

Nicotina, Sistema Transdérmico

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	18-dic-2020
Fecha Oficial	1-ene-2021
Comité de Expertos	Moléculas Pequeñas 4

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 4 ha revisado la monografía de Nicotina, Sistema Transdérmico. El propósito de esta revisión es incrementar los siguientes *Criterios de Aceptación* en la prueba de *Impurezas Orgánicas* para incluir medicamentos aprobados por la FDA.

Nombre	Criterios de aceptación, No más de (%)		
	7 mg/24 h	14 mg/24 h	21 mg/24 h
Compuesto relacionado E de nicotina (isómero 1R,2S)	Incrementar de 0,5 para todos los contenidos de los productos a:		
	1,4	0,6	0,9
Compuesto relacionado E de nicotina (isómero 1S,2S)	Incrementar de 0,5 para todos los contenidos de los productos a:		
	1,4	0,6	0,9

El Boletín de Revisión de Nicotina, Sistema Transdérmico reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Nicholas Garito, Enlace Científico Sénior (301-816-8321 o nig@usp.org).

Nicotina, Sistema Transdérmico

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-nicotine-transdermal-system-20201218-esp>.

DEFINICIÓN

El Sistema Transdérmico de Nicotina contiene no menos de 85% y no más de 115% de la cantidad declarada de nicotina (C₁₀H₁₄N₂).

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*.
- B.** El espectro UV del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Solución A: Disolver 1,1 g de fosfato monobásico de potasio y 7,3 g de fosfato dibásico de potasio en 1 litro de agua. [NOTA—El pH de esta solución se encuentra entre 7,5 y 7,6.]

Solución B: Metanol

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	95	5
20	52,5	47,5
20,1	95	5
25	95	5

Disolvente de extracción: Metanol y tetrahydrofurano (90:10)

Solución madre del estándar: 3,0 mg/mL de ER Bitartrato de Nicotina Dihidrato USP con respecto a la sustancia anhidra (equivalente a aproximadamente 1 mg/mL de nicotina) en *Disolvente de extracción*

Solución estándar: 0,15 mg/mL de ER Bitartrato de Nicotina Dihidrato USP con respecto a la sustancia anhidra (equivalente a aproximadamente 0,05 mg/mL de nicotina) en *Solución A*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución madre de aptitud del sistema: 1 mg/mL de ER Compuesto Relacionado E de Nicotina USP y de ER Compuesto Relacionado D de Nicotina USP en *Disolvente de extracción*

Solución de aptitud del sistema: 0,15 mg/mL de ER Bitartrato de Nicotina Dihidrato USP con respecto a la sustancia anhidra y 0,1 mg/mL de ER Compuesto Relacionado D de Nicotina USP y de ER Compuesto Relacionado E de Nicotina USP en *Solución A*, a partir de *Solución madre del estándar* y *Solución madre de aptitud del sistema*

Solución madre de la muestra: Nominalmente 1 mg/mL de nicotina, a partir de no menos de 10 unidades de Sistema Transdérmico, que se prepara según se indica a continuación. Transferir cuidadosamente el número requerido de unidades a un matraz adecuado, asegurándose de que el adhesivo no entre en contacto con las paredes del matraz. Agregar un volumen adecuado de *Disolvente de extracción*. Tapar y sellar el matraz para minimizar la pérdida de *Disolvente de extracción*. Agitar el matraz durante 2 horas usando un agitador adecuado.

Solución muestra: Nominalmente 0,05 mg/mL de nicotina en *Solución A*, a partir de *Solución madre de la muestra*. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Preparación alternativa de la muestra: Si fuera necesario, se pueden preparar la *Solución madre de la muestra* y la *Solución muestra* usando el siguiente procedimiento alternativo.

Solución madre de la muestra: Transferir un Sistema Transdérmico sin la cubierta protectora a un tubo de centrífuga de 100 mL con tapón adecuado. [NOTA—Cortar Sistemas Transdérmicos de un tamaño mayor a 2,5 cm² en tiras de 3–5 mm.] Agregar 10 mL de cloruro de metileno y una barra mezcladora. Tapar el matraz y mezclar el contenido durante no menos de 4 horas a temperatura ambiente. [NOTA—Una velocidad de mezclado de 500 rpm es adecuada.] Agregar 50 mL de solución de ácido fosfórico al 0,5% (v/v) y continuar la extracción durante 1 hora adicional. Centrifugar a aproximadamente 1000 rpm durante no menos de 5 minutos. Preparar por separado el número requerido de extractos, a partir del número requerido de Sistemas Transdérmicos, siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente. Combinar volúmenes iguales de la capa acuosa de cada extracto para obtener la *Solución madre de la muestra*.

