

Evaluación analítica y tecnológica de una pomada de indometacina

Analytical and technological evaluation of an indomethacin cream.

GONZÁLEZ, H. M., RODRÍGUEZ, Y., FUENTES, L., BILBAO, O., ALPIZAR, J. y REDONDO*, M. J.

Departamento de Tecnología y Control de Calidad de Medicamentos. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de la Habana. Cuba.

* Departamento de Medicina Preventiva. Facultat de Farmàcia. Universitat de València. 46100 Burjassot, València, España.

RESUMEN

Se determinan características físico-mecánicas y químicas de una pomada fabricada en Cuba que contiene indometacina y salicilato de metilo, con el fin de realizar estudios de control y estabilidad de los principios activos, así como la evaluación tecnológica del preparado farmacéutico.

El método analítico propuesto se basa en la determinación de los principios activos por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) de fase reversa con detección UV, empleando como fase estacionaria una columna Spherisorb ODS-2 y una fase móvil de acetonitrilo y ácido acético. Los resultados obtenidos tras la realización de estudios de linealidad, precisión y selectividad validan la técnica propuesta.

Para la evaluación tecnológica, se realizan ensayos de penetrometría y de extensibilidad, así como estudios sobre el comportamiento reológico.

La repetición de ensayos con tres lotes de pomada y en diferentes condiciones de almacenamiento permite demostrar la estabilidad del preparado farmacéutico.

Palabras clave: Indometacina, Salicilato de metilo, Pomada, Cromatografía líquida de alta resolución.

ABSTRACT

The physico-mechanical and chemical properties of a cream made in Cuba, which contains indomethacin and methyl salicylate, were determined by doing control and stability studies of the active ingredients and a technological evaluation of pharmacological preparation.

A reversed-phase HPLC method, with UV detection is proposed. The analytical column is a Spherisorb ODS-2, and the mobile phase is a mixture of acetonitrile and acetic acid. Studies of linearity, accuracy and selectivity demonstrate the feasibility of the proposed methodology.

For the technological evaluation, penetration and extensibility assays and rheological studies were performed.

The pharmacological preparation showed good stability, demonstrated by a triplicate

analysis of three lots of the cream in different storage conditions.

Key words: Indomethacin, Methyl Salicylate, Cream, High Performance liquid Chromatography.

Recibido: 22-5-1996.

Aceptado: 30-7-1996.

BIBLID [0004-2927(1996) 37:3; 549-561]

INTRODUCCION

Entre los antiinflamatorios de naturaleza no esteroide se incluyen principios activos de estructuras muy variadas, siendo la indometacina y el salicilato de metilo los más empleados en Cuba.

La indometacina se introdujo en terapéutica en 1963 para el tratamiento de la artritis reumatoidea y transtornos afines, aunque su uso se ha limitado por su toxicidad y efectos secundarios (1,2,3).

Se han propuesto una amplia variedad de métodos analíticos para la investigación y determinación de indometacina en preparados farmacéuticos y líquidos biológicos, entre los que cabe citar las volumetrías con sosa (4) y N-bromosuccinimida (5), con detección del punto final potenciométrico (6) y conductimétrico (7); la polarografía (8,9); el empleo de electrodos selectivos (10); la espectrofotometría UV tanto para la indometacina (4,11,12) como para uno de sus principales metabolitos, la desclorobenzoilindometacina (13); la espectrofotometría en el visible (14); la fluorimetría (15); la espectroscopía IR (4,12,16); la difracción de rayos X (17), que permite estudiar sus modificaciones polimórficas; la resonancia magnética nuclear (18) y recientemente la electroforesis capilar (19).

Sin embargo, en base a su alta selectividad, las técnicas de mayor aceptación son las cromatográficas: la cromatografía de capa fina con fines cualitativos (20), y la cromatografía líquida de alta resolución (12,21-24) y la cromatografía de gases (21,25-27) con fines cuantitativos, dado que permiten la cuantificación de la indometacina en matrices complejas sin la necesidad de realizar operaciones previas de separación y purificación.

Para el análisis de salicilato de metilo ha sido empleada la espectroscopía visible con Fe(III) (4), la espectroscopía UV (28), la espectroscopía IR (29), la cromatografía de gases (4,29,30) y la cromatografía líquida de alta resolución (4).

