



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

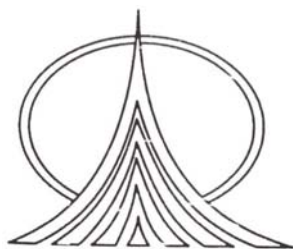
---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
“ZARAGOZA”

“SOLUBILIDAD Y DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ACETATO DE  
MEDROXIPROGESTERONA”

# TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
P R E S E N T A  
ÁLVAREZ HERNÁNDEZ ANA FRANCISCA



FES ZARAGOZA

MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## Agradecimientos

Agradezco a dios por darme la vida, salud y una familia que me quiere y apoya, por estar siempre conmigo y darme la oportunidad de compartir este momento con mis padres.

A mi asesora Q.F.B. María Elena Girard Cuesy por aceptarme como parte de su equipo de trabajo, por todos los conocimientos transmitidos su confianza y su apoyo.

A mi asesora M. en C. Beatriz Espinosa Franco por su paciencia y comprensión, por aportar su tiempo y conocimientos para la realización de esta tesis.

A mis compañeros de la Unidad de Control Técnico de Insumos, por ayudarme en mi formación profesional y especialmente a Q. F. B. Judith T. Arellano Cruz y Biólogo Samuel Torres Delgado por su amistad.

G R A C I A S.

Este trabajo lo dedico:

A mis padres, a mis hermanos por su cariño, sus consejos y enseñanzas, por ayudarme a cumplir con esta meta, por hacer de mí una profesionista.

A mi tía Faustina Hernández Saldaña por creer en mí, por estar siempre presente en los momentos buenos y en los momentos difíciles.

A mi esposo por su amor, apoyo y comprensión, por estar siempre a mi lado impulsándome y animándome a seguir adelante.

## ÍNDICE

	Página
RESUMEN	1
1.INTRODUCCIÓN	2
2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	3
2.1 Disolución	3
2.1.1 Teorías de disolución	4
a) Modelo de difusión en película	4
b) Modelo de la barrera interfacial	5
c) Modelo de Danckwerts	6-7
d) Ley de la raíz cúbica	8-9
2.1.2 Factores que afectan la velocidad de disolución	10
2.1.3 Métodos de disolución	11
a) Método de la canastilla rotatoria	11-13
b) Método de paletas	11,14-15
c) Método de flujo continuo	16-17
2.1.4 Condiciones de la prueba de disolución	18
a) Aparatos	18
b) Medios de disolución	18
c) Volumen, temperatura y agitación	19
d) Condiciones <i>sink</i>	19
2.1.5 Perfiles de disolución	20
2.1.6 Factor de similitud $f_2$	20
2.2 Propiedades fisicoquímicas	21
2.3 Propiedades farmacológicas	22-23
3. PROBLEMA RESUELTO	24
4. OBJETIVO GENERAL	25
4.1 Objetivos particulares	25

5. PARTE EXPERIMENTAL	
DIAGRAMA DE FLUJO	26
5.1 Características de la muestra en estudio	27
5.2 Prueba de control de calidad	27
5.3 Prueba de solubilidad y estudio de disolución	27
5.3.1 Material, reactivos y equipo	27
5.3.2 Preparación de soluciones	28
5.3.3 Preparación de curva de calibración	28
5.3.4 Evaluación estadística del sistema cromatográfico	29
5.3.5 Método analítico	30
a) Prueba de solubilidad	30
b) Perfil de disolución y cálculo de $f_2$	30-31
6. RESULTADOS	32
6.1 Pruebas de control de calidad	32
6.2 Linealidad y precisión	32-36
6.3 Resultados de solubilidad en muestras de materia prima	36
6.4 Resultados de perfiles de disolución	37-39
6.5 Factor de similitud	40
7. ANÁLISIS DE RESULTADOS	41-42
8. CONCLUSIONES	43
9. BIBLIOGRAFÍA	44-45
10. ANEXO 1	46-48

## RESUMEN

La solubilidad de acetato de medroxiprogesterona en agua es muy baja, por lo que el medio de disolución emplea un agente tensoactivo: lauril sulfato de sodio al 0.5% para tabletas de 2.5, 5, 10 y 100 mg. Sin embargo en México estas tabletas contienen 500 mg, motivo por el cual no todas las formulaciones existentes alcanzan el 50% disuelto (Q), ya que la prueba de disolución no está diseñada para esta dosis.

Por esta razón en este estudio se evaluó la solubilidad de acetato de medroxiprogesterona en una solución de lauril sulfato de sodio a diferentes concentraciones, así como también, el comportamiento de disolución en 5 lotes de tabletas de acetato de medroxiprogesterona de 500 mg, modificando la concentración del agente tensoactivo en el medio de disolución, con el fin de establecer las condiciones experimentales para la prueba de disolución de esta dosis.

Los resultados permitieron conocer que la solubilidad de acetato de medroxiprogesterona en una solución de lauril sulfato de sodio al 1.0% es de 0.60 mg/mL, lo cual nos indica que este medio es capaz de disolver el 100% de la dosis (500 mg). Al realizar los perfiles de disolución se observó que al aumentar la concentración de agente tensoactivo en el medio de disolución se aumenta el porcentaje disuelto, sin embargo en la solución de lauril sulfato de sodio al 2.0% el comportamiento es errático, por lo tanto la mejor concentración de lauril sulfato de sodio es 1.0%, ya que con ésta se alcanza el valor de Q y la desviación estándar es alta lo que permite discriminar entre productos.

## 1. INTRODUCCIÓN

El control de calidad que se le efectúa a cada medicamento se basa en pruebas establecidas en libros y compendios nacionales e internacionales. En el caso de tabletas de Acetato de Medroxiprogesterona, existe una prueba de disolución oficial indicada en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, la cual es igual a la indicada en la farmacopea estadounidense (United States Pharmacopeia, USP), sin embargo al realizar la revisión bibliográfica correspondiente, se encontró que las tabletas de acetato de medroxiprogesterona comercialmente disponibles en Estados Unidos de América son de 2.5, 5, 10 y 100 mg pero el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud tiene autorizado, tabletas de acetato de medroxiprogesterona de 500 mg, razón por la cual al ser evaluadas no todas las formulaciones existentes alcanzaban el 50% disuelto (Q), ya que la prueba de disolución no está diseñada para esta magnitud de dosis.

El objetivo de este trabajo fue establecer el método para la prueba de disolución de tabletas de acetato de medroxiprogesterona de 500 mg.

Se evaluó la solubilidad de materia prima de acetato de medroxiprogesterona en soluciones de lauril sulfato de sodio al 0.5, 1.0, 1.5 y 2.0%, utilizando el equipo de frascos rotatorios a 37°C durante 5 y 7 días, posteriormente se realizaron perfiles de disolución en 5 lotes diferentes de tabletas de acetato de medroxiprogesterona de 500 mg, utilizando como medio de disolución una solución de lauril sulfato de sodio al 0.5, 1.0, y 2.0%. La cuantificación del fármaco disuelto se realizó por cromatografía de líquidos de acuerdo con lo descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

Se construyeron las gráficas de la cantidad disuelta contra el tiempo y para comparar los perfiles de disolución se calculó el factor de similitud  $f_2$ .

Durante el desarrollo del presente trabajo se evaluó el comportamiento de tabletas de acetato de medroxiprogesterona en dosis de 500mg, con la finalidad del encontrar la concentración adecuada de surfactante que permita caracterizar la liberación *in vitro* de este producto.

## 2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

### 2.1 Disolución

La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia sólida se disuelve. Como un fenómeno fundamental, esto es controlado por la afinidad entre el sólido y el medio <sup>1,2</sup>

La prueba de disolución se aplica a las formas farmacéuticas de dosificación sólidas y se define como la medida de la velocidad y el grado de disolución de un fármaco en un sistema de prueba *in vitro*.

Para un fármaco en específico la cantidad disuelta es una función de la composición, del volumen, la temperatura y la dinámica del sistema de prueba; del tiempo de muestreo; de las características físicas del fármaco; del diseño de la forma de dosificación y de las interacciones de cada una de las variables<sup>3</sup>.

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral depende de:

- la liberación de la sustancia activa de la forma farmacéutica
- la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas
- la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal

Debido a la naturaleza crítica de los dos primeros, la prueba de disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción del desempeño *in vivo*, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.

La prueba de disolución es utilizada como una herramienta para:

- evaluar la calidad de un producto lote a lote
- guiar el desarrollo de nuevas formulaciones
- asegurar continuamente la calidad de un producto y su desempeño después de ciertos cambios, por ejemplo, cambios en la formulación, en el proceso de manufactura, en el sitio de manufactura y el proceso de manufactura a gran escala<sup>4</sup>.



Para propósitos de investigación, el método debe ser lo suficientemente sensible para discriminar con exactitud diferentes formulaciones y los datos puedan ser correlacionados con estudios *in vivo*.

### 2.1.1 Teorías de disolución

El proceso de disolución de un cristal, inmerso en un líquido no reactivo puede ser considerado como el fenómeno inverso a la cristalización<sup>5,6</sup>. Desde un punto de vista microscópico, la disolución de un sólido corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea. Esencialmente, el proceso involucra dos pasos consecutivos: primero la solución del sólido en la interfase y segundo la difusión hacia el seno del fluido (Fig. 1).

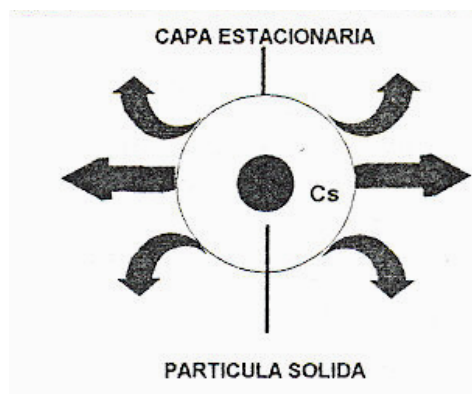


Figura 1. Disolución de un cristal

Dependiendo de la relevancia de estos dos procesos y de los medios por los cuales se efectúa el transporte, es posible determinar un modelo físico que explique el comportamiento de disolución resultante. Existen procesos que han sido empleados solos o en combinación para describir los mecanismos de velocidad de disolución.

a) Modelo de difusión en película<sup>3</sup>. Este modelo, el más simple de los tres, fue sugerido por Nernst y Brunner<sup>6-8</sup>. En éste se supone que alrededor del soluto existe una película de líquido de espesor  $h$ , en la cual la velocidad tiene una dirección  $x$ , perpendicular a la superficie y prácticamente nula. A una distancia  $x > h$  existe una agitación rápida y no hay gradiente de concentración. A  $x = 0$

(interfase sólido-líquido) se presenta el estado de equilibrio. En ambas condiciones, el movimiento del sólido y por lo tanto, la velocidad de disolución estarán determinadas por el movimiento browniano de las moléculas en la película de difusión. Esquemáticamente, el modelo está representado en la figura 2.

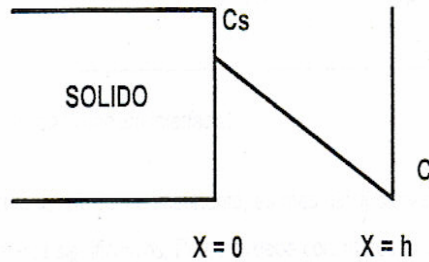


Figura 2. Modelo de Difusión de Película

La velocidad de disolución por unidad de área  $G$ , de acuerdo al modelo de difusión de película puede representarse por la siguiente ecuación:

$$G = \frac{D}{h} (C_s - C) \quad (1)$$

donde  $D$  es el coeficiente de difusión del soluto,  $C_s$  es la solubilidad del compuesto en el equilibrio a la temperatura del experimento,  $C$  es la concentración a un tiempo  $t$  y  $h$  como se muestra en la figura 2 es el espesor efectivo de la película de difusión.

b) Modelo de la barrera interfacial<sup>3,6,7</sup> Este modelo fue desarrollado por Higuchi<sup>8</sup>. Debido a la alta energía libre de activación necesaria para el transporte entre las dos fases, la difusión entre la interfase es mucho más lenta que la difusión a través de la película, como resultado de esto no puede llegarse a un estado de equilibrio en la interfase sólido-solución, ( $X=0$ ) y por lo tanto esta consideración debe incluirse en el modelo. Este modelo se ilustra de la siguiente manera (Fig. 3).

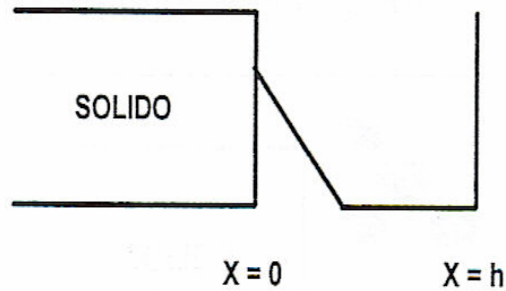


Figura 3. Modelo de la barrera interfacial

Cuando la barrera interfacial es importante, es más difícil derivar la relación para  $G$  en términos físicamente significativos. Primero, debe considerarse la verdadera área superficial ya que las diferentes caras de un cristal deben tener diferentes barreras interfaciales. Sin embargo para este caso se tiene la siguiente ecuación:

$$G = k_i (C_s - C) \quad (2)$$

Donde  $G$  es la velocidad de disolución por unidad de área y  $k_i$  es la constante de transporte interfacial efectivo, en la cual deberán considerarse factores tales como el área superficial real, más que el área externa geométrica.

c) Modelo de Danckwerts<sup>1,3,7,8</sup>. El modelo de Danckwerts, conocido como teoría de la superficie renovada.

