



Sistema Transdérmico de Estradiol

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27–ene–2017
Fecha Oficial Aplicable	01–feb–2017
Comité de Expertos	Monografías— 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 Sistema Transdérmico de Estradiol. El propósito de esta revisión es agregar la Prueba de Liberación 4 para incluir un medicamento que fue aprobado con condiciones de liberación de fármacos y criterios de aceptación distintos.

El procedimiento de cromatografía de líquidos usado en la Prueba de Liberación 4 se basa en los análisis realizados con la columna L1 marca Symmetry C18 fabricada por Waters. El tiempo de retención típico para estradiol es aproximadamente 4,5 minutos.

El Boletín de Revisión de Sistema Transdérmico de Estradiol reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el Segundo Suplemento de USP40–NF35.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Gerald Hsu, Ph.D., Enlace Científico Sénior, (240-221-3097 o GDH@usp.org).

Descargar el Boletín de Revisión de Sistema Transdérmico de Estradiol.

Sistema Transdérmico de Estradiol

DEFINICIÓN

El Sistema Transdérmico de Estradiol contiene no menos de 85,0% y no más de 120,0% de la cantidad declarada de estradiol (C₁₈H₂₄O₂).

IDENTIFICACIÓN

- **A.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Diluyente: Acetonitrilo y agua (1:1)

Fase móvil: Acetonitrilo y agua (55:45)

Solución estándar: 0,1 mg/mL de ER Estradiol USP en *Diluyente*

Soluciones muestra: Equivalente a 0,1 mg/mL de estradiol en *Diluyente*, preparadas según se indica a continuación. Cortar 10 Sistemas Transdérmicos en trozos, manteniendo los trozos de cada sistema separados. Quitar y desechar los recubrimientos protectores de las tiras, si los hubiera. Transferir los trozos de cada sistema a sendos matraces de tamaño adecuado con tapones y agregar a cada matraz un volumen medido de *Diluyente* hasta obtener la concentración requerida de estradiol. Agitar mecánicamente durante aproximadamente 3 horas y someter a ultrasonido durante 15 minutos.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 280 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: 0,9–1,6

Desviación estándar relativa: No más de 2,5%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de estradiol (C₁₈H₂₄O₂) en cada Sistema Transdérmico tomado:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

r_u = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_s = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

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

Usar las valoraciones individuales para determinar la *Uniformidad de Unidades de Dosificación*.

Criterios de aceptación: 85,0%–120,0%

OTROS COMPONENTES

- **CONTENIDO DE ALCOHOL** (si estuviera presente)

Diluyente: Acetonitrilo y agua (1:1)

Solución de estándar interno: Preparar, diluyendo 4,0 mL de metanol deshidratado con agua hasta 100 mL.

Solución madre del estándar: 5,0 mg/mL de etanol en *Diluyente*. Preparar, pesando por diferencia, 1,6 mL de alcohol deshidratado en un matraz volumétrico tarado de 50 mL que contenga 15 mL de agua y diluir con *Diluyente* a volumen. Pipetear y transferir 10,0 mL

de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL y diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución estándar: 2,5 mg/mL de etanol. Preparar, pipeteando 25,0 mL de *Solución madre del estándar* y transfiriendo a un matraz volumétrico de 50 mL. Agregar 5,0 mL de *Solución de estándar interno* y diluir con agua a volumen.

Soluciones muestra: Preparar, según se indica en *Soluciones muestra* en la *Valoración*, con los siguientes cambios. Pipetear 25,0 mL de cada solución y transferir a sendos matraces volumétricos de 50 mL. Agregar 5,0 mL de *Solución de estándar interno* y diluir con agua a volumen.

