

Amlodipino y Atorvastatina, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	26–nov–2019
Fecha Oficial	27–nov–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 Amlodipino y Atorvastatina, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de la prueba de disolución existente. También se ha agregado una sección de *Etiquetado*. La revisión también requiere cambios en la enumeración de las tablas en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

- La *Prueba de Disolución 2* fue validada usando una columna L1 marca Zorbax Eclipse XDB-C18 de Agilent. Los tiempos de retención típicos para amlodipino y atorvastatina son aproximadamente 0,46 y 3,9 minutos, respectivamente.

El Boletín de Revisión de Amlodipino y Atorvastatina, 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–Líder de Equipo (301-816-8392 o yec@usp.org).

Amlodipino y Atorvastatina, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Amlodipino y Atorvastatina contienen una cantidad de besilato de amlodipino equivalente a no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de amlodipino ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$) y una cantidad de atorvastatina cálcica equivalente a no menos de 94,5% y no más de 105,0% de la cantidad declarada de atorvastatina ($C_{33}H_{35}FN_2O_5$). Puede contener antioxidantes adecuados.

IDENTIFICACIÓN

- A.** El espectro UV de los picos principales de la *Solución muestra* presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que el de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- B.** Los tiempos de retención de los picos principales de la *Solución muestra* corresponden a los de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Solución A: Disolver 1,54 g de acetato de amonio en 1000 mL de agua y agregar 2 mL de trietilamina. Ajustar con ácido acético a un pH de 5,0.

Fase móvil: Acetonitrilo, metanol y *Solución A* (38:15:47)

Solución amortiguadora: Transferir 7 mL de trietilamina a un matraz volumétrico de 1000 mL que contenga 900 mL de agua y mezclar. Ajustar con ácido fosfórico diluido (1 en 100) a un pH de 3,0 y diluir con agua a volumen.

Diluyente: Acetonitrilo, metanol y *Solución amortiguadora* (3:7:10)

Solución madre del estándar 1: 0,35 mg/mL de ER Besilato de Amlodipino USP en metanol

Solución madre del estándar 2: 0,44 mg/mL de ER Atorvastatina Cálcica USP en metanol

Solución estándar: Preparar soluciones de ER Besilato de Amlodipino USP y ER Atorvastatina Cálcica USP en *Fase móvil* con las concentraciones indicadas en la *Tabla 1*, a partir de *Solución madre del estándar 1* y *Solución madre del estándar 2*.

Tabla 1

Contenido de la Tableta Amlodipino/Atorvastatina (mg/mg)	Concentración de Besilato de Amlodipino (mg/mL)	Concentración de Atorvastatina Cálcica (mg/mL)
2,5/10; 5/20; 10/40	0,028	0,088
2,5/20; 5/40; 10/80	0,014	0,088
5/10; 10/20	0,028	0,044
2,5/40; 5/80	0,014	0,176
10/10	0,028	0,022

Solución muestra: Transferir no menos de 10 Tabletas a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente a aproximadamente el 20% del volumen final del matraz y someter a ultrasonido hasta dispersar las Tabletas. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente a aproximadamente el 40% del volumen final del matraz, someter a ultrasonido durante 20 minutos y diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar y transferir una cantidad adecuada del sobrenadante a un matraz volumétrico apropiado. Diluir con *Fase móvil* a volumen para obtener concentraciones nominales de amlodipino y atorvastatina similares a las de la *Solución estándar*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 237 nm. Para *Identificación A*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm.

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

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

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

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 para ambos picos

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para ambos picos

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de amlodipino ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$) en la porción de Tabletas 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 amlodipino de la *Solución muestra*

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

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

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

M_{r1} = peso molecular de amlodipino, 408,88

M_{r2} = peso molecular de besilato de amlodipino, 567,05

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

Amlodipino: 90,0%–110,0%

Atorvastatina: 94,5%–105,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

▲ Prueba 1 (BR 27-Nov-2019)

Solución A, Fase móvil, Solución madre del estándar 1, Solución madre del estándar 2, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Medio: Polisorbato 80 al 0,1% en solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 900 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 20 min

Solución estándar: ($L_1/900$) mg/mL de amlodipino y ($L_2/900$) mg/mL de atorvastatina en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar 1* y *Solución madre del estándar 2*, donde L_1 es la cantidad declarada de amlodipino, en mg/Tableta; y L_2 es la cantidad declarada de atorvastatina, en mg/Tableta.