En este modelo se asume que el equilibrio sólido-solución se realiza en la interfase y el transporte de masa es el paso limitante en el proceso de disolución. El modelo puede visualizarse como una película delgada de difusión formada alrededor de la partícula la cual tiene una concentración menor a la de saturación y no permanece estática, sino que al existir una turbulencia en la interfase, su superficie es remplazada continuamente por líquido fresco.

Esta teoría supone la existencia de “paquetes” microscópicos de disolvente que son desplazados hacia la superficie del sólido y después, por un simple proceso de difusión cada “paquete” absorbe soluto y luego es reemplazado de inmediato por otro nuevo, generándose así un ciclo de disolución continuo (Fig. 4).

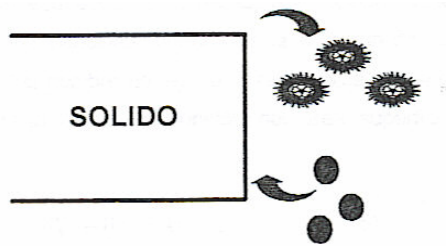


Figura 4. Modelo de Danckwerts

La ecuación básica del modelo de Danckwerts es:

$$G = S^{1/2} D^{1/2} (C_s - C) \quad (3)$$

donde  $S$  es la velocidad media de producción de superficie fresca (o la tensión interfacial).

En varios casos la barrera interfacial entre la superficie del sólido y el solvente es importante, y en la interfase existe una concentración intermedia menor que la de saturación. Este papel del mecanismo de solvatación puede deducirse de estudios de disolución como una función de la solubilidad en vez de la difusión. En estudios realizados por Higuchi, éste discutió la barrera interfacial y recomendó que el área superficial (microscópica) verdadera (no geométrica) debe considerarse. Si combinamos el concepto de la barrera interfacial con el modelo de la película de difusión tendremos un modelo de doble barrera con la siguiente ecuación:

$$G = \frac{D(C_s - C)}{h(1 + D/hk_i)} \quad (4)$$

y si  $k_i \gg D/h$ , está ecuación se reduce a la ecuación básica de la teoría de película. Por otro lado si  $k_i \ll D/h$ , está ecuación se reduce a la ecuación de la barrera interfacial.

d) Ley de la raíz cúbica. En 1931, Hixson y Crowell dedujeron, a partir de la ecuación de Noyes y Whitney una expresión conocida con el nombre de ley de la raíz cúbica, en la cual la velocidad de disolución está expresada con una función del área superficial y de la concentración.

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = kt \quad (5)$$

En esta ecuación,  $W_0$  representa el peso original de las partículas,  $W$  el peso de las partículas al tiempo  $t$ ;  $k$  es la constante de velocidad de disolución y  $t$  el tiempo. Originalmente la ley de la raíz cúbica se desarrolló considerando que la forma de la partícula es esférica y que ésta se conserva durante todo el tiempo que dura el proceso de disolución. La turbulencia o agitación alrededor de la partícula es igual, no existiendo en ningún momento, puntos de estaticidad del líquido disolvente. Esta ley no es aplicable cuando no existe agitación en el sistema.

Los diversos estudios realizados sobre la velocidad de disolución de fármacos han ayudado a que se preste más atención a la prueba de disolución, la cual puede ayudar a identificar formulaciones que puedan presentar problemas de bioequivalencia de lote a lote, así como una medida de comparación de equivalentes farmacéuticos y(o) formas farmacéuticas alternativas fabricadas por diferentes laboratorios.

Las teorías actuales que describen el mecanismo de disolución o solvatación que los sólidos tienen, derivan en estudios de transferencia de masa y de soluto. Aun cuando las teorías de transporte de masa difieren un poco, éstas están basadas en el supuesto de que el equilibrio sólido-solución o que la concentración de saturación existe en la interfase sólido-líquido y que la transferencia de masa es el paso limitante en el proceso de disolución y de tal modo controla la velocidad de disolución.

La disolución puede considerarse un proceso complejo compuesto de la interacción solvente-sólido, sobresaliendo la solvatación de la molécula sólida seguida por el movimiento de la molécula solvatada hacia el seno del medio de

disolución. En general, la disolución puede describirse por dos procesos de velocidad<sup>9</sup>.

1. La velocidad de la reacción sólido-solvente o interfacial
2. La velocidad asociada con el proceso de transporte o difusional

Teoría de solvatación limitada. Langenbucher propuso una teoría basada en la transferencia de masa en un lecho fijo de material sólido por la cual atraviesa un flujo continuo de solvente (medio de disolución) en una columna de intercambio vertical. Esta disolución confinada en una columna puede seguir una disolución ascendente o descendente, dependiendo de la dirección del flujo y del medio de disolución como se muestra en la figura 5.

La teoría de solvatación limitada esta regida por la siguiente ecuación:

$$C = C_s \left[ 1 - \operatorname{erf} \frac{x}{2\sqrt{Dt}} \right] \quad (6)$$

donde *erf* denota el error Gaussiano de la función. Varios factores afectan las velocidades de disolución: la longitud de la columna, la naturaleza del flujo (ascendente o descendente), la configuración y dimensiones físicas de la columna, el tipo de flujo (laminar u otro tipo), y las características propias de la sustancia a disolver.

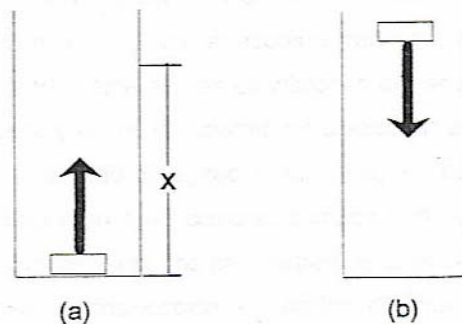


Figura 5. Disolución por columna: (a) tipo ascendente (b) tipo descendente

### 2.1.2 Factores que afectan la velocidad de disolución

Es evidente que la velocidad de disolución de un fármaco desde una forma de dosificación sólida está sujeta a la influencia de un gran número de factores, dichos factores pueden ser clasificados bajo tres categorías principales; la primera, incluye factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco; la segunda, factores relacionados con la forma de dosificación y la tercera, factores relacionados con el aparato de disolución y los parámetros de la prueba.

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco que afectan a la velocidad de disolución incluyen a la solubilidad, el tamaño de partícula, el estado cristalino, el polimorfismo, el estado de hidratación, la solvatación y la complejación. Otras propiedades físicas como la densidad, la viscosidad y la humectabilidad del fármaco, contribuyen de forma directa en los problemas de disolución, así como la floculación, flotación y aglomeración.

Los factores relacionados con la forma de dosificación que afectan a la velocidad de disolución, generalmente se dividen en tres grupos principales: factores de formulación, factores de manufactura y factores de acondicionamiento y almacenaje. No obstante, la magnitud y los resultados de estos efectos deben determinarse individualmente para cada producto.

Generalmente productos idénticos, manufacturados por diferentes casas farmacéuticas exhiben diferencias significativas en la velocidad de disolución del ingrediente activo. La velocidad de liberación *in vitro* de fármacos a partir de las formas farmacéuticas sólidas se ve influida grandemente por las condiciones del ensayo. Las variables involucradas incluyen el diseño y el tipo de aparato de disolución empleado, la precisión de la ejecución y el tipo y velocidad de agitación utilizada, así como los factores relacionados con el fluido de disolución, tales como su composición, volumen, temperatura y el mantenimiento de condiciones *sink*. Los parámetros del proceso incluyen el método de introducción de la forma de dosificación, la técnica de muestreo y los métodos de ensayo que también juegan un papel importante en el aseguramiento de la confiabilidad de los resultados de disolución<sup>1-3</sup>.

### 2.1.3 Métodos de disolución

Un método de disolución único no es adecuado para el estudio de todos los fármacos o de todas las formas de dosificación sólidas. La prueba de disolución ha tenido un progreso importante durante las dos últimas décadas, los métodos y técnicas utilizadas en la determinación *in vitro* han evolucionado considerablemente de un simple aparato rudimentario, hasta un instrumento altamente sofisticado, controlado por un microprocesador y completamente automatizado<sup>2</sup>. Si la prueba de disolución va a ser utilizada para control de calidad rutinario, es deseable un aparato sencillo, altamente reproducible y adecuado para la automatización, teniendo en cuenta que sólo se determina un punto, en un periodo de tiempo fijo en el cual un porcentaje de fármaco debe liberarse, esto normalmente es un parámetro de control suficiente.

El primer método de disolución adoptado de manera oficial fue introducido en la publicación XVIII de la USP en 1970, a partir de esta fecha se han incluido algunos métodos más, los cuales también son oficiales en otros países<sup>2</sup>.

a) Método de la canastilla rotatoria. Originalmente propuesto por Pernarowski y colaboradores, modificado para convertirse en el primer método oficial adoptado en la USP XVIII en 1970. El aparato consiste de un vaso de vidrio u otro material transparente e inerte, un motor, un eje metálico y una canastilla cilíndrica, las características de la canastilla se muestran en la figura 7. El método de canastilla rotatoria es llamado método 1 en la USP XXIII/NF XVIII<sup>10</sup> y en la FEUM <sup>11</sup> 6ª edición y se ilustra en la figura 6.

b) Método de paletas. Desarrollado por Pool<sup>12</sup> en 1969, fue modificado por los investigadores del Nacional Center for Drug Analysis (NCDA) y adoptado de manera oficial en 1980. Las especificaciones USP/NF para el método de paletas, conocido como método 2, son idénticas a las de la canastilla rotatoria (método 1), excepto que la paleta se utiliza como elemento de agitación. Las dimensiones y especificaciones de la paleta se muestran en la figura 8, en tanto que el aparato se presenta en la figura 9.



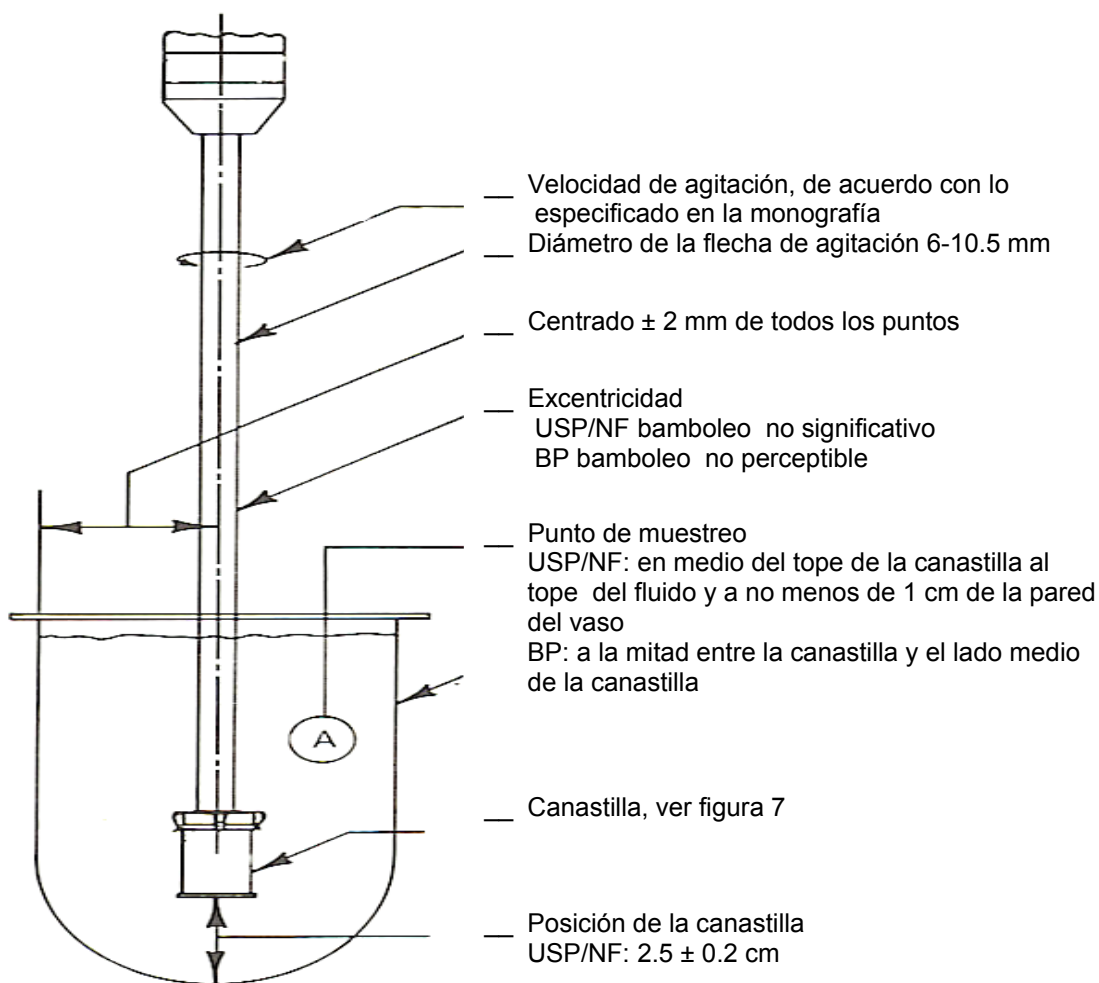


Figura 6. Aparato de disolución de canastillas (Método 1)

**Generalidades**

- Temperatura de baño maría 36.5-37.5°C
- Medio de disolución de acuerdo con lo indicado en la monografía
- Volumen de medio de disolución 500, 900 o 1000 mL
- Muestras requeridas: especificadas por USP/NF 6+6+12 en esta secuencia hasta que las especificaciones se cumplan
- Vaso: USP/NF: cilíndrico con fondo esférico, altura de 16-17.5 cm, diámetro interior 10-10.5 cm, de plástico o vidrio.