El objeto del presente trabajo es la puesta a punto de un procedimiento analítico simple y rápido que permita cuantificar simultáneamente indometacina y salicilato de metilo en pomadas, para su aplicación en estudios de control y estabilidad del medicamento, además de la evaluación tecnológica del preparado farmacéutico.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizan 3 lotes de pomada de Indometacina elaborada en el laboratorio Labiofam (Rancho Boyeros, Habana, Cuba).

Evaluación tecnológica:

Penetrometría

Las determinaciones penetrométricas fueron realizadas automáticamente con un penetrómetro Labor B-202 y como cuerpo penetrante un cono con las siguientes constantes físicas:

- * Diámetro máximo: 65.0 mm
- * Diámetro mínimo: 8.4 mm
- * Angulo del cono: 90°
- * Longitud del cono: 29.15 mm

Para la valoración de la consistencia del ungüento se emplea el cálculo de la tensión de cizalla mediante la siguiente fórmula:

$$\tau = \frac{K\alpha \cdot G}{h^2}$$

- τ = Tensión de cizalla (N/m²)
- $K\alpha$ = Constante (0'159) para α de 90°
- G = Peso del soporte (1'47 N)
- h = longitud de la penetración (m)

Ensayo de extensibilidad

Para la realización de este ensayo se toman dos láminas de vidrio de 12 cm x 12 cm, colocándose una de ellas sobre un papel milimetrado. Se sitúa en su centro aproximadamente 2 g del semisólido a ensayar y sobre éste se coloca la otra lámina de vidrio de iguales dimensiones.

Exactamente a los cinco minutos se mide lo que se ha extendido el semisólido desde el punto de aplicación en cuatro direcciones radiales y perpendiculares entre sí y se determina el área de la circunferencia por triplicado mediante la fórmula:

$$A = \frac{\pi \cdot d1 \cdot d2}{4}$$

donde:

A = Área de extensibilidad (cm²)

d1 y d2 = Diámetros perpendiculares en la figura formada (cm)

π = Constante.

Comportamiento reológico

Para este estudio se utilizan 2 rotoviscosímetros, RHEOTEST 2 VEB MLW para el análisis de los lotes hasta los treinta días y el RHEOTEST 2.1 VEB MLW para el resto, empleando además el cilindro H en posición Ia y Iad, IIad respectivamente y cuyas constantes son:

RHEOTEST 2 : Z = 28.2 para H en posición I

RHEOTEST 2.1 : Z = 27.5 para H en posición I

Z = 268.7 para H en posición II

Se trabaja además con 12 velocidades de cizalla, realizándose las curvas de ascenso y descenso.

Los datos se procesan y se construye el gráfico de esfuerzo cortante (J/n²) frente a la velocidad de cizalla (1/S).

DESARROLLO DEL METODO ANALITICO PARA EL CONTROL DE CALIDAD

Equipo cromatográfico: Se emplea una columna SPHERISORB ODS-2 (4.6 mm d.i. x 250 mm y 5 μ m de tamaño de partícula), un detector U.V. "PHARMACIA LKB" ajustado a 322 nm, un sistema de bombeo "PHARMACIA" modelo 2248 de doble pistón y un sistema de inyección Rheodyne con un ajuste de volumen a 20 μ L. Los cromatogramas son evaluados mediante el programa de integración Nelson versión 5.15.

Condiciones cromatográficas: Como fase móvil se ensayan mezclas binarias de acetonitrilo-ácido acético en las proporciones 95:5, 70:30, 60:40 y 50:50, además de usar acetonitrilo sólo. Los flujos estudiados son de 0.8 y 1 mL/min.

Reactivos

Disolución madre de 200 μ g/mL de indometacina en etanol de 96°.

Disolución madre de 100 μ g/mL de salicilato de metilo en etanol de 96°.

Etanol, ácido acético (AcH) y acetonitrilo (ACN)(calidad CLAR) de Merck (Darmstadt, Germany).

Procedimiento para el análisis de la muestra

Se pesa 1 g de la pomada en un matraz de fondo redondo al que se le añaden 40 ml de etanol. Se calienta a reflujo durante 30 minutos y se deja enfriar. Procediendo de este modo se obtiene una disolución nominal de 200 $\mu\text{g/mL}$ de indometacina y 100 $\mu\text{g/mL}$ de salicilato de metilo.

