 5.5 y el 5.6.2.

5.6.2. Perdida al secado.

Secar la substancia a una presión por debajo de 5 mm de mercurio de vacío a $100^{\circ}C$ por dos horas: No pierde más del 0.5% de su peso (N.F. XIV).

Se siguió el procedimiento que se describe a continuación, el cual se usa (según F.N.E.U.M.) para determinar en una substancia, la cantidad de materia volátil de cualquier naturaleza que se elimina bajo las condiciones especificadas. Para las substancias que unicamente contienen agua como constituyente volátil, se procede como se indica en "Determinación de agua".

La prueba se efectuó con 1 ó 2 g de la muestra de la substancia, previamente mezclada.

Si la muestra se encuentra en forma de cristales grandes, éstos se reducen a cerca de 2 mm, triturándolos rapidamente.

En un pesafiltros tarado de forma baja, previamente desecado durante 30 minutos, bajo las mismas condiciones en que se efectuará la prueba, se coloca la muestra, se tapa y se pesa, se agita suavemente de uno a otro lado, distribuyendo el contenido tan uniformemente como sea posible hasta un espesor aprox

imado de 5 mm a 10 mm, en el caso de materiales voluminosos. El pesafiltros con la muestra de la substancia se coloca en la estufa u horno de desecación, se quita el tapon y la muestra se deseca a la temperatura, presión y durante el tiempo especificados en la monografía correspondiente. Al abrir el horno o estufa de desecación se tapa inmediatamente el pesafiltros y se pasa a un desecador hasta que adquiera la temperatura ambiente antes de ser pesado.

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

RESULTADOS DE PERDIDA AL SECADO

<u>No.Lectura</u>	<u>Lote 1 (%)</u>	<u>Lote 2 (%)</u>	<u>Lote 3 (%)</u>	<u>Lote 4 (%)</u>
1	0.093	0.15	0.11	0.13
2	0.024	0.09	0.05	0.052
3	0.1	0.09	0.001	0.135
4	0.002	0.099	0.06	0.002
5	0.166	0.08	0.09	0.23
6	0.093	0.104	0.06	0.1
7	0.05	0.002	----	0.001
8	0.002	0.002	0.001	0.001
9	0.09	0.11	0.06	0.001
10	0.002	0.12	0.001	0.03
11	0.11	0.11	0.0012	0.001
12	0.11	0.09	0.055	0.0023
13	0.11	0.09	0.06	0.03
14	----	0.002	0.05	0.11
15	0.002	0.034	0.06	0.084
16	0.06	0.11	0.08	0.12
17	0.06	0.10	0.06	0.2
18	0.08	0.11	0.05	0.08
19	0.02	0.096	0.033	0.13
20	0.16	0.084	0.054	0.001
<hr/>				
Promedio %	0.067	0.0968	0.049	0.10

Promedio de los cuatro lotes = 0.1032%

No fué posible detectar humedad por el método Karl Fisher.

Los resultados experimentales se encuentran muy por debajo del límite especificado, por lo que se considera positiva la prueba.

5.6.3 Residuo a la Ignición

El límite que fija N.F XIV es de 0.2%.

Se efectuó únicamente una prueba en cada lote, los resultados se muestran en la siguiente tabla.

	%
Lote No. 1	0.1750
Lote No. 2	0.1659
Lote No. 3	0.1800
Lote No. 4	0.1500

Los resultados obtenidos se encuentran dentro del límite establecido, por lo cual se considera confiable.

5.6.4 Metales Pesados

El límite es de 0.002% según N.F.XIV.

Para efectuar ésta prueba se siguió el método I descrito en la F.N.E.U.M. para aplicarse a sustancias puras e incolora, obteniéndose los siguientes resultados:

Lote 1	menor de 0.002%
Lote 2	menor de 0.002%
Lote 3	igual a 0.002%
Lote 4	menor de 0.002%

En base a la tabla anterior, se considera confiable.

5.7 Espectro U.V.

Se pesan exactamente 25 mg de Indometacina y se colocan en un matraz aforado de 100 ml, se afora al volumen con HCl diluido en metanol (1 en 250) .

La concentración será de 0.25 mg/ml. Tomar 1 ml de ésta solución y diluirlo a 10 ml con HCl en Metanol (1 en 250) con lo que se tendrá una concentración de 0.025 mg/ml.

Se parte de 360 nm hasta 200 nm y se observa a que λ (longitud de onda) hay la máxima absorbancia, 318 nm.

El resultado en las 4 muestras fué a 318 nm, se observa una alta absorbancia alrededor de 250 nm, pero no está bien - definido éste máximo., por lo cual se usa únicamente el máximo a 318 nm, la gráfica 5.7.1, nos muestra el espectro de un barrido a partir de 350 nm hasta 220 nm.

GRAFICA 5.7.1.

ESPECTRO ULTRAVIOLETA DE INDO-
METACINA EN UN BARRIDO DESDE
350 A 220 nm DE LONGITUD DE ON-
DA.