Solución muestra: Nominalmente 0,03–0,05 mg/mL de nicotina, a partir de un volumen adecuado de *Solución madre de la muestra* y agua

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 260 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 3,5 µm

Temperatura de la columna: 45 ± 2°

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 80 µL

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre compuesto relacionado D de nicotina y nicotina, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de nicotina (C₁₀H₁₄N₂) en la porción de Sistema Transdérmico tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

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

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

C_S = concentración de ER Bitartrato de Nicotina Dihidrato USP con respecto a la sustancia anhidra en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

M_{r1} = peso molecular de nicotina, 162,23

M_{r2} = peso molecular de bitartrato de nicotina anhidro, 462,41

Criterios de aceptación: 85%–115%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

• LIBERACIÓN DE FÁRMACOS (724)

Prueba 1: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba 1 de Liberación de Fármacos* de la USP.

Medio: Solución de ácido fosfórico (1 en 1000); 250 mL, en un vaso de precipitados de paredes altas

Aparato 7: Proceder según se indica en el capítulo, usando el portamuestras de sistemas transdérmicos—cilindro (ver *Liberación de Fármacos (724)*, *Figura 5b*).

Solución muestra: Centrar el Sistema Transdérmico sobre una pieza seca de membrana para diálisis Cuprophan de 10 cm × 10 cm, que no haya sido usada, con el lado adhesivo contra la membrana, teniendo cuidado de eliminar las burbujas de aire entre la membrana y la superficie de liberación. Unir la membrana al cilindro utilizando dos juntas tipo anillo (O-ring) Parker, de modo que uno de los bordes del Sistema Transdérmico quede alineado con la ranura y se envuelva alrededor del cilindro. Pesar y preequilibrar a $32,0 \pm 0,3^\circ$ los vasos de precipitados llenos, antes de sumergir la muestra de prueba. Hacerlos oscilar a una frecuencia de aproximadamente 30 ciclos/min con una amplitud de $2,0 \pm 0,1$ cm. Al final de cada intervalo de tiempo, transferir la muestra de prueba a un vaso de precipitados nuevo que contenga el volumen apropiado de *Medio*, pesado y preequilibrado a $32,0 \pm 0,3^\circ$. Al final de cada intervalo de liberación, dejar que los vasos de precipitados se enfríen a temperatura ambiente, compensar las pérdidas por evaporación, agregando agua para obtener el peso original y mezclar.

Tiempos: 2; 12 y 24 h

Fase móvil: Transferir 0,2 mL de *N,N*-dimetiloctilamina a un matraz volumétrico de 1 litro, agregar 220 mL de acetonitrilo y mezclar. Agregar 300 mL de agua, 0,2 mL de ácido acético glacial, 0,20 g de acetato de sodio anhidro y 0,55 g de 1-dodecanosulfonato de sodio y diluir con agua a volumen. Mezclar durante 1 hora hasta que se torne transparente. [NOTA—El equilibrio de la columna puede tardar hasta 3 horas.]

Solución estándar: 0,15 mg/mL de ER Bitartrato de Nicotina Dihidrato USP con respecto a la sustancia anhidra (ó 0,05 mg/mL de nicotina como base libre) en *Medio*

Solución de aptitud del sistema: Transferir una cantidad de ER Bitartrato de Nicotina Dihidrato USP, equivalente a aproximadamente 8 mg de nicotina, a un matraz volumétrico de 100 mL y disolver en 10 mL de acetonitrilo. Agregar 5 mL de peróxido de hidrógeno al 30% y dejar transcurrir 15 minutos para su reacción. Diluir con *Medio* a volumen y mezclar. Transferir 20 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con *Solución estándar* a volumen.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,1 entre los picos de nicotina y productos de degradación

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 1,5%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo (h)	Cantidad Liberada (%)
0-2	31-87
2-12	62-191
12-24	85-261

La cantidad liberada de nicotina ($C_{10}H_{14}N_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a la *Tabla de Aceptación 1*.

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.

Solución amortiguadora: 8 g/L de cloruro de sodio, 0,2 g/L de cloruro de potasio, 1,7 g/L de fosfato dibásico de sodio y 0,2 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua

Medio: *Solución amortiguadora*; 500 mL

Aparato 6: 50 rpm, usar cinta adhesiva doble para unir el Sistema Transdérmico al cilindro.

