

Rosuvastatina, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	29-mar-2019
Fecha Oficial	01-abr-2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 2
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 2 ha revisado la monografía de Rosuvastatina, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 4* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba de Disolución 4* fue validada usando una columna con relleno L1 marca Waters XBridge C18. El tiempo de retención típico para rosuvastatina es aproximadamente 2,1 minutos.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Yanyin Yang, Enlace Científico Asociado (301-692-3623 o yanyin.yang@usp.org).

Rosuvastatina, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Rosuvastatina contienen no menos de 90% y no más de 110% de la cantidad declarada de rosuvastatina ($C_{22}H_{28}FN_3O_6S$).

IDENTIFICACIÓN

- **A.** Los espectros de absorción UV del pico de rosuvastatina de la *Solución muestra* presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que los del pico correspondiente 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

Proteger de la luz todas las soluciones que contengan rosuvastatina.

Solución A: Ácido trifluoroacético al 1% en agua

Fase móvil: Acetonitrilo, *Solución A* y agua (37:1:62)

Diluyente: Acetonitrilo y agua (25:75)

Solución madre del estándar: 1 mg/mL de ER Rosuvastatina Cálcica USP, que se prepara según se indica a continuación. A una cantidad adecuada de ER Rosuvastatina Cálcica USP en un matraz volumétrico adecuado, agregar un volumen de agua equivalente a aproximadamente el 50% del volumen del matraz. Mezclar vigorosamente o someter el matraz a ultrasonido hasta disolver el material. Agregar un volumen de acetonitrilo equivalente a aproximadamente el 25% del volumen total y luego diluir con agua a volumen.

Solución estándar: 25 µg/mL de ER Rosuvastatina Cálcica USP en *Diluyente*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Nominalmente 25 µg/mL de rosuvastatina, que se prepara según se indica a continuación. Transferir un número adecuado de Tabletas, no menos de 5 Tabletas para Tabletas con un contenido de 80 mg y no menos de 10 Tabletas para todos los demás contenidos, a un matraz de extracción adecuado. Agregar agua y mezclar vigorosamente hasta desintegrar las Tabletas. Agregar acetonitrilo y mezclar vigorosamente. Agregar más agua hasta obtener una composición de 25:75 de acetonitrilo y agua. Pasar la solución a través de un filtro adecuado. Diluir el filtrado con *Diluyente*, si fuera necesario, hasta obtener la concentración deseada.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 242 nm. Para *Identificación A*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–440 nm.

Columna: 3,2 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm.
[NOTA—Se puede usar una guarda columna adecuada.]

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 0,75 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,3 veces el tiempo de retención de rosuvastatina

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,8

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de rosuvastatina ($C_{22}H_{28}FN_3O_6S$) 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 rosuvastatina de la *Solución muestra*

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

C_S = concentración de ER Rosuvastatina Cálcica USP en la *Solución estándar* (µg/mL)

C_U = concentración nominal de rosuvastatina en la *Solución muestra* (µg/mL)

M = número de moles de rosuvastatina por mol de rosuvastatina cálcica, 2

M_{r1} = peso molecular de rosuvastatina, 481,54

M_{r2} = peso molecular de rosuvastatina cálcica, 1001,14

Criterios de aceptación: 90%–110%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Proteger de la luz todas las soluciones que contengan rosuvastatina.

Prueba 1

Medio: Solución amortiguadora de citrato de pH 6,6 (preparar una solución de 14,7 g/L de citrato de sodio dihidrato y 0,33 g/L de ácido cítrico anhidro; ajustar, si fuera necesario, con citrato de sodio o ácido cítrico a un pH de 6,6); 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Diluyente: Acetonitrilo y agua (25:75)

Fase móvil: Acetonitrilo, agua y ácido fosfórico (400:600:1)

Solución madre del estándar: 1 mg/mL de ER Rosuvastatina Cálcica USP en *Diluyente*

Solución estándar: Una solución de concentración similar a la de la *Solución muestra* en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 242 nm

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

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Tiempo de corrida: No menos de 2,5 veces el tiempo de retención de rosuvastatina

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de rosuvastatina ($C_{22}H_{28}FN_3O_6S$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

