

24
52



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

DISOLUCION COMPARATIVA DE FORMAS FARMACEUTICAS
ORALES DE NORETINDRONA DEL COMERCIO NACIONAL.

TESIS

Que para obtener el Titulo de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

presenta

BLANCA ESTELA GONZALEZ ONTIVEROS



México, D. F.

1986



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 está 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.

CONTENIDO.

CAPITULO I	INTRODUCCION	1
CAPITULO II	GENERALIDADES DE NORETINDRONA	4
	2.1 Descripción	5
	2.2 Propiedades organolépticas	6
	2.3 Propiedades físicas	6
	2.4 Propiedades farmacológicas	6
CAPITULO III	PARTE EXPERIMENTAL	12
	3.1 Adquisición de productos	12
	3.2 Pruebas básicas oficiales de control de calidad	15
	3.3 Estudios de disolución	19
CAPITULO IV	RESULTADOS	23
	4.1 Resultados de las pruebas básicas ofi - ciales de control de calidad	23
	4.2 Estudios de disolución	27
CAPITULO V	DISCUSION DE RESULTADOS	38
	5.1 Peso medio y variación de peso	38
	5.2 Tiempo de desintegración	38
	5.3 Prueba de contenido	40
	5.4 Prueba de uniformidad de contenido	40
	5.5 Evaluación de la linealidad, sensibili - dad y reproducibilidad del método ana - lítico empleado	41
	5.6 Prueba de disolución	42
	5.7 Estudio del comportamiento cinético de la disolución de productos nacionales conteniendo Noretindrona	46
CAPITULO VI	CONCLUSIONES	49
CAPITULO VII	APENDICE	51
CAPITULO VIII	BIBLIOGRAFIA	56

LISTA DE TABLAS.

- TABLA I: PRODUCTOS ESTUDIADOS CONTENIENDO NORETINDRONA DEL MERCADO NACIONAL.
- TABLA II: RESULTADOS DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.
- TABLA III: RESULTADOS DE LA PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.
- TABLA IV: REPRODUCIBILIDAD DEL METODO ANALITICO PARA NORETINDRONA EN LA PRUEBA DE CONTENIDO Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.
- TABLA V: REPRODUCIBILIDAD DEL METODO ANALITICO UTILIZADO PARA CUANTIFICAR NORETINDRONA EN EL MEDIO DE DISOLUCION.
- TABLA VI: CANTIDAD DISUELTA PROMEDIO DE NORETINDRONA DE LOS DIFERENTES PRODUCTOS ESTUDIADOS EN EL EQUIPO USP .
- TABLA VII: DESINTEGRACION DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA DE ACUERDO A ESPECIFICACIONES DE LA USP XX .
- TABLA VIII: ANALISIS DE COVARIANZA PARA LA REPRODUCIBILIDAD DEL METODO ANALITICO.
- TABLA IX: ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA DISOLUCION DE PRODUCTOS CONTENIENDO NORETINDRONA CONSIDERADOS EQUIVALENTES FARMACEUTICOS DEL COMERCIO NACIONAL.
- TABLA X: PARAMETROS CINETICOS DE LA DISOLUCION DE PRODUCTOS CONTENIENDO NORETINDRONA DEL COMERCIO NACIONAL.
- TABLA XI: RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD REALIZADAS A PRODUCTOS DE NORETINDRONA DEL MERCADO NACIONAL.

LISTA DE FIGURAS.

- Figura No. 1: CAMINO METABOLICO DE LA NORETINDRONA (12) .
- Figura No. 2: DIAGRAMA DEL PLAN DE TRABAJO.
- Figura No. 3: EQUIPO DE DISOLUCION USP-NF.
- Figura No. 4: CROMATOGRAMA DE LA CURVA PATRON DE NORETINDRONA CON (a) 2.0 , (b) 1.0 , (c) 0.500 , (d) 0.350 MG USANDO PROGESTERONA COMO ESTANDAR INTERNO PARA LA PRUEBA DE CONTENIDO Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO. NORETINDRONA CON TIEMPO DE RETENCION DE 4.5 MINUTOS (1) Y PROGESTERONA CON TIEMPO DE RETENCION DE 7.5 MINUTOS (2).
- Figura No. 5: CURVA PATRON DE NORETINDRONA UTILIZANDO PROGESTERONA COMO ESTANDAR INTERNO. ($r= 0.9996$; $m= 0.836$; $i= 0.119$).
- Figura No. 6: CROMATOGRAMA DE LA CURVA PATRON DE NORETINDRONA UTILIZANDO PROGESTERONA COMO ESTANDAR INTERNO.
- Figura No. 7: GRAFICA DE PORCENTAJE DISUELTO CONTRA TIEMPO DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.
- Figura No. 8: GRAFICA DE PORCENTAJE DISUELTO CONTRA TIEMPO DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.
- Figura No. 9: GRAFICA DE PORCENTAJE DISUELTO CONTRA TIEMPO DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.
- Figura No. 10: GRAFICA DE PORCENTAJE DISUELTO CONTRA TIEMPO DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.
- Figura No. 11: LOGARITMO NATURAL DE LA CANTIDAD REMANENTE PARA SER DISUELTA DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.
- Figura No. 12: CANTIDAD REMANENTE PARA SER DISUELTA DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.

CAPITULO I INTRODUCCION.

El presente trabajo se aboca al estudio de la calidad y equivalencia farmacéutica de los medicamentos sólidos que se administran por vía oral, conteniendo como agente progestacional Noretindrona, existentes en el comercio mexicano (4).

Para garantizar la calidad y eficacia terapéutica de los medicamentos, se requiere de la realización de las pruebas básicas oficiales de control de calidad. Las pruebas más comunes para formas farmacéuticas sólidas son: variación de peso, tiempo de desintegración, determinación de contenido y uniformidad de contenido; siendo éstas de suma importancia para la evaluación de la equivalencia farmacéutica de los productos en estudio. Recientemente se ha demostrado que es necesario efectuar la Prueba de Disolución para ciertos fármacos con el objeto de detectar posibles problemas de biodisponibilidad del fármaco (1).

Los requerimientos de bioequivalencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los E.U.A. (F.D.A.) (2), exigen pruebas de biodisponibilidad y/o disolución para autorizar la venta de algunos medicamentos y esto ha sido establecido precisamente para controlar tanto su eficacia como su seguridad, basándose desde luego en estudios clínicos y de biodisponibilidad.

Se ha demostrado que la eficacia de un medicamento puede estar determinada por factores como: tamaño de partícula, área superficial, proporción entre excipiente-fármaco, proceso de manufactura, calidad de los excipientes, solubilidad, disolución del principio activo, etc. (3).

Para obtener más información sobre la utilidad de la prueba de disolución, siendo predictiva de la calidad de los medicamentos, en este caso conteniendo Noretindrona, es indispensable realizar estudios de biodisponibilidad "In Vitro" (disolución) y estudios "In Vivo". Algunos reportes en la literatura sobre esteroides (5) indican que estos medicamentos pueden te -

ner un elevado potencial para presentar problemas de biodisponibilidad debido a que las dosis usuales son muy pequeñas, algunas veces menores de 1 mg del fármaco por tableta. Por consiguiente, se pueden presentar problemas concernientes a la efectividad clínica, fallando la farmacoterapia por falta de bioequivalencia de los productos prescritos ocasionada por problemas de solubilidad, farmacocinética, sitio de absorción, velocidad de disolución, tamaño de partícula o proceso de manufactura.

Se han realizado algunos estudios de biodisponibilidad de Noretindrona correlacionando parámetros "In Vivo" - "In Vitro" de productos específicos conteniendo Noretindrona como el trabajo publicado por Okerholm y Col. (6) en 1978. El objetivo - fué evaluar productos de dos fabricantes diferentes, administrados a humanos en dosis progresivas de 5 a 20 mg, encontrando que la vida media en plasma fué cerca de 5 horas y que la constante de absorción varió entre 1.6 y 1.8 h⁻¹. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos no presentaron diferencias significativas - entre los productos, por lo que se consideraron productos farmacéuticamente bioequivalentes, entendiéndose por esto que contienen exactamente las mismas cantidades de los mismos ingredientes terapéuticamente activos en la misma forma farmacéutica y - que cumplen con los requisitos oficiales ya establecidos y, por tanto, al ser administrados a los mismos individuos con el mismo régimen de dosificación tienen una eficacia terapéutica comparable (7). En otra investigación publicada en 1979 por Palmer y - Col. (8) sobre la biodisponibilidad de tabletas conteniendo diacetato de etinodiol de tres lotes diferentes con pequeñas variaciones en la velocidad de disolución, encontraron que después de una administración oral (que al degradarse en hígado produce como - metabolito Noretindrona) no hubo efecto sobre la biodisponibilidad de la Noretindrona en dichas tabletas conteniendo diacetato de etinodiol; por lo que al comparar los niveles plasmáticos de Noretindrona, se hizo evidente la bioequivalencia farmacéutica de los tres lotes estudiados.

Sin embargo, debido al costo y dificultad experimental, a la fecha, no se han realizado suficientes estudios sobre -

los productos existentes para la regulación hormonal; así mismo no ha sido establecida aún la Prueba de Disolución como una especificación oficial para estos medicamentos. En 1980 Shinichi ro et. al.⁽⁹⁾ realizaron un estudio de disolución en tabletas para la determinación de etinilestradiol, usando el equipo USP y agua destilada como medio de disolución, encontrando que el método de cuantificación empleado (fluorométrico) era reproducible y detectaba pequeñas cantidades del fármaco en el estudio de disolución.

La prueba de disolución para los medicamentos sólidos orales conteniendo Noretindrona es el inicio para la búsqueda de una correlación "In Vivo" - "In Vitro", para predecir a partir de los parámetros encontrados "In Vitro" su comportamiento de biodisponibilidad. Sin aceptar con absoluta fidelidad los datos "In Vitro", ya que hay que demostrar su concordancia experimentalmente "In Vivo".

Considerando que estos productos son medicamentos muy tóxicos y que además se usan en una terapia prolongada, aun que su dosificación es la mínima terapéuticamente eficaz para disminuir los efectos colaterales, no dejan de ser sumamente tóxicos y causar trastornos en la homeostasis del organismo.

El objetivo de este trabajo experimental es estudiar el perfil de disolución de formas farmacéuticas sólidas conteniendo Noretindrona, empleando el mismo medio de disolución usado por Shinichiro et. al.⁽⁹⁾ y aplicando un método analítico - por Cromatografía de Gases, que tiene la ventaja de ser específico, reproducible, sensible y de requerir una mínima cantidad de muestra, en comparación con el método espectrofotométrico especificado por la USP XX⁽¹⁰⁾ que requiere de por lo menos 20 tabletas para realizar el análisis y que no es estimable su sensibilidad con la del método de Cromatografía de Gases ⁽²⁷⁾.

El estudio de disolución permitirá conocer el potencial para presentar posibles problemas de biodisponibilidad de los productos conteniendo Noretindrona que se expenden en el mercado nacional.

CAPITULO II GENERALIDADES DE NORETINORONA.

Dentro del estudio de las hormonas sexuales femeninas, se ha logrado sintetizar una amplia gama de ellas, debido a las necesidades actuales de producción de anticonceptivos.

Por lo que se han clasificado (11) en:

A) ESTROGENOS.- son fármacos que producen las características femeninas en la mujer y provocan el celo o estro en los animales; se subdividen en naturales, sintéticos y semisintéticos (etiniles tradiol y mestranol). Los estrógenos sintéticos y semisintéticos son muy activos por vía oral, los de origen natural son menos potentes; todos los agentes estrogénicos tienen un grado de actividad, el más potente por vía oral es el etinilestradiol, siguiéndole en potencia el mestranol. De aquí que entre los componentes de suplemento estrogénico éstos sean los más empleados en los preparados de agentes anticonceptivos orales, para asegurar la regulación menstrual durante el uso cíclico de progestágenos.

B) PROGESTAGENOS.- son fármacos con la propiedad de inhibir la ovulación, provocando así una acción anticonceptiva. También actúan realizando cambios en útero para la implantación o nidación del huevo y así mantener el embarazo; se subdividen en derivados del pregnano y derivados del androstano (dentro de los cuales están los 19-Noresteroides) entre los que se encuentran la No-retindrona, que es el fármaco al que se aboca nuestro estudio de disolución.

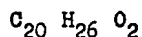
La NORETINDRONA posee una poderosa acción progestacional y gran actividad por vía oral, ocupa un lugar primordial por su alta potencia progestágena, siendo el fármaco más empleado en su género para la producción de anticonceptivos orales, además de que es un fármaco fácilmente accesible, es una de las hormonas más estudiadas de este tipo, que ha demostrado ser el anticonceptivo más confiable en combinación con una hormona es-

trogénica como el etinilestradiol o el mestranol, colocadas entre las más utilizadas para la producción de esta clase de medicamentos, tanto a nivel nacional como mundial.

2.1 DESCRIPCIÓN.

La NORETINDRONA es un compuesto químico esteroidal derivado del Androstano, perteneciente al grupo específico de los 19-Noresteroides.

2.1.1 FORMULA.



2.1.2 PESO MOLECULAR.

298.41 g/mol

2.1.3 NOMBRE Y SINONIMOS.

La NORETINDRONA también es conocida bajo los siguientes nombres (12) :

- a) Noretisterona.
- b) 19-Noretisterona.
- c) Norpregneninolona.
- d) Anhidrohidroxinorprogesterona.
- e) 19-Nor-17 α -etiniltestosterona.
- f) 17 α -etinil-19-nortestosterona.
- g) 17 α -etinil-17 β -hidroxi-4-estreno-3-ona.
- h) 17-hidroxi-19-nor-17 α -pregn-4-an-20-ina-3-ona.
- i) 19-nor-17 α -etinil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona.
- j) 19-nor-17 α -etinilandrosten-17 β -ol-3-ona.
- k) 17 α -etinil-4-androsten-17 β -19 β -diol-3-ona.