% DE
ABSORVANCIA

LONGITUD DE ONDA	% DE ABSORVANCIA
220	10
230	18
240	45
250	67
260	64
270	59
280	50.5
290	32.5
300	21.4
304	20.5
310	21.1
312	22
314	22.3
316	22.5
318	22.5
320	21.4
330	16.5
340	11
350	6.5

71
66
61
56
51
46
41
36
31
26
21
16
11
6

LONGITUD DE ONDA

EN nm

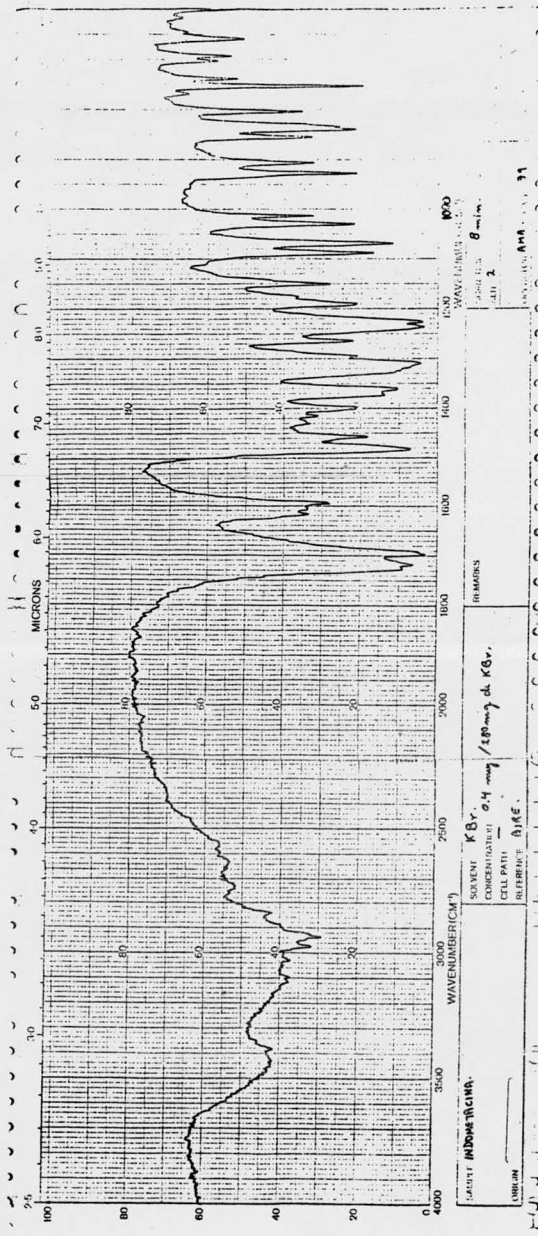
200 220 240 260 280 300 320 340 360
350 400 450 500 550 600 650 700 750

5.8 Espectrometría al Infrarrojo

En toda la literatura revisada, no se encontró ninguna gráfica de la Indometacina en el Infrarrojo, pero se corrieron espectros al I.R. de cada uno de los cuatro lotes estudiados, - observándose en todos las mismas bandas de la gráfica IR. anexa. (5.8.1)

5.9 Conclusiones

Los datos obtenidos experimentalmente, concuerdan en su gran mayoría con lo especificado en "The National Formulary XIV" y las desviaciones a lo esperado se anotan para condensarse en el siguiente capítulo , en el cual se expone la monografía tomando en cuenta los resultados experimentales.



GRAFICA 5.8.1..
 ESPECTRO INFRARROJO
 DE INDOMETACINA.
 SOLVENTE.....KBr
 CONC.....14.2 %
 REFERENCIA.....AIRE
 SCAN TIME.....8 min
 SLIT.....2

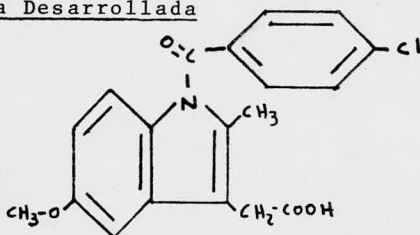
MONOGRAFIA QUE SE PROPONE A LA F.N.E.U.M.

6. INDOMETACINA

6.1 Nombres Químicos y Sinónimos

Acido 1 H-indol-3-acético, Acido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metil indol-3-acético; ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2 metil-3-indolil acético, Omuno, Mezolin.

6.2 Fórmula Desarrollada



6.3 Fórmula Condensada



6.4 Peso Molecular:

357.79

6.5 Descripción

Polvo de color amarillo muy claro ó blanco, inodoro ó - con un olor muy ligero, exhibe polimorfismo, de consistencia - untuosa. Es estable en medios neutros ó débilmente ácidos, de- descompone en álcalis fuertes.

6.6 Solubilidad

Es prácticamente insoluble en agua, soluble en cloroformo y poco soluble en alcohol etílico y eter.

6.7 Ensayos de Identidad

6.7.1 Disolver cerca de 300 mg de Indometacina en 15 ml de metanol. A una porción de 5 ml de ésta solución, añadir una escama de hidroxido de sódio, agitar hasta disolver y dejar reposar por cinco minutos; El color de la solución cambia de un amarillo verdoso a incoloro.

