

## Atorvastatina Cálcica, Tabletas

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	22–nov–2019
<b>Fecha Oficial</b>	01–dic–2019
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 2
<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 2 ha revisado la monografía de Atorvastatina Cálcica, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 6* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba de Disolución 6* fue validada usando una columna con relleno L1 marca Thermo Fisher Hypersil GOLD C-18. El tiempo de retención típico para atorvastatina es aproximadamente 2,5–3,5 minutos.

El Boletín de Revisión de Atorvastatina Cálcica, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Edith Chang, Enlace Científico Sénior (301-816-8392 o [yec@usp.org](mailto:yec@usp.org)).

## Atorvastatina Cálcica, Tabletas

### DEFINICIÓN

Las Tabletas de Atorvastatina Cálcica contienen una cantidad de atorvastatina cálcica  $[(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca]$ , equivalente a no menos de 94,5% y no más de 105,0% de la cantidad declarada de atorvastatina.

### IDENTIFICACIÓN

- A.** El espectro de absorción UV del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- B.** 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:** Solución amortiguadora de citrato de amonio 0,05 M de pH 4,0, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 9,62 g de ácido cítrico anhidro en 950 mL de agua, ajustar con hidróxido de amonio a un pH de 4,0 y diluir con agua hasta 1000 mL.

**Fase móvil:** Acetonitrilo, tetrahydrofurano exento de estabilizantes y *Solución amortiguadora* (27:20:53)

**Solución A:** Disolver 9,62 g de ácido cítrico anhidro en 900 mL de agua, ajustar con hidróxido de amonio a un pH de 7,4 y diluir con agua hasta 1000 mL.

**Diluyente:** Acetonitrilo y *Solución A* (1:1)

**Solución de aptitud del sistema:** 0,1 mg/mL de ER Atorvastatina Cálcica USP y 0,01 mg/mL de ER Compuesto Relacionado H de Atorvastatina USP (impureza lactona) en *Diluyente*. Agitar mecánicamente durante 30 minutos o hasta disolver.

**Solución estándar:** 0,1 mg/mL de ER Atorvastatina Cálcica USP en *Diluyente*. Agitar mecánicamente durante 15 minutos o hasta disolver.

**Solución madre de la muestra:** Preparar una concentración nominal conocida de atorvastatina, transfiriendo no menos de 10 Tabletas a un matraz volumétrico apropiado. Agregar *Diluyente* hasta completar aproximadamente el 50% del volumen final del matraz y agitar mecánicamente la mezcla durante 15 minutos o hasta disolver. Diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar o pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m.

**Solución muestra:** Nominalmente equivalente a 0,1 mg/mL de atorvastatina en *Diluyente*, a partir de *Solución madre de la muestra*

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

**Modo:** HPLC

**Detector**

**Valoración:** UV 244 nm

**Identificación A:** Arreglo de diodos; UV 200–400 nm

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  25 cm; relleno L1 de 5  $\mu$ m

**Temperatura de la columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min

**Volumen de inyección:** 20  $\mu$ L

**Aptitud del sistema**

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

**Requisitos de aptitud**

**Resolución:** No menos de 5,0 entre atorvastatina y compuesto relacionado H de atorvastatina, *Solución de aptitud del sistema*

**Factor de asimetría:** No más de 1,5 para atorvastatina, *Solución de aptitud del sistema*

**Desviación estándar relativa:** No más de 1,0%, *Solución estándar*

### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*  
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de atorvastatina ( $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ ) en la porción de Tabletas tomada:

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

$r_U$  = respuesta del pico de atorvastatina de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de atorvastatina de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de ER Atorvastatina Cálcica USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

$M$  = número de moles de atorvastatina por mol de atorvastatina cálcica, 2

$M_{r1}$  = peso molecular de atorvastatina, 558,64

$M_{r2}$  = peso molecular de atorvastatina cálcica, 1155,34

**Criterios de aceptación:** 94,5%–105,0%

### PRUEBAS DE DESEMPEÑO

#### Cambio en la redacción:

#### DISOLUCIÓN (711)

##### Prueba 1

**Solución amortiguadora:** Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 900 mL de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 6 N a un pH de 6,8 y diluir con agua hasta 1 litro.

**Medio:** *Solución amortiguadora*; 900 mL

**Aparato 2:** 75 rpm

**Tiempo:** 15 min

**Diluyente:** Acetonitrilo y agua (50:50)

**Solución madre del estándar:** 1 mg/mL de ER Atorvastatina Cálcica USP en *Diluyente*. Agitar mecánicamente durante 10 minutos o hasta disolver.

