

Drospirenona y Etinil Estradiol, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	29-mar-2019
Fecha Oficial	01-abr-2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 5
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 5 ha revisado la monografía de Drospirenona y Etinil Estradiol, Tabletas.

El propósito de esta revisión es:

- Ampliar el límite para 6-ceto etinil estradiol en la *Tabla 2* de no más de 0,5% a no más de 0,8% en los *Criterios de Aceptación* para medicamentos con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,02 mg de etinil estradiol para incluir la especificación del patrocinador aprobada por la FDA.
- Ampliar el límite para cualquier producto de degradación no especificado en la *Tabla 2* de no más de 0,3% a no más de 0,4% en los *Criterios de Aceptación* para medicamentos con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,03 mg de etinil estradiol para incluir la especificación del patrocinador aprobada por la FDA.

El Boletín de Revisión de Drospirenona y Etinil Estradiol, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Mary Koleck, Enlace Científico Sénior (301-230-7420 o mpk@usp.org).

Drospirenona y Etilil Estradiol, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Drospirenona y Etilil Estradiol contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de drospirenona ($C_{24}H_{30}O_3$) y no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de etilil estradiol ($C_{20}H_{24}O_2$).

IDENTIFICACIÓN

- A.** Los tiempos de retención de los picos de drospirenona y etilil estradiol de la *Solución muestra* corresponden a los de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Solución A: Disolver 132 g de fosfato dibásico de amonio en 0,8 litros de agua, ajustar con ácido fosfórico a un pH de 6,8 y diluir hasta 1 litro.

Solución B: *Solución A* y agua (1:24)

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución B* (1:1). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 6,8.

Solución estándar: ($L/25$) mg/mL de ER Drospirenona USP y ER Etilil Estradiol USP en *Fase móvil*, donde L es la cantidad declarada por Tableta, en mg/Tableta, de cada compuesto.

Solución muestra: Transferir 10 Tabletas a un matraz volumétrico de 250 mL, agregar 230 mL de *Fase móvil* y someter a ultrasonido agitando intermitentemente durante no menos de 10 minutos o hasta que las Tabletas se dispersen por completo. Equilibrar a temperatura ambiente. Diluir con *Fase móvil* a volumen y centrifugar la muestra hasta obtener un sobrenadante transparente. Usar el sobrenadante.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector 1: UV 270 nm para drospirenona

Detector 2: Fluorescencia, longitud de onda de excitación a 285 nm, longitud de onda de emisión a 315 nm para etilil estradiol. [NOTA—El *Detector 1* y el *Detector 2* se conectan en serie.]

Columna: 4,0 mm × 12,5 cm; relleno L1 de 3 μm

Temperatura de la columna: 25 ± 3°

Velocidad de flujo: 1,2 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: Entre 0,8 y 1,8 para drospirenona y para etilil estradiol

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para drospirenona y para etilil estradiol

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de drospirenona ($C_{24}H_{30}O_3$) en la porción de Tabletas tomada:

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

r_U = respuesta del pico de drospirenona de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de drospirenona de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Drospirenona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de etilil estradiol ($C_{20}H_{24}O_2$) en la porción de Tabletas tomada:

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

r_U = respuesta del pico de etilil estradiol de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de etilil estradiol de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Etilil Estradiol USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0% de etilil estradiol; 90,0%–110,0% de drospirenona

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1: Para medicamentos con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,03 mg de etilil estradiol o 3 mg de drospirenona y 0,02 mg de etilil estradiol

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Drospirenona USP y ER Etilil Estradiol USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada por Tableta de cada compuesto. Se puede usar un volumen de metanol que no exceda del 2% del volumen total final de la solución para facilitar la disolución de estos compuestos.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de celulosa adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm, desechando los primeros 10 mL.

Fase móvil: Acetonitrilo y agua (40:60)

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 270 nm (para drospirenona), en serie con un detector de fluorescencia (para etilil estradiol), con excitación a 210 nm y detección a 315 nm, o con excitación a 281 nm y detección a 305 nm

Columna: 4,6 mm × 6 cm; relleno L1 de 3 μm

Temperatura de la columna: 22°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 100 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 2000 para drospirenona y para etilil estradiol

Factor de asimetría: Entre 0,8 y 1,5 para drospirenona y para etilil estradiol

Desviación estándar relativa: No más de 3% para drospirenona y para etilil estradiol

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

[NOTA—En *Medio*, la drospirenona se convierte parcialmente en 17-epidrospirenona, que tiene un tiempo de retención relativo de aproximadamente 1,2 con respecto a drospirenona. La cantidad de drospirenona disuelta se calcula a partir de la suma de drospirenona y 17-epidrospirenona.]

Calcular las cantidades disueltas de drospirenona ($C_{24}H_{30}O_3$) y etilil estradiol ($C_{20}H_{24}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_s = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: No menos de 85% (Q) de la cantidad declarada de drospirenona y no menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de etinil estradiol

Prueba 2: Para medicamentos con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,02 mg de etinil estradiol. Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Drospirenona USP y ER Etinil Estradiol USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada por Tableta de cada compuesto.