2.2 PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS.

Es un polvo cristalino no higroscópico, blanco o blanco amarillento, inodoro y amargo. Debe protegerse de la luz (12).

2.3 PROPIEDADES FISICAS.

2.3.1 PUNTO DE FUSION.

Funde en un rango de 202 - 208°C (12).

2.3.2 SOLUBILIDAD.

Casi insoluble en agua, soluble en 1:50 de alcohol, 1:80 de acetona, 1:30 de cloroformo, 1:5 de piridina, en dioxano; ligeramente soluble en éter y prácticamente insoluble en aceites (12).

2.3.3 IDENTIFICACION.

El valor de $K_{1cm}^{1\%}$ determinado en una solución de etanol en una concentración de 10 mg por cada ml a una longitud de onda de 240 nm, presenta un mínimo de 525 y un máximo de 590 en UV (10,12).

2.3.4 ROTACION ESPECIFICA.

Determinada en una solución de dioxano al 2% oscila entre -30° y -38° (12).

2.3.5 HUMEDAD.

Seca a 105°C durante 3 horas pierde no más de 0.5% de su peso (12).

2.4 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

2.4.1 ACCION FARMACOLOGICA.

Los progestágenos poseen fundamentalmente dos acciones sobre el sistema genital femenino, una progestacional sobre-

el útero y la otra inhibitoria de la ovulación o anovulatoria sobre la hipófisis anterior.

La acción progestacional sobre el útero, y principalmente en el endometrio el cuál ha proliferado con la administración previa de estrógenos, es hacer que cese este mecanismo y provocar un desarrollo de las glándulas al máximo, llenándose de secreción, mientras que la pared endometrial se va engrosando para transformarse más tarde en placenta; siendo esta la fase progestacional o de secreción, de manera que el endometrio se hace adecuado para la implantación o nidación del huevo si hay fecundación; en caso de no ocurrir entónces por desintegración de la mucosa formada que es el efecto inhibitorio de la acción progestacional que se estaba llevando a cabo, por los estrógenos producidos al no haber fecundación, cesa la secreción hormonal provocando la menstruación por esa privación hormonal (11) :

La acción anovulatoria sobre la adenohipófisis se debe a que los gestágenos como la Noretindrona (11,13) , tienen la propiedad de inhibir la ovulación y disminuir también la secreción de todas las hormonas ováricas, así como de las gonadotropinas hipofisarias, sobre todo inhibiendo la acción del factor liberador de la hormona luteinizante (13), aprovechando estos efectos como método anticonceptivo.

Dicha acción inhibitoria que los gestágenos tienen sobre la secreción de gonadotropinas, se ejerce fundamentalmente por medio del sistema hipotálamo-hipofisiario (que pertenece al sistema nervioso central) ; ambos tipos de hormonas deprimen los centros hipotalámicos que secretan los factores liberadores de las gonadotropinas hipofisarias, dando como resultado secreciones anormales de gonadotropinas.

Así la acción anticonceptiva de los progestágenos, además de inhibir la ovulación, transforman el mucus cervical haciéndolo viscoso y, por tanto, inepto para ser atravesado por los espermatozoides para su migración por el canal cervical y también hacen inepto al endometrio para la implantación, y con la -

ayuda de los estrógenos se mantiene la integridad de la mucosa uterina, evitándose así las hemorragias uterinas por la acción-progestacional (11,13), dando lugar a una menstruación de tipo más o menos normal (11) .

2.4.2 INDICACIONES TERAPEUTICAS.

Están prescritos para la regulación menstrual, inhibición temporal de la ovulación, esterilidad funcional, endometriosis, hipermenorrea, dismenorrea funcional, amenorrea, metrorragia, amenaza de aborto, vómito durante el embarazo, etc. (4,15) .

2.4.3 POSOLOGIA.

En amenorrea 10 a 15 mg/día del 5o. al 24o. día del ciclo (secuencial) ; en hemorragia uterina funcional 15 mg/día durante 10 días; en endometriosis se inicia con 10 mg/día y aumentar la dosis de 20 a 30 mg/día para protección y continuar el tratamiento de 9 a 12 meses; para retardar o evitar la menstruación 15 a 30 mg/día; también se usa para reducir la tensión premenstrual y para aliviar las dismenorreas. Como anticonceptivo oral en régimen continuo 0.350 mg/día, reduciendo así algunos de los riesgos del método combinado, siendo más frecuentes las irregularidades menstruales; y como anticonceptivo oral en combinación con un estrógeno (50 a 100 μ g) se usa 1 a 2 mg/día del 5o. al 25o. día del ciclo menstrual. (15) .

2.4.4 METABOLISMO.

En trabajos experimentales efectuados por Watanabe y Col. (16) en ratas, se encontró que después de 4 horas de la administración de Noretindrona marcada con tritio, su distribución en tejido no es selectiva para alguno en especial. Por otro lado Matsuyoshi (17) determinó en un homogenizado de hígado

y riñón de rata algunos derivados dihidro y tetrahidro de Noretindrona, que después son excretados en orina (18,19). También hicieron estudios para conocer el destino metabólico de la Noretindrona en humanos (19) determinando que el fármaco se elimina en la orina; se encontró que un 50.4% de Noretindrona marcada con tritio se excretaba después de 5 días de la administración oral, dato establecido por Layne y Col. (20). Investigaciones -- realizadas por Murata (21) con marcadores radiactivos, establecieron que la excreción renal después de 5 días de una dosificación oral de 100 mg en marbete de Noretindrona marcada con C^{14} y con H^3 administrada en mujeres post-menopáusicas era solamente del 33%.

Posteriormente Gerhards y Col. (22) estudiaron la excreción en orina y heces también por métodos radiactivos, administrando 20 mg de Noretindrona marcada con C^{14} y 0.25 mg de Noretindrona marcada con H^3 por vía oral a varones, encontrando en plasma los siguientes compuestos marcados: 17α -etinil- 5β -estrano- 3β , 17β -diol; 17α -etinil- 5α -estrano- 3β , 17β -diol y el 17α -etinil- 5α -estrano- 3α , 17β -diol.

Investigaciones recientes efectuadas por Stillwell y Col. (23) establecieron que el etinilestradiol no es un producto de excreción en la orina después de la administración de Noretindrona en el sexo femenino. Todos los metabolitos caracterizados en el humano y en conejos, poseen el grupo 17α -etinil, excepto uno identificado por Palmer (24) en un estudio In Vitro, que es el 4-estrano- $3,17$ -diona (metabolito de la Noretindrona).

Los metabolitos que se han identificado se encuentran en la orina en bajas concentraciones, son compuestos tetrahidroconjugados (8,19,23) formados cuando la Noretindrona es reducida en el hígado a dos compuestos conjugados: 19-nor- 5α , 17α -pregnan-20-in- 3 -ona y 19-nor- 5β , 17α -pregnan-20-in- 3 -ona; después de una reacción cruzada forma los metabolitos tetrahidroconjugados que son: 19-nor- 5α , 17α -pregnan-20-in- 3β , 17 -diol; 19-nor- 5α , 17α -pregnan-20-in- 3α , 17 -diol; 19-nor- 5β , 17α -pregnan-20-in- 3α , 17 -diol y 19-nor- 5β , 17α -pregnan-20-in- 3β , 17 -diol.

En la Figura No. 1 se muestra el camino metabólico de la Noretindrona desde que es absorbida en el tracto gastrointestinal, su biotransformación en el hígado y su excreción en orina (12).

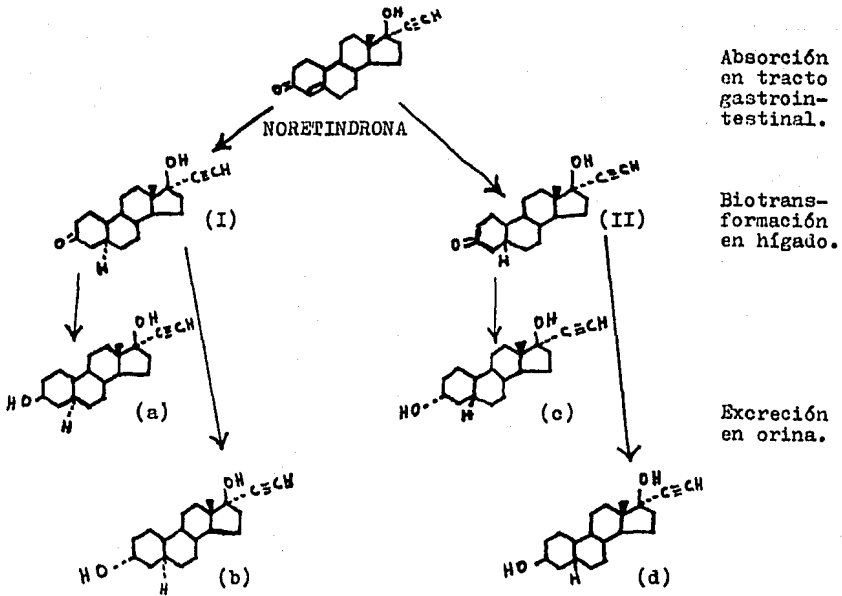


Figura No. 1: Camino metabólico de la Noretindrona, formación de (I) 19-nor-5 α , 17 α -pregnan-20-in-3-ona (II) 19-nor-5 β , 17 α -pregnan-20-in-3-ona. Y los metabolitos: (a) 19-nor-5 α , 17 α -pregnan-20-in-3 β , 17-diol (b) 19-nor-5 α , 17 α -pregnan-20-in-3 α , 17-diol (c) 19-nor-5 β , 17 α -pregnan-20-in-3 α , 17-diol (d) 19-nor-5 β , 17 α -pregnan-20-in-3 β , 17-diol.

2.4.5 FARMACOCINETICA.

Se ha concluido por estudios realizados sobre los - progestágenos, que estos tienen una rápida absorción y metabolismo, este hecho se refleja en los niveles plasmáticos elevados de Noretindrona encontrados al administrar Diacetato de Etinodiol por vía oral, pues la farmacocinética que sigue este fármaco es comparable con la que presenta la Noretindrona (18,25) .

Después de una dosificación oral de Noretindrona en humanos, luego de alcanzar su nivel máximo en plasma se observa una desaparición bifásica, la cuál se ajusta a un modelo abierto de dos compartimentos, el valor de la constante de absorción se encuentra entre una variación de 1.6 y 1.8 h⁻¹ (8) .

Al realizar un estudio en 6 mujeres a las cuales se les administró una dosis única de 1 mg de Acetato de Noretindrona con 0.05 mg de Etinilestradiol, se determinó que la vida media en plasma se encontraba en el rango de 6.1 y 12.3 horas (26) .

Al administrar la Noretindrona por vía oral, Okerholm⁽⁶⁾ y Back⁽²⁶⁾ encontraron una relación no lineal entre los niveles plasmáticos y la dosificación, sin poder esclarecer aún la razón.

En la administración de dosis múltiples de Noretindrona a mujeres, Back⁽²⁶⁾ determinó la vida media de la fase de eliminación después de la primera dosis y al final de la última administración, encontrando que fué de 9.27 horas y de 9.76 horas respectivamente; por lo cuál se concluyó que no hay diferencias significativas en la vida media después de la administración de dosis múltiples. En una terapia prolongada de esteroides anti-conceptivos, la vida media de Noretindrona en plasma no presenta diferencias significativas en relación a la dosis única (26) .

CAPITULO III PARTE EXPERIMENTAL.

3.1 ADQUISICION DE PRODUCTOS.

En la Figura No. 2 se muestra el Diagrama del Plan de Trabajo seguido. El primer paso consistió en adquirir los productos necesarios para el estudio, algunos fueron comprados y otros solicitados a los laboratorios; seleccionando un promedio de 200 unidades de dosificación de cada forma farmacéutica sólida oral encontrada en el mercado nacional en 1981 (4).

También se consiguió el producto innovador de Noretindrona de los E.U.A., Ortho-Novum 1/50 - 21 (lote 20 G 6299).

En la Tabla I se presentan los 9 productos estudiados conteniendo Noretindrona como agente progestacional, estando incluido el producto innovador de referencia (U.S.A.); cada producto se identifica con su respectivo lote y será manejado por una clave arbitraria a lo largo de esta tesis.

Figura No. 2: DIAGRAMA DEL PLAN DE TRABAJO.

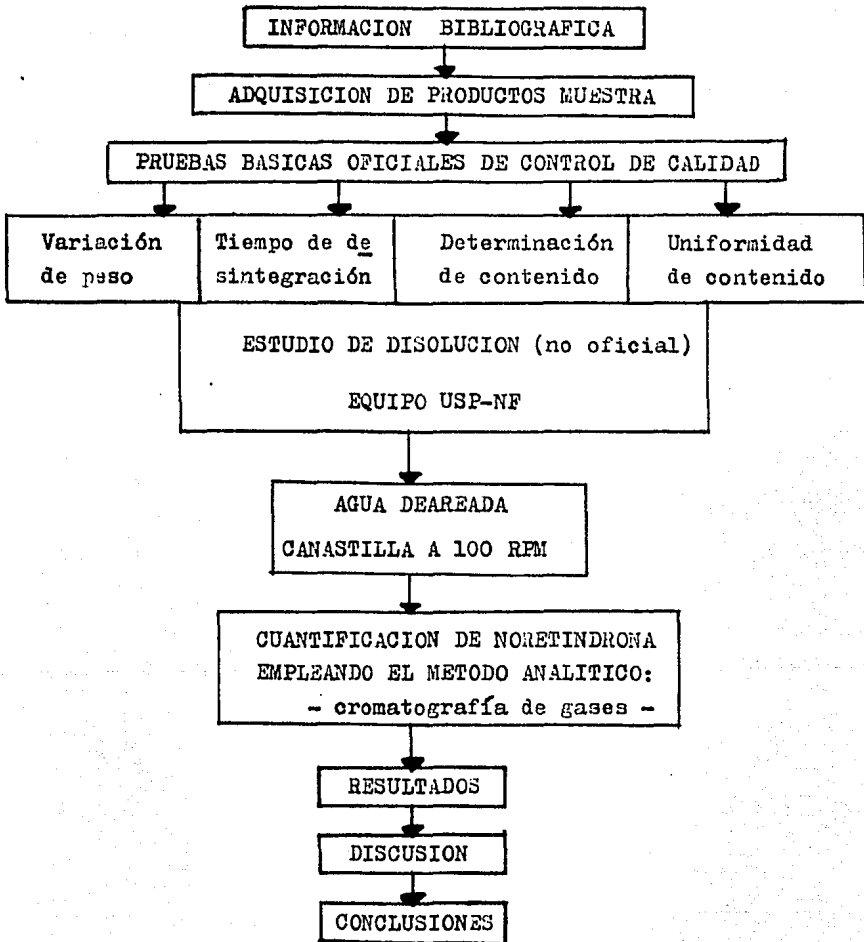


TABLA I: PRODUCTOS ESTUDIADOS CONTENIENDO NORETINDRONA DEL MERCADO NACIONAL.