Sistema cromatográfico

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

Modo: Cromatografía de Gases

Detector: Ionización a la llama

Columna: Vidrio, de 2 mm × 2 m; soporte S2

Temperatura

Columna: 100°

Inyector: 200°

Detector: 200°

Gas transportador: Helio

Velocidad de flujo: 30 mL/min

Volumen de inyección: 2 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para los picos de metanol y alcohol son 0,4 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 1,5%, a partir del cociente de respuesta entre los picos de alcohol y metanol

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Soluciones muestra*

Calcular el porcentaje de alcohol (C₂H₅OH) en cada Sistema Transdérmico tomado:

$$\text{Resultado} = (R_u/R_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

R_u = cociente de respuesta entre los picos de alcohol y metanol de la *Solución muestra*

R_s = cociente de respuesta entre los picos de alcohol y metanol de la *Solución estándar*

C_s = concentración de alcohol deshidratado en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_u = concentración nominal de alcohol en la *Solución muestra* (mg/mL)

Calcular el porcentaje promedio de alcohol encontrado en los Sistemas Transdérmicos analizados.

Criterios de aceptación: 80%–120% de la cantidad declarada de C₂H₅OH

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

- **LIBERACIÓN DE FÁRMACOS (724)**

Prueba 1: Para productos que declaran administrarse cada 84 horas

Medio: Agua; 900 mL, desgasificado

Aparato 5: 50 rpm

Tiempos: 24, 48 y 96 h

Fase móvil: Agua y acetonitrilo (3:2)

Solución estándar: 9 µg/mL de ER Estradiol USP en alcohol deshidratado. Diluir esta solución con *Medio* hasta obtener soluciones con concentraciones de aproximadamente 0,9; 0,45 y 0,045 µg/mL.

Solución muestra: En cada tiempo de muestreo, retirar una alícuota de 10 mL de la solución en análisis.

2 Estradiol

Sistema cromatográfico(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)**Modo:** HPLC**Detector:** Fluorimétrico, con excitación a 220 nm y emisión a 270 nm**Columna:** 4,6 mm × 3 cm; relleno L1**Temperatura:** 40°**Velocidad de flujo:** 1,0 mL/min**Volumen de inyección:** 50 µL**Aptitud del sistema****Muestra:** *Solución estándar***Factor de asimetría:** 0,9–2,5**Desviación estándar relativa:** No más de 3,0%, usando 0,45 µg/mL de *Solución estándar*

Análisis: Graficar las respuestas de los picos de las *Soluciones estándar* en función de la concentración, en µg/mL, de estradiol. A partir de la gráfica, determinar la cantidad, en µg/mL, de estradiol liberada. Calcular la velocidad de liberación acumulada, como porcentaje de la cantidad declarada de estradiol:

A las 24 h:

$$\text{Resultado} = \{[900(A_1 - b)] / (1000 \times m \times L)\} \times 100$$

A las 48 h:

$$\text{Resultado} = \{[890(A_2 - b) + 10(A_1 - b)] / (1000 \times m \times L)\} \times 100$$

At 96 h:

$$\text{Resultado} = \{[880(A_3 - b) + 10(A_2 - b) + 10(A_1 - b)] / (1000 \times m \times L)\} \times 100$$

 A_1 = área del pico de estradiol en la *Solución muestra* en el primer intervalo de tiempo A_n = área del pico de estradiol en la *Solución muestra* en el intervalo de liberación n m = pendiente de la curva de calibración b = intersección del eje y con la curva de calibración L = cantidad declarada de Sistema Transdérmico (mg)**Tolerancias:** Ver la *Tabla 1*. (BR 01-feb-2017)**Tabla 1**

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (velocidad de liberación)
24	1,2%–6,0%
48	3,0%–11,4%
96	5,0%–16,3%

Las cantidades liberadas de estradiol ($C_{18}H_{24}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Liberación de Fármacos* (724), *Tabla de Aceptación 1*. (BR 01-feb-2017)

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba 2 de Liberación de Fármacos* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato 0,005 M de pH 5,5, que contenga 0,3% de lauril sulfato de sodio; 500 mL

Aparato 5: 100 rpm. Usar un montaje de disco de acero inoxidable de 76 mm. Adherir el parche al montaje de disco, usando cinta para transferir. [NOTA—Una cinta adecuada está disponible en www.mmm.com, como 3M adhesive transfer tape 927.]