6.7.2 A otra porción de 5 ml (de la solución preparada en el inciso 6.7.1, añadir 2.5 ml de ácido clorhídrico, resbalando por las paredes; Observar que aparece una turbidez, la cual desaparece al agitar , quedando una solución translúcida.

6.7.3 Disolver cerca de 100 mg de la sustancia en 100 ml de agua conteniendo 0.5 ml de hidróxido de sódio S.R., a una porción de 1 ml añadir 1 ml de solución de nitrito de sódio (1 en 1000) preparado recientemente, dejar reposar por cerca de cinco minutos y añadir 0.5 ml de ácido sulfúrico: Aparece un color amarillo dorado.

6.7.4. A otra porción de 1 ml (de la solución preparada en el inciso 6.7.3, añadir 1 ml de la solución de nitrito de sódio,-- permitir reposar por cinco minutos y añadir 0.5 ml de ácido clorhídrico; Aparece un color verde .

6.8 Temperatura de Fusión

153-154° C.

6.9 Espectrometría en el U.V.

El punto de máxima absorbancia de una solución 1 en - 40,000 de la sustancia en ácido clorhídrico diluido (1 en 250) en metanol, ocurre a cerca de 318 nm y no difiere en más del 3% La máxima y mínima absorbancias, son las mismas que una Indometacina estandar de referencia N.F.

6.10 Ensayos de pureza

6.10.1 Contenido.- La indometacina contiene no menos del -- 98.0% y no más del 101.0% de $C_{19}H_{16}ClNO_4$. Calculado sobre la base seca

6.10.2 Pérdida al secado .- Secar la sustancia a una presión por debajo de 5 mm de mercurio a 100°C por 2 horas. No pierde más del 0.5% de su peso

6.10.3 Residuo a la Ignición .- El límite es de 0.2%

6.10.4 Metales pesados.- El límite es de 0.002%

6.11 Ensayo

6.11.1 Transferir cerca de 450 mg de la sustancia exactamente pesada, en un matraz erlenmeyer de 250 ml, añadir 75 ml de meta-

nal, el cual ha sido previamente purgado con Nitrógeno libre de dióxido de carbono por 15 minutos, agitar magnéticamente -- hasta que la muestra se haya disuelto . Eliminar el aire del matraz mediante el flujo de nitrógeno libre de dióxido de carbono. Utilizando un flujo continuado de Nitrógeno, añadir agua libre de dióxido de carbono mas fenolftaleina S.I., y titular con --- NaOH 0.1N (estandarizada). Correr paralelamente un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de NaOH 0.1 N es equivalente a 35.78 mg de $C_{19}H_{16}ClNO_4$.

6.11.2 Pesar exactamente 250 mg de la sustancia, disolverla - en H Cl diluido en metanol (1 en 250) y efectuar diluciones hasta alcanzar una concentración de 0.025 mg/ml

Efectuar las mismas operaciones con una Indometacina estandar - de referencia. Observar las absorbancias de ambas muestras a -- 318 nm, la sustancia debe de contener no menos del 98.0% ni más de 101.0% de Indometacina. Calculado sobre la base seca.

6.12 Conservación

Consérvese en contenedores perfectamente cerrados y -- protegidos de la luz.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- THE MERCK INDEX
8a. Edición, 4a. Impresión
Agosto 1974
Merck, and Co. Inc.
Rahway N.J. U.S.A. (1968)

- THE NATIONAL FORMULARY XIV
14a Edición. Publicado por la
Asociación Farmacéutica Ameri-
cana.- Washington D.C., 20037, 1975
Impreso en los Estados Unidos de América.

- A.M.A. DRUGS EVALUATION
2a. Edición. Publicada por:
Publishing Sciences Group, Inc.
Acton Massachusetts, E.U.A.

- THE UNITED STATES DISPENSATORY
27a Edición. Osol y Pratt
Publicado por J.B. Lippincott Company
Philadelphia. Toronto.

- J.AM.CHEM. SOC. 85, 488 (1963)
Shen y otros.

- Clinical Pharmacology and Therapeutics .
Volumen 18, Número 3,, Sept. 1975, Pags.
364-377.

- JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOC.
No. 85 p H88 1963

- THE MERCK INDEX
9a. Edición
Publicado por Merck and Co., Inc.
Rahway N.J. U.S.A. 1976

- EL MERCADO FARMACEUTICO-MEXICO
Publicado por IMS, A.G. ZUG. Suiza
 - Diciembre 1975
 - Diciembre 1979
 - Diciembre 1977
 - Junio 1978

- FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEX.
4a. Edición- México 1974
Edición al cuidado de la Oficina de Coordina--
ción de la Sria. de Salubridad y Asistencia.

- DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS- PLM.
24a. Edición Mexicana.
Ediciones PLM, S.A. México, D.F.

- THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS
Louis S. Goodman and Alfred Gilman
5a. Edición Mac Millan Publishing Co, Inc.
New York 1975.