Clave	Forma Farmacéutica	Lote	Fabricante	Contenido especificado en Marbete/Unidad
I	GRAGEAS	B 80122	A	Noretindrona... 0.50 mg
II	TABLETAS	02043	B	Noretindrona... 0.35 mg
III	GRAGEAS	179-80	C	Noretindrona... 1.00 mg
IV	TABLETAS	A 80065	A	Noretindrona... 2.00 mg
V	TABLETAS	A 80066	A	Noretindrona... 1.00 mg
VI	TABLETAS	04017	B	Noretindrona... 1.00 mg
VII	TABLETAS	020 G	B	Noretindrona... 1.00 mg
* VIII	TABLETAS	20 G 299	D	Noretindrona... 1.00 mg
IX	TABLETAS	3011-010	E	Noretindrona... 1.00 mg

* producto innovador Ortho-Novum 1/50-21 de U.S.A.

3.2 PRUEBAS BASICAS OFICIALES DE CONTROL DE CALIDAD.

Considerando las principales pruebas farmacopéicas que son importantes para este tipo de medicamentos, se realizaron las siguientes.

3.2.1 VARIACION DE PESO.

Se efectuó de acuerdo a las especificaciones que marca la USP XX ⁽¹⁰⁾ para comprimidos, excluyendo dicha prueba para las grageas. Los límites aprobados por la USP XX ⁽¹⁰⁾ son:

- a) para comprimidos con un peso de 130 mg o menos, corresponde una variación de peso menor del 10% .
- b) para comprimidos con un peso de 130 mg a 324 mg, corresponde una variación de peso menor del 7.5% .
- c) para comprimidos con un peso de 325 mg o más, corresponde una variación de peso menor del 5% .

Por lo que en este caso se tomó como límite de variación de peso el 10% , por tener todos los productos un peso de menos de 130 mg por comprimido.

3.2.2 TIEMPO DE DESINTEGRACION.

Se siguieron los lineamientos generales marcados por la USP XX ⁽¹⁰⁾ para tabletas y grageas respectivamente.

3.2.3 DETERMINACION DE CONTENIDO (Noretindrona) .

METODO ANALITICO: Para la cuantificación de Noretindrona se seleccionó un método por cromatografía de gases por ser un método reproducible y sensible para este tipo de productos que contienen una cantidad muy pequeña de principio activo, siendo difícil su determinación por el método de espectrofotometría especificado por la USP XX ⁽¹⁰⁾, el cuál carece de suficiente especificidad, exactitud y reproducibilidad ⁽²⁷⁾ .

3.2.3.1 EQUIPO Y MATERIAL .

- material de vidrio silanizado (tubos de ensayo) .
- balanza analítica (SARTORIUS GMBH, modelo 2842) .
- cronómetro (PARK) .
- agitador vortex (THERMOLYNE CORP. MIXER, modelo M-16715) .
- cromatógrafo de gases (VARIAN, modelo 3700) con registrador (VARIAN, modelo 9176) .
- columna de vidrio silanizada de 1/8 de pulg. y 2m X 6.35mm X 2mm empacada con XE 60 al 3% sobre GAS CHROM. Q 80/100 .

3.2.3.2 REACTIVOS .

- reactivo sililante: trimetilclorosilano al 5% en tolueno R.A.
- agua destilada .
- cloroformo R.A. (MERCK) .
- tolueno R.A. (MERCK) .
- metanol R.A. (MERCK) .
- Noretindrona St (SYNTEX) .
- Progesterona St (SYNTEX) .
- solución clorofórmica de estándar interno: Progesterona a con concentraciones de 1.8, 0.9, 0.45 y 0.3 mg por cada 3 ml respectivamente.

PREPARACION DE LA SOLUCION CLOROFORMICA DEL ESTANDAR INTERNO DE -
PROGESTERONA .- se prepararon cuatro: soluciones clorofórmicas a
diferentes concentraciones, de acuerdo al contenido de Noretindrona
de cada producto, para tener así concentraciones de 1.8, 0.9, -
0.45 y 0.3 mg por cada 3 ml respectivamente. Por lo que se procedió
como sigue:

Soln. A : pesar 30 mg de Progesterona St, disolver y aforar a 50 ml
con cloroformo R.A. para obtener una concentración de -
0.6 mg/ml .

Soln. B : pesar 30 mg de Progesterona St, disolver y aforar a 100 ml

con cloroformo R.A. para obtener una concentración de -
0.3 mg/ml .

Soln. C : pesar 30 mg de Progesterona St, disolver y aforar a 200 ml
con cloroformo R.A. para obtener una concentración de --
0.15 mg/ml .

Soln. D : pesar 22 mg de Progesterona St, disolver y aforar a 200
ml con cloroformo R.A. para obtener una concentración -
de 0.11 mg/ml .

3.2.3.3 METODO DE CUANTIFICACION DE NORETINDRONA EN SOLUCION ACUOSA POR ESTANDARIZACION INTERNA.

- PREPARACION DEL MATERIAL DE VIDRIO SILANIZADO .- silanizar cu
idadosamente los tubos de vidrio sumergiéndolos en solución prepara
da del agente silanizante al 5% en tolueno R.A. durante 1 hora, lue
go enjuagarlos con tolueno R.A. y dejarlos en metanol R.A. por 1 -
hora; al cabo de este tiempo, enjuagarlos con cloroformo R.A. y se -
car en la estufa. Al final del secado quedan listos para su uso .

- PREPARACION DE LA CURVA PATRON DE NORETINDRONA EN SOLUCION A-
CUOSA .- se prepararon dos soluciones acuosas, a partir de las
cuales se elaboraron cuatro curvas patrón de Noretindrona de acuer
do al contenido de Noretindrona de los productos en estudio; por lo
que se procedió de la siguiente manera:

Soln. 1 : pesar 20 mg de Noretindrona St y disolver con 40 ml de -
metanol R.A. , aforar a 100 ml con agua destilada para -
obtener una concentración de 0.2 mg/ml .

Soln. 2 : pesar 20 mg de Noretindrona St y disolver con 40 ml de -
metanol R.A. , aforar a 200 ml con agua destilada para -
obtener una concentración de 0.1 mg/ml .

- TECNICA : transferir 5 ml de la solución 1 (equivalentes a 1 mg de Noretindrona) a un tubo de vidrio silanizado, de la misma solución 1 colocar 10 ml (equivalentes a 2 mg de Noretindrona) - en otro tubo silanizado, haciendo lo mismo con 5 ml tomados de la solución 2 (equivalentes a 0.500 mg de Noretindrona) y tomar 3 ml de la misma solución 2 (equivalentes a 0.300 mg de Noretindrona) y colocarlos en otro tubo silanizado. Adicionar 3 ml de la solución clorofórmica del estándar interno de Progesterona con la concentración correspondiente a la cantidad de Noretindrona en cada tubo; luego se procede a efectuar la extracción agitando durante 5 minutos en vortex, después centrifugar a 800 rpm para la separación de fases. Tomar la fase clorofórmica separándola con pipeta Pasteur y transferirla a otro tubo silanizado e inyectar 1 microlitro al cromatógrafo, bajo las siguientes condiciones de trabajo:

temperatura del detector	280°C
temperatura del inyector	280°C
temperatura de la columna	250°C
detector	Ionización de flama
flujo N ₂	30 ml/min (gas acarreador)

- PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA DE CONTENIDO :

Pesar 20 tabletas y calcular el peso medio, molerlas y homogenizar el polvo, tomar por triplicado el peso equivalente a una tableta y transferirlos a cada uno de tres tubos de vidrio silanizados, adicionar 5 ml de agua destilada y agitar durante 1 minuto en vortex para homogenizar; en seguida agregar 3 ml de solución clorofórmica de estándar interno de Progesterona de concentración adecuada y agitar por 5 minutos para llevar a cabo la extracción de la Noretindrona, centrifugar 3 minutos a 800 rpm para la buena separación de las fases, tomar la fase clorofórmica separándola con pipeta Pasteur y transferirla a otro tubo de vidrio silanizado y limpio e inyectar 1 microlitro al cromatógrafo y comparar la altura de los picos empleando la curva patrón preparada el mismo día.

3.2.4 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO .

- PROCEDIMIENTO PARA LA PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO .- Pesar una a una 10 tabletas, pulverizarlas y colocarlas en cada uno de 10 tubos de vidrio silanizados, adicionar 5 ml de agua destilada y agitar durante 1 minuto para homogenizar. Agregar 3 ml de solución - clorofórmica de estándar interno de Progesterona de concentración adecuada y agitar por 5 minutos para efectuar la extracción de la Noretindrona; centrifugar durante 3 minutos a 800 rpm para obtener una buena separación de las fases, tomar la fase clorofórmica separándola con pipeta Pasteur y transferirla a otro tubo de vidrio silanizado limpio e inyectar 1 microlitro al cromatógrafo y comparar la altura de los picos empleando la curva patrón preparada el mismo día.

3.3 ESTUDIOS DE DISOLUCION .

3.3.1 EQUIPO Y MATERIAL .

- tubos de vidrio silanizados.
- jeringas hipodérmicas de 5 ml.
- aparato de disolución USP-NF de 6 vasos de vidrio silanizados - (HANSON RESEARCH, modelo 72-R 115).
- 6 canastillas de acero inoxidable.
- tanque de Nitrógeno con dispositivo para evaporación.
- cronómetro (PARK).
- agitador vortex (THERMOLYNE CORP. MIXER, modelo M-16715).
- papel filtro No. 42.
- cromatógrafo de gases (VARIAN, modelo 3700) con registrador (VARIAN, modelo 9176).
- columna de vidrio silanizada de 1/8 de pulg. y 2m X 6.35mm X 2mm empacada con XE 60 al 3% sobre GAS CHROM Q 80/100 .
- balanza analítica (SARTORIUS GMBH, modelo 2842).

3.3.2 REACTIVOS .

- agua destilada deareada.
- reactivo silanzante: Trimetilclorosilano al 5% en tolueno R.A.
- tolueno R.A. (MERCK).
- metanol R.A. (MERCK).
- cloroformo R.A. (MERCK).
- solución clorofórmica de estándar interno de Progesterona de concentración de $1\text{ }\mu\text{g/ml}$.
- Noretindrona St. (SYNTEK).
- Progesterona St. (SYNTEK).
- agua destilada.

- PREPARACION DEL ESTANDAR INTERNO DE PROGESTERONA EN SOLUCION CLOROFORMICA .- Pesar 10 mg de Progesterona St. ,disolver y afo - rar a 100 ml con cloroformo R.A. ,tomar 1 ml y llevar a 100 ml con cloroformo R.A. para obtener una concentración de $1\text{ }\mu\text{g/ml}$.

3.3.3 METODO DE DISOLUCION .

3.3.3.1 PREPARACION DE LA CURVA PATRON .- Pesar 10 mg de Nore - tindrona St. y disolver con 40 ml de metanol R.A. ,aforar a 100 ml con agua destilada;tomar de ésta solución madre alicuotas de 5, 4, 3 y 1 ml aforando a 100 ml con agua destilada respectivamente para obtener concentraciones de 5.0, 4.0, 3.0 y $1.0\text{ }\mu\text{g/ml}$.

De la solución con la máxima concentración,tomar alicuotas de 10 y 2 ml y aforar a 100 ml con agua destilada,para obtener concentraciones de 0.5 y $0.1\text{ }\mu\text{g/ml}$ respectivamente.

Tomar de cada una de las 6 soluciones 5 ml y transferirlos a cada uno de 6 tubos de vidrio silanzados perfectamente rotulados para su posterior identificación. Como blanco transferir 5 ml de agua destilada a otro tubo más;adicionar a cada tubo 3 ml de solución clorofórmica de estándar interno de Progesterona,agitar durante 1 minuto en vortex para que se lleve a cabo la extracción de la Noretindrona;reposar hasta la separación comple

ta de fases, eliminar la fase acuosa y evaporar la fase cloroformica con corriente de Nitrógeno. Reconstituir con 1 ml de cloroformo R.A. lavando las paredes del tubo y evaporar de nuevo con Nitrógeno; por último reconstituir con 1 ml de cloroformo R.A. . Inyectar 1 microlitro al cromatógrafo, bajo las mismas condiciones de trabajo anteriormente mencionadas.