Estudio de linealidad

Los valores de la recta de calibrado se obtienen del análisis de seis disoluciones etanólicas cuyas concentraciones oscilan entre 40 y 240 $\mu\text{g/mL}$ para la indometacina, y entre 80 y 160 $\mu\text{g/mL}$ para el salicilato de metilo, preparadas extemporáneamente a partir de las disoluciones madre.

ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE LA POMADA DE INDOMETACINA

Los lotes identificados como L_1 , L_2 y L_3 se almacenan en frascos ámbar de 240 mL, en tres condiciones diferentes: refrigeración a $8^\circ\pm 1^\circ\text{C}$, aire acondicionado de $20^\circ\pm 1^\circ\text{C}$ y a temperatura ambiente (media 28°C), respectivamente.

Se efectúan las determinaciones de las características penetrométricas, reológicas y de extensibilidad, en cinco ocasiones durante un plazo de 60 días, para los tres lotes en las diferentes condiciones de almacenamiento. De igual modo se lleva a cabo el análisis cromatográfico de la indometacina y del salicilato de metilo.

RESULTADOS Y DISCUSION

EVALUACION TECNICA DE LA POMADA DE INDOMETACINA

A los lotes L_1 , L_2 y L_3 se les determinan las propiedades fisico-químicas y tecnológicas recién fabricados.

En la tabla 1 se muestran los datos de penetrometría (τ) y de extensibilidad (Area), pudiendo comprobarse que existe una aceptable coincidencia entre los tres lotes, para ambas pruebas.

Al realizar el estudio reológico se observa que no difiere el comporta-

Tabla 1.—Evaluación tecnológica a tiempo cero.

Propiedades	L_1	L_2	L_3
Penetrometría (τ).....	337,12 \pm 3,92	367,50 \pm 3,92	391,02 \pm 5,88
Extensibilidad (A).....	26,9 \pm 0,4	26,5 \pm 0,3	26,1 \pm 0,5

τ : Tensión de cizalla (N/m^2). $A \cdot 10^{-4}$: Area de extensibilidad (m^2).

miento obtenido para los tres lotes, resultando un flujo pseudoplástico, el cual se caracteriza por no presentar un valor umbral, cuya curva nace del origen o muy próximo a él y la viscosidad no permanece constante cuando el material se somete a agitación. El sistema está constituido por moléculas de cadena larga y estructura compleja, que se encuentran desordenadas y enredadas al estado de reposo, pero a medida que se aplica una fuerza, se van *alineando en dirección al sentido de esa fuerza y presentan una menor resistencia a fluir*, haciéndose de esta manera el material menos viscoso a medida que la velocidad aumenta. Además presenta tixotropía puesto que después de ser agitado, experimenta una ruptura que recupera nuevamente al dejarse en reposo (Figuras 1 y 2)

EVALUACION ANALITICA DE LA POMADA DE INDOMETACINA.

Tras el ensayo de las diferentes fases móviles, se observó que en el caso del acetonitrilo y de las mezclas acetonitrilo-ácido acético en las proporciones (95:5) y (70:30) existía una superposición total de las señales correspondientes a la indometacina y el salicilato de metilo, mostrándose un ejemplo en la Figura 3A. Sin embargo, al aumentar la proporción de ácido acético en