Tiempos: 1, 4, 8 y 24 h**Fase móvil:** Acetonitrilo y agua (1:1)**Solución madre del estándar:** 800 µg/mL de ER Estradiol USP en acetona

Solución estándar: Diluir *Solución madre del estándar* con *Medio* hasta obtener una solución con una concentración conocida cercana a la esperada en la solución en análisis, suponiendo un 100% de liberación de fármaco.

Solución muestra: En cada tiempo de muestreo, retirar una alícuota de un volumen conocido de la solución en análisis.

Sistema cromatográfico(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)**Modo:** HPLC**Detector:** UV 205 nm**Columna:** 3,9 mm × 30 cm; relleno L1**Velocidad de flujo:** 1,0 mL/min**Volumen de inyección:** 100 µL**Aptitud del sistema****Muestra:** *Solución estándar***Factor de asimetría:** No más de 2,0**Desviación estándar relativa:** No más de 3,0%

Análisis: Calcular la cantidad de estradiol liberada en cada tiempo de muestreo:

$$M_i = (r_U/r_S) \times C_S \times V_i$$

$$m_1 = M_1$$

$$m_2 = M_2 + M_1(V_a/V_1)$$

$$m_3 = M_3 + M_2(V_a/V_2) + M_1(V_a/V_1)$$

$$m_4 = M_4 + M_3(V_a/V_3) + M_2(V_a/V_2) + M_1(V_a/V_1)$$

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de estradiol liberada en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = (m_i/L) \times 100$$

M_i = cantidad de estradiol liberada en el *Medio* en un tiempo de muestreo dado (mg)

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_i = volumen corregido de *Medio* en un tiempo de muestreo dado (mL)

m_1, m_2, m_3, m_4 = cantidades totales de estradiol liberadas por el parche en los tiempos de muestreo dados (mg)

M_1, M_2, M_3, M_4 = cantidades de estradiol liberadas en el *Medio*

en los tiempos de muestreo dados (mg)

V_a, V_1, V_2, V_3 = volumen de la alícuota tomada del vaso de disolución en cada tiempo de muestreo (mL)

V_1, V_2, V_3 = volúmenes de *Medio* en los tiempos de muestreo dados (mL)

L = cantidad declarada de Sistema Transdérmico (mg)

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*. (BR 01-feb-2017)**Tabla 2**

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (velocidad de liberación)
1	15%–40%
4	45%–70%
8	70%–90%
24	No menos de 80%

- Las cantidades liberadas de estradiol ($C_{18}H_{24}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Liberación de Fármacos (724)*, *Tabla de Aceptación 1*. ● (BR 01-feb-2017)

Prueba 3: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba 3 de Liberación de Fármacos* de la USP.

Medio: Polisorbato 40 al 1% (v/v) en agua; 900 mL

Aparato 5: 50 rpm

Tiempos: 4, 8 y 24 h

Solución madre del estándar: Concentración conocida (mg/mL) de ER Estradiol USP en metanol

Solución estándar: Cinco concentraciones dentro del intervalo de las cantidades esperadas de estradiol liberado, preparadas según se indica a continuación.

Agregar 1,0 mL de polisorbato 40 a un matraz volumétrico de 100 mL y luego agregar la cantidad requerida de *Solución madre del estándar*. Mezclar bien para disolver el polisorbato 40 y diluir con agua a volumen.

Solución muestra: En cada tiempo de muestreo, retirar una alícuota de un volumen conocido de la solución en análisis.

Fase móvil: Acetonitrilo y agua (2:3)

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 225 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm, relleno L1 de 5 µm para sistemas de 9 cm²; 4,6 mm × 12,5 cm, relleno L1 de 5 µm para sistemas de 18, 27 ó 36 cm². En cualquier caso, se usa un guarda columna con relleno L1.