3.3.3.2 LINEALIDAD, REPRODUCIBILIDAD Y SENSIBILIDAD DEL METODO ANALITICO EMPLEADO .

Para evaluar la reproducibilidad, linealidad y sensibilidad del método empleado para cuantificar Noretindrona, se prepararon curvas con concentraciones de 5.0, 4.0, 3.0, 1.0, 0.5 y 0.1 $\mu\text{g/ml}$, usando Progesterona como estándar interno en solución cloroformica. Se verificó estadísticamente por el método de mínimos cuadrados la linealidad, y reproducibilidad que presenta el método; además de poseer la sensibilidad necesaria, ya que las concentraciones máximas que se trabajaron fueron de 5.0 y 4.0 $\mu\text{g/ml}$ (que son cantidades pequeñas) y con el método se pudo cuantificar reproduciblemente hasta 0.1 $\mu\text{g/ml}$.

3.3.3.3 PRUEBA DE DISOLUCION .

Cada uno de los 6 vasos de vidrio silanizados del aparato de disolución, se llenaron con 600 ml de agua destilada dea - reada, una vez estabilizada la temperatura a 37 ± 0.5 °C se colocaron los comprimidos o grageas en las canastillas y se introdujeron al medio de disolución, agitando inmediatamente a una velocidad de 100 rpm. El muestreo se llevó a cabo a los tiempos: 10, 30, 60, 90 y 120 minutos, tomando cada vez una alícuota de 5 ml filtrada por papel filtro No. 42, con reposición de volumen bajo las mismas condiciones de deareación y temperatura. Estas muestras se transfirieron a tubos de vidrio silanizados, perfectamente etiquetados para su correcta identificación. Se adicionaron 3 ml de solución cloroformica de estándar interno de Progesterona a cada uno y se agitaron en vortex por 1 minuto para efectuar la extracción.

Se dejaron reposar hasta la separación completa de las fases; se eliminó la fase acuosa y se procedió a evaporar la fase cloroformica con corriente de Nitrógeno reconstituyendo el volumen con 1 ml de cloroformo R.A. ,se volvió a evaporar con Nitrógeno. Por último se reconstituyó con 1 ml de cloroformo R.A. y se inyectó 1 microlitro al cromatógrafo, bajo las mismas condiciones de trabajo ya mencionadas. En la Figura No. 3 se muestra una fotografía del equipo de disolución empleado en este trabajo experimental.

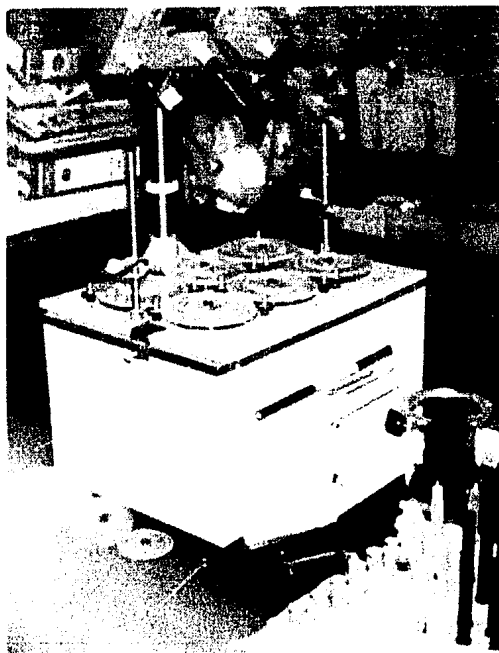


Figura No. 3 : EQUIPO DE DISOLUCION
USP - NF .

CAPITULO IV RESULTADOS .

4.1 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS BASICAS OFICIALES DE CONTROL DE CALIDAD.

En las Tablas II y III se presentan los resultados obtenidos de las pruebas que exige la farmacopea para el control de calidad de los productos en estudio, incluyendo el producto innovador de referencia Ortho-Novum 1/50 - 21 de U.S.A. .

TABLA II: RESULTADOS DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.

FAB.	CLAVE PROD.	peso medio (g)	% Var. de peso (límite 10%) min. - max.	t de desintegración (min) min. - max.	Det. de contenido (límite 90-110%)	
					mg/TAB	%
A	I	—	no se realiza	20.30 - 51.00	0.5275	101.70
B	II	0.0390	2.40 - 2.90	3.10 - 7.40	0.5537	158.10
C	III	—	no se realiza	8.05 - 10.05	1.0616	106.10
A	IV	0.1230	3.36 - 4.69	8.00 - 11.15	2.0400	102.00
A	V	0.1215	4.98 - 5.62	8.15 - 12.45	0.9170	91.70
B	VI	0.0771	4.49 - 9.62	6.50 - 9.10	1.0450	104.50
E	VII	0.0759	4.48 - 7.51	12.45 - 23.45	0.9947	99.47
D	*VIII	0.0950	9.60 - 11.63	6.15 - 6.54	0.9970	99.70
E	IX	0.0717	3.32 - 11.45	1.10 - 1.25	1.0350	103.50

* producto innovador de referencia U.S.A.

• no cumplen especificaciones marcadas por la USP XX⁽¹⁰⁾

— no se realiza la prueba en grageas

TABLA III: RESULTADOS DE LA PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.

UNIF. DE CONTENIDO (%) // ESPECIFICACIONES: 85 - 115 %							
FAB.	A	B	C	A	B	B	E
PROD.	I	II	III	IV	VI	VII	IX
1	104.8	161.4 [•]	96.0	108.0	104.0	98.0	92.0
2	93.0	151.4 [•]	100.5	99.0	103.8	92.5	119.0 [•]
3	139.0 [•]	155.0 [•]	103.5	105.0	104.0	105.0	104.0
4	105.5	140.7 [•]	94.0	110.0	103.0	95.5	117.5 [•]
5	106.0	150.0 [•]	88.0	98.2	110.0	98.5	121.5 [•]
6	104.5	150.2 [•]	91.5	76.0 [•]	114.5	81.5	121.4 [•]
7		158.5 [•]	110.0	84.0 [•]	108.0	102.5	111.5
8		158.8 [•]	97.0	75.0 [•]		101.5	86.0
9			129.5 [•]	81.2 [•]			79.0 [•]
\bar{X}	108.8	153.2 [•]	101.1	92.8	106.7	96.8	105.7
E.S.	6.36	2.35	4.16	4.70	1.62	2.61	5.44

• no se cumplen especificaciones marcadas por la USP XX ⁽¹⁰⁾

E.S. error estándar

VIII producto innovador de referencia U.S.A., por contar con una muestra pequeña, solo fué posible realizar tres determinaciones: 105.5%, 106.0% y 102.5% .

V solamente se realizaron dos determinaciones: 91.7% y 92.1%, ya que no se contaba con más unidades del mismo lote.

4.1.1 CURVAS PATRON DE NORETINDRONA PARA LA PRUEBA DE CONTENIDO Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO, REPRODUCIBILIDAD DEL METODO EMPLEADO.

Se muestran en la Tabla IV los resultados obtenidos de la reproducibilidad del método empleado para la determinación de contenido y uniformidad de contenido con curvas patrón para diferente cantidad de Noretindrona, de acuerdo al producto en estudio.

En la Figura No. 4 se ilustra el cromatograma respectivo a 2.0, 1.0, 0.500 y 0.350 mg de Noretindrona usando Progesterona como estándar interno, cuyo tiempo de retención (T_R) fué de 4.5 minutos para la Noretindrona y de 7.5 minutos para la Progesterona.

TABLA IV: REPRODUCIBILIDAD DEL METODO ANALITICO PARA NORETINDRONA EN LA PRUEBA DE CONTENIDO Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

N	Relación de Alturas Noretindrona/ Progesterona			
	2.00 mg	1.00 mg	0.50 mg	0.35 mg
1	1.0403	1.0748	0.9838	0.7741
2	1.0377	1.0638	0.9737	—
3	1.0392	1.0814	0.9693	0.7777
\bar{X}	1.0390	1.0733	0.9756	0.7759
S	0.0013	0.0088	0.0074	0.0025
% C.V.	0.1250	0.8190	0.7580	0.3220

N número de determinaciones

S desviación estándar

%C.V. coeficiente de variación en por ciento

— no se realizó la prueba

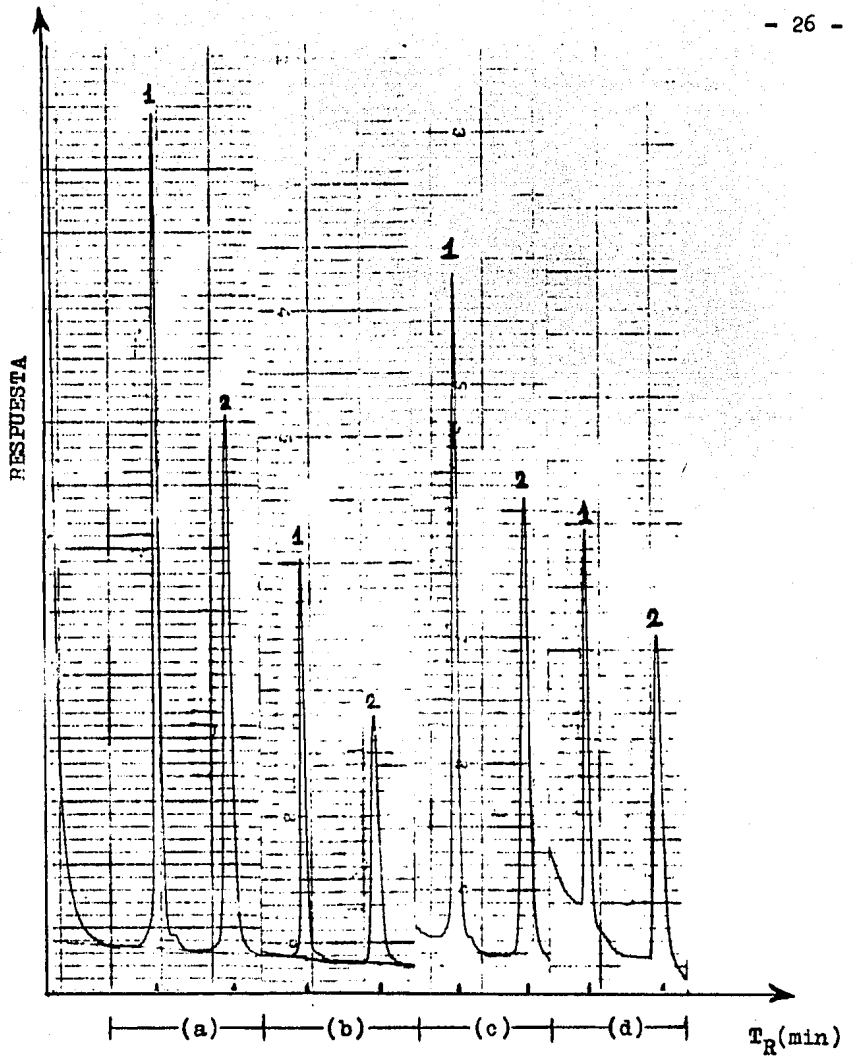


Figura No. 4: CROMATOGRAMA DE LA CURVA PATRON DE NORETINDRONA CON (a) 2.0, (b) 1.0, (c) 0.500, (d) 0.350 MG - USANDO PROGESTERONA COMO ESTANDAR INTERNO PARA LA PRUEBA DE CONTENIDO Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO. NORETINDRONA CON TIEMPO DE RETENCION DE 4.5 MINUTOS (1) Y PROGESTERONA CON TIEMPO DE RETENCION DE 7.5 MINUTOS (2) .

4.2 ESTUDIOS DE DISOLUCION .

En esta sección se presentan los resultados obtenidos primero de la evaluación de la reproducibilidad del método analítico empleado. Posteriormente, los resultados de los estudios de disolución realizados a los 8 productos nacionales, tomándo como referencia el producto innovador U.S.A. .

Se muestra también la curva patrón de Noretindrona para la prueba de disolución, cromatogramas, curvas de disolución y la cantidad disuelta encontrada expresada en % y en mg .

4.2.1 CURVA PATRON PARA LA PRUEBA DE DISOLUCION Y REPRODUCIBILIDAD DEL METODO ANALITICO .

En la Tabla V se muestran los resultados obtenidos al realizar la evaluación de la reproducibilidad del método analítico, como se indica en la sección(3.3.3.2) . En la Figura No. 5 se presenta la curva patrón de Noretindrona usando Progesterona como estándar interno, empleada para la cuantificación de Noretindrona en la prueba de disolución.

En la Figura No. 6 se observa el cromatograma correspondiente, indicando los tiempos de retención (T_R) en minutos tanto de la Noretindrona como de la Progesterona.

TABLA V: REPRODUCIBILIDAD DEL METODO ANALITICO UTILIZADO PARA CUANTIFICAR NORETINDRONA EN EL MEDIO DE DISOLUCION.