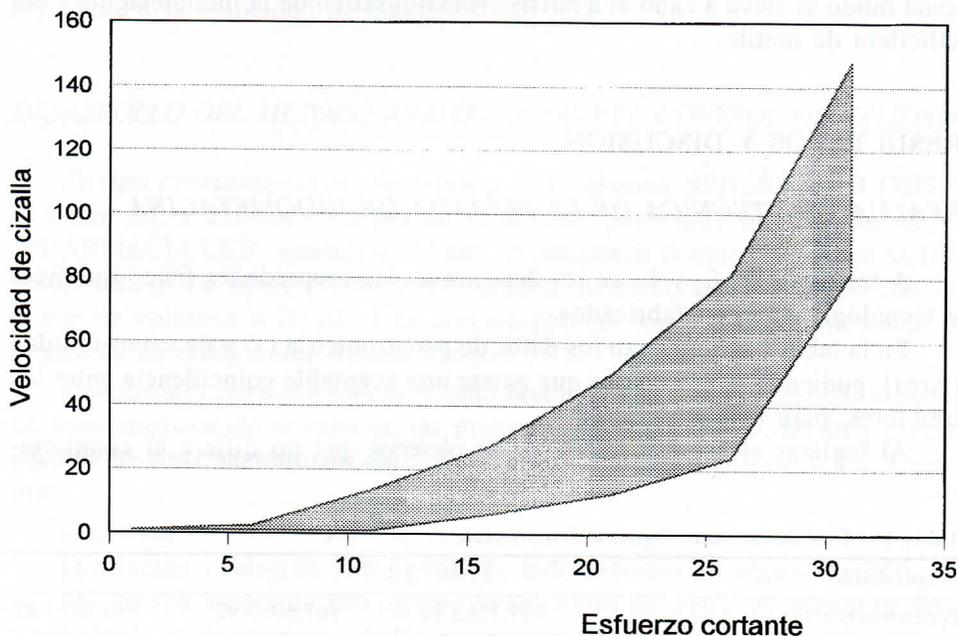


Figura 1.—Estudio reológico. Lote 2. $t = 0$ días.

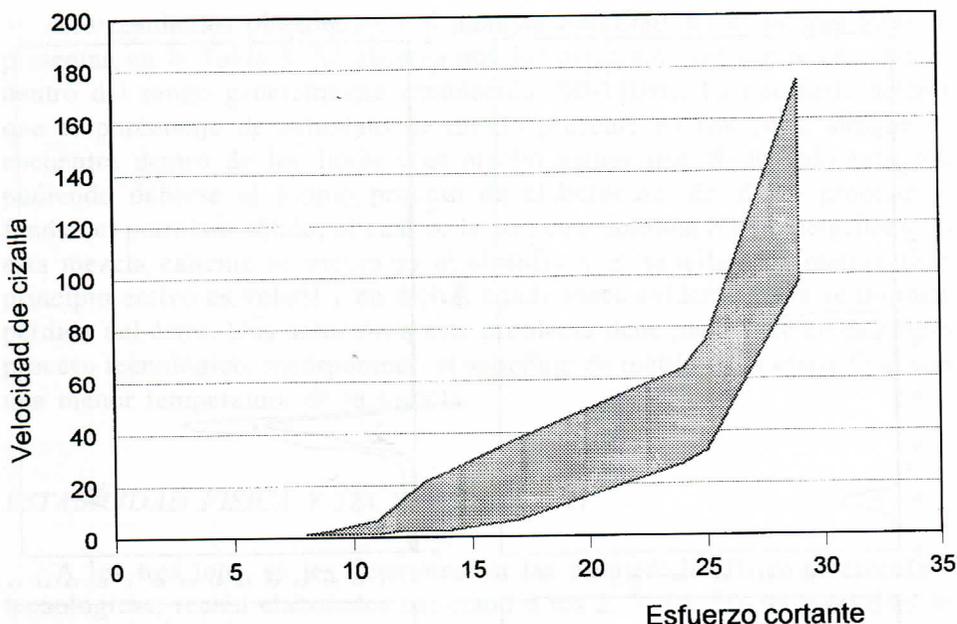


Figura 2.—Estudio reológico. Lote 2. $t = 60$ días.

la fase móvil mejora la separación, tal y como se muestra en la Figura 3B, aunque en este caso todavía existe solapamiento entre las señales cromatográficas. Con la fase móvil acetonitrilo-ácido acético (50-50) se obtienen señales bien diferenciadas para cada uno de los principios activos, aunque los tiempos de retención son muy prolongados. Aumentando el flujo de 0.8 a 1 mL/min se consiguen picos más regulares y tiempos de retención menores, sin que se merme la resolución (Figuras 3C y 3D).

Para la validación del método analítico se procede al estudio de la linealidad, repetibilidad y reproducibilidad. Después de haber procesado los datos, se compararon con los criterios de aceptación (Tabla 2), observándose que se cumple el criterio de linealidad para ambos principios activos. Los interceptos de las rectas de calibrado no son significativos para $\alpha = 0.05$ (31).