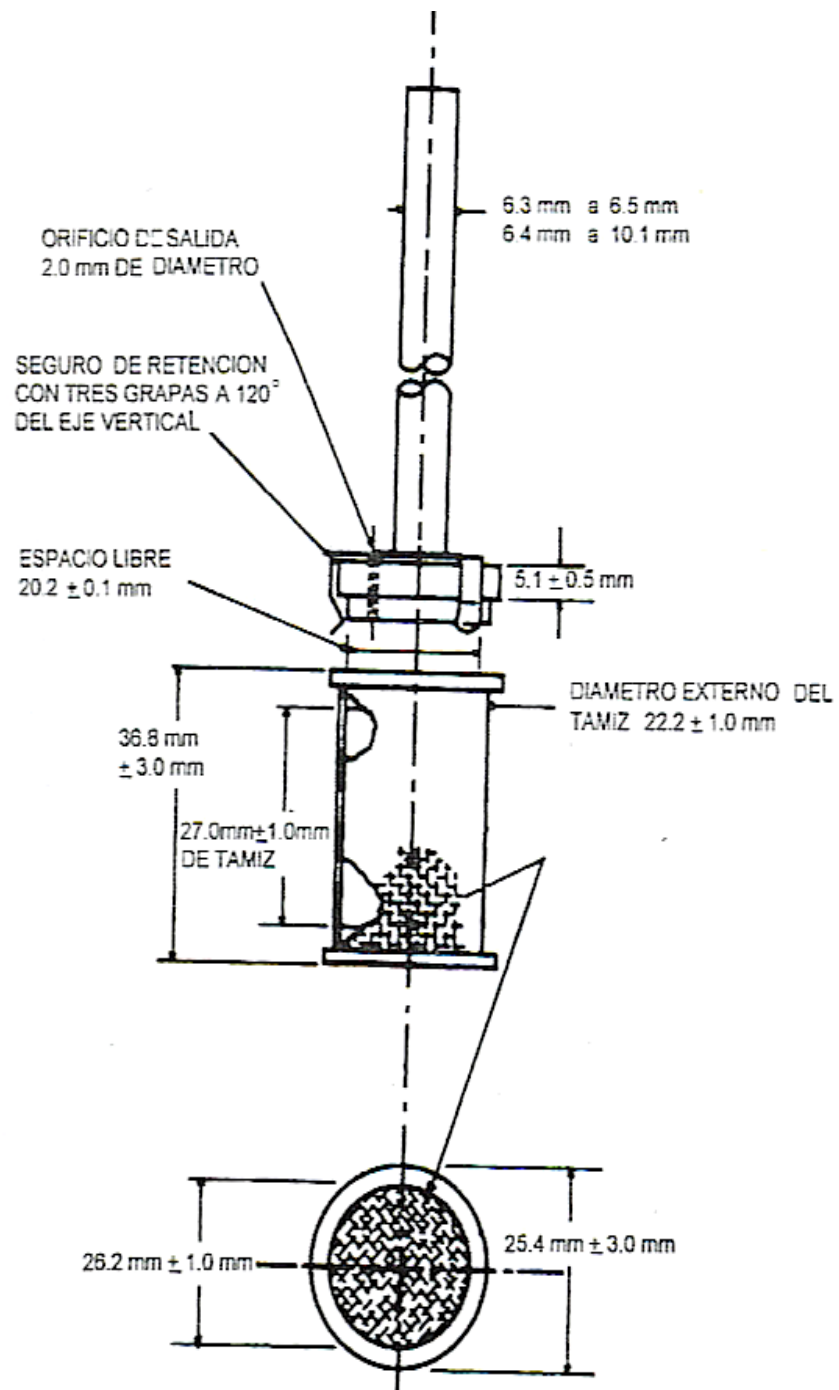


Figura 7. Especificaciones de canastilla rotatoria

NOTAS:

- 1) FLECHA Y PALETA DE ACERO INOXIDABLE 303 O EQUIVALENTE
- 2) A Y B LAS DIMENSIONES NO VARIAN MAS DE 0.5 mm CUANDO LA PARTE ES GIRADA SOBRE EL EJE E

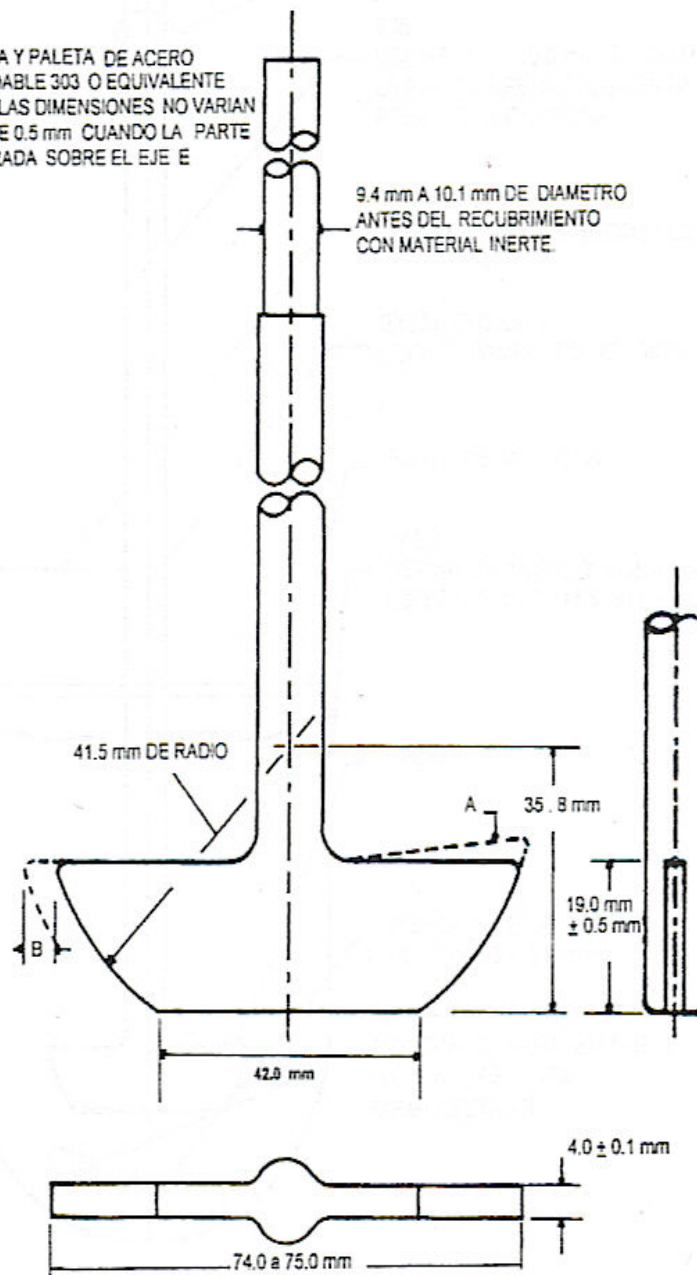


Figura 8. Paleta de agitación

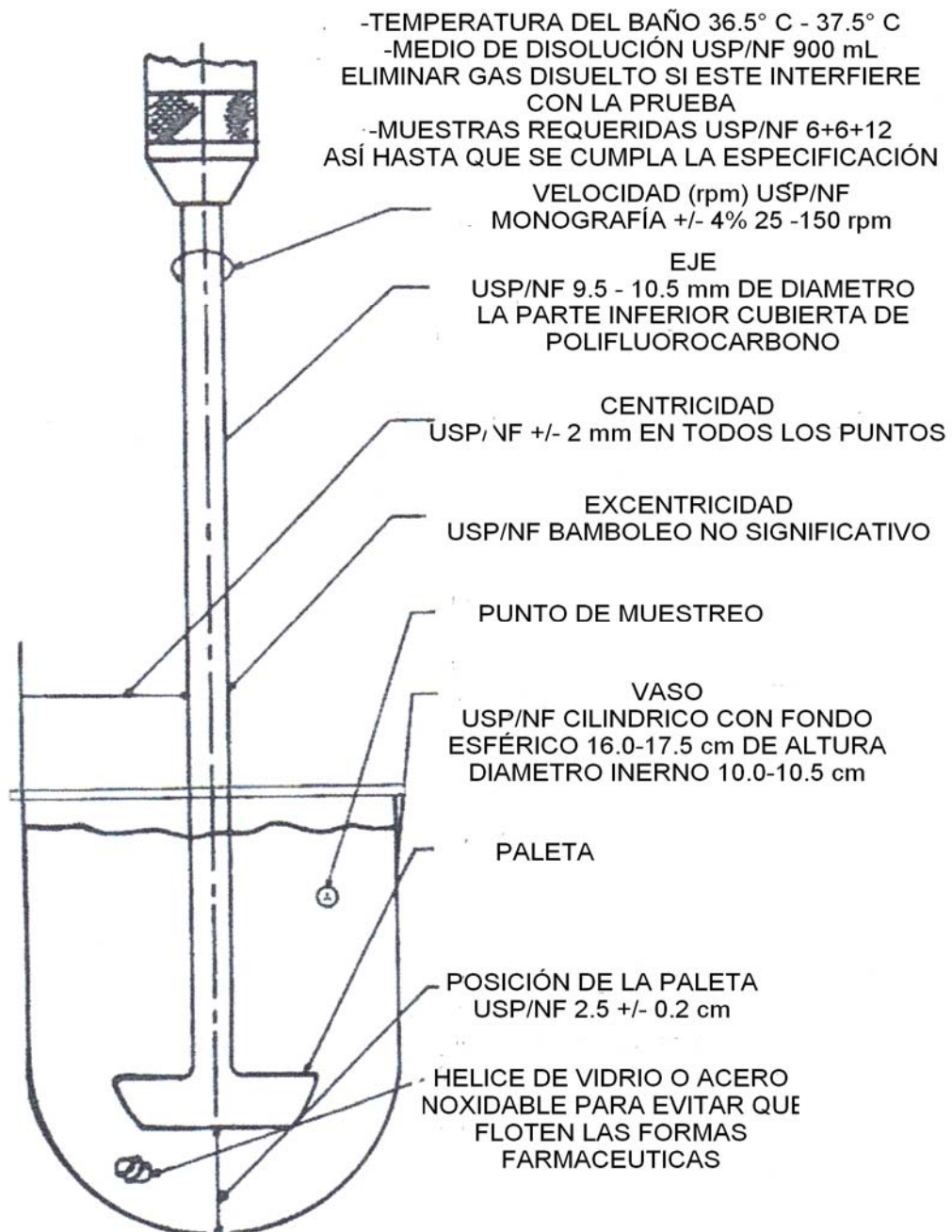


Figura 9. Aparato de paletas (Método 2)

c) Método de flujo continuo. La idea de un sistema de disolución de flujo continuo fue sugerida por Olson y subsecuentemente investigada por Hamlin y Rowe. Sin embargo, el sistema más común de flujo continuo es probablemente el que diseñó Langenbucher (1969)<sup>13,14</sup>. En el método de flujo continuo la forma de dosificación se mantiene en una pequeña columna vertical de vidrio, a través de la cual el medio de disolución circula en forma ascendente y continua a una velocidad específica desde un depósito externo y usando una bomba peristáltica, como se muestra en la figura 10. Usualmente el fluido de disolución se colecta en fracciones a los tiempos establecidos, de tal modo que la forma de dosificación está continuamente expuesta a disolvente fresco (modo no acumulativo), y se mantiene una perfecta condición *sink*. El aparato consiste de un reservorio y una bomba para el medio de disolución a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . La celda de flujo continuo (Fig. 11) se monta verticalmente con un sistema filtrante que detiene el paso de partículas no disueltas por la parte superior de la celda; el cono de la parte inferior generalmente se llena con perlas pequeñas de vidrio de 1 mm de diámetro aproximadamente y con una perla de 5 mm en la punta para ayudar a mantener un flujo laminar, un portatabletas se utiliza para sostener de manera especial la forma de dosificación. La celda se sumerge en un baño de agua y la temperatura se mantiene a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ .

