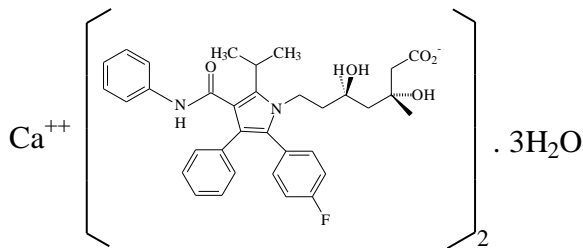


1 **ATORVASTATINA CÁLCICA**

2

3 $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$
4 1.209,42

PM:

5

344423-98-9

6 **Definición** - Atorvastatina Cálcica es la sal
7 cálcica de (3R, 5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-(1-
8 metiletil)-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-
9 il]-3,5-dihidroheptanoato, trihidrato. Debe
10 contener no menos de 97,0 por ciento y no más de
11 102,0 por ciento de $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$ calculado
12 sobre sustancia anhidra y debe cumplir con las
13 siguientes especificaciones.

14 **Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco
15 o casi blanco. Ligeramente soluble en agua, poco
16 soluble en etanol, prácticamente insoluble en
17 cloruro de metileno.
18 Presenta polimorfismo.

19 **Sustancias de referencias** - Atorvastatina
20 Cálcica SR-FA. Impureza A de Atorvastatina SR-
21 FA: ácido (3R, 5R)-3,5-dihidroxi-7-[5-(1-
22 metiletil)-2,3-difenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-
23 1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico
24 (desfluoroatorvastatina). Impureza B de
25 Atorvastatina SR-FA: ácido (3RS, 5RS)-7-[2-(4-
26 fluoropentil)-5-(1-metiletil)-2,3-difenil-4-
27 (fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il]-3,5-
28 dihidroxiheptanoico. Impureza C de Atorvastatina
29 SR-FA: ácido (3R, 5R)-7-[2,3-bis(4-fluorofenil)-5-
30 (1-metiletil)-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il]-
31 3,5-dihidroxiheptanoico (fluoroatorvastatina).
32 Impureza D de Atorvastatina SR-FA: 3-[(4-
33 fluorofenil)carbonil]-2-(2-metilpropanoil)-N,3-
34 difeniloxirano-2-carboxamida. Impureza E de
35 Atorvastatina SR-FA: ácido (3S, 5S)-7-[2-(4-
36 fluoropentil)-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-
37 (fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il]-3,5-
38 dihidroxiheptanoico.

39 **CONSERVACIÓN**

40 En envase de cierre perfecto.

41

ENSAYOS42 **Identificación**

43 **A-** Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*
44 [NOTA: si el espectro obtenido en fase sólida
45 muestra diferencias con respecto al estándar,
46 disolver por separado la muestra y la sustancia de
47 referencia en metanol, dejar evaporar hasta
48 sequedad y hacer un nuevo espectro usando los
49 residuos secos].

50 **B** - Debe responder a los ensayos para
51 *Calcio* <410>.

52 **Determinación de agua** <120>

53 *Titulación volumétrica directa.* Entre 3,5 y 5,5
54 %, determinado sobre 0,130 g.

55 **Pureza enantiomérica**

56 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo
57 para cromatografía de líquidos con un detector
58 ultravioleta ajustado a 244 nm y una columna de
59 25 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida
60 por grupos de amilosa tris-3,5-
61 dimetilfenilcarbamoato químicamente unidos a
62 partículas porosas de sílice de 5 a 10 µm de
63 diámetro. El caudal debe ser aproximadamente
64 1,0 mL por minuto.

65 *Fase Móvil* - Hexano, etanol anhidro y ácido
66 trifluoroacético (94:6:0,1). Desgasificar. Hacer los
67 ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100.
68 *Cromatografía*)

69 *Solución de impureza E* - Disolver 2,0 mg de
70 Impureza E de Atorvastatina Cálcica SR-FA en
71 metanol y diluir a 20,0 mL con el mismo solvente.