Solución muestra: Centrifugar la solución en análisis y usar el sobrenadante.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de amlodipino ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

- r_U = respuesta del pico de amlodipino de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de amlodipino de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Besilato de Amlodipino USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 M_{r1} = peso molecular de amlodipino, 408,88
 M_{r2} = peso molecular de besilato de amlodipino, 567,05
 L = cantidad declarada de amlodipino (mg/Tableta)

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 Cálctica 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 de atorvastatina (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de las cantidades declaradas de amlodipino ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$) y 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.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 40,8 g de fosfato monobásico de potasio y 5 g de hidróxido de sodio en 6 litros de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N o ácido fosfórico a un pH de 6,8; 900 mL.

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 30 min

Solución amortiguadora: Disolver 4,0 g de fosfato monobásico de sodio en 1200 mL de agua y agregar 6 mL de trietilamina. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (40:60)

Diluyente: Acetonitrilo y agua (50:50)

Solución madre del estándar 1: 155 µg/mL de ER Besilato de Amlodipino USP en *Diluyente*

Solución madre del estándar 2: 460 µg/mL de ER Atorvastatina Cálctica USP en *Diluyente*

Solución estándar: Preparar soluciones de ER Besilato de Amlodipino USP y ER Atorvastatina Cálctica USP con las concentraciones indicadas en la *Tabla 2*, a partir de *Solución madre del estándar 1* y *Solución madre del estándar 2*.

Tabla 2

Contenido de la Tableta Amlodipino/Atorvastatina (mg/mg)	Volumen de Solución Madre del Estándar 1 a Agregar (mL)	Volumen de Solución Madre del Estándar 2 a Agregar (mL)	Volumen de Diluyente a Agregar (mL)	Volumen Final con Medio (mL)	Concentración Final de ER Besilato de Amlodipino USP/ER Atorvastatina Cálctica USP (µg/mL)
5/10	10	5	45	200	7,75/11,5
5/20	10	10	40	200	7,75/23
5/40	10	20	30	200	7,75/46
5/80	10	40	10	200	7,75/92
10/10	20	5	35	200	15,5/11,5
10/20	20	10	30	200	15,5/23
10/40	20	20	20	200	15,5/46
10/80	20	40	—	200	15,5/92

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Desechar los primeros mililitros del filtrado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 240 nm

Columna: 4,6 mm × 5 cm; relleno L1 de 1,8 µm

Temperatura de la columna: 50°

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,8 veces el tiempo de retención de atorvastatina

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para amlodipino y atorvastatina son 0,12 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5 para amlodipino

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para amlodipino y atorvastatina

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de amlodipino ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

- r_U = respuesta del pico de amlodipino de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de amlodipino de la *Solución estándar*

- C_5 = concentración de ER Besilato de Amlodipino USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 M_{r1} = peso molecular de amlodipino, 408,88
 M_{r2} = peso molecular de besilato de amlodipino, 567,05
 L = cantidad declarada de amlodipino (mg/Tableta)

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

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_5 \times V \times [M \times (M_{r1}/M_{r2})] \times (1/L) \times 100$$

- r_U = respuesta del pico de atorvastatina de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de atorvastatina de la *Solución estándar*
 C_5 = 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 de atorvastatina (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de las cantidades declaradas de amlodipino ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$) y atorvastatina ($C_{33}H_{35}FN_2O_5$)▲ (BR 27-Nov-2019)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• IMPUREZAS ORGÁNICAS RELACIONADAS A AMLODIPINO

Solución amortiguadora 1: Agregar 7 mL de trietilamina en 1000 mL de agua y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5. Agregar 1,8 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio y mezclar bien.

Solución A: Metanol y *Solución amortiguadora 1* (40:60)

Solución B: Acetonitrilo, metanol y *Solución amortiguadora 1* (40:40:20)

Fase móvil: Ver la *Tabla ▲3*.▲ (BR 27-Nov-2019)

Tabla ▲3▲ (BR 27-Nov-2019)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	90	10
2	90	10
7	75	25
16	70	30
18	55	45
24	25	75
30	10	90
31	0	100
35	0	100
36	90	10
40	90	10

Solución amortiguadora 2: Agregar 7 mL de trietilamina en 1000 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

Diluyente 1: Metanol y agua (50:50)

Diluyente 2: Metanol y *Solución amortiguadora 2* (50:50)

Solución madre del estándar: 0,7 mg/mL de ER Besilato de Amlodipino USP en *Diluyente 2*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Besilato de Amlodipino USP a un matraz volumétrico adecuado y disolver en una cantidad de metanol, equivalente a aproximadamente el 20% del volumen del matraz. Diluir con *Diluyente 2* a volumen.