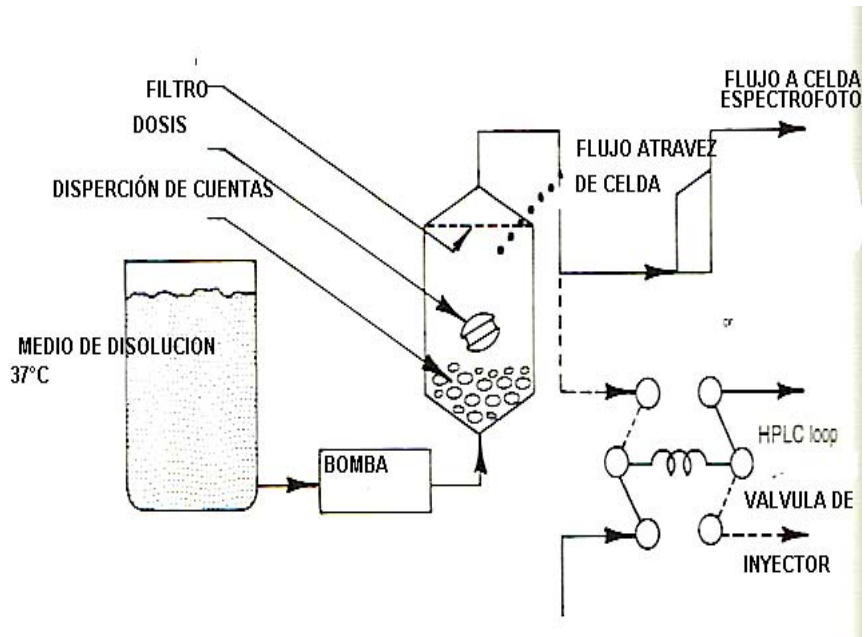


Figura 10. Método de flujo continuo, esquema de un sistema abierto

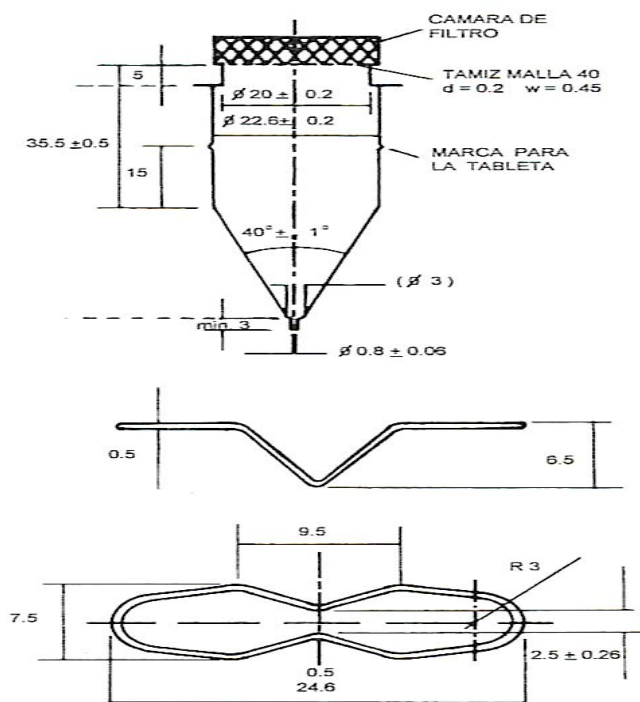


Figura 11. Celdas de disolución para el aparato de flujo continuo

#### 2.1.4 Condiciones de la Prueba de Disolución

a) Aparatos. Los métodos más comúnmente empleados para la prueba de disolución son: el método de canastillas (aparato 1) y el método de paletas (aparato 2). Los métodos de canastillas y paletas son simples, robustos, estandarizados y usados por todo el mundo. Estos métodos son lo suficientemente flexibles para una variedad de fármacos, por esta razón, los métodos de disolución oficiales descritos en monografías autorizadas (USP, FEUM, BP, etc.), deberán ser usados a menos que se demuestre que no son satisfactorios<sup>15</sup>.

Las metodologías de disolución y los aparatos descritos en las monografías oficiales, pueden ser usadas con muestreo manual o con procedimiento automatizado.

b) Medio de disolución. Las pruebas de disolución deberán ser realizadas bajo condiciones fisiológicas de ser posible, sin embargo la estricta adherencia al ambiente gastrointestinal no es necesaria en la prueba de disolución rutinaria.

Las condiciones de la prueba estarán basadas en las características fisicoquímicas del fármaco y las condiciones a las que podrá estar expuesto después de su administración oral<sup>15</sup>.

Los medios de disolución más comúnmente usados son: soluciones acuosas con pH de 1.2 a 6.8, fluido intestinal simulado pH=6.8 (un pH mayor deberá ser justificado, en general no deberá exceder pH =8.0), fluido gástrico simulado con un pH=1.2; la necesidad de enzimas en el fluido gástrico simulado y fluido intestinal simulado tendrá que ser evaluada y justificada, recientes experiencias con cápsulas de gelatina indican la posible necesidad de enzimas (pepsina con fluido gástrico simulado o pancreatina para fluido intestinal simulado). El uso de agua como un medio de disolución es poco recomendada, porque las condiciones de la prueba tales como pH y tensión superficial pueden variar dependiendo de la fuente del agua, y cambiar durante la prueba de disolución, debido a la influencia de los ingredientes activos e inactivos. Para fármacos insolubles o ligeramente solubles en agua, donde comúnmente, usar medios acuosos no es conveniente, agentes

tensoactivos o surfactantes tales como ácidos biliares, sales biliares y lecitina han mostrado incrementar la velocidad de disolución para estos productos.

*In vitro*, se encontró que el medio de disolución que contiene bajos niveles de surfactante, solubiliza fármacos poco solubles en agua de una manera similar a las micelas de las sales biliares y lecitina. El surfactante sintético lauril sulfato de sodio ha demostrado ser intercambiable *in vitro* con surfactantes naturales como el taurocolato de sodio, la necesidad del agente tensoactivo y su cantidad deberá ser justificada ya que la alta concentración de estos agentes puede ser menos discriminatoria con las formulaciones, así como, también causar problemas en la automatización de la prueba de disolución.

c) Volumen, temperatura y agitación. El volumen del medio de disolución es generalmente 500, 900 ó 1000 mL, aunque también se usan 2000 ó 4000 mL a fin de mantener las condiciones *sink*, ya que esto es deseable pero no mandatorio<sup>15</sup>. Todas las pruebas de disolución para formas de liberación inmediata deben realizarse a  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ .

Agitación. Para el método de canastillas la agitación más común es de 50-100 rpm; con el método de paletas es de 50-75 rpm.<sup>2</sup>

d) Condiciones *sink*

Cuando un fármaco poco soluble es dosificado con un nivel que causa saturación en el medio de disolución, un perfil de disolución es difícil o imposible de obtener. En la prueba de disolución, las condiciones *sink* son: si el volumen de la prueba es aproximadamente de 3 a 10 veces el volumen de saturación del principio activo.

Los compuestos que requieren mayores volúmenes para establecer condiciones *sink* aceptables, son más fácilmente manejados por el uso de medios aditivos, incluyendo solventes orgánicos miscibles o surfactantes, por el uso de aparatos de flujo o por el aumento en el volumen del medio de disolución. El aparato de flujo a través de celda provee infinitas condiciones *sink* y es el método de preferencia para fármacos de poca solubilidad. Sin embargo, los aparatos 1 y 2 son alternativas adecuadas para fármacos poco solubles, ya que si se requiriere



de un aumento en el volumen del medio de disolución puede emplearse un vaso de 4 litros, éste ha sido usado satisfactoriamente en Europa y Norteamérica; se encuentran comercialmente disponibles modificaciones especiales de vasos de 2 y 4 litros. Finalmente, varias sugerencias se han hecho para la modificación del medio con el fin de aumentar la solubilidad de formas de dosis específicas, la más comúnmente usada es usar un surfactante (lauril sulfato de sodio) en pequeñas cantidades, algunos han sugerido que esto es un procedimiento aceptable porque las sales biliares son una parte del mecanismo de asimilación en el humano<sup>2</sup>.

#### 2.1.5 Perfil de disolución

Las pruebas de disolución farmacopeicas son pruebas límite puntuales, éstas únicamente evalúan la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado y el criterio de aceptación es útil para el control de calidad del medicamento, pero no proporcionan información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve.

Un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. Un gran número de estudios reportados en la literatura, han demostrado que si una prueba comparativa de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia y el de prueba, se diseña y se lleva a cabo de acuerdo con el procedimiento establecido, equivalentes farmacéuticos que muestren comportamiento semejante en relación con sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrán también una biodisponibilidad comparable<sup>11</sup>.

#### 2.1.6 Factor de Similitud.

Para comparar los perfiles de disolución se utiliza el factor de similitud ( $f_2$ ), es un valor puntual que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y de prueba.

Este modelo, mediante la prueba de  $f_2$ , evalúa la similitud de todo el perfil del producto de prueba en relación con el producto de referencia<sup>11</sup>.

Si el valor de  $f_2$  es igual o mayor que 50 (entre 50 y 100), los perfiles son similares; es decir, para demostrar la similitud de los perfiles, el valor de  $f_2$  debe ser igual o mayor que 50.

## 2.2 Propiedades Fisicoquímicas

Descripción. Acetato de medroxiprogesterona es un polvo cristalino e inodoro de color blanco a blanquecino.

Solubilidad. Insoluble en agua y ligeramente soluble en alcohol 1:800, 1 en 50 de acetona, 1 en 10 de cloroformo y 1 en 60 de dioxano; ligeramente soluble en metanol y éter.

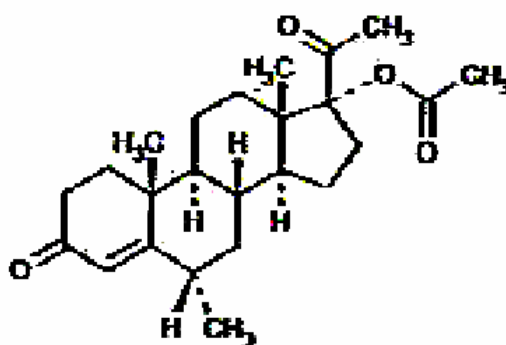
Nombre químico. 17 $\alpha$ -acetoxi-6 $\alpha$ -metilprogesterona  
6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxiprogesterona

Nombre genérico. Acetato de medroxiprogesterona

Nombres comerciales. Provera, Farlital

Fórmula condensada.  $C_{24}H_{34}O_4$

Fórmula desarrollada.



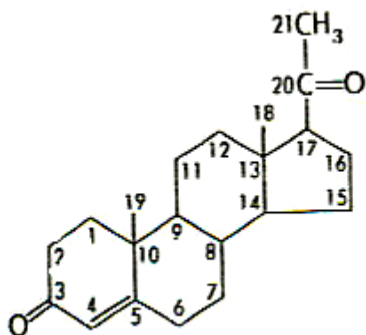
Peso molecular. 386.44 g/mol

### 2.3 Propiedades farmacológicas

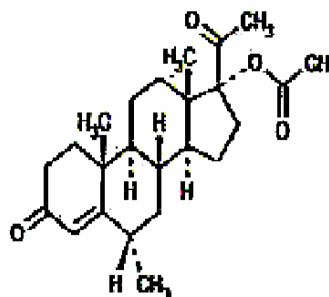
El acetato de medroxiprogesterona es un progestágeno sintético, derivado de la 17  $\alpha$ -hidroxiprogesterona que difiere estructuralmente por la adición de un grupo 6  $\alpha$ -metilo y un grupo 17  $\alpha$ -acetato<sup>16</sup>. Los progestágenos son derivados sintéticos de la progesterona<sup>17</sup>.

#### Absorción y cinética

La medroxiprogesterona se absorbe por el tracto gastrointestinal y se hidroliza en el hígado<sup>18</sup>. Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad de 5-7%. Se absorbe lentamente en los depósitos intramusculares y su biodisponibilidad es de 2.5%, la concentración sanguínea máxima por esta vía se alcanza a las 3 semanas y su valor es de 7 ng/mL, luego disminuye y a los 100-120 días es menor que 100 pg/mL. Sufre biotransformación hepática y excreción renal. Su vida media biológica es de 14-15 horas<sup>19</sup>. Las tabletas de acetato de medroxiprogesterona se encuentran comercialmente disponibles en forma de monofármaco en dosis de 2.5, 5, 10 y 100 mg.



Progesterona



Acetato de Medroxiprogesterona

#### Mecanismo de Acción

La medroxiprogesterona inhibe la secreción de gonadotropinas pituitarias, de esta manera se impide la maduración folicular y la ovulación, dando como resultado un endometrio adelgazado. Altas dosis de medroxiprogesterona inhiben la secreción pituitaria de la hormona luteinizante y de la hormona folículo estimulante, e

impiden que el ciclo de gonadotropina suba súbitamente tal como ocurre durante el ciclo menstrual normal; también tiene actividad antineoplásica, aunque el mecanismo de acción no ha sido determinado<sup>16</sup>.

Los tipos de cáncer mamario, prostático y endometrial son ejemplos de neoplasias hormonosensibles.

La base de la terapéutica hormonal, aditiva o supresiva, en las neoplasias hormonosensibles, reside en que algunos tumores continúan dependiendo de las hormonas para crecer de la misma manera como sucede en el tejido normal del cual se originó el tumor<sup>21</sup>.

#### Usos y dosis

El acetato de medroxiprogesterona es activo cuando se da por vía oral, y también, puede ser administrado como forma farmacéutica de acción prolongada<sup>18</sup> en suspensión acuosa. Se usa para el tratamiento de endometriosis, pubertad precoz, idiopática, metástasis de cáncer endometrial, trastornos menstruales<sup>21</sup>; también se usa en el tratamiento paliativo de algunos neoplasmas malignos hormona dependientes<sup>18,19</sup>.

Las dosis recomendadas son:

- Tratamiento de endometriosis 50 mg por vía intramuscular: semanalmente o 100 mg cada 2 semanas por 6 meses o más; por vía oral 10-40 mg diarios de 6-9 meses.
- Tratamiento de sangrado anormal uterino y amenorrea secundaria en dosis de 5-10 mg.
- Trastornos menstruales 5-10 mg al día de 5-10 días.
- Carcinoma renal, endometrial y prostático de 100-500 mg por vía oral
- Cáncer de mama de 0.4-1.5 g<sup>16,18,20</sup>.

### **3. PROBLEMA RESUELTO**

Se establecieron las condiciones experimentales para realizar la prueba de disolución en tabletas de acetato de medroxiprogesterona de 500 mg. Se propuso a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos la inclusión de este método para la prueba de disolución en tabletas de 500 mg de acetato de medroxiprogesterona, el cual fue aceptado y finalmente incluido en la misma.