72 *Solución de resolución* - Disolver 10,0 mg de
73 Atorvastatina Cálcica en 1,25 mL de metanol,
74 agregar 0,75 mL de *Solución de impureza E* y
75 2 mL de etanol anhidro. Diluir a 10,0 mL con
76 hexano y mezclar.

77 *Solución muestra* - Disolver 10 mg de
78 Atorvastatina Cálcica en 4 mL de la fase móvil y
79 diluir a 10,0 mL con hexano.

80 *Solución estándar* - Transferir 2,0 mL de
81 *Solución muestra* a un matraz de 100 mL, agregar
82 40,0 mL de *Fase móvil* y completar a volumen con
83 hexano. A 3,0 mL de esta solución agregar 5 mL
84 de *Fase móvil* y diluir a 20,0 mL con hexano.

85 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
86 Cromatografiar la *Solución de resolución* y
87 registrar la respuesta de los picos según lo que
88 indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención
89 deben ser aproximadamente 35,2 minutos para
90 impureza E de atorvastatina y 44 minutos para
91 atorvastatina; la resolución *R* entre los picos no
92 debe ser menor a 2,0.

93 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
94 cromatógrafo volúmenes iguales
95 (aproximadamente de 20 µL) de la *Solución*
96 *estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los

97 cromatogramas y medir las respuestas de todos
98 picos. Dejar eluir al menos 1,2 veces el tiempo de
99 retención de la atorvastatina. Calcular el porcentaje
100 de impureza E en la porción de Atorvastatina
101 Cálcica en ensayo. No debe contener más de 0,3
102 %.

103 **Límite de metales pesados <590>**

104 *Diluyente* - Agua: metanol (10:90).
105 *Solución estándar* - Diluir 0,5 mL de *Solución*
106 *estándar de plomo* en 30 mL de *Diluyente*.

107 *Solución muestra* - Disolver 0,250 g de
108 Atorvastatina Cálcica en 30 mL de *Diluyente*.

109 *Solución blanco* - Emplear 30 mL de
110 *Diluyente*.

111 *Procedimiento* - A cada solución agregar 2 mL
112 de *Solución reguladora de acetato pH 3,5* y
113 mezclar. Agregar 1,2 mL de Tioacetamida-
114 glicerina básica (SR), mezclar inmediatamente y
115 filtrar con membrana de 0,45 µm. Comparar el
116 residuo filtrado de cada una de las soluciones: el
117 residuo marrón oscuro obtenido a partir de la
118 *Solución muestra* no debe ser más intenso que el
119 obtenido con la *Solución estándar* (no más de
120 20 ppm). El ensayo sólo es válido si el color
121 marrón de la *Solución blanco* es más claro que el
122 de la *Solución estándar*.

123 **Sustancias relacionadas**

124 *Sistema cromatográfico, Solución de acetato*
125 *de amonio, Solución A, Solución B, Fase móvil y*
126 *Aptitud del Sistema* - Proceder según indica en
127 *Valoración*.

128 *Solución estándar* - Disolver 25 mg de
129 Atorvastatina Cálcica SR-FA en
130 dimetilformamida, diluir a 25 mL con el mismo
131 solvente y mezclar. Transferir 1,0 mL de esta
132 solución y diluir a 100 mL con dimetilformamida.
133 Transferir 1,0 mL de esta solución y diluir a
134 10,0 mL con el mismo solvente.

135 *Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor
136 de 50 mg de Atorvastatina Cálcica, transferir a un
137 matraz aforado de 50 mL, disolver en
138 dimetilformamida y completar a volumen con el
139 mismo solvente.