El segundo parámetro que aparece en la Tabla 2 se obtiene de la repetición sucesiva de seis inyecciones de una disolución correspondiente al 100% nominal (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de indometacina y 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de salicilato de metilo) y se observa que cumple con normas generalmente aceptadas (32).

Los resultados de reproducibilidad obtenidos por dos analistas en dos días diferentes no consecutivos, aplicando el mismo método e iguales condiciones de trabajo, presentan unos coeficientes de variación superiores a los anteriormente citados, pero aceptables y sin lugar a dudas mejorables con la experiencia.

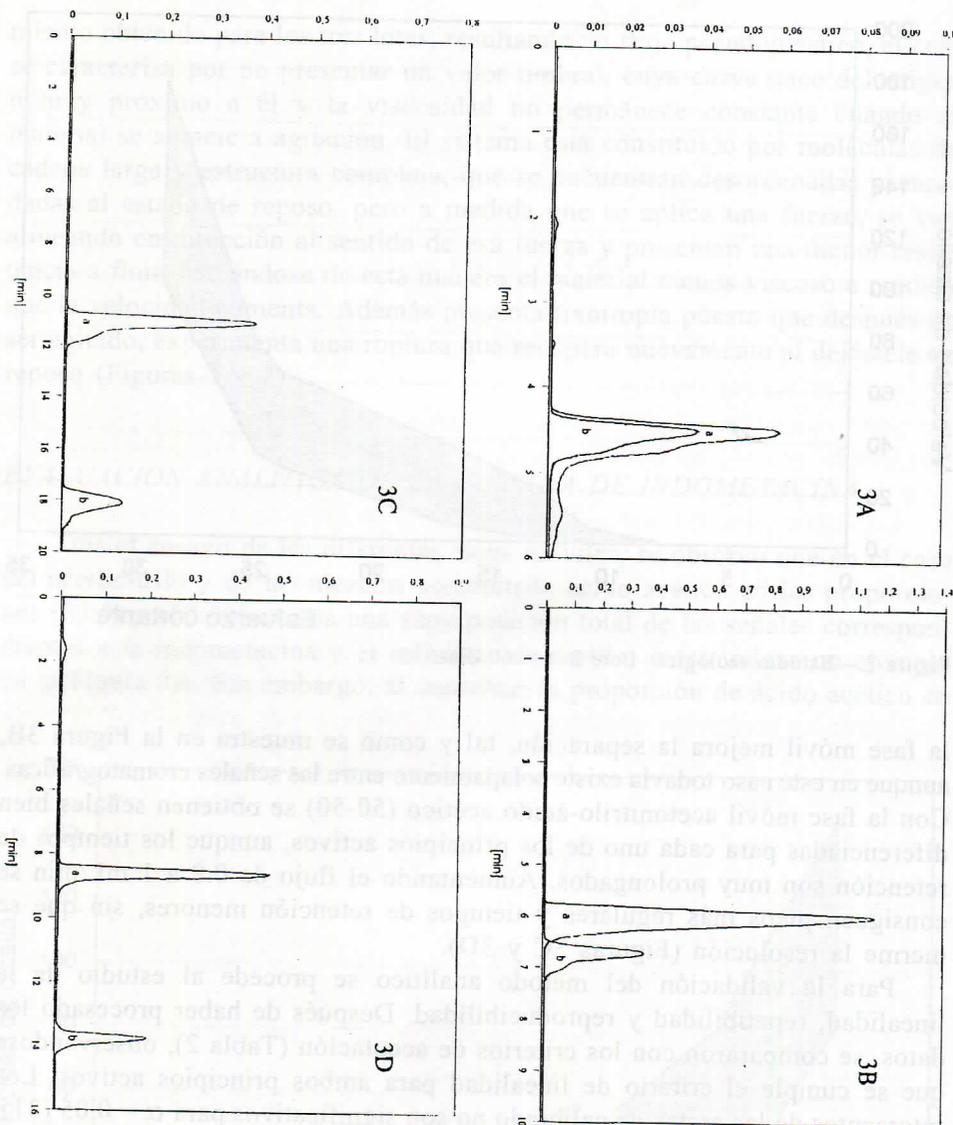


Figura 3.—Cromatogramas obtenidos con la columna Spherisorb ODS-2 y fase móvil: 3A- ACN/AcH (70:30) a un flujo de 0.8 mL/min; 3B- ACN/AcH (60:40) a un flujo de 0.8 mL/min; 3C- ACN/AcH (50:50) a un flujo de 0.8 mL/min y 3D- ACN/AcH (50:50) a un flujo de 1 mL/min. (a- Salicilato de metilo. b- Indometacina)

Los excipientes no interfieren en el proceso analítico dado que al inyectar una muestra placebo no se obtuvo respuesta cromatográfica alguna cercana a los tiempos de retención de los analitos.

