

## Drospirenona y Etinil Estradiol, Tabletas

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	30–nov–2018
<b>Fecha Oficial</b>	01–dic–2018
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 5
<b>Motivo de la Revisión</b>	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 $\alpha$ -Hidroxi etinil estradiol en la *Tabla 2* de no más de 0,3% a no más de 0,8% en los criterios de aceptación para Tabletas con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,03 mg de etinil estradiol y para Tabletas 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 6 $\beta$ -Hidroxi etinil estradiol en la *Tabla 2* de no más de 0,3% a no más de 0,8% en los criterios de aceptación para Tabletas con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,03 mg de etinil estradiol y para Tabletas 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.

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, Ph.D., Enlace Científico Sénior (301-230-7420 o [mpk@usp.org](mailto: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<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>) y no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de etilil estradiol (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>).

### 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<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>) 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<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>) 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<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>) y etilil estradiol (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>), 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 (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>) y etinil estradiol (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>), 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 (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>) y etinil estradiol (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>), 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

**Tabla 1** (continuación)

Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	Solución A (%)	Solución B (%)
40	0,5	90	10
53	0,5	0	100
59	1,0	0	100
60	0,5	90	10
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 Etilil Estradiol USP y ( $L_2 \times 30/1000$ ) µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Etilil 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 Etilil Estradiol USP y ( $L_2 \times 30/10,000$ ) µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Etilil 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 Etilil 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 Etilil 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%

**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*.

**Cambio en la redacción:**• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>

ER Drospirenona USP

ER Etinil Estradiol USP

ER Compuesto Relacionado B de Etinil Estradiol USP

19-Nor-17 $\alpha$ -pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-in-3,17-diol  $\blacktriangle$  monohidrato.C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O 312,40 $\blacktriangle$  (ERR 1-nov-2018)**Tabla 2**

Nombre	Modo de Detección	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%) <sup>a</sup>	Criterios de Aceptación, No más de (%) <sup>b</sup>
6 $\alpha$ -Hidroxi etinil estradiol <sup>c</sup>	FI (215 nm/315 nm) <sup>g</sup>	0,25	0,73	$\blacktriangle$ 0,8	0,8 $\blacktriangle$ (RB 1-dic-2018)
6 $\beta$ -Hidroxi etinil estradiol <sup>d</sup>	FI (215 nm/315 nm)	0,27	0,64	$\blacktriangle$ 0,8	0,8 $\blacktriangle$ (RB 1-dic-2018)
6-Ceto etinil estradiol <sup>e</sup>	UV 222 nm	0,41	2,3	1,5	0,5
Compuesto relacionado B de etinil estradiol <sup>f</sup>	FI (215 nm/344 nm)	0,88	—	1,0	1,0
Etinil estradiol	FI (215 nm/315 nm)	1,0	—	—	—
Cualquier producto de degradación no especificado	FI (215 nm/315 nm) y UV 222 <sup>h</sup>	—	1,0	0,3	0,5
Producto de degradación total	—	—	—	3,0	2,5

<sup>a</sup> Límites para medicamentos con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,03 mg de etinil estradiol.

<sup>b</sup> Límites para medicamentos con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,02 mg de etinil estradiol.

<sup>c</sup> 19-Nor-6 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-3,6,17-triol.

<sup>d</sup> 19-Nor-6 $\beta$ ,17 $\alpha$ -pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-3,6,17-triol.

<sup>e</sup> 19-Nor-17 $\alpha$ -pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-3,17-diol-6-ona.

<sup>f</sup>  $\Delta$ 9,11-Etinil estradiol. 19-Nor-17 $\alpha$ -pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-in-3,17-diol.

<sup>g</sup> FI = Fluorescencia.

<sup>h</sup> 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**

Nombre	Modo de Detección ( $\lambda$ nm)	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%) <sup>a</sup>	Criterios de Aceptación, No más de (%) <sup>b</sup>
Drospirenona	UV 222	0,75	—	—	—
17-Epidrospirenona <sup>c</sup>	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

<sup>a</sup> Límites para medicamentos con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,03 mg de etinil estradiol.

<sup>b</sup> Límites para medicamentos con un contenido declarado de 3 mg de drospirenona y 0,02 mg de etinil estradiol.

<sup>c</sup>  $\gamma$ -Lactona del ácido 17-hidroxi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ :15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-3-oxo-17 $\beta$ -pregn-4-eno-21-carboxílico.