Solución muestra: Centrifugar una porción de la solución en análisis a 3500 rpm durante 15 minutos y usar el sobrenadante.

Fase móvil: Acetonitrilo, metanol y agua (40:5:55)

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 260 nm (para drospirenona), en serie con un detector de fluorescencia (para etinil estradiol), con excitación a 280 nm y detección a 310 nm

Columna: 4,6 mm × 10 cm; relleno L1 de 3 µm

Temperaturas

Columna: 30°

Muestreador automático: 5°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 200 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2 para drospirenona y para etinil estradiol

Desviación estándar relativa: No más de 3% para drospirenona y para etinil estradiol

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular las cantidades disueltas de drospirenona (C₂₄H₃₀O₃) y etinil estradiol (C₂₀H₂₄O₂), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de drospirenona y no menos de 85% (Q) de la cantidad declarada de etinil estradiol

Prueba 3: Para medicamentos con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,03 mg de etinil estradiol o 3 mg de drospirenona y 0,02 mg de etinil estradiol. Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Fase móvil: Acetonitrilo y agua (50:50)

Solución madre del estándar A: 2,8 µg/mL de ER Etinil Estradiol USP en acetonitrilo. Someter a ultrasonido, según sea necesario.

Solución madre del estándar B: 168 µg/mL de ER Drospirenona USP en acetonitrilo. Someter a ultrasonido, según sea necesario.

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Drospirenona USP y ER Etinil Estradiol USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar A* y *Solución madre del estándar B*, donde L es la cantidad declarada por Tableta de cada compuesto.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de vidrio adecuado con un tamaño de poro de 1 µm, desechando los primeros 5 mL.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 265 nm (para drospirenona), en serie con un detector de fluorescencia (para etinil estradiol), con excitación a 285 nm y detección a 310 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L11 de 5 µm

Temperaturas

Columna: 30°

Muestreador automático: 10°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 para drospirenona y para etinil estradiol

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para drospirenona y para etinil estradiol

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular las cantidades disueltas de drospirenona (C₂₄H₃₀O₃) y etinil estradiol (C₂₀H₂₄O₂), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V \times (1/L) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de drospirenona y no menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de etinil estradiol

• **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):**
Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución A: Acetonitrilo, metanol y agua (26:19:55)

Solución B: Acetonitrilo, metanol y agua (76:19:5)

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	0,5	90	10
40	0,5	90	10
53	0,5	0	100
59	1,0	0	100
60	0,5	90	10

Tabla 1 (continuación)

Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	Solución A (%)	Solución B (%)
70	0,5	90	10

Solución madre de aptitud del sistema: ($L_1 \times 18/100$) µg/mL de ER Drospirenona USP en *Solución A*, donde L_1 es la cantidad declarada (µg/Tableta) de drospirenona.

Solución de aptitud del sistema: Transferir 1,0 mL de *Solución madre de aptitud del sistema* a un matraz volumétrico de 10 mL, agregar 1,0 mL de ácido clorhídrico 0,1 N y calentar durante 30 minutos en un baño de agua a 40°. Agregar inmediatamente 1 mL de hidróxido de sodio 0,1 N (NaOH) y dejar que alcance la temperatura ambiente. Diluir con *Solución A* a volumen para obtener una solución que contenga drospirenona y 17-epidrospirenona.

[NOTA—El hidróxido de sodio (NaOH) se debe agregar inmediatamente después de calentar para que la reacción ocurra adecuadamente. La relación entre drospirenona y 17-epidrospirenona debe estar entre 3:1 y 7:1.]

Solución estándar: ($L_1 \times 15/1000$) µg/mL de ER Drospirenona USP, ($L_2 \times 30/1000$) µg/mL de ER Etinil Estradiol USP y ($L_2 \times 30/1000$) µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Etinil Estradiol USP en *Solución A*, donde L_1 y L_2 es la cantidad declarada (µg/Tableta) de drospirenona y etinil estradiol, respectivamente.

Solución de sensibilidad: ($L_1 \times 15/10,000$) µg/mL de ER Drospirenona USP, ($L_2 \times 30/10,000$) µg/mL de ER Etinil Estradiol USP y ($L_2 \times 30/10,000$) µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Etinil Estradiol USP en *Solución A*, donde L_1 y L_2 es la cantidad declarada (µg/Tableta) de drospirenona y etinil estradiol, respectivamente, que se prepara a partir de la *Solución estándar*.

Solución muestra: Transferir 15 Tabletas a un tubo de ensayo de 10 mL con tapón de vidrio y agregar 5,0 mL de *Solución A*. Agitar vigorosamente, someter a ultrasonido durante no menos de 5 minutos y colocar en un baño de hielo durante no menos de 10 minutos. Centrifugar la muestra al menos hasta obtener un sobrenadante casi transparente. Filtrar el sobrenadante y usar el filtrado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector 1: UV 222 nm

Detector 2: Fluorescencia, longitud de onda de excitación a 215 nm, longitud de onda de emisión a 315 nm.