Conc. µg/ml	Relación de alturas (Noretindrona / Progesterona)						
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	\bar{X}	E.S.
5.0	4.9444	5.0666	6.0750	6.1250	6.8625	5.8506	0.295
4.0	4.0471	—	5.0920	5.2080	5.1320	4.8698	0.275
3.0	3.2592	3.1875	3.4500	3.5540	4.0000	3.4901	0.149
1.0	1.0666	1.1097	0.9570	1.0574	1.0530	1.1653	0.026
0.5	0.6190	0.5681	0.5410	0.4375	0.4700	0.5371	0.029
0.1	0.0673	0.1363	0.0910	0.0917	0.1024	0.0977	0.011
m	1.0310	1.0110	0.7810	0.7890	0.6890	0.8360	

m pendiente

E.S. error estándar

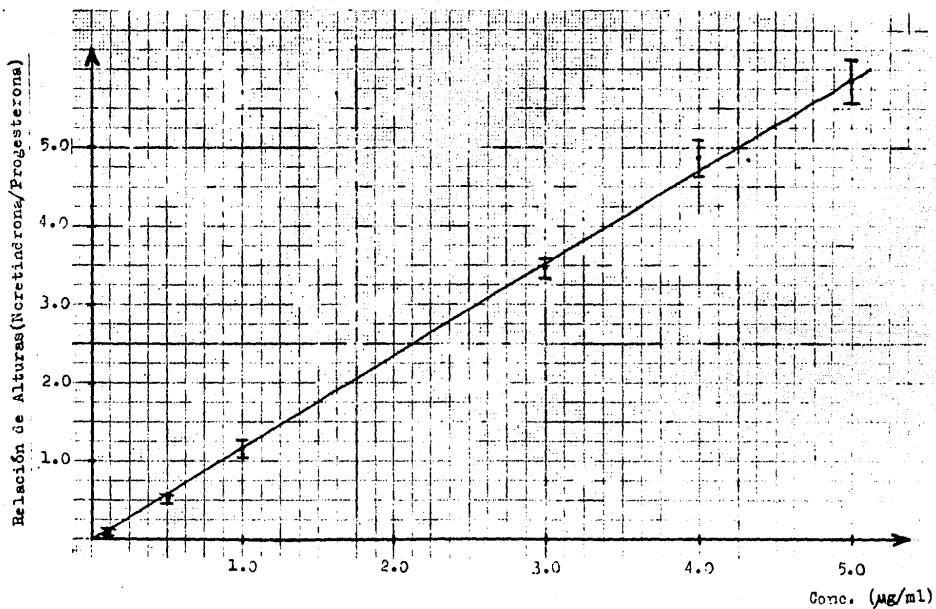


Figura No. 5: CURVA PATRON DE NORETINDRONA UTILIZANDO PROGESTERONA COMO ESTANDAR INTERNO ($r= 0.9996$; $m= 0.836$; $i= 0.119$) .

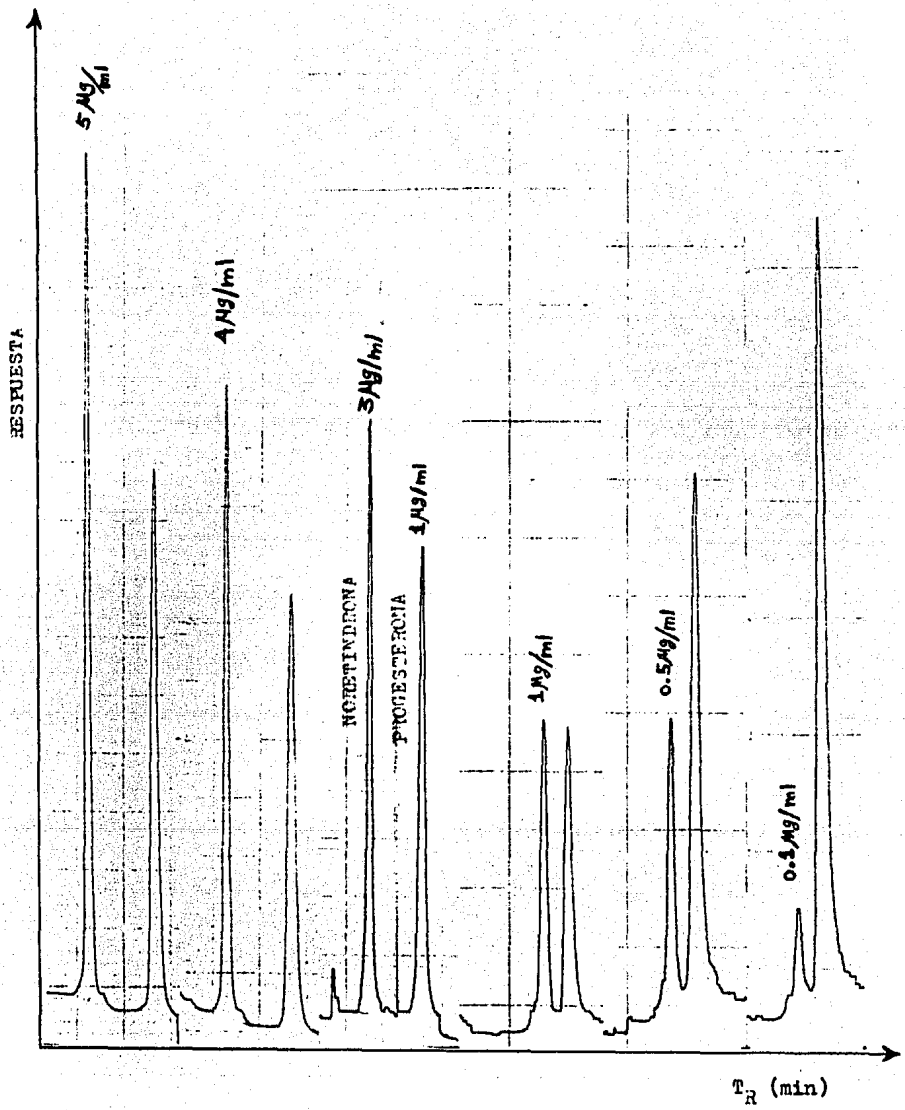


Figura No. 6: CROMATOGRAMA DE LA CURVA PATRON DE NORETINDRONA UTILIZANDO PROGESTERONA COMO ESTANDAR INTERNO.

4.2.2 DETERMINACION DE CANTIDAD DISUELTA DESPUES DE REALIZAR LA PRUEBA DE DISOLUCION .

El cálculo de la cantidad disuelta a cada uno de los tiempos de muestreo se realizó en base a los valores promedio de la relación de alturas entre la Noretindrona y el estándar interno. Los resultados fueron interpolados en la curva patrón de Noretindrona, cada concentración fué corregida por el factor de disolución y la cantidad disuelta se determinó mediante la siguiente ecuación:

$$C_D = C \times 600 + 5 \cdot \sum_{i=1}^n C_i$$

en donde;

C_D = cantidad disuelta a un tiempo t .

C = concentración a un tiempo dado.

600= volumen en ml del medio de disolución.

5 = volumen en ml de la alicuota tomada a un tiempo t .

$\sum_{i=1}^n C_i$ = sumatoria de la concentración promedio de los 6 vasos en la alicuota al tiempo anterior.

4.2.3 CANTIDAD DISUELTA DE NORETINDRONA ENCONTRADA EN LA PRUEBA DE DISOLUCION.

En la Tabla VI se presentan los resultados obtenidos en la prueba de disolución, expresada la cantidad disuelta promedio en mg y en % . Y en las Figuras 7, 8, 9 y 10 se muestran las curvas de disolución obtenidas, las cuales fueron comparadas con el producto innovador Ortho-Novum 1/50-21 de U.S.A. , observando así el comportamiento de disolución de cada producto, denotando el error estándar (E.S.) en cada punto de las curvas de disolución de los 9 productos estudiados para ver la variación obtenida en el ensayo.

TABLA VI: CANTIDAD DISUELTA PROMEDIO DE NORETINDRONA DE LOS DIFERENTES PRODUCTOS ESTUDIADOS EN EL EQUIPO USP.

MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DEAREADA ; T = 37 ± 0.5°C ; CANASTILLA A 100 RPM				
PROD. (Fab.)	t (min)	\bar{C}_D (mg)	% DISUELTO	E.S.
I (A)	10	—	—	—
	30	—	—	—
	60	0.3600	68.25	2.84
	90	0.3737	70.84	11.73
	120	0.3818	72.38	7.41
II (B)	10	—	—	—
	30	0.3150	56.89	3.53
	60	0.3277	59.18	4.00
	90	0.3471	62.69	7.86
	120	0.3533	63.81	13.60
III (C)	10	0.2400	22.60	3.21
	30	0.5090	47.95	8.64
	60	0.8097	76.27	11.04
	90	0.8988	84.66	5.18
	120	0.8684	81.80	9.88
IV (A)	10	0.7425	36.40	3.54
	30	1.0586	51.89	3.71
	60	1.4674	71.90	4.85
	90	1.6908	82.88	6.95
	120	1.7250	84.56	12.02
V (A)	10	0.4515	49.23	4.40
	30	0.8150	88.88	6.59
	60	0.9312	101.55	4.89
	90	1.0693	116.61	5.06
	120	1.1071	120.73	3.77

\bar{C}_D cantidad disuelta promedio.

E.S. error estándar.

— concentración baja no cuantificable.

TABLA VI: CANTIDAD DISUELTA PROMEDIO DE NORETINDRONA DE LOS DIFERENTES PRODUCTOS ESTUDIADOS EN EL EQUIPO USP.

MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DEAREADA ; T = 37 ± 0.5°C ; CANASTILLA A 100 RPM				
PROD. (Fab.)	t (min)	\bar{C}_D (mg)	% DISUELTO	E.S.
VI (B)	10	0.5205	49.81	4.47
	30	0.9747	93.27	2.32
	90	1.0140	97.03	9.12
VII (B)	10	0.2025	20.36	3.31
	30	0.6366	63.99	13.05
	60	0.8703	87.49	1.49
	90	0.9815	98.67	4.98
	120	1.1001	110.60	5.95
* VIII (D)	10	0.0470	4.71	0.34
	30	0.2436	24.44	3.87
	60	0.2806	28.14	1.96
	90	0.3836	38.48	1.91
	120	0.4384	43.97	2.86
IX (E)	10	—	—	—
	30	—	—	—
	60	0.0757	7.31	0.75
	90	0.1230	11.88	0.89
	120	0.1639	16.44	1.17

* producto innovador Ortho-Novum 1/50-21 de U.S.A.

\bar{C}_D cantidad disuelta promedio.

E.S. error estándar.

— concentración baja no cuantificable.

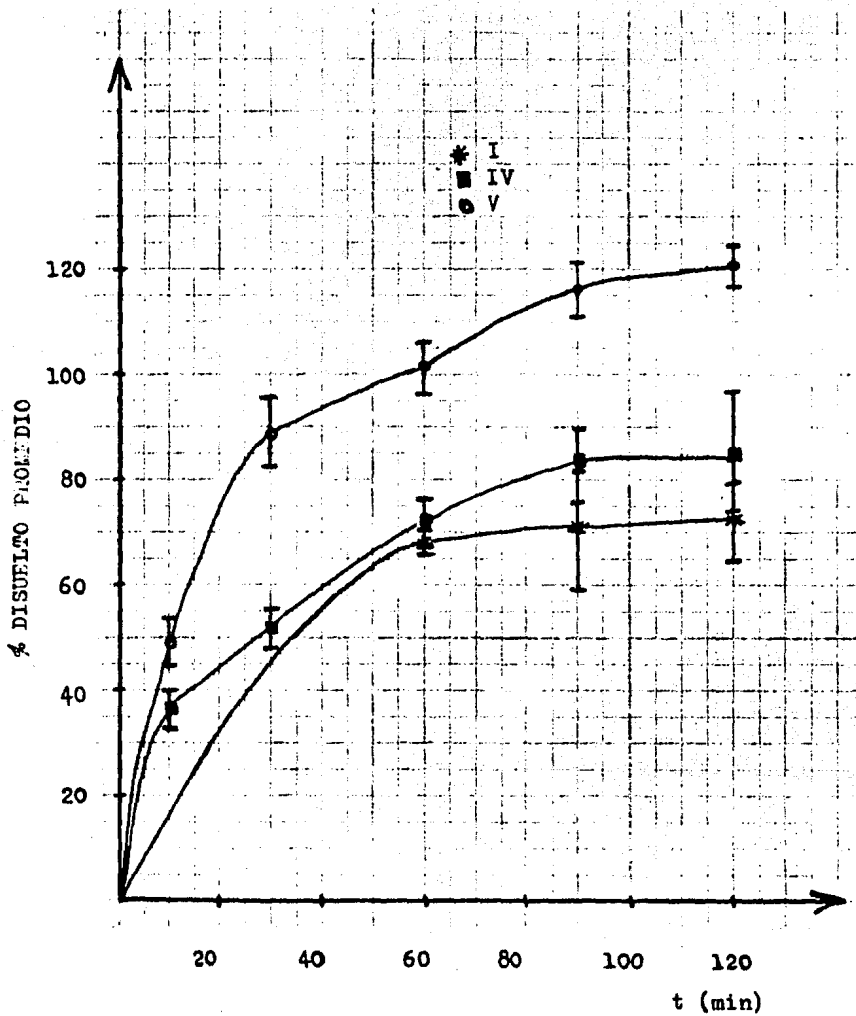


Figura No. 7: GRAFICA DE PORCENTAJE DISUELTO CONTRA TIEMPO DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.

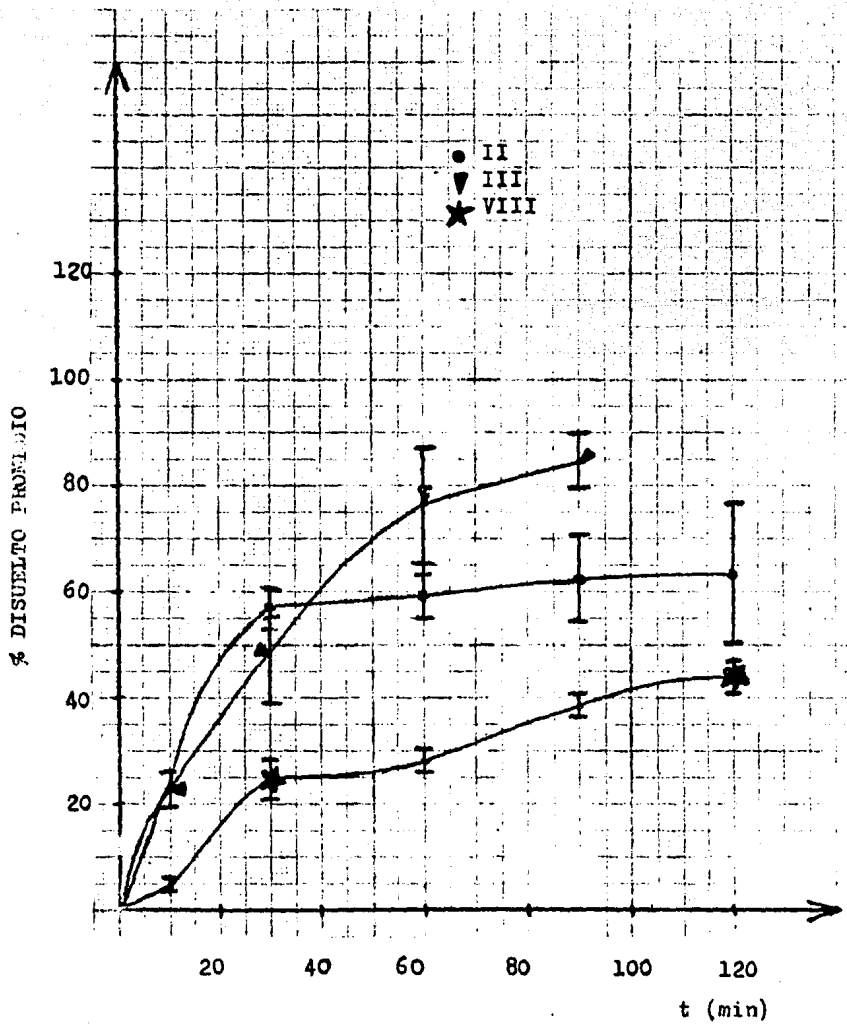


Figura No. 8: GRAFICA DE PORCENTAJE DISUELTO CONTRA TIEMPO DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.

