

Tartrato de Rivastigmina, Cápsulas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	26-ene-2018
Fecha Oficial	01-feb-2018
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 3
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 3 ha revisado la monografía de Tartrato de Rivastigmina, Cápsulas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para un medicamento aprobado por la FDA.

La Prueba de Disolución 2 fue validada usando una columna de 25 cm x 4,6 mm con relleno L7 de 5 µm; marca BDS Hypersil C-8. El tiempo de retención típico de rivastigmina es aproximadamente 10,4 minutos.

El Boletín de Revisión de Tartrato de Rivastigmina, Cápsulas reemplaza a la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el *Segundo Suplemento* de USP41–NF36.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Andrea F. Carney, Enlace Científico Asociado, (301-816-8155 o afc@usp.org).

Tartrato de Rivastigmina, Cápsulas

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Tartrato de Rivastigmina contienen una cantidad de Tartrato de Rivastigmina equivalente a no menos de 94,0% y no más de 105,0% de la cantidad declarada de rivastigmina ($C_{14}H_{22}N_2O_2$).

IDENTIFICACIÓN

- 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

Solución amortiguadora: 8,6 mg/mL de fosfato monobásico de amonio en agua. Ajustar con solución de amoníaco a un pH de 7,0.

Fase móvil: Metanol, acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (15:15:70)

Solución estándar: 0,064 mg/mL de ER Tartrato de Rivastigmina USP en *Fase móvil*. [NOTA—Usar una pequeña cantidad de metanol (aproximadamente 2% del volumen final) para facilitar la disolución antes de diluir con *Fase móvil* a volumen y someter a ultrasonido, si fuera necesario.]

Solución de aptitud del sistema: 0,01 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Rivastigmina USP y de ER Compuesto Relacionado B de Rivastigmina USP en *Fase móvil*

Solución muestra: Retirar tanto como sea posible el contenido de no menos de 20 Cápsulas y mezclar. Transferir una porción pesada del contenido combinado, equivalente a aproximadamente 48 mg de rivastigmina, a un matraz volumétrico de 250 mL. Agregar 25 mL de metanol y 60 mL de *Fase móvil* y someter a ultrasonido durante 15 minutos para dispersar el contenido. Diluir con *Fase móvil* a volumen, mezclar bien, y centrifugar. Diluir una porción del sobrenadante con *Fase móvil* hasta obtener una solución con una concentración de 0,038 mg/mL de rivastigmina, basándose en la cantidad declarada.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 215 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L7 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para compuesto relacionado A de rivastigmina, compuesto relacionado B de rivastigmina y rivastigmina son 0,46; 0,57 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre compuesto relacionado A de rivastigmina y compuesto relacionado B de rivastigmina, *Solución de aptitud del sistema*

Eficiencia de la columna: No menos de 5000 platos teóricos, *Solución estándar*

Factor de asimetría: No más de 2,3, *Solución estándar*

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

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de $C_{14}H_{22}N_2O_2$ en la porción de Cápsulas 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 rivastigmina de la *Solución muestra*

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

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

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

M_{r1} = peso molecular de rivastigmina, 250,34

M_{r2} = peso molecular de tartrato de rivastigmina, 400,42

Criterios de aceptación: 94,0%–105,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1 (BR 01-feb-2018)

Medio: Agua; 500 mL, desgasificada

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión, si fuera necesario.

Tiempo: 30 min

Solución amortiguadora, Fase móvil y Solución de aptitud del sistema: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: 0,192 mg/mL de ER Tartrato de Rivastigmina USP en *Fase móvil*. Diluir adicionalmente con *Medio* hasta obtener una solución con una concentración similar a la esperada en la *Solución muestra*.

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

Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*.

[NOTA—Usar un volumen de inyección de 100 µL.]

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de $C_{14}H_{22}N_2O_2$ disuelto:

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

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)

M_{r1} = peso molecular de rivastigmina, 250,34

M_{r2} = peso molecular de tartrato de rivastigmina, 400,42

V = volumen de *Medio* (mL), 500

L = cantidad declarada por Cápsula (mg)

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de $C_{14}H_{22}N_2O_2$

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

Medio: Agua desgasificada; 500 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 15 min

Solución amortiguadora y Fase móvil: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: 0,192 mg/mL de ER Tartrato de Rivastigmina USP en *Fase móvil*. Diluir adicionalmente

2 Rivastigmina

con *Medio* hasta obtener una solución con una concentración similar a la esperada en la *Solución muestra*.

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

Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*. [NOTA—Usar un volumen de inyección de 100 µL.]

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Factor de asimetría: No más de 2,3

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de rivastigmina ($C_{14}H_{22}N_2O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

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)

M_{r1} = peso molecular de rivastigmina, 250,34

M_{r2} = peso molecular de tartrato de rivastigmina, 400,42

V = volumen de *Medio* (mL), 500

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de rivastigmina ($C_{14}H_{22}N_2O_2$).^(BR 01-feb-2018)

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

IMPUREZAS**Impurezas Orgánicas**• **PROCEDIMIENTO**

Solución amortiguadora, Fase móvil y Solución de aptitud del sistema: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: 1,6 µg/mL de ER Tartrato de Rivastigmina USP en *Fase móvil*

Solución muestra: Retirar tanto como sea posible el contenido de no menos de 20 Cápsulas y mezclar. Transferir una porción pesada del contenido combinado, equivalente a 25 mg de rivastigmina, a un matraz volumétrico de 25 mL. Dispersar en 10 mL de *Fase móvil* y someter a ultrasonido durante 15 minutos. Diluir con *Fase móvil* a volumen, mezclar bien y centrifugar. Usar el sobrenadante.

Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre compuesto relacionado A de rivastigmina y compuesto relacionado B de rivastigmina, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 10,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

[NOTA—Identificar los picos usando los tiempos de retención relativos provistos en la *Tabla de Impurezas 1*.]

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times (1/F) \times 100$$

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

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

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

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

M_{r1} = peso molecular de rivastigmina, 250,34

M_{r2} = peso molecular de tartrato de rivastigmina, 400,42

F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla de Impurezas 1*)

Criterios de aceptación

Impurezas individuales: Ver la *Tabla de Impurezas 1*.

Impurezas totales: No más de 1,0%

Tabla de Impurezas 1

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Impureza fenólica ^a	0,28	1,6	0,6
Rivastigmina	1,0	1,0	—
Cualquier otra impureza individual	—	1,0	0,2
Impurezas totales	—	—	1,0

^a (S)-3-[1-(Dimetilamino)etil]fenol.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

Agregar lo siguiente:

- **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*.^(BR 01-feb-2018)
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**^(BR 01-feb-2018)
 - ER Tartrato de Rivastigmina USP
 - ER Compuesto Relacionado A de Rivastigmina USP
 - Acido (+)-di-(p-toluilo)-D-tartárico.
 - $C_{20}H_{18}O_8$ 386,35
 - ER Compuesto Relacionado B de Rivastigmina USP
 - Dimetilcarbamato de (RS)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilo.
 - $C_{13}H_{20}N_2O_2$ 236,32