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis: Calcular la velocidad de liberación acumulada, como un porcentaje de la cantidad declarada de estradiol:

$$\text{Resultado} = \{[900(A - b)] / (1000 \times m \times L)\} \times 100$$

A = área del pico de estradiol en la *Solución muestra* en cada intervalo de tiempo

b = intersección del eje y con la curva de calibración

m = pendiente de la curva de calibración

L = cantidad declarada de Sistema Transdérmico (mg)

- Tolerancias:** Las cantidades liberadas de estradiol ($C_{18}H_{24}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a la *Tabla 3*, *Tabla 4* y *Tabla 5*. ● (BR 01-feb-2017)

L1 (6 unidades)

Tabla 3

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (valores individuales)
4	40%–71%
8	58%–94%
24	No menos de 75%

L2 (12 unidades)

Tabla 4

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (promedio de 12)	Cantidad Disuelta (valores individuales)
4	40%–71%	34%–77%
8	58%–94%	50%–102%
24	No menos de 75%	No menos de 68%

L3 (24 unidades)

Tabla 5

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (promedio de 24)	Cantidad Disuelta (individual para 22 unidades de 24)	Cantidad Disuelta (individual para 24)
4	40%–71%	34%–77%	29%–82%
8	58%–94%	50%–102%	43%–109%
24	No menos de 75%	No menos de 68%	No menos de 60%

- Prueba 4:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba 4 de Liberación de Fármacos* de la USP.

Medio: Agua; 500 mL para dosis de 0,025 mg/día y 0,0375 mg/día; 900 mL para dosis de 0,05 mg/día, 0,075 mg/día y 0,1 mg/día

Aparato 6: 50 rpm. Usar un montaje de cilindro de acero inoxidable. Adherir el Sistema Transdérmico al montaje de cilindro usando una tira de cinta de transferencia de doble cara.

Tiempos: 2; 6 y 12 h

Solución amortiguadora: 25 mM de fosfato monobásico de sodio, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 3,0

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (40:60)

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Estradiol USP en metanol

Solución estándar: Diluir *Solución madre del estándar* con *Medio* hasta obtener una solución con una concentración conocida que sea aproximadamente 90% de la concentración esperada de la liberación completa en la solución en análisis.

Solución muestra: En cada intervalo de tiempo de muestreo, retirar aproximadamente 1,5 mL de la solución en análisis. Colocar cada alícuota de muestra en un vial para HPLC de color ámbar.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 280 nm

Columna: 3,0 mm × 10 cm; relleno L1 de 3,5 µm

Velocidad de flujo: 0,5 mL/min

Volumen de inyección: 15 µL

Tiempo de corrida: 2,5 veces el tiempo de retención de estradiol

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Factor de asimetría: No más de 1,8

Desviación estándar relativa: No más de 3,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la concentración (C_i) de estradiol ($C_{18}H_{24}O_2$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$C_i = (r_i/r_s) \times C_s$$

4 Estradiol

r_i = respuesta del pico de estradiol de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo *i*

r_s = respuesta del pico de estradiol de la *Solución estándar*

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

Calcular la cantidad liberada de estradiol ($C_{18}H_{24}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (*i*):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + (C_i \times V_3)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_3)]] + [(C_2 + C_i) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de estradiol en la porción de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (*i*) (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 ó 500 mL

L = cantidad declarada de Sistema Transdérmico (mg)

V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (velocidad de liberación, %)
2	20-40
6	48-68
12	70-90

Las cantidades liberadas de estradiol ($C_{18}H_{24}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. ● (BR 01-feb-2017)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):** Los resultados de los Sistemas Transdérmicos usados en la *Valoración* cumplen con los requisitos.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en bolsas (pouches) de dosis única, herméticas y resistentes a la luz.

Cambio en la redacción:

- **ETIQUETADO:** La etiqueta indica la cantidad total de estradiol en el Sistema Transdérmico y la velocidad de liberación, en mg/día, durante el periodo de aplicación de un sistema. ● Cuando se especifica más de una *Prueba de Liberación*, el etiquetado indica la *Prueba de Liberación* usada, sólo si no se usa la *Prueba 1*. ● (BR 01-feb-2017)

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
ER Estradiol USP