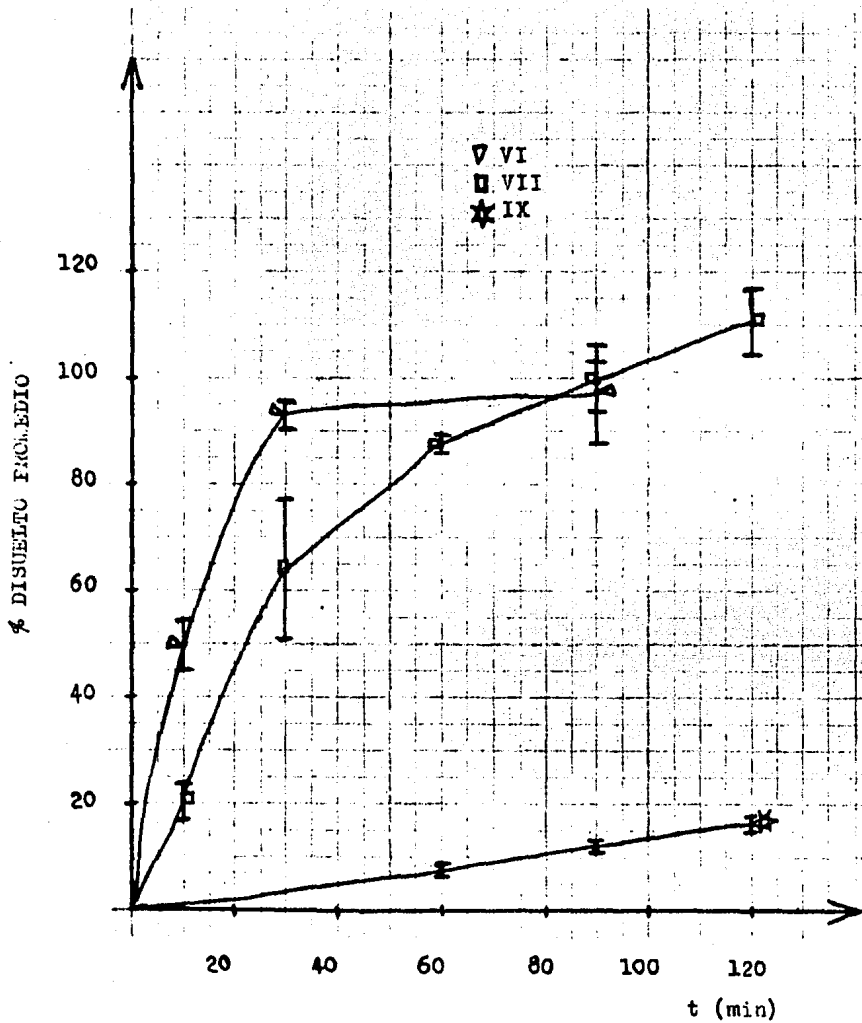


Figura No. 9: GRAFICA DE PORCENTAJE DISUELTTO CONTRA TIEMPO DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.

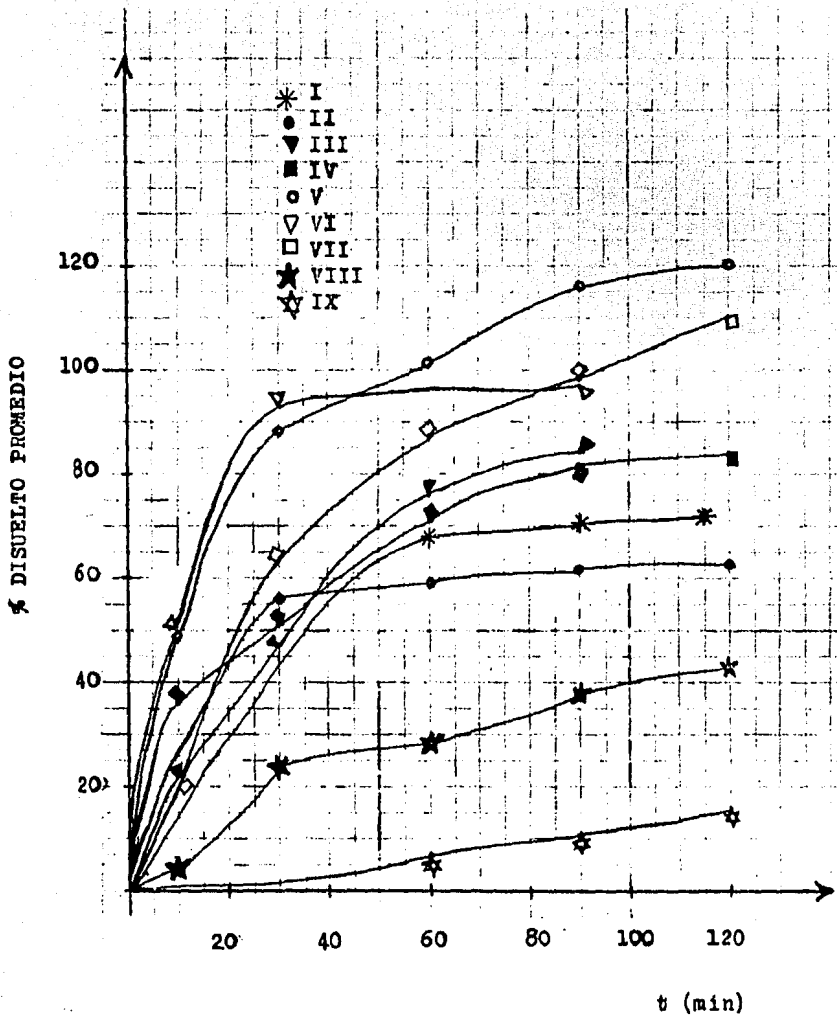


Figura No. 10: GRAFICA DE PORCENTAJE DISUELTO CONTRA TIEMPO DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.

CAPITULO V DISCUSION DE LOS RESULTADOS .

En esta sección se presenta el análisis de los resultados de cada una de las pruebas realizadas a los productos nacionales conteniendo Noretindrona.

5.1 PESO MEDIO Y VARIACION DE PESO .

Al efectuar un análisis de peso medio obtenido en los productos considerados como equivalentes químicos V, VI, VII, VIII y IX se encontró que el producto V presentó una diferencia significativa de peso con respecto a los demás productos, que no difieren significativamente; lo cual indica que no es un equivalente químico. El producto innovador Ortho-Novum 1/50-21 de U.S.A. (VIII) y el producto IX del fabricante E no cumplieron con los lineamientos marcados por la USP XX ⁽¹⁰⁾ para la prueba de variación de peso, ya que sobrepasan el 10% de variación máxima permitida; los demás productos estudiados pasaron la prueba satisfactoriamente.

5.2 TIEMPO DE DESINTEGRACION .

Todos los productos pasan la prueba de desintegración de acuerdo a las especificaciones marcadas por la USP XX ⁽¹⁰⁾ para tabletas y grageas. En la Tabla VII se presentan los resultados obtenidos de la prueba de desintegración realizada a 3 muestras por producto; sin embargo, se presentan pequeñas diferencias entre los 9 productos estudiados, lo que indica que hay diferencias en la formulación y/o en el proceso de manufactura de cada producto. Entre productos del fabricante B, productos VI y VII, la diferencia es considerable entre la variación interlote.

TABLA VII: DESINTEGRACION DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NO
RETINDRONA DE ACUERDO A ESPECIFICACIONES DE LA USP XX.

TIEMPO DE DESINTEGRACION EN MINUTOS.									
FAB.	A	B	C	A	A	B	B	D	E
PROD.	I [▲]	II ^{●●}	III [▲]	IV ^{●●}	V ^{●●}	VI ^{●●}	VII ^{●●}	* VIII ^{●●}	IX ^{●●}
1	20.30	3.10	8.05	8.00	9.35	6.50	12.45	6.15	1.10
2	46.00	3.20	8.40	9.45	8.15	9.10	15.20	6.45	1.15
3	51.00	7.40	10.05	11.15	12.45	8.35	23.45	6.54	1.25
\bar{X}	39.10	4.57	8.83	9.53	9.98	7.98	17.03	6.38	1.17
S	16.47	2.45	1.07	1.58	2.22	1.34	5.72	0.20	0.08

* producto innovador Ortho-Novum 1/50-21 de U.S.A.

S desviación estándar.

●● comprimidos .- se realizó la prueba en agua dest. a 37°C con disco.

▲ grageas .- se realizó la prueba sumergiéndolo 5 min. en agua dest. a T amb., luego durante 30 min. en jugo gástrico a 37°C con disco, después en jugo intestinal a 37°C con disco hasta desintegración total.

5.3 PRUEBA DE CONTENIDO .

Considerando las especificaciones marcadas por la - USP XX (10), la cuál indica que el contenido de Noretindrona por tableta deberá ser no menos de 90.0% ni más de 110.0% de la can tidad especificada en marbete; analizando los productos de acuerdo al método analítico empleado en este experimento. El producto II del fabricante B no cumplió los requerimientos de conteni do marcados por la USP XX (10), ya que su contenido en Noretindrona fué muy alto (158.1%). El producto V del fabricante A mos tró un contenido en Noretindrona aceptable (91.7%), aunque cercano al límite inferior y los demás productos estudiados pasan la prueba satisfactoriamente.

5.4 PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO .

De acuerdo a los lineamientos generales marcados por la USP XI (10) para la prueba de uniformidad de contenido, el contenido por tableta no debe ser menos de 85.0% ni más de 115.0% - de Noretindrona. De los 9 productos analizados, 6 cumplieron con dichas especificaciones. El producto II del fabricante B no cum plió especificaciones de uniformidad de contenido, los valores ob tenidos por tableta están todos altos, de acuerdo a lo encontrado en la prueba de contenido; el producto IV del fabricante A presen tó 4 tabletas cuyo contenido fué menor de 85.0% y el producto IX del fabricante E solo presentó 1 tableta con un contenido, me nor de 85.0% y 4 tabletas con un contenido mayor de 115.0% .

5.5 EVALUACION DE LA LINEALIDAD, SENSIBILIDAD Y REPRODUCIBILIDAD DEL METODO ANALITICO EMPLEADO .

Al evaluar la linealidad, sensibilidad y precisión del método analítico empleado en la cuantificación de Noretindrona en agua para realizar la prueba de disolución, se puede observar que el método posee buena linealidad en el rango de concentración de 0.1 a 5.0 $\mu\text{g/ml}$ ($r = 0.999$) ; el método es sensible y puede detectar hasta 1×10^{-4} mg/ml de Noretindrona. Se realizó un análisis estadístico de covarianza (28,29) de los datos reportados en la Tabla V, obteniéndose el 97.5% de confianza (Tabla VIII) .

TABLA VIII: ANALISIS DE COVARIANZA PARA LA REPRODUCIBILIDAD DEL METODO ANALITICO.

	gl	SSx	Sp	SSy	gl	SSy	MSy	Estadística F _{0.975}
Entre Medias	3	0.000	0.000	1.14	3	1.14	1.38	F = 3.54
Dentro Grupos	20	81.73	100.19	2.04	19	2.04	1.11	
Total		81.73	100.19	3.19		3.19		No significativo

- gl grados de libertad.
- SSx suma de cuadrados en X.
- SSy suma de cuadrados en Y.
- Sp suma de productos.
- MSy media cuadrática residual.

5.6 PRUEBA DE DISOLUCION .

Al comparar el perfil de disolución de productos que contienen Noretindrona, existentes en el comercio nacional, se observa que estos productos mostraron una diferencia notable entre ellos (Figuras 7, 8, 9 y 10). El producto VIII (innovador Ortho-Novum 1/50-21) del fabricante D presentó una disolución lenta y una cantidad disuelta muy baja con respecto a los productos nacionales, a excepción del producto IX (nacional) del fabricante E que presentó una disolución aún más lenta y, por tanto, una cantidad disuelta bastante baja. Ambos productos tuvieron una baja disolución y no cumplen con los requerimientos generales de disolución especificados por la F.D.A. (2), cuando menos el 50% del fármaco del contenido total debe disolverse en 30 minutos ($t_{50\%}$).

El producto I y III del fabricante A y C respectivamente, tampoco cumplen con el criterio general de la F.D.A. (2).

El producto II y IV del fabricante B y A respectivamente, presentaron una disolución baja, aunque cumplen con los lineamientos generales de la F.D.A. (2) ya que a los 30 minutos se disolvió el 56.9% y 51.9% respectivamente.

El producto V del fabricante A y los productos VI, VII del fabricante B presentaron una buena disolución, a los 30 minutos se disolvió el 88.9%, 93.3% y 63.9% respectivamente.