**Solución estándar:** (L/900) mg/mL en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado o centrifugar antes del análisis.

#### Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 244 nm

**Celda:** Ver la *Tabla 1* o realizar diluciones apropiadas de las soluciones con *Medio* para ajustarlas al intervalo de linealidad validado del espectrofotómetro adecuado.

**Tabla 1**

Cantidad Declarada (mg/Tableta)	Celda (cm)
10	1,0
20 y 40	0,5
80	0,2

**Blanco:** *Medio*

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*  
Calcular la cantidad disuelta de atorvastatina ( $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$(A_U/A_S) \times C_S \times V \times D \times [M \times (M_{r1}/M_{r2})] \times (1/L) \times 100$$

$A_U$	= absorbancia de la <i>Solución muestra</i>
$A_S$	= absorbancia de la <i>Solución estándar</i>
$C_S$	= concentración de ER Atorvastatina Cálcica USP en la <i>Solución estándar</i> (mg/mL)
$V$	= volumen de <i>Medio</i> , 900 mL
$D$	= factor de dilución de la <i>Solución muestra</i> , si aplica
$M$	= número de moles de atorvastatina por mol de atorvastatina cálcica, 2
$M_{r1}$	= peso molecular de atorvastatina, 558,64
$M_{r2}$	= peso molecular de atorvastatina cálcica, 1155,34
$L$	= cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de atorvastatina ( $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ )

**Prueba 2:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP. La *Prueba de Disolución 2* es adecuada para productos con un contenido declarado de 80 mg de atorvastatina.

**Medio y Aparato 2:** Proceder según se indica en la *Prueba 1*.

**Tiempo:** 30 min

**Diluyente, Solución estándar, Solución muestra, Condiciones instrumentales y Blanco:** Proceder según se indica en la *Prueba 1*.

**Tolerancias:** No menos de 85% (Q) de la cantidad declarada de atorvastatina ( $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ )

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

**Solución amortiguadora:** Combinar 250 mL de fosfato monobásico de potasio 0,2 M, 112 mL de hidróxido de sodio 0,2 N y 638 mL de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 0,02 N o con ácido fosfórico a un pH de 6,8.

**Solución A:** Acetonitrilo, metanol y ácido trifluoroacético al 0,1% (5:5:90)

**Solución B:** Acetonitrilo, metanol y ácido trifluoroacético al 0,1% (45:45:10)

**Solución C:** Disolver 50 g de Tween 80 en 1 litro de *Solución amortiguadora*.

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 2*.

**Tabla 2**

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0,00	30	70
0,69	30	70
0,74	0	100
2,73	0	100
2,77	30	70
5,00	30	70

**Medio:** *Solución C* y *Solución amortiguadora* (6:94); 900 mL

**Aparato 2:** 75 rpm

**Tiempo:** 30 min

**Solución madre del estándar:** 0,96 mg/mL de ER Atorvastatina Cálcica USP en metanol

**Solución estándar:** Diluir *Solución madre del estándar* con *Medio* hasta obtener una concentración final de ( $L/900$ ) mg/mL, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m.

### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 248 nm

**Columna:** 2,1 mm  $\times$  5 cm; relleno L1 de 2,6  $\mu$ m

**Temperatura de la columna:** 40°

**Velocidad de flujo:** 0,7 mL/min

**Volumen de inyección:** 2  $\mu$ L

### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

**Requisitos de aptitud**

**Factor de asimetría:** No más de 1,5

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

### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de atorvastatina ( $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$(r_U/r_S) \times C_S \times V \times [M \times (M_{r1}/M_{r2})] \times (1/L) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de atorvastatina de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de atorvastatina de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de ER Atorvastatina Cálcica USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

$M$  = número de moles de atorvastatina por mol de atorvastatina cálcica, 2

$M_{r1}$  = peso molecular de atorvastatina, 558,64

$M_{r2}$  = peso molecular de atorvastatina cálcica, 1155,34

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de atorvastatina ( $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ )

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

**Medio:** Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 0,89 g de hidróxido de sodio en 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N o con ácido fosfórico a un pH de 6,8; 900 mL.

**Aparato 2:** 75 rpm

**Tiempo:** 15 min

**Solución amortiguadora:** Disolver aproximadamente 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua. Ajustar con una solución de hidróxido de potasio 0,5 N a un pH de 6,0.