Tiempos: 6 y 24 h

Fase móvil: Acetonitrilo, trietilamina y agua (300:1:700)

Solución estándar: 0,6 mg/mL de ER Bitartrato de Nicotina Dihidrato USP con respecto a la sustancia anhidra (equivalente a aproximadamente 0,2 mg/mL de nicotina) en *Medio*

Solución muestra: En cada uno de los tiempos de prueba, retirar una alícuota de 2 mL de la solución en análisis.

Sustituir las alícuotas retiradas para análisis con porciones recientemente preparadas de *Medio*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 260 nm

Columna: 4,6 mm × 12,5 cm; relleno L1

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 100 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Tolerancias: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Tiempo (h)	Cantidad Liberada (%)
6	71-157
24	156-224

La cantidad liberada de nicotina ($C_{10}H_{14}N_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a la *Tabla de Aceptación 1*.

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: Agua; 900 mL

Aparato 5: 50 rpm, sustituir el montaje de disco de acero inoxidable por un vidrio de reloj de 5 cm para un Sistema Transdérmico de 11 mg y un vidrio de reloj de 8 cm para un Sistema Transdérmico de 22 mg.

Tiempos: 1; 2 y 4 h

Solución estándar: ER Bitartrato de Nicotina Dihidrato USP en agua con una concentración conocida de nicotina similar a la de la *Solución muestra*.

Solución muestra: En los tiempos especificados, retirar un volumen adecuado de la solución en análisis.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 259 nm

Blanco: Agua

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Tiempo (h)	Cantidad Liberada (%)
1	35–75
2	55–95
4	No menos de 73

La cantidad liberada de nicotina ($C_{10}H_{14}N_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a la *Tabla 5*.

Tabla 5

Nivel	Nº de Unidades Analizadas	Criterios
L_1	6	Ningún valor individual se encuentra fuera de los intervalos especificados y ningún valor individual es inferior a la cantidad especificada al momento final de la prueba.
L_2	6	El valor promedio de las 12 unidades ($L_1 + L_2$) se encuentra dentro de cada intervalo especificado y no es menor que la cantidad especificada al momento final de la prueba; ningún valor representa más del 5% del contenido declarado por fuera de cada uno de los intervalos especificados; y ningún valor representa más del 5% del contenido declarado por debajo de la cantidad especificada al momento final de la prueba.
L_3	12	El valor promedio de las 24 unidades ($L_1 + L_2 + L_3$) se encuentra dentro de los intervalos especificados y no es menor que la cantidad especificada al momento final de la prueba; no más de 2 de las 24 unidades presentan más del 5% del contenido declarado fuera de los intervalos establecidos; no más de 2 de las 24 unidades presentan más del 5% del contenido declarado por debajo de la cantidad especificada al momento final de la prueba; y ninguna de las unidades presenta más del 10% del contenido declarado fuera de los intervalos especificados ni presenta más del 10% del contenido declarado por debajo de la cantidad especificada al momento final de la prueba.

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: Ácido clorhídrico 0,025 N; 600 mL

Aparato 5: 50 rpm, se usa una pantalla convexa para sostener el Sistema Transdérmico en posición durante la prueba.

Tiempos: 4 y 16 h

Solución estándar: ER Bitartrato de Nicotina Dihidrato USP en agua con una concentración conocida de nicotina similar a la de la *Solución muestra*

Solución muestra: En los tiempos especificados, retirar un volumen adecuado de la solución en análisis.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 259 nm

Blanco: Agua

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

Tiempo (h)	Cantidad Liberada (%)
4	36–66
16	72–112

La cantidad liberada de nicotina ($C_{10}H_{14}N_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a la *Tabla de Aceptación 1*.

Prueba 5: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba 5 de Liberación de Fármacos* de la USP.

Solución amortiguadora, Medio y Aparato 6: Proceder según se indica en la *Prueba 2*.

Tiempos: 3; 6 y 24 h

Fase móvil, Solución estándar, Solución muestra, Sistema cromatográfico, Aptitud del sistema y Análisis: Proceder según se indica en la *Prueba 2*, excepto que se debe usar un *Volumen de inyección* de 30 μ L.

Tolerancias: Ver la *Tabla 7*.

Tabla 7

Tiempo (h)	Cantidad Liberada (%)
3	79–112
6	108–141
24	156–202

La cantidad liberada de nicotina ($C_{10}H_{14}N_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a la *Tabla de Aceptación 1*.