Considerando la baja disolución que presentaron los productos VIII (innovador) y IX, es probable que presenten problemas de biodisponibilidad e ineficacia terapéutica, lo cual habrá que corroborar realizando el estudio "In Vivo". Al comparar las cantidades disueltas a diferentes tiempos entre productos considerados como equivalentes farmacéuticos de Noretindrona (V, VI, VII, VIII y IX) por medio de un análisis estadístico de Prueba t de Students, se observó que en general presentaron diferencias significativas a los 10, 30, 60, 90 y 120 minutos a un nivel de confianza del 95% (Tabla IX).

TABLA IX: ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA DISOLUCION DE PRODUCTOS CONTENIENDO NORETINDRONA CONSIDERADOS EQUIVALENTES FARMACEUTICOS DEL COMERCIO NACIONAL.

PROD.	Respecto al Prod.	10 minutos		
		t	gl	nivel de significancia
V	VI	0.84	11	N S
	VII	3.95	11	S
	VIII	7.26	10	S
VI	V	1.05	11	N S
	VII	3.67	10	S
	VIII	6.81	9	S
VII	V	6.20	11	S
	VI	5.61	10	
	VIII	2.90	9	
VIII	V	9.47	10	S
	VI	8.72	9	
	VII	5.90	9	

NS: no significativo.

S significativo.

TABLA IX: ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA DISOLUCION DE PRODUCTOS CONTENIENDO NORETINDRONA CONSIDERADOS EQUIVALENTES FARMACEUTICOS DEL COMERCIO NACIONAL.

PROD.	Respecto al Prod.	30 minutos		
		t	gl	nivel de significancia
V	VI	0.76	7	N S
	VII	1.29	10	N S
	VIII	7.85	12	S
VI	V	0.17	7	N S
	VII	1.21	7	N S
	VIII	9.12	9	S
VII	V	2.12	10	N S
	VI	1.68	7	N S
	VIII	2.62	12	S
VIII	V	9.80	12	S
	VI	10.77	9	
	VII	3.79	12	
		60 minutos:		
V	VII	1.50	9	N S
	VIII	12.01	11	S
	IX	15.11	10	S
VII	V	3.14	9	S
	VIII	19.55	8	
	IX	48.24	7	
VIII	V	14.32	11	S
	VII	23.37	8	
	IX	6.98	9	
IX	V	17.14	10	S
	VII	54.61	7	
	VIII	11.84	9	

TABLA IX: ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA DISOLUCION DE PRODUCTOS CONTENIENDO NORETINDRONA CONSIDERADOS EQUIVALENTES FARMACEUTICOS DEL COMERCIO NACIONAL.

PROD.	Respecto al Prod.	90 minutos		
		t	gl	nivel de significancia
V	VI	1.63	10	N S
	VII	1.70	11	N S
	VIII	12.91	14	S
	IX	16.58	12	S
VI	V	2.89	10	S
	VII	0.69	7	N S
	VIII	7.49	10	S
	IX	10.85	8	S
VII	V	3.42	11	S
	VI	1.11	7	N S
	VIII	11.40	11	S
	IX	17.57	9	S
VIII	V	15.86	14	
	VI	9.27	10	
	VII	14.23	11	S
	IX	8.61	12	
IX	V	18.93	12	S
	VI	12.22	8	S
	VII	1.66	9	N S
	VIII	14.43	12	S
		120 minutos		
V	VII	0.62	14	N S
	VIII	13.62	15	S
	IX	1.51	14	N S
VII	V	3.01	14	
	VIII	9.48	11	S
	IX	14.63	10	
VIII	V	16.94	15	S
	VII	11.55	11	S
	IX	0.36	11	N S
IX	V	22.93	14	
	VII	16.60	10	S
	VIII	10.69	11	

5.7 ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO CINETICO DE LA DISOLUCION DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA .

El orden de reacción del comportamiento cinético de la disolución de los productos nacionales que contienen Noretindrona se determinó empleando el método gráfico.

Se observa que hay una tendencia a seguir una cinética de primer orden, como se puede ver en el perfil de disolución de las curvas entre las Figuras 11 y 12 ; lo cuál indica que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la cantidad remanente por disolverse ⁽⁷⁾ . Los parámetros cinéticos obtenidos se presentan a continuación en la Tabla X .

TABLA X: PARAMETROS CINETICOS DE LA DISOLUCION DE PRODUCTOS CONTENIENDO NORETINDRONA DEL COMERCIO NACIONAL.

PROD.	i (mg)	K disol. (min ⁻¹)	t _{1/2} (min)	r
I	0.59	1 X 10 ⁻²	63.30	0.89
II	0.41	1 X 10 ⁻²	63.30	0.76
III	0.99	2 X 10 ⁻²	34.65	0.99
IV	1.42	1 X 10 ⁻²	69.30	0.97
V	0.99	8 X 10 ⁻²	8.66	1.00
VI	0.39	3 X 10 ⁻²	23.10	0.86
VII	1.57	5 X 10 ⁻²	13.86	0.98
VIII	0.93	4.45 X 10 ⁻³	155.73	0.96
IX	1.07	1.7 X 10 ⁻³	407.64	0.98

i intercepto.

K constante de velocidad de disolución.

t_{1/2} tiempo de vida media.

r coeficiente de correlación.

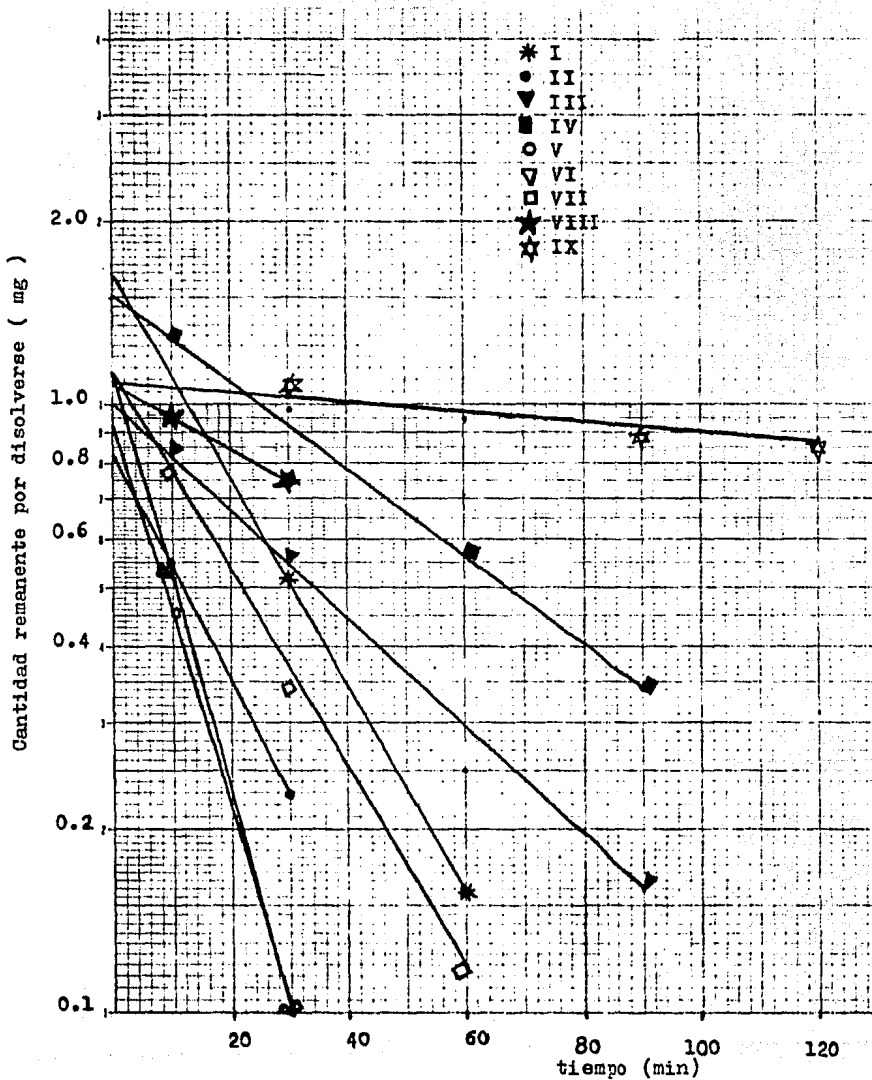


Figura No. 11: LOGARITMO NATURAL DE LA CANTIDAD REMANENTE PARA SER DISUELTA DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.

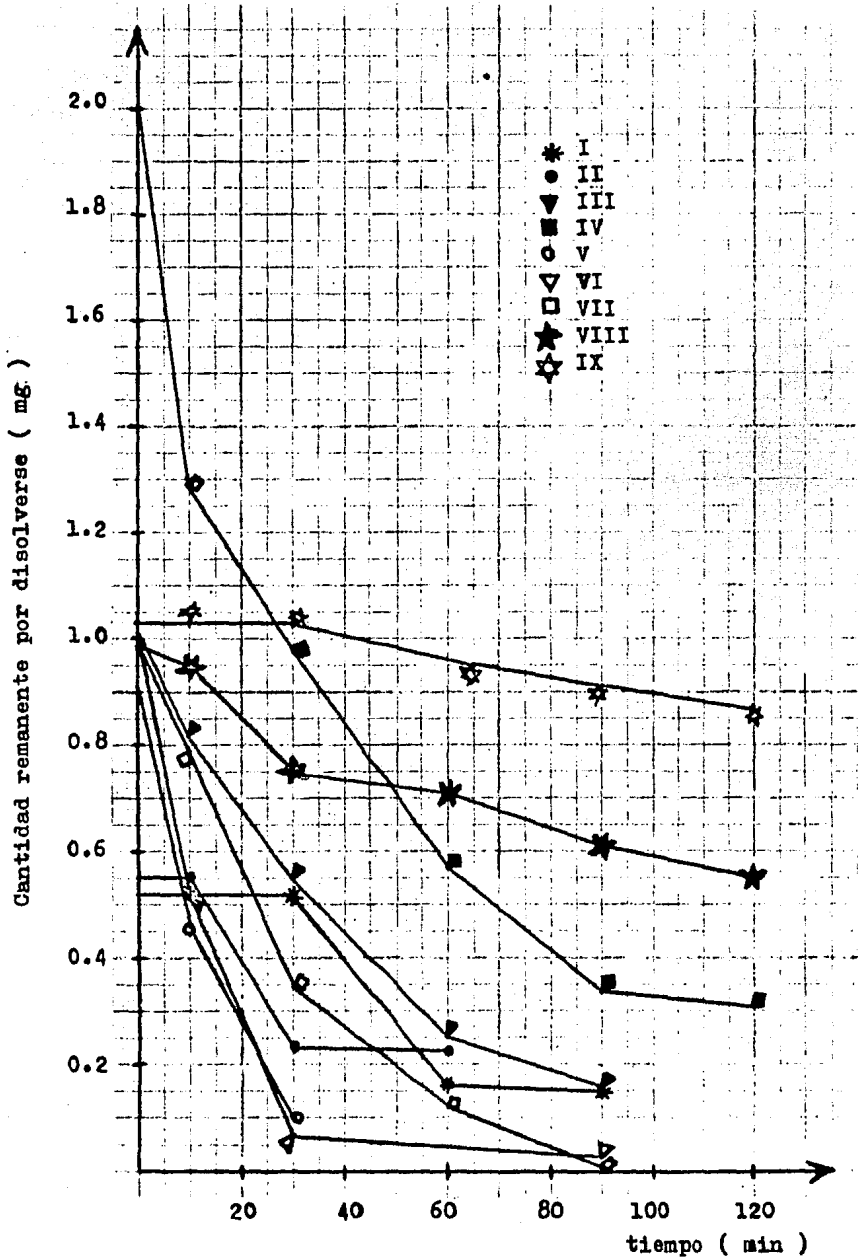


Figura No. 12: CANTIDAD REMANENTE PARA SER DISUELTA DE PRODUCTOS NACIONALES CONTENIENDO NORETINDRONA.

CAPITULO VI CONCLUSIONES .

En la Tabla XI se resumen los resultados obtenidos de la evaluación efectuada en los productos del comercio nacional que contienen Noretindrona. Se indican con el símbolo (&) los productos considerados como equivalentes farmacéuticos de acuerdo a lo especificado en el marbete del producto. Los productos marcados con el símbolo (⊞) no son considerados equivalentes farmacéuticos por no cumplir con los lineamientos que marca la USP XX ⁽¹⁰⁾. Los productos marcados con el símbolo (+) son los que presentaron buena disolución, de acuerdo a lo especificado en los lineamientos generales de la F.D.A. ⁽²⁾ .

TABLA XI: RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD REALIZADAS A PRODUCTOS DE NORETINDRONA DEL MERCADO NACIONAL.

FAB.	Clave Prod.	Peso \bar{X} (g)	% Var. Max. peso (10%)	t desint. max. (min)	% Cont. (90-110%)	% Unif. C. (85-115%)	% Disol. a 30 min (t _{50%})
A	I	—	—	51.00	101.70	108.80	==
B	II	0.0390	2.90	7.40	⊞158.10	⊞153.20	56.89
C	III	—	—	10.05	106.10	101.10	47.95
A	IV	0.1230	4.69	11.15	102.00	⊞ 92.80	51.89
A	V &	0.1215	5.62	12.45	91.70	91.90	88.88 +
B	VI &	0.0771	9.62	9.10	104.50	106.70	93.27+
B	VII &	0.0759	7.51	23.45	99.47	96.80	63.99 +
D	* VIII &	0.0950	11.63 ⊞	6.54	99.70	104.60	24.44
E	IX &	0.0717	11.45 ⊞	1.24	103.50	105.70	==

* producto innovador Ortho-Novum 1/50-21 de U.S.A.

— no se realiza la prueba en grageas.