140 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
141 cromatógrafo volúmenes iguales
142 (aproximadamente 20 µL) de la *Solución de*
143 *resolución*, la *Solución estándar* y de la *Solución*
144 *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las
145 respuestas de todos los picos. Identificar los picos
146 que pudieran estar presentes en el cromatograma
147 de la *Solución muestra* de acuerdo a los tiempos de
148 retención relativos indicados en la siguiente tabla y
149 calcular los porcentajes presentes en la porción de
150 Atorvastatina Cálcica en ensayo con respecto a la
151 respuesta del pico de la *Solución estándar*:

152

<i>Pico</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Limite (%)</i>
Impureza A	0,80	0,30
Impureza B	0,90	0,30
Impureza C	1,20	0,15
Atorvastatina	1,00	
Impureza D	2,10	0,15
Impurezas desconocidas		0,10
Impurezas totales		1,50

153 Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a
154 0,5 veces la respuesta del pico correspondiente a
155 atorvastatina obtenido con la *Solución estándar*
156 (0,05 %).

157

VALORACION

158 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo
159 para cromatografía de líquidos con un detector
160 ultravioleta ajustado a 244 nm y una columna de
161 25 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida
162 por octilsilano químicamente unidos a partículas
163 porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal
164 debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto.
165 Mantener la temperatura a 35°C y programar el
166 cromatógrafo de la siguiente manera:

167

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapa
0 - 40	100	0	Isocrática
40 - 70	100 → 20	0 → 80	Gradiente lineal
70 - 85	20 → 0	80 → 100	Isocrática

168

169 *Solución de acetato de amonio* - Disolver 3,9 g
170 de acetato de amonio en 950 mL de agua, ajustar a
171 pH 5,0 con ácido acético glacial y diluir a 1 litro
172 con agua.

173 *Solución A* - Tetrahydrofurano, acetonitrilo,
174 *Solución de acetato de amonio* (12:21:67).

175 *Solución B* - Tetrahydrofurano, *Solución de*
176 *acetato de amonio* y acetonitrilo (12:27:61).

177 *Fase móvil* - Emplear mezclas variables de
178 *Solución A* y *Solución B*, según indica en *Sistema*
179 *cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver
180 *Aptitud de Sistema en 100. Cromatografía*).

181 *Solución de resolución* - Disolver 2,5 mg de
182 Impureza A de Atorvastatina SR-FA, 2,5 mg de
183 Impureza B de Atorvastatina SR-FA, 2,5 mg de
184 Impureza C de Atorvastatina SR-FA, 2,5 mg de
185 Impureza D de Atorvastatina SR-FA y 2,5 mg de
186 Atorvastatina Cálcica en dimetilformamida y diluir
187 a 50,0 mL con el mismo solvente.

188 *Preparación estándar*- Pesar exactamente
189 alrededor de 40 mg de Atorvastatina Cálcica

190 SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 mL,
191 disolver con dimetilformamida y completar a
192 volumen con el mismo solvente.

193 *Preparación muestra* - Pesar exactamente
194 alrededor de 40 mg de Atorvastatina Cálcida,
195 transferir a un matraz aforado de 100 mL, disolver
196 con dimetilformamida y completar a volumen con
197 el mismo solvente.

198 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
199 Cromatografiar la *Solución de resolución* y
200 registrar los picos según se indica en
201 *Procedimiento*: el ensayo sólo es válido si la
202 resolución *R* entre los picos de atorvastatina cálcica
203 y de la impureza B no es menor a 1,5. Si es
204 necesario ajustar el porcentaje de acetonitrilo en la
205 *Fase móvil* o el valor de pH de la *Solución de*
206 *acetato de amonio* para obtener un tiempo de
207 retención de atorvastatina de 33 minutos.

208 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
209 cromatógrafo volúmenes iguales
210 (aproximadamente 20 µL) de la *Preparación*
211 *estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los
212 cromatogramas y medir la relación de respuestas
213 de los picos principales. Calcular la cantidad en
214 mg de $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$ en la porción de
215 Atorvastatina Cálcida en ensayo.