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (55:45)

**Solución madre del estándar:** 0,225 mg/mL de atorvastatina, a partir de ER Atorvastatina Cálcica USP, que se prepara según se indica a continuación. A una cantidad adecuada de ER Atorvastatina Cálcica USP, agregar un volumen de metanol equivalente al 5% del volumen total, someter a ultrasonido hasta disolver y enfriar. Diluir con *Medio* a volumen.

**Solución estándar:** Diluir *Solución madre del estándar* con *Medio* hasta obtener una concentración final de ( $L/900$ ) mg/mL, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m.

### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 248 nm

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  25 cm; relleno L1 de 5  $\mu$ m

**Temperatura de la columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 20 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

Calcular la cantidad disuelta de atorvastatina ( $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$(r_U/r_S) \times C_S \times V \times [M \times (M_{r1}/M_{r2})] \times (1/L) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de atorvastatina de la Solución muestra

$r_S$  = respuesta del pico de atorvastatina de la Solución estándar

$C_S$  = concentración de ER Atorvastatina Cálcica USP en la Solución estándar (mg/mL)

$V$  = volumen de Medio, 900 mL

$M$  = número de moles de atorvastatina por mol de atorvastatina cálcica, 2

$M_{r1}$  = peso molecular de atorvastatina, 558,64

$M_{r2}$  = peso molecular de atorvastatina cálcica, 1155,34

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de atorvastatina ( $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ )

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

**Medio:** Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 0,9 g de hidróxido de sodio en 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de sodio o con ácido fosfórico a un pH de 6,8; 900 mL.

**Aparato 2:** 75 rpm

**Tiempo:** 20 min

**Solución amortiguadora:** Disolver 10,5 g de ácido cítrico en 1000 mL de agua. Ajustar con hidróxido de amonio a un pH de 4,0.

**Fase móvil:** Acetonitrilo, tetrahydrofurano y Solución amortiguadora (50:10:40)

**Diluyente:** Acetonitrilo y agua (50:50)

**Solución madre del estándar:** 0,925 mg/mL de ER Atorvastatina Cálcica USP en Diluyente. Someter a ultrasonido hasta disolver.

**Solución estándar:** ( $L/900$ ) mg/mL en Medio, a partir de Solución madre del estándar, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros del filtrado.

**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 y desechar los primeros mililitros del filtrado.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 244 nm

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

**Temperaturas**

**Muestreador automático:** 10°

**Columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min

**Volumen de inyección:** 50 µL

**Tiempo de corrida:** No menos de 2 veces el tiempo de retención de atorvastatina

**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

Calcular la cantidad disuelta de atorvastatina ( $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V \times [M \times (M_{r1}/M_{r2})] \times (1/L) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de atorvastatina de la Solución muestra

$r_S$  = respuesta del pico de atorvastatina de la Solución estándar

$C_S$  = concentración de ER Atorvastatina Cálcica USP en la Solución estándar (mg/mL)

$V$  = volumen de Medio, 900 mL

$M$  = número de moles de atorvastatina por mol de atorvastatina cálcica, 2

$M_{r1}$  = peso molecular de atorvastatina, 558,64

$M_{r2}$  = peso molecular de atorvastatina cálcica, 1155,34

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de atorvastatina ( $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ )

**▲Prueba 6:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la Prueba de Disolución 6 de la USP.

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M de pH 6,8, que se prepara según se indica a continuación.

Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 0,89 g de hidróxido de sodio en 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 6,8; 900 mL.

**Aparato 2:** 100 rpm

**Tiempo:** 20 min

**Solución amortiguadora:** 1,36 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua

**Fase móvil:** Acetonitrilo y Solución amortiguadora (50:50). Ajustar con solución de ácido fosfórico a un pH de 2,8.

**Diluyente:** Acetonitrilo y agua (50:50)

**Solución madre del estándar:** 0,461 mg/mL de ER Atorvastatina Cálcica USP en Diluyente. Someter a ultrasonido hasta disolver.

**Solución estándar:** ( $L/900$ ) mg/mL en Medio, a partir de Solución madre del estándar, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

**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 y desechar los primeros mililitros del filtrado.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 238 nm

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

**Temperaturas**

**Muestreador automático:** 10°

**Columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** 0,8 mL/min

**Volumen de inyección:** 20 µL

**Tiempo de corrida:** No menos de 2 veces el tiempo de retención de atorvastatina

**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*  
Calcular la cantidad disuelta de atorvastatina ( $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V \times [M \times (M_{r1}/M_{r2})] \times (1/L) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de atorvastatina de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de atorvastatina de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de ER Atorvastatina Cálcica USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

$M$  = número de moles de atorvastatina por mol de atorvastatina cálcica, 2

$M_{r1}$  = peso molecular de atorvastatina, 558,64

$M_{r2}$  = peso molecular de atorvastatina cálcica, 1155,34

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de atorvastatina ( $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ )▲ (BR 1-Dic-2019)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** <905>:  
Cumplen con los requisitos.