Solución estándar 1: 5 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Amlodipino USP en *Diluyente 1*

Solución estándar 2: 3,5 µg/mL de ER Besilato de Amlodipino USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Diluyente 2*

Solución muestra: Nominalmente 0,5 mg/mL de amlodipino en *Diluyente 2*, que se prepara según se indica a continuación. Reducir a polvo fino no menos de 25 Tabletas y transferir una porción del polvo, equivalente a 50 mg de amlodipino, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar aproximadamente 40 mL de metanol, agitar hasta dispersar y someter a ultrasonido durante 15 minutos. Agregar aproximadamente 40 mL de *Solución amortiguadora 2* y someter a ultrasonido durante 10 minutos adicionales. Diluir con *Diluyente 2* a volumen, centrifugar y usar el sobrenadante. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,22 µm. Preparar esta solución en el momento de su uso.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 270 nm para compuesto relacionado A de amlodipino; 360 nm para todas las demás impurezas

Columna: 2,1 mm × 15 cm; relleno L1 de 1,8 µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 0,3 mL/min

Volumen de inyección: 5 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar 2*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 5,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar 1*, *Solución estándar 2* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de amlodipino en la porción de Tabletas 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 compuesto relacionado A de amlodipino de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de compuesto relacionado A de amlodipino de la *Solución estándar 1*

C_S = concentración de ER Compuesto Relacionado A de Amlodipino USP en la *Solución estándar 1* (mg/mL)

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

M_{r1} = peso molecular de compuesto relacionado A de amlodipino base libre, 406,86

M_{r2} = peso molecular de fumarato de compuesto relacionado A de amlodipino, 522,94

Calcular el porcentaje de aducto de atorvastatina-amlodipino o cualquier producto de degradación no especificado en la porción de Tabletas 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 producto de degradación de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de amlodipino de la *Solución estándar 2*
 C_S = concentración de ER Besilato de Amlodipino USP en la *Solución estándar 2* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de amlodipino en la *Solución muestra* (mg/mL)
 M_{r1} = peso molecular de amlodipino, 408,88
 M_{r2} = peso molecular de besilato de amlodipino, 567,05
 F = factor de respuesta relativa (ver *Tabla 4*)[▲] (BR 27-Nov-2019)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 4*[▲] (BR 27-Nov-2019) No tomar en cuenta los picos a los tiempos de retención relativos de 2,18; 2,47 (atorvastatina) y 2,79 minutos.

Tabla 4[▲] (BR 27-Nov-2019)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado A de amlodipino	0,59	—	0,50
Amlodipino	1,00	—	—
Aducto de atorvastatina-amlodipino ^a	3,49	0,47	0,50
Cualquier producto de degradación no especificado	—	1,0	0,20
Productos de degradación de amlodipino totales	—	—	1,0

^a 4-(2-Clorofenil)-2-[(2-[(3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoyl)-1H-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanamido)etoxi]metil]-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo.

Cambio en la redacción:

• IMPUREZAS ORGÁNICAS RELACIONADAS A ATORVASTATINA

Solución amortiguadora 1: Disolver 6,8 g de fosfato diácido de potasio en 1000 mL de agua y ajustar con ácido fosfórico diluido (1 en 10) a un pH de 3,4.

Solución amortiguadora 2: Disolver 6,8 g de fosfato diácido de potasio en 1000 mL de agua y ajustar con trietilamina a un pH de 7,0.

Solución A: Tetrahydrofurano, acetonitrilo y *Solución amortiguadora 1* (5:25:70)

Solución B: Tetrahydrofurano, acetonitrilo y *Solución amortiguadora 2* (5:70:25)

Fase móvil: Ver la *Tabla 5*[▲] (BR 27-Nov-2019)

Tabla 5[▲] (BR 27-Nov-2019)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	85	15
30	75	25

Tabla 5[▲] (BR 27-Nov-2019) (continuación)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
70	40	60
75	25	75
80	25	75
85	85	15
90	85	15

Diluyente: Acetonitrilo y agua (50:50)

Solución de aptitud del sistema: Calentar una cantidad adecuada de ER Atorvastatina Cálcica USP a 60° durante 1 hora para degradar; 0,55 mg/mL de ER Atorvastatina Cálcica USP degradada, 3 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Atorvastatina USP, de ER Compuesto Relacionado B de Atorvastatina USP, de ER Compuesto Relacionado C de Atorvastatina USP y de ER Compuesto Relacionado H de Atorvastatina USP (impureza lactona) en *Diluyente*. Puede ser necesario someter a ultrasonido para disolver completamente.