Los resultados obtenidos en el análisis cuantitativo de los tres lotes se presentan en la Tabla 3. Se observa que los principios activos se encuentran dentro del rango generalmente establecido (90-110%). Es necesario aclarar que el porcentaje de salicilato de metilo presente en los lotes, aunque se encuentra dentro de los límites, es mucho menor que el de indometacina, pudiendo deberse al propio proceso de elaboración. En dicho proceso se funden el petrolato sólido, al cual se le adiciona lanolina e indometacina y en esta mezcla caliente se incorpora el alcanfor y el salicilato de metilo. Este principio activo es volátil y en dichas condiciones evidentemente se produce pérdida del éster. Una solución a este problema debe plantearse en el propio proceso tecnológico, incorporando el salicilato de metilo en la etapa final con una menor temperatura de la mezcla.

ESTABILIDAD FISICA Y TECNOLÓGICA

A los tres lotes se les determinaron las propiedades físico-mecánicas y tecnológicas, recién elaborados así como a los 2, 7, 14, 30, 45 y 60 días de fabricados, con objeto de obtener criterios de estabilidad tecnológica.

Se comprueba que el comportamiento reológico durante el tiempo de estudio es similar al comportamiento inicial. De los reogramas realizados se toma como representación el lote 2 (L_2) a tiempo cero y a los 60 días a temperatura ambiente (Figuras 1 y 2). Se observa que la pomada presenta un flujo pseudoplástico tixotrópico semejante al manifestado en el momento de la elaboración.

En la Tabla 4 se muestran los resultados de las pruebas de extensibilidad y penetrometría. Se observa que las tensiones de cizalla (τ) disminuyen con el aumento de temperatura, mientras que aumentan las áreas del ensayo de extensibilidad.

Tabla 2.—Validación del método por CLAR.

Parámetros	Indometacina	S. de metilo	Criterios
Linealidad (r)	0,9970	0,9992	> 0,99
(r^2)	0,9941	0,9981	> 0,98
Repetibilidad (CV %)	1,5	0,8	≤ 5
Reproducibilidad (CV %)	1,9	1,7	≤ 5

Tabla 3.—Análisis cuantitativo a tiempo cero.

Principios activos	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Indometacina	100,3	105,6	99,1
S. de metilo	95,5	96,2	92,8