#### IMPUREZAS

##### • IMPUREZAS ORGÁNICAS

Enjuagar el material de vidrio con *Diluyente* antes de preparar soluciones que contengan atorvastatina cálcica.

**Solución amortiguadora:** 5,75 g/L de fosfato monobásico de amonio en agua. Ajustar con ácido acético diluido (10% v/v) o hidróxido de amonio diluido (10% v/v) a un pH de  $4,3 \pm 0,05$ .

**Solución A:** Acetonitrilo y tetrahidrofurano exento de estabilizantes (925:75)

**Solución B:** *Solución A* y *Solución amortiguadora* (42:58)

**Solución C:** Metanol, *Solución A* y *Solución amortiguadora* (60:20:20)

**Diluyente:** *N,N*-Dimetilformamida

**Solución de aptitud del sistema:** 60 µg/mL de ER Atorvastatina Cálcica USP, 50 µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Atorvastatina USP, 10 µg/mL de ER Compuesto Relacionado H de Atorvastatina USP (impureza lactona) y 0,5 µg/mL de ER Compuesto Relacionado D de Atorvastatina USP en *Diluyente*

**Solución estándar:** 5 µg/mL de ER Atorvastatina Cálcica USP en *Diluyente*. Puede ser necesario someter a ultrasonido para disolver completamente.

**Solución muestra:** Nominalmente equivalente a 1 mg/mL de atorvastatina, que se prepara según se indica a continuación. Triturar y reducir a polvo fino no menos de 20 Tabletas. Transferir una cantidad de polvo, equivalente a aproximadamente 50 mg de atorvastatina, a un matraz volumétrico de 50 mL. Agregar 30 mL de *Diluyente* y agitar mecánicamente durante 15 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen y pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros mL del filtrado.

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 3*.

**Tabla 3**

Tiempo (min)	Solución B (%)	Solución C (%)	Velocidad de Flujo (mL/min)
0	100	0	1,8
30	100	0	1,8

**Tabla 3** (continuación)

Tiempo (min)	Solución B (%)	Solución C (%)	Velocidad de Flujo (mL/min)
45	25	75	1,5
50	25	75	1,5
55	20	80	1,5
58	100	0	1,8
65	100	0	1,8

Para la *Solución estándar*, el tiempo de corrida es solamente 30 minutos. Para la *Solución de aptitud del sistema* y *Solución muestra*, el tiempo de corrida es 65 minutos.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 244 nm

**Columna:** 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

**Temperaturas**

**Muestreador automático:** 10°

**Columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** Ver la *Tabla 3*.

**Volumen de inyección:** 20 µL

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos de todos los picos que eluyan antes del compuesto relacionado H de atorvastatina, según se indica en la *Tabla 4*, se calculan con respecto al pico de atorvastatina. Los tiempos de retención relativos para todos los picos que eluyan después del compuesto relacionado H de atorvastatina se calculan con respecto al compuesto relacionado H de atorvastatina.]

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 1,4 entre compuesto relacionado B de atorvastatina y atorvastatina

**Factor de asimetría:** No más de 1,5 para el pico de atorvastatina

**Desviación estándar relativa:** No más de 5% para el pico de atorvastatina

**Relación señal-ruido:** No menos de 10 para el compuesto relacionado D de atorvastatina

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

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

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

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

$r_S$  = respuesta del pico de atorvastatina de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de ER Atorvastatina Cálcica USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

$M$  = número de moles de atorvastatina por mol de atorvastatina cálcica, 2

$M_{r1}$  = peso molecular de atorvastatina, 558,64

$M_{r2}$  = peso molecular de atorvastatina cálcica, 1155,34

$F$  = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 4*)