#### **4. OBJETIVO GENERAL**

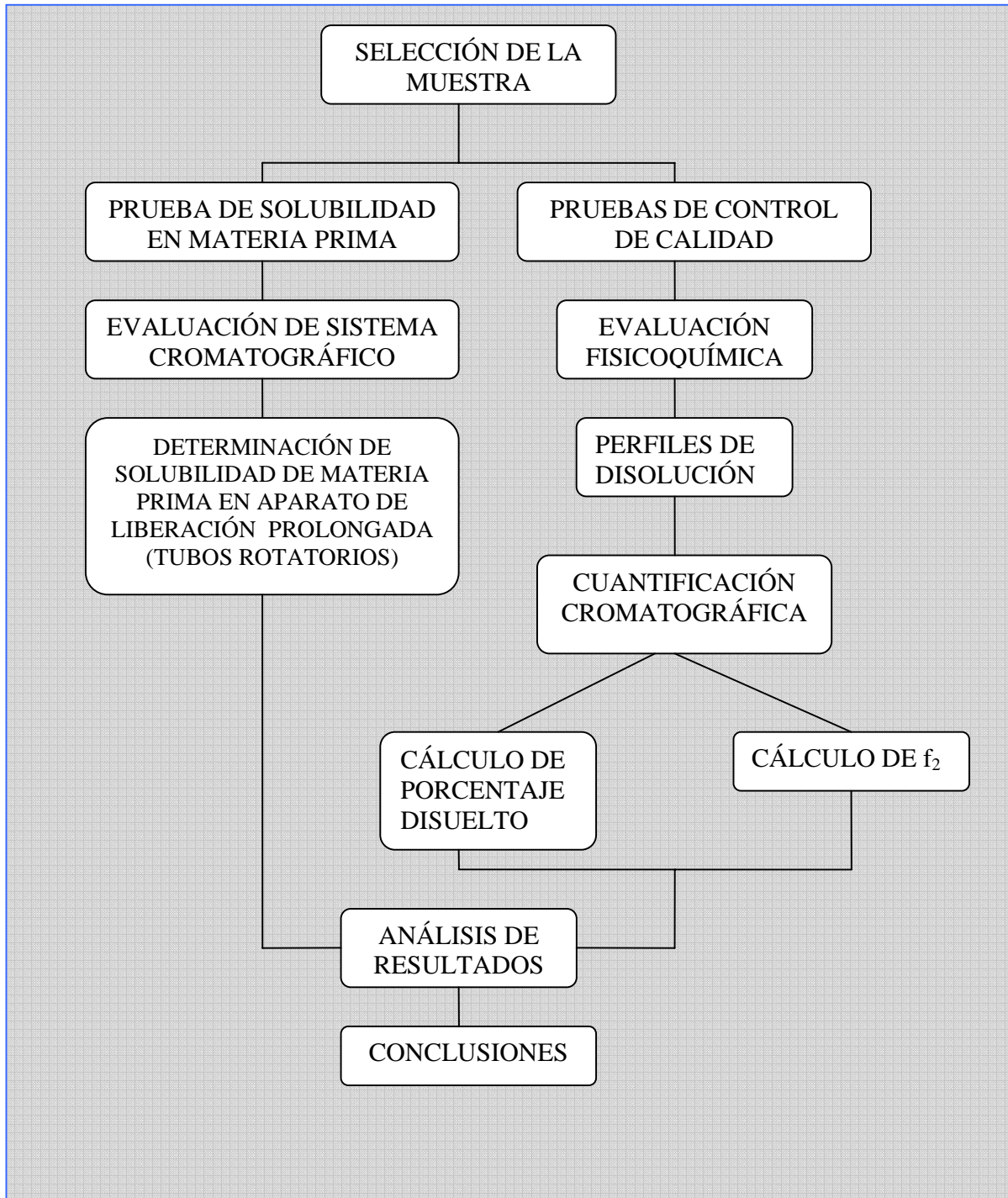
Establecer el método para la prueba de disolución de tabletas de acetato de medroxiprogesterona 500 mg.

##### **4.1 OBJETIVOS PARTICULARES**

- a) Evaluar la solubilidad de materia prima de acetato de medroxiprogesterona
- b) Evaluar el comportamiento de disolución de tabletas de acetato de medroxiprogesterona de 500 mg al modificar la concentración de agente tensoactivo en el medio de disolución (0.5, 1.0 y 2.0%).
- c) Realizar la evaluación del sistema cromatográfico de cada medio de disolución empleado (linealidad y exactitud)
- d) Calcular el valor de  $f_2$  para cada uno de los perfiles realizados.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### DIAGRAMA DE FLUJO



### 5.1 Características de la muestra en estudio

El estudio se realizó en 5 lotes diferentes de tabletas de acetato de medroxiprogesterona, elaborados por dos fabricantes diferentes. Los lotes fueron identificados de la siguiente manera:

<b>Fabricante</b>	<b>Número de lotes</b>
A	A1, A2 y A3
B	B1 y B2

### 5.2 Pruebas de control de calidad

Para realizar el estudio de disolución, se determinó previamente que los productos cumplieran con las especificaciones de control de calidad indicadas en la FEUM 6ª. ed. correspondientes a tabletas de acetato de medroxiprogesterona. Las pruebas a las que se sometieron cada uno de los productos fueron:

- a) Aspecto
- b) Ensayos de identidad
- c) Uniformidad de dosis
- d) Valoración de principio activo

### 5.3 Prueba de solubilidad y estudio de disolución

#### 5.3.1 Material, reactivos y equipo

Todas las pruebas se realizaron empleando disolventes y reactivos grado analítico, agua destilada y material de vidrio boro silicato de bajo coeficiente de expansión térmica.

#### Reactivos

- Estándar de acetato de medroxiprogesterona USP lote H-1
- Materia prima de acetato de medroxiprogesterona
- Lauril Sulfato de Sodio RA (Merck)
- Acetonitrilo HPLC
- Agua deionizada



## Equipo

- Cromatógrafo de Líquidos Waters
- Disolutor Hanson Research modelo QC-72-RLB
- Balanza Analítica Mettler modelo AE 160
- Balanza Granataria Metler modelo PC 2000
- Columna Cromatográfica C<sub>8</sub>
- Aparato de Liberación Prolongada denominado de frascos rotatorios

### 5.3.2 Preparación de soluciones

Medios de disolución:

Medio de disolución 1 (solución de lauril sulfato de sodio al 0.5% m/v),

Medio de disolución 2 (solución de lauril sulfato de sodio al 1.0% m/v),

Medio de disolución 3 (solución de lauril sulfato de sodio al 1.5% m/v),

Medio de disolución 4 (solución de lauril sulfato de sodio al 2.0% m/v),

Preparación de fase móvil

Mezclar 600 mL de acetonitrilo con 400 mL de agua, previamente filtrados, y desgasificar.

### 5.3.3 Preparación de la curva de calibración

Pesar 14 mg de estándar de acetato de medroxiprogesterona, disolver con 1 mL de acetonitrilo, disolver y aforar a 100 mL con el medio de disolución respectivo (se prepararon curvas para cada medio de disolución). Cada mL de esta solución contiene 140 µg de acetato de medroxiprogesterona.

La curva de calibración se preparó transfiriendo alícuotas de la solución anterior a matraces volumétricos de acuerdo con lo indicado en la tabla 1, aforando con el medio de disolución correspondiente.

Tabla 1. Preparación de curva de calibración

Punto	Alicuota de solución Patrón (mL)	Volumen final (mL)	Concentración final de acetato de medroxiprogesterona ( $\mu\text{g/mL}$ )
A	1.0	100	1.4
B	2.0	100	2.8
C	3.0	100	4.2
D	4.0	100	5.6

#### 5.3.4 Evaluación del sistema cromatográfico

El método analítico utilizado para cuantificar la cantidad disuelta de acetato de medroxiprogesterona en las muestras de materia prima y en los perfiles de disolución, fue cromatografía de líquidos alta resolución, a una longitud de onda de 254 nm. Con la finalidad de asegurar la confiabilidad del método de cuantificación se evaluaron los parámetros de linealidad, precisión y repetibilidad.

##### Linealidad

Se determinó, con la preparación por duplicado de la curva de calibración en el rango de concentración especificado en la tabla 1, la linealidad se obtuvo a partir del cálculo de la pendiente, el intercepto y el coeficiente de correlación.

##### Precisión

Se determinó por el análisis por duplicado en todos los puntos de la curva estándar establecidos en la linealidad.

## Repetibilidad

Con el fin de asegurar la repetibilidad en el sistema cromatográfico se elaboraron curvas de calibración, cada vez que se realizaba una determinación.

### 5.3.5 Método Analítico

#### a) Prueba de Solubilidad

Se realizó la prueba de solubilidad de materia prima de acetato de medroxiprogesterona. Se pesaron 15 mg de la materia prima, se colocaron en frascos de vidrio con tapón de baquelita individuales y a cada frasco se adicionaron 5 mL de medio de disolución, en el que se varió la cantidad de lauril sulfato de sodio: 0.5, 1.0, 1.5 y 2.0%. Cada frasco se colocó en el aparato de liberación prolongada, los frascos giraron a una velocidad constante de 40 rpm y permanecieron sumergidos en el baño de agua a  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . durante 5 y 7 días (continuos). Al día 5 las muestras de cada uno de los frascos de cada medio de disolución se retiraron del baño de agua, se filtraron a través de una membrana Millipore tipo HAWP de  $0.45\ \mu\text{m}$  y se cuantificó la cantidad disuelta del fármaco mediante el método cromatográfico indicado en la FEUM 6<sup>a</sup>. ed., para la prueba de disolución, contra una solución estándar de concentración conocida en el mismo medio, el mismo procedimiento se realizó al día 7.

#### b) Perfil de disolución y cálculo de $f_2$

Se realizó el perfil de disolución a los 5 lotes de producto de acuerdo con lo indicado en la tabla 2.

De cada una de las muestras tomadas se procedió a recuperar el volumen tomado en cada uno de los tiempos con medio de disolución a  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ .

Se cuantificó la cantidad disuelta de acetato de medroxiprogesterona por cromatografía de líquidos de alta resolución interpolando los valores de las muestras en la curva de calibración. Se construyeron las gráficas de la cantidad disuelta contra el tiempo. Se calculó el valor de  $f_2$  con el objeto de

conocer el factor de similitud y definir el procedimiento que permite discernir mejor entre productos.

$$f_2 = 50 \text{ Log} \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right] \right\}^{-0.5} \times 100$$

Considerando que si el valor de  $f_2$  es igual o mayor que 50 (entre 50 y 100) los perfiles son similares.

Tabla 2. Condiciones experimentales en el estudio de disolución

Parámetro	Condiciones experimentales
Medio de disolución	Lauril Sulfato de Sodio 0.5, 1.0, y 2.0%
Aparato	2 (paletas)
Volumen	900 mL
Velocidad de agitación	50 rpm
Temperatura	37±0.5°C
Tiempo de muestreo	15, 30, 45 y 60 min
Alícuota	3 mL
Dilución de la muestra	1 mL → 100 mL
Determinación	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución UV 254 nm
Columna	Lichrosorb C <sub>8</sub> (8 cm x 4 mm)
Fase móvil	ACN:H <sub>2</sub> O (60:40)
Flujo	1.0 mL/min
Volumen de inyección	20 µL

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Pruebas de control de calidad

Los resultados obtenidos en las pruebas de aspecto, ensayo de identidad, valoración y uniformidad de dosis de los 5 lotes estudiados siguiendo lo especificado en FEUM 6<sup>a</sup>. ed. se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de control de calidad

Lote	Aspecto	Identidad	Uniformidad de dosis	Valoración
A1	Cumple	Positiva	Pasa la prueba	99.52%
A2	Cumple	Positiva	Pasa la prueba	99.87%
A3	Cumple	Positiva	Pasa la prueba	99.60%
B1	Cumple	Positiva	Pasa la prueba	100.12%
B2	Cumple	Positiva	Pasa la prueba	99.87%

### 6.2 Linealidad y precisión

Se realizaron las pruebas de linealidad y precisión del sistema cromatográfico (del 25% al 100%) en cada medio de disolución y mediante un análisis de regresión efectuado por el método de mínimos cuadrados se obtuvo el conjunto de parámetros estadísticos correspondientes a la linealidad y precisión, mismos que se presentan en las tablas 4, 5, 6 y en las figuras 12, 13 y 14.