Monitorear la señal a 344 nm para el compuesto relacionado B de etinil estradiol (por lo general entre 37 y 42 minutos). [NOTA—El *Detector 1* y el *Detector 2* se conectan en serie. Usar la respuesta a 344 nm para cuantificar el compuesto relacionado B de etinil estradiol.]

Columna: 3,0 mm × 30 cm; relleno L1 de 3 µm seguida en serie por una columna de 4,6 mm × 10 cm; relleno L1 tipo Chromolith

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: Ver la *Tabla 1*.

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: Entre 0,8 y 1,5 para drospirenona y para etinil estradiol, *Solución estándar*

Resolución: No menos de 2,0 entre drospirenona y 17-epidrospirenona, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0% para drospirenona y para etinil estradiol, *Solución estándar*

Relación señal-ruido: No menos de 10 para drospirenona y compuesto relacionado B de etinil estradiol y no menos de 7,0 para etinil estradiol, *Solución de sensibilidad*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Identificar los productos de degradación de etinil estradiol usando los tiempos de retención relativos provistos en la *Tabla 2*.

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación de etinil estradiol y de los productos de degradación no especificados en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (1/F) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada producto de degradación de etinil estradiol de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de etinil estradiol de la *Solución estándar*

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

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

F = factor de respuesta relativa para cada producto de degradación (ver la *Tabla 2*)

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado B de etinil estradiol en la porción de Tabletas tomada:

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

r_U = respuesta del pico de compuesto relacionado B de etinil estradiol de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de compuesto relacionado B de etinil estradiol de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Compuesto Relacionado B de Etinil Estradiol USP en la *Solución estándar* (µg/mL)

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

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Identificar los productos de degradación de drospirenona usando los tiempos de retención relativos provistos en la *Tabla 3*.

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación de drospirenona en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (1/F) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada producto de degradación de drospirenona de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de drospirenona de la *Solución estándar*

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

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

F = factor de respuesta relativa para cada producto de degradación (ver la *Tabla 3*)

Criterios de aceptación [NOTA—Informar únicamente los productos de degradación mayores de 0,1%.]

Productos de degradación individuales: Ver la *Tabla 2* para etinil estradiol y la *Tabla 3* para drospirenona.

Productos de degradación totales: No más de 3,5%

Tabla 2 (Drospirenona y Etinil Estradiol, Tabletas)

Nombre	Modo de Detección	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%) ^a	Criterios de Aceptación, No más de (%) ^b
6 α -Hidroxi etinil estradiol ^c	Fl (215 nm/315 nm) ^g	0,25	0,73	0,8	0,8
6 β -Hidroxi etinil estradiol ^d	Fl (215 nm/315 nm)	0,27	0,64	0,8	0,8
6-Ceto etinil estradiol ^e	UV 222 nm	0,41	2,3	1,5	▲0,8▲ (BR 1-Abr-2019)
Compuesto relacionado B de etinil estradiol ^f	Fl (215 nm/344 nm)	0,88	—	1,0	1,0
Etinil estradiol	Fl (215 nm/315 nm)	1,0	—	—	—
Cualquier producto de degradación no especificado	Fl (215 nm/315 nm) y UV 222 ^h	—	1,0	▲0,4▲ (BR 1-Abr-2019)	0,5
Producto de degradación total	—	—	—	3,0	2,5

^a Límites para medicamentos con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,03 mg de etinil estradiol.

^b Límites para medicamentos con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,02 mg de etinil estradiol.

^c 19-Nor-6 α ,17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-3,6,17-triol.

^d 19-Nor-6 β ,17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-3,6,17-triol.

^e 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-3,17-diol-6-ona.

^f Δ 9,11-Etinil estradiol. 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-in-3,17-diol.

^g Fl = Fluorescencia.

^h Determinar las impurezas desconocidas usando ambos modos de detección. Informar los valores del modo de detección que produzca los niveles de impurezas más altos.

Tabla 3 (Drospirenona y Etinil Estradiol, Tabletas)

Nombre	Modo de Detección (λ nm)	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%) ^a	Criterios de Aceptación, No más de (%) ^b
Drospirenona	UV 222	0,75	—	—	—
17-Epidrospirenona ^c	UV 222	0,83	1,0	0,3	0,3
Etinil estradiol	UV 222	1,0	—	—	—
Cualquier producto de degradación no especificado	UV 222	—	1,0	0,3	0,5
Producto de degradación total	—	—	—	0,5	1,0

^a Límites para medicamentos con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,03 mg de etinil estradiol.

^b Límites para medicamentos con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,02 mg de etinil estradiol.

^c γ -Lactona del ácido 17-hidroxi-6 β ,7 β :15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 β -pregn-4-eno-21-carboxílico.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados.
- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
ER Drospirenona USP

ER Etinil Estradiol USP

ER Compuesto Relacionado B de Etinil Estradiol USP
19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ino-3,17-diol monohidrato.
C₂₀H₂₂O₂ · H₂O 312,40