Tabla 4.—Evaluación física y tecnológica

T. ^a	2 días	7 días	14 días	30 días	45 días	60 días	
<i>Lote 1</i>							
τ	8±1	431,2±29,4	450,8±9,8	539,0±10,0	423,3±2,9	568,4±9,6	535,0±6,8
	20±1	336,1±1,9	361,6±7,8	431,1±5,9	457,6±2,9	387,1±0,9	355,7±0,9
	Tamb	315,5±4,9	306,7±2,9	447,8±7,8	375,3±4,9	387,1±3,9	345,9±2,9
A	8±1	20,0±0,3	21,9±0,2	18,6±1,0	22,1±0,1	18,2±0,6	18,8±0,4
	20±1	23,8±0,8	22,1±0,4	21,5±1,0	24,2±0,3	22,2±0,2	23,1±0,3
	Tamb	28,1±0,3	25,2±0,6	20,6±1,0	25,4±0,6	22,0±0,2	23,4±0,3
<i>Lote 2</i>							
τ	8±1	430,2±1,9	424,3±9,8	466,4±7,8	401,8±3,9	494,9±3,9	535,0±6,8
	20±1	304,7±1,9	331,2±4,9	416,5±4,9	353,7±1,9	360,6±1,9	355,7±2,9
	Tamb	301,7±2,9	291,0±3,9	412,5±3,9	336,1±2,9	354,7±1,9	327,3±2,9
A	8±1	20,1±0,2	20,1±0,9	20,0±0,2	21,9±0,8	20,2±0,5	20,2±0,4
	20±1	25,2±0,5	26,1±0,4	22,1±0,9	25,5±0,6	25,4±0,2	25,9±0,4
	Tamb	26,9±0,1	26,7±0,6	22,9±0,7	26,3±0,6	26,2±0,2	26,0±0,7
<i>Lote 3</i>							
τ	8±1	430,2±2,9	456,6±19,6	529,2±19,6	472,3±0,9	548,8±9,8	505,6±6,8
	20±1	347,9±1,9	366,5±2,9	446,8±7,8	378,2±0,9	398,8±1,9	379,2±1,9
	Tamb	332,2±1,9	347,9±3,9	352,8±4,9	353,7±0,9	338,1±7,8	360,6±0,9
A	8±1	20,2±0,6	21,5±0,8	19,9±0,4	21,2±0,3	21,9±0,2	22,0±0,3
	20±1	22,2±0,7	23,4±0,4	20,8±0,6	25,5±0,2	22,2±0,2	24,0±0,8
	Tamb	25,4±0,5	26,2±0,3	26,6±0,7	25,2±0,6	26,1±0,3	25,6±0,5

T^a: Temperatura (°C). τ: Tensión de cizalla (N/m²). A. 10⁻⁴: Area de extensibilidad (m²).

Aunque los datos obtenidos señalan una tendencia estable para los diferentes parámetros estudiados, se realizó el análisis de varianza de clasificación doble para evaluar la incidencia del tiempo y las condiciones de almacenamiento en dichos valores. Se comprueba que las condiciones de almacenamiento inciden ligeramente en los valores, no obstante el test de Duncan no evidencia diferencias significativas en los resultados.

ESTABILIDAD QUIMICA

En la Tabla 5 se observan los resultados analíticos correspondientes al estudio de vida útil de los lotes L₁, L₂ y L₃ a tiempo cero y a los 2, 7, 14 y 30 días de elaborados en las diferentes condiciones de almacenamiento.

Los resultados de los lotes muestran un comportamiento que se encuentra dentro de los límites establecidos durante este periodo de tiempo a las diferentes temperaturas.

Tabla 5.—Evaluación analítica

Principio activo	T ^a	2 días	7 días	14 días	30 días
<i>Lote 1</i>					
Indometacina	8±1	100,19	99,84	99,14	97,25
	20±1	100,20	98,73	98,56	96,91
	Tamb	100,22	99,83	98,88	96,52
S. de metilo	8±1	95,42	94,15	94,32	93,88
	20±1	95,45	93,18	92,62	92,61
	Tamb	95,22	95,11	93,49	93,40
<i>Lote 2</i>					
Indometacina	8±1	100,00	99,97	99,93	97,04
	20±1	98,80	98,53	98,09	95,63
	Tamb	99,57	97,54	97,88	94,69
S. de metilo	8±1	96,45	96,33	95,01	93,92
	20±1	96,50	95,49	95,50	94,61
	Tamb	96,40	95,78	95,60	93,87
<i>Lote 3</i>					
Indometacina	8±1	98,91	97,04	93,30	92,80
	20±1	101,30	95,63	94,51	94,49
	Tamb	98,88	96,87	94,73	94,52
S. de metilo	8±1	92,60	91,91	90,21	90,30
	20±1	92,61	91,72	90,02	89,98
	Tamb	92,47	91,20	91,18	89,54

T^a: Temperatura (°C). S. de metilo: Salicilato de metilo

CONCLUSIONES

La pomada de indometacina estudiada presenta un flujo pseudoplástico tixotrópico que se mantiene durante los 60 días en las diferentes condiciones de estudio. Las propiedades físico-mecánicas y tecnológicas de la pomada se mantienen estables durante el tiempo de estudio y diferentes condiciones de almacenamiento.

La cuantificación de los principios activos puede efectuarse aplicando la técnica de CLAR desarrollada, ya que presenta valores aceptables en cuanto a linealidad, reproducibilidad y selectividad.