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):** Cumple con los requisitos.

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

- **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Solución A, Solución B, Fase móvil, Solución estándar, Solución de aptitud del sistema, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Diluyente: Tetrahidrofurano, metanol y *Solución A* (0,5; 4,5; 95)

Solución de sensibilidad: 0,15 μ g/mL de ER Bitartrato de Nicotina Dihidrato USP (equivalente a aproximadamente 0,05 μ g/mL de nicotina) en *Diluyente*, a partir de *Solución estándar*

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ver la *Tabla 8* para los tiempos de retención relativos. El isómero 1*R*,2*S* de compuesto

relacionado E de nicotina es un pico pequeño que precede al isómero 1*S*,2*S*, el cual es el pico principal.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 3 entre compuesto relacionado D de nicotina y nicotina, *Solución de aptitud del sistema*; no menos de 1,2 entre los isómeros (1*R*,2*S*) y (1*S*,2*S*) de compuesto relacionado E de nicotina, *Solución de aptitud del sistema*

Relación señal-ruido: No menos de 10 para nicotina, *Solución de sensibilidad*

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Sistema Transdérmico tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_T) \times (1/F) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada impureza de la *Solución muestra*

r_T = suma de las respuestas de todos los picos de la *Solución muestra*

F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 8*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 8*. No tomar en cuenta los picos menores de 0,05% del pico de nicotina.

Tabla 8

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)		
			7 mg/24 h	14 mg/24 h	21 mg/24 h
Ácido nicotínico ^a	0,15	1,3	0,5	0,5	0,5
Compuesto relacionado E de nicotina (isómero 1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	0,25	0,76	▲1,4	0,6	0,9▲ (BR 1-ene-2021)
Compuesto relacionado E de nicotina (isómero 1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	0,27	0,76	▲1,4	0,6	0,9▲ (BR 1-ene-2021)
Compuesto relacionado F de nicotina ^{b, c}	0,38	—	—	—	—
Compuesto relacionado C de nicotina ^d	0,54	1,0	2,8	2,6	1,8
Compuesto relacionado G de nicotina ^{b, e}	0,64	—	—	—	—

Tabla 8 (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)		
			7 mg/24 h	14 mg/24 h	21 mg/24 h
Compuesto relacionado A de nicotina ^{b, f}	0,74	—	—	—	—
Compuesto relacionado D de nicotina	0,85	1,6	5,6	3,2	2,6
Nicotina	1,00	—	—	—	—
Compuesto relacionado B de nicotina ^g	1,19	1,9	0,5	0,5	0,5
Cualquier otra impureza no especificada	—	1,0	0,6	0,5	0,5
Impurezas totales	—	—	8,3	5,8	4,4

^a Ácido 3-piridincarboxílico.

^b Impureza del proceso; controlada en el fármaco y no debe incluirse en las impurezas totales.

^c (S)-3-(Pirrolidin-2-il)piridina; también conocida como nornicotina.

^d (S)-1-Metil-5-(piridin-3-il)pirrolidin-2-ona; también conocida como cotinina.

^e (S)-3-(Piperidin-2-il)piridina; también conocida como anabasina.

^f (S)-1,2,3,6-Tetrahidro-2,3'-bipiridina; también conocida como anatabina.

^g 3-(1-Metil-1*H*-pirrol-2-il)piridina; también conocida como nicotirina.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en bolsas de dosis única herméticas, resistentes a la luz.
- **ETIQUETADO:** El etiquetado indica la *Prueba de Liberación de Fármacos* con la cual cumple el producto.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP <11>**
ER Bitartrato de Nicotina Dihidrato USP
 $C_{10}H_{14}N_2 \cdot (C_4H_6O_6)_2 \cdot 2H_2O$ 498,44
ER Compuesto Relacionado D de Nicotina USP
Fumarato de 3-(4,5-dihidro-3*H*-pirrol-2-il)piridina;
También conocido como Miosmina.
 $C_9H_{10}N_2 \cdot C_4H_4O_4$ 262,26
ER Compuesto Relacionado E de Nicotina USP
Oxalato de 1-óxido de (1*R*,2*S*)-1-metil-2-(piridin-3-il)pirrolidina;
También conocido como *N*-Óxido de nicotina.
[NOTA—Esta puede ser una mezcla de isómeros (1*R*,2*S*) y (1*S*,2*S*).]
 $C_{10}H_{14}N_2O \cdot C_2H_2O_4$ 268,27