

## Tartrato de Rivastigmina, Cápsulas

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	26-ene-2018
<b>Fecha Oficial</b>	01-feb-2018
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 3
<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 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](mailto: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 <sup>a</sup>	0,28	1,6	0,6
Rivastigmina	1,0	1,0	—
Cualquier otra impureza individual	—	1,0	0,2
Impurezas totales	—	—	1,0

<sup>a</sup> (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)**
  - 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