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

- r_s = respuesta del pico de rosuvastatina de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de ER Rosuvastatina Cálcica USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 M = número de moles de rosuvastatina por mol de rosuvastatina cálcica, 2
 M_{r1} = peso molecular de rosuvastatina, 481,54
 M_{r2} = peso molecular de rosuvastatina cálcica, 1001,14

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de rosuvastatina ($C_{22}H_{28}FN_3O_6S$)

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

Medio: Solución amortiguadora de citrato 0,05 M de pH 6,6 (agregar 5,9 g/L de hidróxido de sodio a una solución de 10,5 g/L de ácido cítrico monohidrato y mezclar; ajustar con hidróxido de sodio 0,2 M o ácido clorhídrico 0,2 M a un pH de 6,6); 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución amortiguadora: Disolver 2,72 g de fosfato diácido de potasio en 1 litro de agua y agregar 2 mL de trietilamina. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (30:70)

Solución madre del estándar: 0,5 mg/mL de ER Rosuvastatina Cálcica USP en *Medio*. Puede ser necesario someter a ultrasonido para disolver completamente.

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Rosuvastatina Cálcica USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

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

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 240 nm

Columna: 4,6 mm \times 10 cm; relleno L1 de 5 μ m

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 20 μ L

Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de rosuvastatina

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 rosuvastatina ($C_{22}H_{28}FN_3O_6S$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

- r_U = respuesta del pico de rosuvastatina de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de rosuvastatina de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Rosuvastatina Cálcica USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 M = número de moles de rosuvastatina por mol de rosuvastatina cálcica, 2
 M_{r1} = peso molecular de rosuvastatina, 481,54
 M_{r2} = peso molecular de rosuvastatina cálcica, 1001,14

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de rosuvastatina ($C_{22}H_{28}FN_3O_6S$)

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

Medio: Solución amortiguadora de citrato 0,05 M de pH 6,6 (disolver 63,0 g de ácido cítrico monohidrato y 35,2 g de hidróxido de sodio en 6 litros de agua y mezclar; ajustar, si fuera necesario, con hidróxido de sodio o ácido cítrico a un pH de 6,6); 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 45 min

Solución madre del estándar: 0,044 mg/mL de ER Rosuvastatina Cálcica USP en *Medio*. Puede ser necesario someter a ultrasonido para disolver completamente.

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Rosuvastatina Cálcica USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. [NOTA—La *Solución madre del estándar* es la *Solución estándar* para Tabletas de 40 mg.]

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

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 241 nm

Celda: 1,0 cm (para Tabletas de 5 mg y 10 mg) y 0,2 cm (para Tabletas de 20 mg y 40 mg)

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de rosuvastatina ($C_{22}H_{28}FN_3O_6S$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

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

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

M = número de moles de rosuvastatina por mol de rosuvastatina cálcica, 2

M_{r1} = peso molecular de rosuvastatina, 481,54

M_{r2} = peso molecular de rosuvastatina cálcica, 1001,14

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de rosuvastatina ($C_{22}H_{28}FN_3O_6S$)

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

Medio: Solución amortiguadora de citrato de sodio 0,05 M de pH 6,6 (preparar una solución de 14,7 g/L de citrato de sodio dihidrato y 0,33 g/L de ácido cítrico anhidro; ajustar, si fuera necesario, con solución de citrato de sodio dihidrato al 10% p/v o solución de ácido cítrico anhidro al 10% p/v a un pH de 6,6); 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 30 min

Solución A: Acetonitrilo y agua (25:75)

Fase móvil: Acetonitrilo, ácido fosfórico y agua (40: 0,1: 60)

Solución madre del estándar: 1,04 mg/mL de ER Rosuvastatina Cálcica USP en *Solución A*. Puede ser necesario someter a ultrasonido para disolver completamente.

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Rosuvastatina Cálcica USP 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 .

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 242 nm

Columna: 4,6 mm \times 5 cm; relleno L1 de 3,5 μm

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

Tiempo de corrida: No menos de 3,5 veces el tiempo de retención de rosuvastatina

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 rosuvastatina ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

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

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

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

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

M = número de moles de rosuvastatina por mol de rosuvastatina cálcica, 2

M_{r1} = peso molecular de rosuvastatina, 481,54

M_{r2} = peso molecular de rosuvastatina cálcica, 1001,14

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de rosuvastatina ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$)▲ (BR 1-Abr-2019)

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

IMPUREZAS

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Proteger de la luz todas las soluciones que contengan rosuvastatina cálcica.