Tabla 4. Linealidad del sistema cromatográfico con medio de disolución 1

Concentración (µg/mL)	Áreas bajo la curva			
	Curva 1		Curva 2	
	Dilución 1	Dilución 2	Dilución 1	Dilución 2
1.4	43459	44028	43406	42099
2.8	86582	85928	83665	83944
4.2	126577	127421	133343	131394
5.6	175641	174447	176500	174906
r	0.999147736	0.999555322	0.999266366	0.999736113
r <sup>2</sup>	0.998296198	0.999110842	0.998533271	0.999472296
m	31181.50	30910.71	32068.57	31847.93
i	-1070.50	-231.50	-3011.50	-3382.00
<b>Promedio de resultados</b>			<b>Criterios</b>	
Coef. de correlación r = 0.999426 Desv. Estándar = 0.0002682 Desv. Estd. Relativa CV = 0.02683%			r ≥ 0.99	
Coef. de determinación r <sup>2</sup> = 0.9988 Desv. Estándar = 0.000536 Desv. Estd. Relativa CV = 0.0536%			r <sup>2</sup> ≥ 0.98	
Error típico de regresión 1.3032%			E <sub>reg</sub> ≤ 2.0%	
Pendiente m = 31502.1607 Desviación estándar = 545.49			Desv. Estd. Relativa CV = 1.73%	
Intercepto i = -1923.875 Desviación estándar = 1516.73			Desv. Estd. Relativa CV = 78.8%	

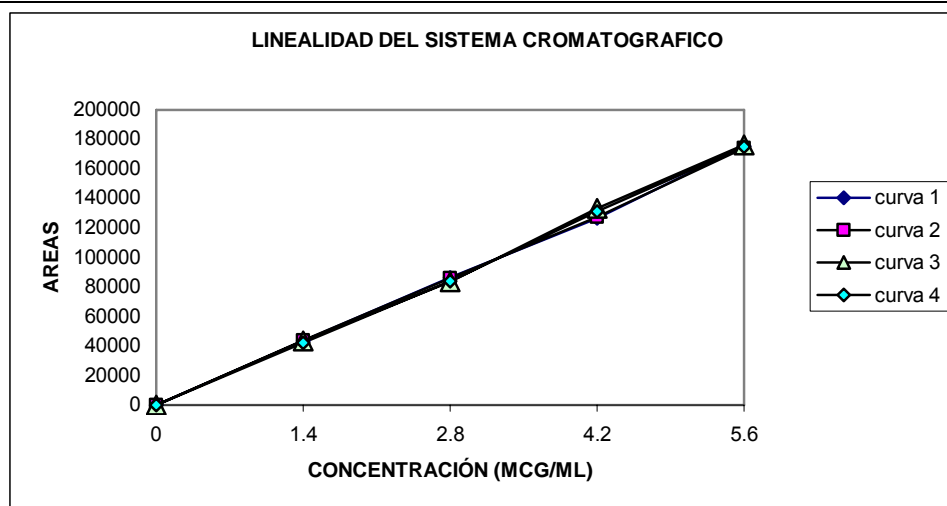


Figura 12. Linealidad del sistema con el medio de disolución 1

Tabla 5. Linealidad del sistema cromatográfico con medio de disolución 2

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Áreas bajo la curva			
	Curva 1		Curva 2	
	Dilución 1	Dilución 2	Dilución 1	Dilución 2
0	0	0	0	0
1.4	47920	47740	45277	46314
2.8	87712	87011	88721	90010
4.2	134450	133604	135121	137865
5.6	178355	178320	176284	175828
r	0.999530737	0.99997615	0.99922244	0.99975085
r <sup>2</sup>	0.999061695	0.9999523	0.99844549	0.99950177
m	31288.79	31309.50	31387.21	31171.21
i	2598.50	2085.50	1495.50	3405.00
Promedio de resultados			Criterios	
Coef. de Correlación $r = 0.9997$ Desv. Estándar = 0.000321447 Desv. Estd. Relativa = 0.032156962%			$r \geq 0.99$	
Coef. de Determinación $r^2 = 0.9994$ Desv. Estándar = 0.00064263 Desv. Estd. Relativa = 0.06431224%			$r^2 \geq 0.98$	
Error típico de regresión 1.4612%			$\epsilon_{\text{reg}} \leq 2.0\%$	
Pendiente $m = 31286.49687$ Desv. Estándar = 89.33026508			Desv. Estd. relativa = 0.285498914%	
Intercepto $i = 2396.1250$ Desv. Estándar = 809.608483			Desv. Estd. Relativa = 33.7882407%	

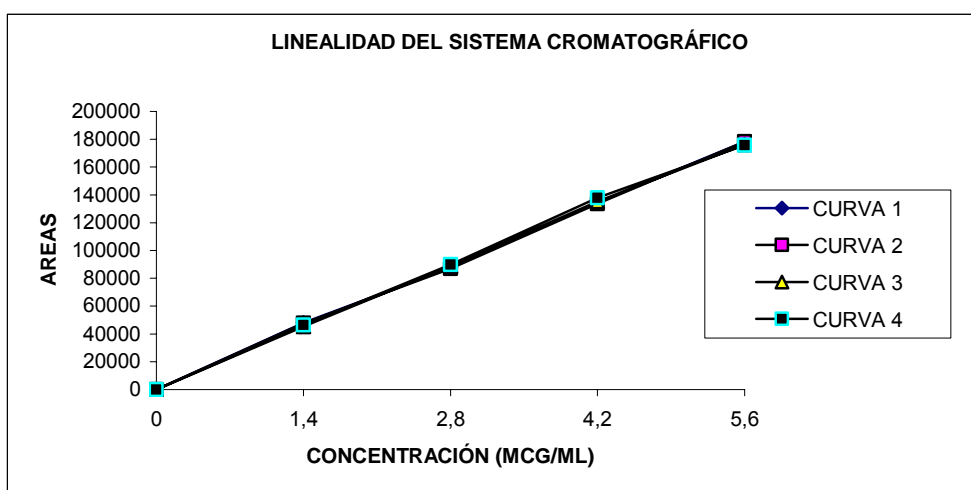


Figura 13. Linealidad del sistema con el medio de disolución 2

Tabla 6. Linealidad del sistema cromatográfico con medio de disolución 4

Concentración (µg/ml)	Áreas bajo la curva			
	Curva 1		Curva 2	
	Dilución 1	Dilución 2	Dilución 1	Dilución 2
0	0	0	0	0
1.4	46387	47961	47821	47616
2.8	92868	91845	92068	91150
4.2	138623	138619	130664	132018
5.6	184327	184021	183461	183814
r	0.999991775	0.9999283	0.99809194	0.99870041
r <sup>2</sup>	0.999983551	0.9998566	0.99618752	0.99740252
m	32826.79	32496.71	31822.57	32104.43
i	657.50	1873.00	2124.50	1284.00
Promedio de resultados			Criterios	
Coef. de correlación r = 0.999178106 Desv. Estándar = 0.000936801 Desv. Estd. Relativa = 0.093757207%			r ≥ 0.99	
Coef. de determinación r <sup>2</sup> = 0.99835755 Desv. Estándar = 0.00187191 Desv. Estd. Relativa = 0.18749899%			r <sup>2</sup> ≥ 0.98	
Error típico de regresión 1.7014%			E <sub>reg</sub> ≤ 2.0%	
Pendiente m = 32312.63 Desv. Estándar = 440.3590811      Desv. Estándar relativa = 1.362808132%				
Intercepto i = 1484.75 Desv. Estándar = 654.385526      Desv. Estd. Relativa = 44.0737852%				

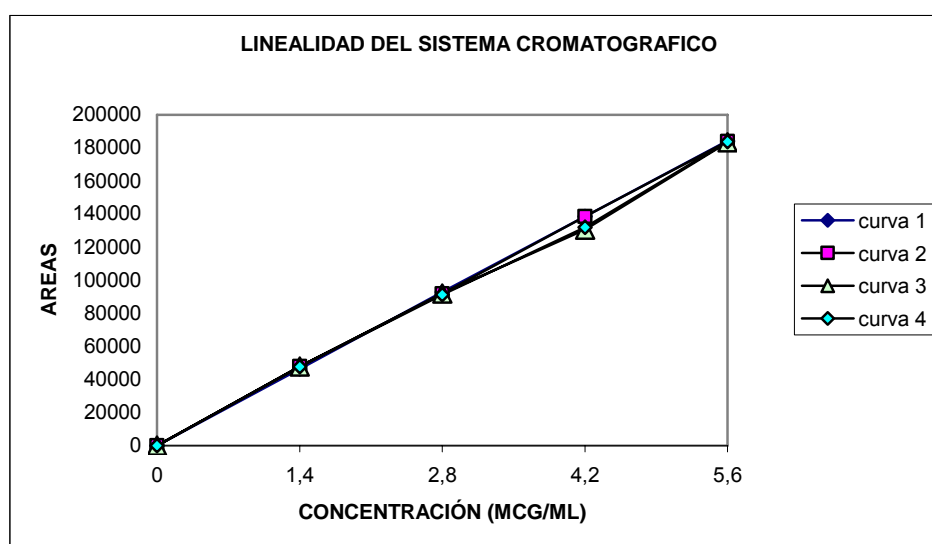


Figura 14. Linealidad del sistema con el medio de disolución 4



PRECISIÓN. Se calculó la precisión para cada punto de la linealidad del sistema, con los valores del factor de respuesta.

Tabla 7. Resultados de Precisión

Á	Medio 1	(LSS* 0.5%)	Medio 2	(LSS* 1.0%)	Medio 4	(LSS* 2.0%)
R	31023.2143	31448.7400	31683.3557	32143.6734	33130.7317	34008.5136
E	30922.1429	30688.9286	31323.0295	31072.6938	32981.6373	32714.6959
A	31516.3095	30338.3330	31908.4555	32495.5475	33002.6474	33001.6951
S	31371.8452	31151.2500	31843.2528	31435.8769	32885.3956	32789.6002
Promedio	31057.59544		31738.23564		33064.3646	
DE**	404.2135		461.0050		403.5903	
CV***	1.305%		1.45%		1.22%	
Criterio	CV ≤ 1.5%		CV ≤ 1.5%		CV ≤ 1.55	

\*LSS= Lauril Sulfato de Sodio

\*\*DE= Desviación estándar

\*\*\*CV= Coeficiente de variación

6.3 Resultados de solubilidad en muestras de materia prima. Para cada medio de disolución se calculó la cantidad disuelta de materia prima de acetato de medroxiprogesterona, en la tabla 8 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 8. Resultados de solubilidad de materia prima

Concentración de lauril sulfato de sodio % (m/v)	Solubilidad de acetato de medroxiprogesterona (mg/mL)	
	Día 5	Día 7
0.5	0.30	0.30
1.0	0.66	0.63
1.5	1.02	1.00
2.0	1.37	1.32

6.4 Resultados de perfiles de disolución. Se calculó la cantidad disuelta de acetato de medroxiprogesterona en todos los lotes evaluados para cada medio de disolución; los resultados promedio de disolución obtenidos se condensan en las tablas 9,10 y 11.

Tabla 9. Resultados de perfiles de disolución con el medio de disolución 1

Fabricante (lote)	Tiempo	15 min	30 min	45 min	60 min
A1	Promedio (*)	22.20 (2.02)	40.10 (2.47)	47.94 (1.81)	53.53 (2.52)
	DER**	9.12	6.18	3.77	4.72
A2	Promedio (*)	24.51 (1.58)	36.25 (0.90)	42.43 (0.93)	44.59 (0.54)
	DER**	8.46	2.48	2.2	1.23
A3	Promedio (*)	22.05 (2.12)	36.17 (1.84)	43.09 (2.12)	46.65 (2.45)
	DER**	9.63	5.09	4.93	5.26
B1	Promedio (*)	41.36 (1.87)	49.87 (0.82)	51.16 (0.64)	50.72 (1.89)
	DER**	7.57	1.63	1.26	3.74
B2	Promedio (*)	41.36 (1.87)	50.13 (0.93)	51.88 (0.89)	52.07 (1.18)
	DER**	8.52	1.85	1.73	2.28
Promedio Lotes A	Promedio (*)	22.92 (1.38)	37.51 (2.25)	44.48 (3.01)	48.25 (4.68)
	DER**	6.02	5.98	6.76	9.7
Promedio Lotes B	Promedio (*)	41.36 (0)	50.00 (0.18)	51.52 (0.51)	51.40 (0.95)
	DER**	0	0.36	0.98	1.86
Promedio global	Promedio (*)	30.30 (10.15)	42.50 (7.03)	47.30 (4.41)	49.51 (3.76)
	DER**	33.5	16.53	9.32	7.59

(\*)= Desviación estándar DER\*\*= Desviación estándar relativa

Tabla 10. Resultados de Perfiles de disolución con el medio de disolución 2

Fabricante (lote)	Tiempo	15 min	30 min	45 min	60 min
A1	Promedio (*)	31.82 (3.06)	57.58 (2.40)	68.97 (3.11)	76.41 (2.11)
	DER**	9.62	4.18	4.51	2.77
A2	Promedio (*)	33.58 (3.28)	55.57 (4.05)	65.42 (1.72)	69.93 (1.20)
	DER**	9.79	7.3	2.64	1.72
A3	Promedio (*)	31.57 (3.35)	55.24 (3.95)	65.37 (5.06)	71.08 (3.30)
	DER**	10.62	7.16	7.74	4.65
B1	Promedio (*)	52.26 (3.66)	83.18 (5.07)	91.73 (1.73)	94.60 (1.67)
	DER**	7.00	6.09	1.89	1.77
B2	Promedio (*)	50.65 (4.68)	85.12 (2.93)	92.99 (1.19)	94.59 (0.93)
	DER**	9.23	3.45	1.28	0.99
Promedio Lotes A	Promedio (*)	32.32 (0.09)	56.13 (1.26)	66.58 (2.06)	72.47 (3.46)
	DER**	3.38	2.25	3.09	4.77
Promedio Lotes B	Promedio (*)	51.46 (1.14)	84.15 (1.37)	92.36 (0.89)	94.6 (0.01)
	DER**	2.21	1.63	0.96	0.01
Promedio Global	Promedio (*)	39.97 (10.52)	67.34(15.38)	76.89(14.19)	81.32(12.36)
	DER**	26.32	22.85	18.46	15.20

(\*)= Desviación estándar

DER\*\*= Desviación estándar relativa

Tabla 11. Resultados de Perfiles de disolución con el medio de disolución 4

Fabricante (lotes)	Tiempo	15 min	30 min	45 min	60 min
	A1	Promedio (*) DER**	38.59 (5.66) 14.67	67.28 (2.65) 3.94	81.62 (2.43) 2.98
A2	Promedio (*) DER**	44.56 (4.44) 9.98	66.36 (2.80) 4.22	76.58 (2.26) 2.95	80.34 (1.40) 1.74
A3	Promedio (*) DER**	29.74 (4.39) 14.78	52.54 (5.05) 9.62	63.07 (4.47) 7.10	68.56 (5.14) 7.49
B1	Promedio (*) DER**	42.93 (6.37) 14.85	71.15 (6.79) 9.55	88.14 (2.45) 2.78	93.06 (2.76) 2.96
B2	Promedio (*) DER**	52.34 (8.68) 16.58	81.86 (5.87) 7.17	92.45 (1.70) 1.84	93.77 (1.53) 1.63
Promedio Lotes A	DER**	38.03 (7.83) 20.57	62.06 (8.26) 13.31	73.75 (9.59) 13	79.42 (10.43) 13.13
Promedio Lotes B	DER**	47.64 (6.65) 13.96	76.51 (7.57) 9.89	90.29 (3.05) 3.37	93.42 (0.50) 0.54
Promedio global	DER**	41.63 (8.3) 19.94	67.84 (10.54) 15.53	80.37 (11.42) 14.21	85.02 (10.64) 12.52

(\*)= Desviación estándar

DER\*\*= Desviación estándar relativa

En las siguientes figuras (15,16 y 17) se muestran los perfiles de disolución correspondientes a los cinco lotes evaluados en cada uno de los medios de disolución.