== concentración baja no cuantificable.

A partir de la Tabla XI se puede concluir:

- a) La prueba de peso medio fué satisfactoria para todos los productos estudiados de acuerdo a los lineamientos marcados por la USP XX ⁽¹⁰⁾ . Los productos VIII (innovador Ortho-Novum 1/50-21 de U.S.A.) del fabricante D y IX del fabricante E no pasaron la prueba de variación de peso, según especificaciones USP XX ⁽¹⁰⁾ .
- b) La prueba de contenido resultó satisfactoria para 8 de los 9 productos estudiados. El producto II del fabricante B no cumplió con lo especificado por la USP XX ⁽¹⁰⁾ (158.1% - de contenido) .
- c) La prueba de uniformidad de contenido fué satisfactoria para 6 de los 9 productos analizados bajo los límites de la USP XX ⁽¹⁰⁾ . No pasaron la prueba los productos: II del fabricante B ,ya que todas las tabletas analizadas tenían un contenido mayor del 115.0% ; IV del fabricante A porque presentó 4 tabletas con un contenido menor del 85.0% y el IX del fabricante E que presentó 4 tabletas con un contenido mayor del 115.0% y 1 tableta con un contenido menor del 85.0% .
- d) Aunque la prueba de disolución no es prueba farmacopéica para tabletas y grageas conteniendo Noretindrona, se aprecia que los productos V del fabricante A y VI, VII del fabricante B presentaron buena disolución; en cambio el VIII (innovador Ortho-Novum 1/50-21 de U.S.A.) del fabricante D y IX del fabricante E muestran una baja disolución de acuerdo a las especificaciones generales de disolución que marca la - F.D.A. ⁽²⁾ . Por lo que se recomienda realizar estudios "In vivo" y corroborar los posibles problemas de biodisponibilidad.

CAPITULO VII APENDICE .

A) CANTIDAD DISUELTA EN MG DE CADA PRODUCTO ESTUDIADO CONTENIENDO NORETINDRONA DEL COMERCIO NACIONAL.

PRODUCTO I :

N	Tiempo de disolución en minutos.				
	10'	30'	60'	90'	120'
1	—	—	0.3750	0.6030	0.4430
2	—	—	==	0.1840	0.4450
3	—	—	==	0.3190	0.3360
4	—	—	==	0.2550	0.4370
5	—	—	0.3450	0.4380	==
6	—	—	==	0.4440	0.2480
\bar{X}	—	—	0.3600	0.3737	0.3819
S	—	—	0.0210	0.1510	0.0890

PRODUCTO II :

N	Tiempo de disolución en minutos.				
	10'	30'	60'	90'	120'
1	—	0.0300	0.2850	0.3920	0.2760
2	—	0.2700	0.3170	0.2770	==
3	—	0.2850	0.2720	0.3040	==
4	—	0.3450	0.3180	0.5450	0.2800
5	—	0.3750	0.4230	0.2840	0.5030
6	—	==	0.3510	0.2780	==
\bar{X}	—	0.3150	0.3280	0.3470	0.3530
S	—	0.0430	0.0540	0.1060	0.1300

— concentración baja no cuantificable.
 S desviación estándar.

PRODUCTO III :

N	Tiempo de disolución en minutos.				
	10'	30'	60'	90'	120'
1	0.285	0.632	1.117	1.086	0.865
2	0.330	0.708	=	0.728	0.914
3	0.180	0.211	0.663	0.908	0.579
4	0.150	0.241	0.468	0.795	0.584
5	0.315	0.693	1.013	0.857	1.239
6	0.180	0.571	0.786	1.018	1.029
\bar{X}	0.240	0.509	0.809	0.899	0.868
S	0.079	0.225	0.262	0.135	0.257

PRODUCTO IV :

N	Tiempo de disolución en minutos.				
	10'	30'	60'	90'	120'
1	0.752	1.356	1.457	2.114	2.567
2	0.900	1.087	1.666	2.040	2.417
3	0.825	0.802	1.423	1.465	1.417
4	0.465	1.016	1.790	1.775	1.362
5	0.795	0.959	1.379	1.226	1.191
6	0.720	1.131	1.088	1.524	1.402
\bar{X}	0.742	1.058	1.467	1.691	1.725
S	0.149	0.186	0.244	0.347	0.601

S desviación estándar.

= no se realizó la prueba.

- concentración baja no cuantificable.

PRODUCTO V :

Tiempo de disolución en minutos.					
N	10'	30'	60'	90'	120'
1	0.619	0.815	1.032	0.890	1.093
2	0.330	0.933	1.060	1.099	1.228
3	0.390	=	0.786	=	0.990
4	0.390	0.723	1.029	=	1.124
5	0.592	1.017	0.973	1.266	1.271
6	0.420	0.798	0.805	1.128	1.168
7	0.420	0.604	0.834	1.020	1.149
8	=	=	=	0.885	=
9	=	=	=	1.155	0.939
10	=	=	=	=	0.975
11	=	=	=	1.110	1.134
\bar{X}	0.451	0.815	0.931	1.069	1.107
S	0.109	0.147	0.119	0.131	0.109

PRODUCTO VI :

Tiempo de disolución en minutos.					
N	10'	30'	60'	90'	120'
1	0.4560	0.9278	=	1.1065	=
2	0.4500	=	=	=	=
3	0.4800	1.0090	=	=	=
4	0.5700	0.9872	=	=	=
5	0.4200	=	=	0.7283	=
6	0.4875	=	=	=	=
7	0.7800	=	=	=	=
8	=	=	=	1.1193	=
9	=	=	=	1.1101	=
\bar{X}	0.5205	0.9747	=	1.0140	=
S	0.124	0.042	=	0.191	=

PRODUCTO VII :

Tiempo de disolución en minutos.					
N	10'	30'	60'	90'	120'
1	0.195	0.437	0.905	1.018	0.951
2	0.270	0.617	==	0.979	1.062
3	0.097	0.691	0.861	0.929	0.921
4	0.232	0.152	==	1.141	1.270
5	0.120	1.051	0.879	==	1.173
6	0.300	0.872	0.835	0.842	1.223
\bar{X}	0.203	0.637	0.870	0.982	1.100
S	0.081	0.318	0.029	0.111	0.145

PRODUCTO VIII :

Tiempo de disolución en minutos.					
N	10'	30'	60'	90'	120'
1	0.045	0.194	0.272	0.312	0.337
2	0.045	0.090	0.226	0.370	0.411
3	0.045	0.225	0.257	0.364	0.547
4	0.040	0.180	0.257	0.341	==
5	0.060	0.270	0.363	0.410	0.519
6	==	0.225	0.309	0.454	==
7	==	0.300	==	0.355	0.395
8	==	0.465	==	==	0.394
9	==	==	==	0.463	0.466
\bar{X}	0.047	0.244	0.281	0.384	0.438
S	0.008	0.109	0.049	0.054	0.075

PRODUCTO IX :

N	Tiempo de disolución en minutos.				
	10'	30'	60'	90'	120'
1	—	—	0.105	0.151	0.153
2	—	—	0.060	0.083	0.219
3	—	—	0.067	0.128	0.159
4	—	—	0.070	0.121	0.164
5	—	—	0.075	0.135	0.161
6	—	—	==	0.120	0.128
\bar{X}	—	—	0.075	0.123	0.164
S	—	—	0.017	0.023	0.030

S. desviación estándar.

— concentración baja no cuantificable.

== no se realizó la prueba.

B) CANTIDAD REMANENTE PARA SER DISUELTA EN MG. DE CADA PRODUCTO ESTUDIADO DEL COMERCIO NACIONAL CONTENIENDO NORETINDRONA.

t min.	A	B	C	A	A	B	B	D	E
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII*	IX
10	0.5275	0.5537	0.8216	1.2975	0.4655	0.5245	0.7922	0.9500	1.0350
30	0.5275	0.2387	0.5526	0.9814	0.1020	0.0703	0.3581	0.7534	1.0350
60	0.1675	0.2260	0.2519	0.5726	0.0000	==	0.1244	0.7164	0.9593
90	0.1538	0.2066	0.1628	0.3492	0.0000	0.0310	0.0132	0.6134	0.9120
120	0.1457	0.2004	==	0.3150	0.0000	==	0.0000	0.5586	0.8711

* producto innovador Ortho-Novum 1/50-21 de U.S.A.

== no se realizó la prueba.

CAPITULO VIII BIBLIOGRAFIA .

- 1.- Posada, R.A., "Pruebas In Vitro de la Biodisponibilidad" , Symposium sobre la Biodisponibilidad de los Medicamentos, CNIQF (Eds.), México, pp 100-104, (1976).
- 2.- Code of Federal Regulations, Food and Drugs Parts, No. 21 - 555.110: 381 pp. (1979).
- 3.- A.F.M., "Seminario sobre pruebas de disolución "In vivo-In vitro" , evento organizado por el comité de cursos y conferencias, Mayo-Junio, México D.F., (1980).
- 4.- Diccionario de especialidades farmacéuticas, 26a. edición mexicana, Ediciones PLM, S.A.; México D.F., (1980).
- 5.- Arenas, H.G., "Estudio comparativo de las características de disolución de medicamentos con problemas de biodisponibilidad" , TESIS PROFESIONAL para el Título de Q.F.I., E.N.C.B., - I.P.N., México, (1977).
- 6.- Okerholm, R.A., Peterson, F.E., Keeley, F.J., Smith, T.C. and Glas-ko, A.J., "Bioavailability of Norethindrone in Human Subjects", Europ. J. Clin. Pharmacol., 13, pp 35-40, (1978).
- 7.- Wagner, J.G.; "Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics", Drug Intelligence Publications, Inc. Illinois E.U.A., pp 1-45 , (1971).
- 8.- C.W. Vose, J.K. Butler, B.M. Williams, J.E.H. Stafford, J.R. Shel-ton, D.A. Rose and R.F. Palmer , "Bioavailability and Pharmacokinetics of Norethisterone in Women after Oral Doses of Ethynodiol Diacetate" , Contraception, 19 , No. 2 February, 120-126, (1979).
- 9.- Shinichiro, H., Anwar, H. and Salim, B., "Sensitive Method for - Determination of Ethinyl Estradiol in Presence of Norethin-drone" , J. Pharmac. Sc., 69, No. 7 July, 857-859, (1980).

- 10.- USP XX , "The United States Pharmacopeia" , Ed. United States Pharmacopeia Convention Inc., twentieth revision, E.U.A., (1980).
- 11.- Litter, M., "Farmacología Experimental y Clínica" , 5a. ed., Ed. El Ateneo, pp 1243-1277, (1977).
- 12.- Klaus Florey, "Analytical Profiles of Drug Substances" , Academic Press N.Y., San Fco., London, Vol. 4 , pp 268-293, (1975).
- 13.- Lichtenberg de M.P., Ma. Mónica, Rojas A., I. Judith, "Investigación de Esteroides Anticonceptivos en México" , TESIS PROFESIONAL para el Título de Q.F.B., U.N.A.M., México, (1978).
- 14.- Martínez, M.J., Giner, V.J., "Cinco Años de Investigación con Progestágenos a Dosis Bajas para Regulación de la Fertilidad" , Memorias de la IX Reunión Anual de la Soc. Mex. de Nut. y Endocr., 263, (1969).
- 15.- Martindale, "The Extra-Pharmacopeia" , 26th. edition, The Pharmaceutical Press London, 1410-1412, (1972).
- 16.- H. Watanabe, N.N. Saha and D.S. Layne, "Steroids" , 11 , 97 , (1968).
- 17.- K. Matsuyoshi, Folia Endocr. Jap., 43 , 91 , (1967).
- 18.- Cook, C.E., Karim, A., Forth, J., Wall, M.E., Ranney, R.E. and Bressler, R.G., "Ethinodiol Diacetate Metabolites in Human Plasma" , J. Pharmacol. Exp. Ther., 185: 696-702, (1973).
- 19.- Kishimoto, Y., Kraychy, S., Ranney, R.E. and Gautt, C.L., "Metabolism of Oral Contraceptives I" , Metabolism of Ethynodiol Diacetate in Women, Xenobiótica 2: 237-252, (1972).
- 20.- Layne, D.S., Golab, K. Arai and G. Pincus, Biochem. Pharmac. 12, 905, (1963).
- 21.- Murata, S., Folia Endocr. Jap. 43, 1083, (1967).

- 22.- Gerhards, E., Hecker, H., Hitze, B., Nieuweboer and Bellman, Acta Endocr. 68, 219, (1971).
- 23.- Stillwell, W.G., Horning, E.C., Stillwell, R.N. and Zlatkis, Z., J. Ster. Biochem. 3, 699, (1972).
- 24.- Palmer, K.H., Feierabend, J.F., Baggett, B. and Wall, M.E., J. - Pharmac. Exp. Ther. 167, 217, (1969).
- 25.- Ishihara, M., Osawa, Y., Kirdani, R.Y. and Sandberg, A.A., "Metabolic Fate of Ethynodiol Diacetate in the Baboon" , Steroids, 25, 829-847, (1975).
- 26.- Back, D.J., Breckeuridge, A.M., Crawford, F.E., Mc Iver, M., Orme M. I'E, Rowe, P.H. and Smith, E., "Pharmacokinetics of Norethin - drone in Women I" , Clin. Pharmac. Ther. No. 4 July, 24, 439--447, (1978).
- 27.- Rosas, A.G., "Identificación y Cuantificación de Productos - Farmacéuticos por Cromatografía de Gases" , TESIS PROFESIO - NAL para el Título de Q.I., U.A.E.M., Morelos, (1977).
- 28.- Wayne, W.D., "Bioestadística" , Base para el Análisis de las Ciencias de la Salud, Ed. Limusa, México, pp 234, (1980).
- 29.- Cochran, W.G., "Diseños Experimentales" , Ed. Trillas, México, pp 75, (1980).