El producto resultó estable durante el tiempo de estudio, manteniéndose inalterado el contenido de los principios activos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del Laboratorio Labiofam por facilitar las muestras utilizadas para el desarrollo de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Johnson, A. G., Quinn, D. I. and Day, R. O. "Non-steroidal anti-inflammatory drugs". *Med. J. Aust.* (1995) **163**: 155-158.
- (2) Lee, B. S., Chen, J., Angelidis, C., Jurivich, D. A. and Morimoto, R. I. "Pharmacological modulation of heat shock factor 1 by antiinflammatory drugs results in protection against stress-induced cellular damage". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (1995) **92**: 7207-7211.
- (3) Gilman, G. A., Goodman, S. L. and Gilman, A. "The pharmacological based of therapeutics".(1993): 639-645.
- (4) British Pharmacopeia. 14 edición. Her Majesty's Stationary Office. London, Reino Unido.(1988): 310.
- (5) Hassib, S. T., Safwat, A. N. and El-Bagry, R. I. "Spectrophotometric determination of some antiinflammatory agents using N-bromosuccinimide". *Analyst* (1986) **111**: 45-48.
- (6) Issopoulos, P. B. "Analysis of various very slightly water-soluble drugs in micellar medium. I. Potentiometric and visual determination of non-steroidal anti-inflammatory therapeutic agents". *Anal. Lett.* (1995) **28**: 861-879.
- (7) Aly, F. A. and Belal, F. "Conductometric determination of some non-steroidal anti-inflammatory drugs in dosage forms". *Pharmazie* (1994) **49**: 454-455.
- (8) Arcos, J., López-Palacios, J. and Sánchez-Batanero, P. "Electroanalytical study of indomethacin". *Electroanalysis* (N.Y.), (1989) **1**: 279-282.
- (9) Campo, M., Vázquez, M. D., Tascon, M. L., Acuna, J. A. and Sánchez-Batanero, P. "Determination of indomethacin by using voltammetric techniques on carbon paste electrode". *Quim. Anal.* (1995) **14**: 117-120.
- (10) Aubeck, R., Brauchle, C. and Hampp, N. "Indomethacin ion-selective electrode based on a bis(triphenylphosphine)iminium - indomethacin complex". *Analyst* (London) (1991) **116**: 811-814.
- (11) Dasyuk, E. V. and Vladzimir-ska, O. V. "Ultra-violet spectrophotometry of indomethacin". *Farm. Zh. (Kiev)*, (1990) **1**: 58-59
- (12) United States Pharmacopeia. 22 Ed. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, EEUU. (1990): 689.
- (13) Carlucci, G., Mazzeo, P. Quaglia, M. G. and Vetuschi, C. "Determination de 5-methoxy-2-methylindole-3-acetic acid in indomethacin by derivative U.V. spectrophotometry". *Int. J. Pharm.* (1989) **49** : 79-82.
- (14) Peterkova, M., Karac, B. and Matusova, O. "Photometric determination of Indomethacin and its ester with tropic acid (Tropesin). *Cesk. Farm.* (1980) **29**: 73-77.
- (15) Agatonovic-Kustrin, S., Zivanovic, L. J., Pecanac, D., and Vasiljevic, M. "Statistical optimization applied to spectrophotometric study of indomethacin - iron(III) complex". *Anal. Lett.* (1992), **25**: 883-897
- (16) Sychala, S., Butkiewicz K. Pakula R. and Pichnej, L. "Polymorphysme of indomethacin Part 2". Identification and rapid determination of polymorphics forms of indomethacin by I.R. spectrometry". *J. Pharmacol. Pharm.* (1977) **29**: 154-161.
- (17) Zannetti, R., Marigo, A., Guerrato, A. and Bortoletti, B. "X- Ray diffractometry in the analysis of drugs: polymorphic behavior of Indomethacin". *Boll. Chem. Pharm.* (1986) **125**: 180-189.
- (18) Saindon, P. J., Cauchon, N. S., Sutton, P. A., Chang, C. J., Peck, G. E., and Byrn, S. R. "Solid-state nuclear magnetic resonance (NMR) spectra of pharmaceutical dosage forms". *Pharm. Res.* (1993) **10**: 197-203.
- (19) Donato, M. G., Baeyens, W., Van-den-Bossche, W. and Sandra, P. "Determination of