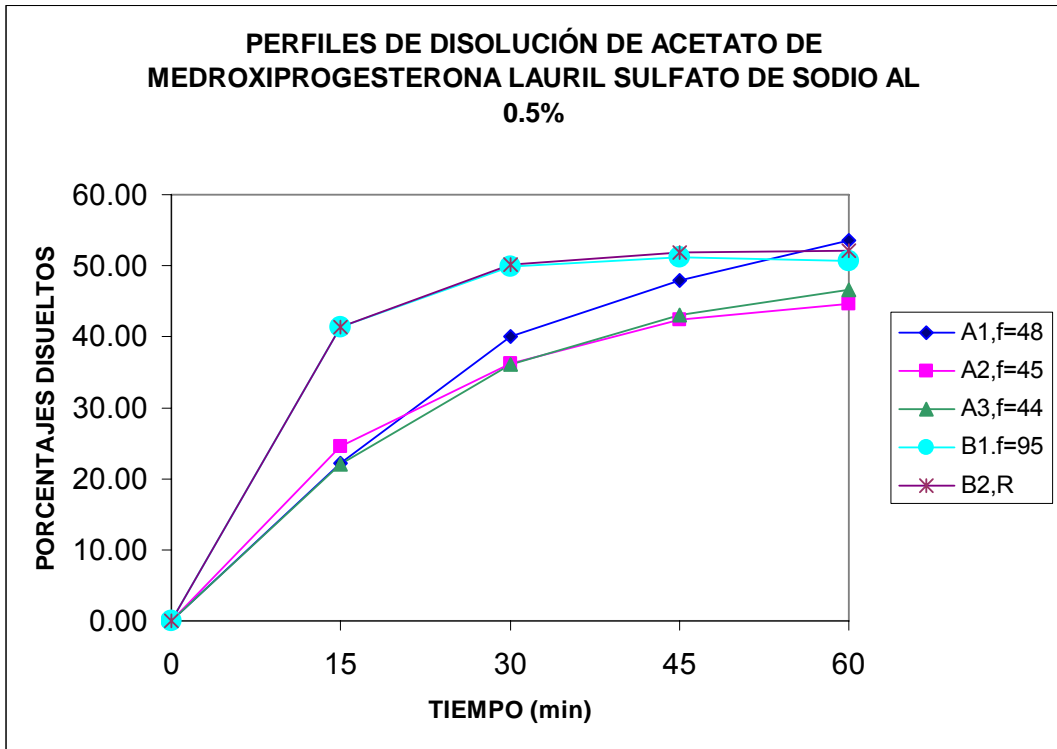


Figura 15. Perfil de disolución en medio de disolución 1

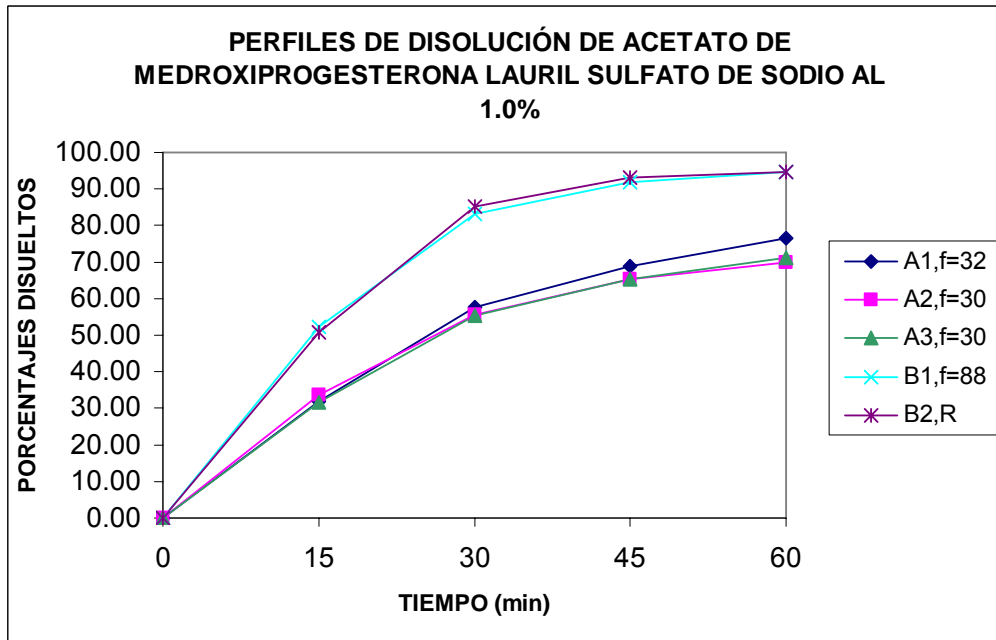


Figura 16. Perfil de disolución en medio de disolución 2

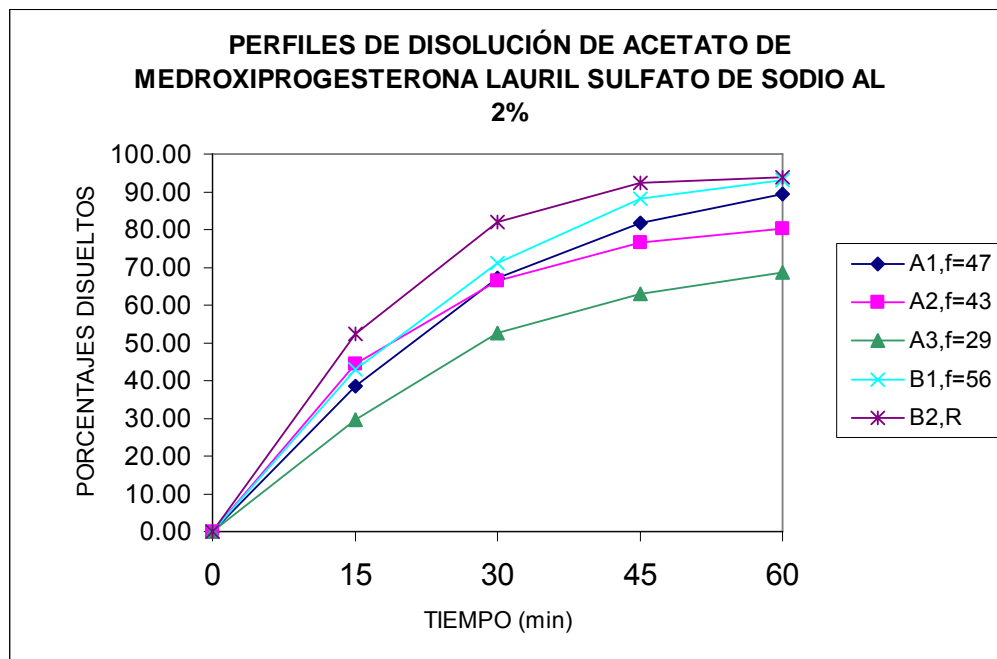


Figura 17. Perfil de disolución en medio de disolución 4

6.5 Factor de similitud. Se calculó el valor de  $f_2$  para cada uno de los lotes evaluados, y en cada medio de disolución, considerando el fabricante B2 como lote de referencia (fue el lote que presentó el por ciento de disolución más alto) los resultados obtenidos se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Valores de  $f_2$  obtenidos en cada uno de los medios de disolución

Fabricante (lote)	Medio de disolución		
	1	2	4
A1	47.81	32.39	46.69
A2	45.14	29.94	43.36
A3	44.26	29.78	28.59
B1	94.88	88.12	56.18
B2	R	R	R

Criterio de  $f_2$  si el valor de  $f_2 \geq 50$  los perfiles son similares

## 7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados correspondientes a los ensayos fisicoquímicos de control de calidad realizados a los lotes de tabletas acetato de medroxiprogesterona incluidos en el estudio de disolución cumplen con las especificaciones.

La prueba de solubilidad realizada a la materia prima mostró una solubilidad en una solución de lauril sulfato de sodio al 1% de 0.6 mg/mL, es decir que este medio de disolución tiene la capacidad de disolver el 100% de la dosis, 500 mg (0.56 mg/mL), a pesar de que no se cumplen las condiciones sink se encuentra por debajo de la concentración de saturación.

El medio de disolución con lauril sulfato de sodio 0.5% no tiene la capacidad de solubilizar el 100% de la dosis.

En la evaluación del método de cuantificación empleado para la determinación del porcentaje disuelto de acetato de medroxiprogesterona, se consideró que como es un método farmacopeico, sólo se procedió a verificar la linealidad y precisión del sistema cromatográfico; obteniéndose una adecuada linealidad, con un coeficiente de correlación mayor que 0.99, un coeficiente de determinación mayor que 0.98 y un error de regresión menor que 1.5%, lo cual determinó el alto grado de predicción del sistema cromatográfico (Tablas 4, 5 y 6). En precisión se observa que los coeficientes de variación obtenidos en cada uno de los medios de disolución son menores que 1.5%, por lo tanto se encuentran dentro de los límites establecidos para dicho parámetro (Tabla 7).

Los promedios obtenidos de los perfiles de disolución (por ciento disuelto) para los diferentes lotes evaluados en los tres medios de disolución propuestos se muestran en las tablas 9, 10 y 11, en las cuales se observa que existe una respuesta lineal en el por ciento disuelto al aumentar la concentración de tensoactivo en el medio de disolución, esto es aumenta la disolución al aumentar la concentración de tensoactivo, también se observa que el valor promedio de la desviación estándar relativa (DER) es más alto con el medio de disolución 2. Así mismo se observa que: la desviación estándar relativa entre lotes del mismo fabricante es menor con este mismo medio (medio de disolución 2). Lo anterior, permite cumplir con la meta de un método de disolución adecuado; su habilidad de

discriminación máxima entre formulaciones o fabricantes y su variabilidad mínima entre lotes del mismo fabricante o formulación.

Los resultados obtenidos al realizar los perfiles de disolución con lauril sulfato de sodio al 2.0% muestran comportamientos erráticos, ya que se pierde la continuidad del perfil; además, de que aunque no exista un límite establecido para el uso de agentes tensoactivos, es recomendable usar la menor cantidad posible, lo cual facilita la preparación y manipulación del medio de disolución, se mantiene la vida útil de las columnas cromatográficas, así como también se obtienen resultados más confiables.

La representación gráfica de los perfiles de disolución para los diferentes lotes evaluados en los tres medios de disolución ensayados se muestra en las figuras 15,16 y 17.

Los resultados obtenidos al calcular  $f_2$  se muestran en la tabla 12. Considerando que los lotes B presentaron un porcentaje de disolución más alto en todos los medios de disolución, se consideró al lote B2 como lote de referencia (R).

Los valores de  $f_2$  calculados, así como los porcentajes disueltos promedio obtenidos indican diferencias entre ambos fabricantes. La formulación B favorece más la disolución que la formulación A. Esta última aumenta en menor grado la disolución a pesar del aumento de la cantidad de lauril sulfato de sodio

## 8. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos permiten concluir que:

El medio de disolución con lauril sulfato de sodio 0.5% no tiene la capacidad de solubilizar el 100% de la dosis.

El medio de disolución con lauril sulfato de sodio al 1% es capaz de disolver el 100% de la dosis (500mg).

La evaluación del sistema cromatográfico indica que es adecuado.

Al realizar los perfiles de disolución se observó que al aumentar la concentración de agente tensoactivo en el medio de disolución se aumenta el por ciento disuelto, sin embargo en la solución de lauril sulfato de sodio al 2% el comportamiento es errático lo que no sucede con la solución de lauril sulfato de sodio al 1% , por lo tanto la mejor concentración de lauril sulfato de sodio es 1.0%, ya que con ésta se alcanza el valor de Q y los coeficientes de variación (C.V. %) elevados permiten discriminar entre productos.

Los valores de  $f_2$  calculados, indican diferencias entre ambos fabricantes.

Por lo anterior se concluye que las condiciones del método farmacopeico establecido se pueden modificar en la concentración de lauril sulfato de sodio del medio de disolución al 1.0% (900mL) y el valor de Q a 60% para tabletas de 500mg de acetato de medroxiprogesterona.