Fase móvil y Diluyente: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Solución madre de aptitud del sistema: 50 $\mu\text{g/mL}$ de ER Rosuvastatina Cálctica USP y de diastereómeros de rosuvastatina en agua acidificada, que se prepara según se indica a continuación. A una cantidad adecuada de ER Rosuvastatina Cálctica USP en un matraz volumétrico adecuado, agregar un volumen de agua equivalente a aproximadamente el 50% del volumen del matraz. Agregar un volumen de ácido clorhídrico 1 M equivalente a aproximadamente el 10% del volumen total. Calentar en un baño de agua a 60° durante 2 horas y neutralizar agregando hidróxido de sodio 1 M. Enfriar a temperatura ambiente y agregar un volumen de acetonitrilo equivalente a aproximadamente el 25% del volumen total. Diluir con agua a volumen.

Solución de aptitud del sistema: 25 $\mu\text{g/mL}$ de ER Rosuvastatina Cálctica USP y de diastereómeros de rosuvastatina, que se prepara mezclando *Solución madre de aptitud del sistema* y *Diluyente* (1:1).

Solución estándar: 10 $\mu\text{g/mL}$ de ER Rosuvastatina Cálctica USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 1 mg/mL de rosuvastatina, que se prepara según se indica a continuación. Transferir un número de Tabletas según se indica en la *Tabla 1* a un matraz de extracción adecuado. Agregar agua y mezclar vigorosamente hasta desintegrar las Tabletas. Agregar acetonitrilo y mezclar vigorosamente, seguido de una cantidad adicional de agua hasta obtener una composición final de acetonitrilo y agua (1:3). Pasar la solución a través de un filtro adecuado.

Tabla 1

Contenido de la Tableta (mg)	Número de Tabletas	Tamaño del Matraz Volumétrico (mL)	Agua (mL)	Acetonitrilo (mL)
2,5	40	100	50	25
5	20	100	50	25
10	10	100	50	25
20	10	200	100	50
40	12	500	250	125
80	6	500	250	125

Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*, excepto en el *Tiempo de corrida*.

Tiempo de corrida: No menos de 2,5 veces el tiempo de retención de rosuvastatina

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre rosuvastatina y diastereómeros de rosuvastatina, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,8, *Solución estándar*

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

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 rosuvastatina de la *Solución estándar*

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

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

M = número de moles de rosuvastatina por mol de rosuvastatina cálcica, 2

M_{r1} = peso molecular de rosuvastatina, 481,54

M_{r2} = peso molecular de rosuvastatina cálcica, 1001,14

F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 2*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado A de rosuvastatina	0,9	—	—
Rosuvastatina	1,0	—	—
Diastereómeros de rosuvastatina ^{a, b}	1,1	—	—
Cetona de rosuvastatina ^c	1,6	0,71	2,1
Lactona de rosuvastatina ^d	2,3	1,0	1,5
Éster etílico de rosuvastatina (si estuviera presente) ^e	3,8	1,0	0,5
Cualquier producto de degradación no especificado	—	1,0	0,2
Productos de degradación totales	—	—	3,6

^a Ácido (3*R*,5*R*,*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(*N*-metilmetil sulfonamido)pirimidin-5-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico.

^b Impureza del proceso que se controla en la monografía del fármaco. Se proporciona solo para fines informativos; el contenido no se calcula, no se informa y no se incluye en las impurezas totales.

^c Ácido (*R*,*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(*N*-metilmetilsulfonamido)pirimidin-5-il]-3-hidroxi-5-oxohept-6-enoico.

^d *N*-[4-(4-Fluorofenil)-5-((*E*)-2-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-6-oxotetrahydro-2*H*-piran-2-il]vinil)-6-isopropilpirimidin-2-il]-*N*-metilmetanosulfonamida.

^e (3*R*,5*S*,*E*)-7-[4-(4-Fluorofenil)-6-isopropil-2-(*N*-metilmetilsulfonamido)pirimidin-5-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoato de etilo.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **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*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Rosuvastatina Cálctica USP