**Criterios de aceptación:** Ver la *Tabla 4*.

**Tabla 4**

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Amida de atorvastatina <sup>a, b</sup>	0,44	—	—
Compuesto relacionado A de atorvastatina <sup>b, c</sup>	0,84	—	—
Análogo pirrolidona de atorvastatina <sup>d</sup>	0,88	0,68	0,5
Compuesto relacionado B de atorvastatina <sup>b, e</sup>	0,94	—	—
Atorvastatina	1,00	—	—
Compuesto relacionado C de atorvastatina <sup>b, f</sup>	1,09	—	—
Lactona de atorvastatina pirrolidona <sup>b, g</sup>	1,62	—	—
Compuesto relacionado H de atorvastatina <sup>h</sup>	1,00	1,18	1,0
Análogo epoxi-6-hidroxi pirroloxazino de atorvastatina <sup>i</sup>	1,06	0,53	0,5
Éster metílico de atorvastatina <sup>b, j</sup>	1,12	—	—
Análogo epoxi-7-hidroxi pirroloxazino de atorvastatina, si estuviera presente <sup>k</sup>	1,14	0,53	0,5
Análogo epoxi tetrahidrofurano de atorvastatina <sup>l, m</sup>	1,20	1,12	1,0
Compuesto relacionado D de atorvastatina <sup>n</sup>	1,27	1,12	0,5
Éster <i>terc</i> -butílico de atorvastatina <sup>b, o</sup>	1,49	—	—
Cualquier otro producto de degradación no especificado	—	1,00	0,2
Productos de degradación totales	—	—	4,0

<sup>a</sup> Ácido (3*R*,5*R*)-7-[(3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanamido]-3,5-dihidroxiheptanoico.

<sup>b</sup> Impureza del proceso que se incluye en la tabla solo para fines de identificación. Las impurezas del proceso se controlan en el fármaco y no deben informarse ni incluirse en las impurezas totales del medicamento.

<sup>c</sup> Ácido (3*R*,5*R*)-7-[2-isopropil-4,5-difenil-3-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico.

<sup>d</sup> Ácido (3*R*,5*R*)-7-[5-(4-fluorofenil)-3-isopropil-2-oxo-4-fenil-3-(fenilcarbamoil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico.

<sup>e</sup> Ácido (3*S*,5*R*)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico.

<sup>f</sup> Ácido (3*R*,5*R*)-7-[2,3-bis(4-fluorofenil)-5-isopropil-4-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico.

<sup>g</sup> 5-(4-Fluorofenil)-1-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hidroxi-6-oxotetrahydro-2*H*-piran-2-il]etil]-3-isopropil-2-oxo-*N*,4-difenil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxamida.

<sup>h</sup> 5-(4-Fluorofenil)-1-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hidroxi-6-oxotetrahydro-2*H*-piran-2-il]etil]-2-isopropil-*N*,4-difenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida.

<sup>i</sup> Ácido 4-{6-(4-fluorofenil)-7,8-epoxi-6-hidroxi-8a-isopropil-7-fenil-8-(fenilcarbamoil)hexahidro-2*H*-pirrolo[2,1-*b*][1,3]oxazin-2-il}-3-hidroxi-butanoico.

<sup>j</sup> (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-Fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il)-3,5-dihidroxiheptanoato de metilo.

<sup>k</sup> Ácido (3*R*)-4-(1*b*-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-7-isopropil-1*a*-fenil-7a-(fenilcarbamoil)hexahidro-1*aH*-oxireno[2',3':3,4]pirrolo[2,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)-3-hidroxi-butanoico.

<sup>l</sup> 4-(4-Fluorofenil)-2,4-dihidroxi-2-isopropil-*N*,5-difenil-3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxamida.

<sup>m</sup> El compuesto relacionado D de atorvastatina puede sufrir una transformación a análogo epoxi tetrahidrofurano de atorvastatina en el equilibrio. El equilibrio se puede desplazar bajo condiciones ligeramente ácidas y, por lo tanto, algunos productos pueden tener una especificación combinada e informarse bajo compuesto relacionado D de atorvastatina.

<sup>n</sup> 3-(4-Fluorobenzoil)-2-isobutiril-*N*,3-difeniloxirano-2-carboxamida.

<sup>o</sup> (3*R*,5*R*)-7-(2-(4-Fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il)-3,5-dihidroxiheptanoato de *terc*-butilo.

#### REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>  
ER Atorvastatina Cálcica USP  
ER Compuesto Relacionado B de Atorvastatina USP  
3*S*,5*R*-7-[2-(4-Fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoato de calcio (2:1).  
C<sub>66</sub>H<sub>68</sub>CaF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> 1155,34  
ER Compuesto Relacionado D de Atorvastatina USP  
3-(4-Fluorobenzoil)-2-isobutiril-*N*,3-difeniloxirano-2-carboxamida.  
C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>4</sub> 431,46  
ER Compuesto Relacionado H de Atorvastatina USP (impureza lactona)  
5-(4-Fluorofenil)-1-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hidroxi-6-oxotetrahydro-2*H*-piran-2-il]etil]-2-isopropil-*N*,4-difenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida.  
C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 540,62