Se propuso a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos la inclusión del método anterior para evaluar la prueba de disolución en tabletas de acetato de medroxiprogesterona de 500mg, el cual fue aceptado y publicado en la 7<sup>a</sup>. Ed. De la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (Anexo 1)



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Abdou Hamed M. Disolución. Dissolution, bioavailability and bioequivalence. Easton Pennsylvania: Mack Publishing Company; 1989. p.867-84
2. Hanson William A. Handbook of dissolution Testing. 2<sup>nd</sup>. Edition. Eugene Oregon: Aster Publishing Corporation; 1991
3. Banakar V. Umesh. Pharmaceutical Dissolution Testing: Drug and the pharmaceutical sciences; Marcel Dekker: Inc. New York; 1992:vol 49
4. Vinod P. Shah, Assad Noory, Carol Noory, Bruce McCullough Sanford Clarke, Richard Everet, Helen Naviasky, B. N. Srinivasan, Don Fortman, Jerome P. Skelly. In vitro dissolution of sparingly water-soluble drug dosage forms. International journal of pharmaceutics 1995;125:99-106
5. Dale E. Wurster, Palmer W. Tylor. Dissolution Rates. J Pharm Sci 1965; 54(2): 169-75
6. Fernando Román, Alfredo Garzón. Disolución (Revisión Bibliográfica). Rev Soc Quim Mex 1981; 25 (3):447-52
7. A. Garzón, F. Román. Disolución (Revisión Bibliográfica) 2<sup>a</sup>. Parte. Rev Soc Quim Mex 1982; 26(2):73-8
8. William I. Higuchi. Diffusional Model Useful in Biopharmaceutics Drug Release Rate Processes. J Pharm Sci 1967; 56(3):315-24
9. Ronald I. Nedich, Dane O. Kildsig. Mechanism of Dissolution I: Mathematical Interpretation of Concentration Gradients Developed during Dissolution of a Solid. J Pharm Sci 1972; 61 (2):214-18
10. The United States Pharmacopeia XXIII and National Formulary XVIII, United States. Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville MD. USA 1995; 1791-1794
11. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salud Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6<sup>a</sup>. Edición. México: 1994
12. M. Gibaldi, S. Feldman, R. Wynn, N. D. Weiner. Dissolution Rates in Surfactant Solutions Under Stirred and Static Conditions. J Pharm Sci 1968; 57(5):787-91

13. Robert J. Braun, Eugene L. Parrott. Influence of Viscosity and Solubilization on Dissolution Rate. J Pharm Sci 1972; 61(2):175-78
14. Robert J. Braun, Eugene L. Parrott. Effect of Various Parameters upon Diffusion-Controlled Dissolution of Benzoic Acid. J Pharm Sci 1972; 61(4):592-97
15. Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, U: S: Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) BP 1
16. AHFS Drug Information, 2001, p. 3067
17. Goth Wesley Clark, Brater Craig Johnson, Alice R. Fármacos que afectan las funciones metabólicas y endocrinas: en Farmacología Clínica. 12ª. edición. México, D F, Editorial Médica Panamericana, S,A.; 1990. p. 470-71
18. Sex Hormones: James E. F. Reynolds. Martindale The Extra Pharmacopeia. Ed. Twentyninth. London, The Pharmaceutical Press, 1989, p. 1402
19. Consejo de Salubridad General. Ginecobstetricia. Octavio Rivero Serrano, Miguel Tanimoto Weki. Uso de los medicamentos en la clínica. México, D F. Mc Graw-Hill Interamericana Editores, SA de C V; 1999. p.221-22
20. Drug Information for the Health Care Professional: USP DI. 20<sup>th</sup>. Edition Micromedex USP DI Editorial Group; 2000. p. 2575
21. Comisión Interinstitucional de Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. Cuadro básico de Medicamentos del Sector Salud. 1989; p. 350
22. The Index Merck an encyclopedia of chemical drugs, and biologicals. Twelfth edition. Merck & Co., Inc.; 1996. p.5838

# ANEXO 1

**Preparación de la muestra.** Pasar una alícuota de la muestra, previamente agitada, equivalente a 200 mg de acetato de medroxiprogesterona a un vaso de precipitados, agregar 100 mL de cloroformo, agitar durante 20 minutos y centrifugar una porción de la mezcla. Pasar 10 mL de la capa clorofórmica a un vaso de precipitados, evaporar a sequedad, disolver el residuo con 10 mL de patrón interno, pasar cuantitativamente a un matraz volumétrico de 50 mL, lavar el vaso con patrón interno colectándolo en el mismo matraz, llevar al aforo con patrón interno y mezclar.

**Condiciones del equipo.** Columna de acero inoxidable de 25 cm x 2 mm empacadas con micropartículas de sílica porosa de 5 µm de diámetro; detector de ultravioleta; longitud de onda de 254 nm.

**Procedimiento.** Inyectar al cromatógrafo, por sextuplicado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta y calcular el coeficiente de variación, el cual no debe ser mayor del 2.0 por ciento y el factor de resolución entre progesterona y acetato de medroxiprogesterona no debe ser menor de 5. Una vez establecidas las condiciones anteriores, inyectar por separado volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, obtener sus cromatogramas correspondientes y calcular las áreas relativas. Calcular la cantidad, en miligramos, de  $C_{21}H_{34}O_4$  en el volumen tomado de la muestra, por medio de la siguiente fórmula:

$$CD(Rm/Rref)$$

en donde, *C* es la cantidad por mililitro de acetato de medroxiprogesterona en la preparación de referencia; *D* es el factor de dilución de la muestra; *Rm* y *Rref* son las áreas relativas obtenidas en los cromatogramas de la preparación de la muestra y la preparación de referencia respectivamente.

## MEDROXIPROGESTERONA, ACETATO DE. TABLETAS

Contienen no menos del 93.0 por ciento y no más del 107.0 por ciento de la cantidad de  $C_{21}H_{34}O_4$ , indicada en el marbete.

**SUSTANCIAS DE REFERENCIA.** Acetato de medroxiprogesterona, secar a 105°C, durante 3 horas. Progesterona, secar sobre gel de sílice, en vacío, durante 4 horas.

### ENSAYOS DE IDENTIDAD.

#### A. MGA 0351.

**Preparación de referencia.** Disolver 10 mg de la SRef de acetato de medroxiprogesterona en 10 mL de cloroformo, evaporar sobre un BV y secar el residuo a 105°C durante 3 horas.

**Preparación de la muestra.** Pesar no menos de 10 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar

una cantidad del polvo equivalente a 25 mg de acetato de medroxiprogesterona, pasar a un vaso de precipitados, adicionar 15 mL de cloroformo, agitar mecánicamente durante 10 minutos y filtrar. Evaporar el filtrado sobre un BV y secar el residuo a 105°C durante 3 horas.

**Procedimiento.** Elaborar las correspondientes pastillas de bromuro de potasio con los residuos obtenidos en la preparación de referencia y en la preparación de la muestra. Obtener sus respectivos espectros de absorción. El espectro obtenido con la preparación de la muestra debe ser conforme al de la preparación de referencia.

#### B. MGA 0241, CLAR.

El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra debe corresponder al obtenido con la preparación de referencia. Proceder como se indica en la Valoración.

#### C. MGA 0241, Capa delgada.

**Soporte.** Gel de sílice 60 F<sub>254</sub>.

**Fase móvil.** Mezclar tolueno, acetato de etilo y éter de petróleo con intervalo de ebullición de 50°C a 70°C (70:40:10).

**Preparaciones de referencia.**

**Solución I.** Preparar una solución de la SRef de acetato de medroxiprogesterona en una mezcla de 9 volúmenes de cloroformo y 1 volumen de metanol, que contenga 1 mg/mL de acetato de medroxiprogesterona.

**Solución II.** Preparar una solución de la SRef de acetato de medroxiprogesterona y de la SRef de progesterona, en una mezcla de 9 volúmenes de cloroformo y 1 volumen de metanol, que contenga 500 µg/mL de acetato de medroxiprogesterona y 500 µg/mL de progesterona.

**Preparación de la muestra.** Pesar no menos de 10 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 25 mg de acetato de medroxiprogesterona, pasar a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 20 mL de una mezcla de 9 volúmenes de cloroformo y 1 mL de metanol, agitar mecánicamente durante 5 minutos, llevar al aforo con la misma mezcla de disolventes, agitar y filtrar.

**Procedimiento.** Aplicar a la cromatoplaca, en carriles separados, 5 µL de cada una de las preparaciones, desarrollar el cromatograma, dejando correr la fase móvil hasta 3/4 partes arriba de la línea de aplicación. Retirar la cromatoplaca de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, secar con corriente de aire seco y observar bajo luz ultravioleta. Rociar la cromatoplaca con solución al 20 por ciento v/v de ácido sulfúrico en etanol, calentar a 120°C durante 10 minutos o hasta que aparezcan las manchas, dejar enfriar, observar con luz natural y bajo luz ultravioleta. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra debe corresponder en tamaño, color y *R<sub>f</sub>* a la mancha obtenida en el cromatograma con la solución I de la preparación de referencia. La prueba se invalida si no se obtienen 2 manchas



principales claramente separadas, en el cromatograma obtenido con la solución II de la preparación de referencia.

**UNIFORMIDAD DE DOSIS.** MGA 0299. Cumple los requisitos.

**DISOLUCIÓN.** MGA 0291, Aparato No. 2

Para las tabletas en presentaciones de 500 mg:  $Q = 60$  por ciento.

Para las tabletas en presentaciones menores a 500 mg:  $Q = 50$  por ciento.

**Medio de disolución.**

Para las tabletas en presentaciones de 500 mg se utilizará una solución al 1.0 por ciento m/v de lauril sulfato de sodio.

Para las tabletas en presentaciones menores a 500 mg se utilizará una solución al 0.5 por ciento m/v de lauril sulfato de sodio.

**Fase móvil.** Mezclar acetonitrilo-agua (60:40), filtrada y desgasificada, las proporciones pueden variarse para obtener el sistema cromatográfico deseado.

**Preparación de referencia.** Pesar 14 mg de la SRef de acetato de medroxiprogesterona, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 1 mL de acetonitrilo y disolver, llevar al aforo con el medio de disolución, mezclar. Pasar una alícuota de 4 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con el medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene 5.6  $\mu\text{g/mL}$  de acetato de medroxiprogesterona.

**Procedimiento.** Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL del medio de disolución, accionarlo a 50 rpm durante 45 minutos, filtrar inmediatamente una porción de esta solución. Pasar una alícuota del filtrado, equivalente a 550  $\mu\text{g}$  de acetato de medroxiprogesterona, a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con el medio de disolución y mezclar.

**Condiciones del equipo.** Fase móvil acetonitrilo-agua (60:40); detector de ultravioleta, longitud de onda de 254 nm; columna de 8 cm x 4 mm empacada con L7 y flujo de 1.5 mL/minuto. Inyectar al cromatógrafo, volúmenes iguales (20  $\mu\text{L}$ ) de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta y calcular el coeficiente de variación, el cual no debe ser mayor del 2.0 por ciento y el factor de coleo no debe ser mayor de 1.2. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar el cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (20  $\mu\text{L}$ ) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos. Calcular el porcentaje de  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$  disuelto, por medio de la siguiente fórmula:

$$(100DC/M)(Rm/Rref)$$

en donde,  $D$  es el factor de dilución de la muestra;  $C$  es la cantidad por mililitro de acetato de medroxiprogesterona en la preparación de referencia;  $Rm$  y  $Rref$  son las áreas bajo los picos obtenidas en el cromatograma con la preparación de la muestra y la preparación de referencia, respectivamente; y  $M$

es la cantidad de acetato de medroxiprogesterona indicada en el marbete.

**VALORACIÓN.** MGA 0241, CLAR.

**Fase móvil.** Mezclar acetonitrilo-agua (650:350), filtrada y desgasificada. Hacer los ajustes necesarios.

**Preparación de referencia.** Preparar una solución de la SRef de acetato de medroxiprogesterona, en acetonitrilo que contenga 1 mg/mL de acetato de medroxiprogesterona.

**Preparación de la muestra.** Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 25 mg de acetato de medroxiprogesterona, pasar a un tubo de centrifuga de 50 mL, adicionar 25 mL exactamente medidos de acetonitrilo, someter a la acción del ultrasonido durante 5 minutos, centrifugar, utilizar el sobrenadante claro.

**Condiciones del equipo.** Fase móvil acetonitrilo-agua (650:350); detector de ultravioleta; longitud de onda de 254 nm; columna de 3 cm x 4.0 mm empacada con L1 y flujo de 2 mL/minuto.

**Procedimiento.** Inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales (10  $\mu\text{L}$ ) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta, el factor de coleo no debe ser mayor de 2.0 y el coeficiente de variación no debe ser mayor del 2.0 por ciento. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (10  $\mu\text{L}$ ) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas. Calcular los miligramos de  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$  en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:

$$DC(Rm/Rref)$$

en donde,  $D$  es el factor de dilución de la muestra;  $C$  es la cantidad por mililitro de acetato de medroxiprogesterona en la preparación de referencia;  $Rm$  y  $Rref$  son las áreas bajo los picos obtenidos en el cromatograma con la preparación de la muestra y con la preparación de referencia, respectivamente.

## MEGLUMINA, YOTALAMATO DE Y SODIO, YOTALAMATO DE. SOLUCIÓN INYECTABLE

Es una solución estéril de yotalamato de meglumina y de yotalamato de sodio, preparada a partir de ácido yotalámico en agua para inyección, con ayuda de meglumina e hidróxido de sodio, puede contener pequeñas cantidades de reguladores adecuados y edetato cálcico disódico o edetato disódico como estabilizador, no debe llevar agentes antimicrobianos. Contiene no menos de 95.0 por ciento y no más de 105.0 por ciento de cada una de las cantidades de yotalamato de meglumina ( $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{I}_3\text{N}_3\text{O}_9$ ) y de yotalamato de sodio ( $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{I}_3\text{N}_2\text{NaO}_4$ ), indicadas en el marbete.