Solución estándar: 2,7 µg/mL de ER Atorvastatina Cálcica USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 0,5 mg/mL de atorvastatina en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad equivalente a 50 mg de atorvastatina, a partir de una porción de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar aproximadamente 10 mL de acetonitrilo, agitar hasta dispersar y someter a ultrasonido durante 5 minutos. Agregar aproximadamente 70 mL de *Diluyente* y someter a ultrasonido durante 20 minutos adicionales. Diluir con *Diluyente* a volumen y centrifugar. Preparar esta solución en el momento de su uso.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 246 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L11 de 4 µm

Temperatura de la columna: 45°

Velocidad de flujo: 1,2 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,0 entre análogo de atorvastatina pirrolidona y compuesto relacionado A de atorvastatina, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación de atorvastatina especificado o no especificado 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 producto de degradación 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
 F = factor de respuesta relativa (ver la Tabla 6) (BR 27-Nov-2019)

Criterios de aceptación: Ver la Tabla 6. (BR 27-Nov-2019) No tomar en cuenta los picos de impurezas menores de 0,05% y los picos de impurezas relacionadas de amlodipino.

Tabla 6 (BR 27-Nov-2019)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Análogo de atorvastatina pirrolidona ^a	0,86	0,67	0,45
Compuesto relacionado A de atorvastatina ^b	0,91	—	—
Compuesto relacionado B de atorvastatina ^b	0,95	—	—
Atorvastatina	1,00	—	—
Compuesto relacionado C de atorvastatina ^b	1,04	—	—
Análogo epoxi de atorvastatina 6-hidroxi-pirrolidoxazina ^c	1,35	0,39	0,5
Análogo epoxi de atorvastatina 7-hidroxi-pirrolidoxazina ^d	1,40	0,52	0,5
Compuesto relacionado H de atorvastatina	1,78	1,0	1,0
Análogo epoxi de atorvastatina tetrahydrofurano ^e	1,96	0,63	0,5 ^g
Oxirano de atorvastatina ^f	2,23	1,0	
Éster <i>terc</i> -butilico de atorvastatina ^{b, h}	2,55	—	—
Cualquier producto de degradación no especificado	—	—	0,20
Productos de degradación de atorvastatina totales	—	—	2,0
Productos de degradación totales ⁱ	—	—	3,0

^a 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.

^b 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.

^c 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.

^d Ácido (3*R*)-4-(1*b*-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-7-isopropil-1a-fenil-7a-(fenilcarbamoil)hexahidro-1a*H*-oxireno[2',3':3,4]pirrolo[2,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)-3-hidroxi-butanoico.

^e 4-(4-Fluorofenil)-2,4-dihidroxi-2-isopropil-*N*,5-difenil-3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxamida.

^f 3-(4-Fluorobenzoil)-2-isobutiril-*N*,3-difeniloxirano-2-carboxamida.

^g Suma de análogo epoxi de atorvastatina tetrahydrofurano y oxirano de atorvastatina.

^h (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.

ⁱ La suma de los productos de degradación de amlodipino totales de la prueba de Impurezas Orgánicas Relacionadas a Amlodipino y los productos de degradación de atorvastatina totales de la prueba de Impurezas Orgánicas Relacionadas a Atorvastatina.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. 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 27-Nov-2019)

6 Amlodipino

Boletín de Revisión
Oficial: noviembre 27, 2019

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)

ER Besilato de Amlodipino USP

ER Compuesto Relacionado A de Amlodipino USP
Fumarato de [2-(2-aminoetoximetil)-4-(2-clorofenil)-6-metil-3,5-piridinadicarboxilato] de 3-etilo y 5-metilo.

$C_{20}H_{23}ClN_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ 522,94

ER Atorvastatina Cálca USP

ER Compuesto Relacionado A de Atorvastatina USP
(3*R*,5*R*)-7-[2-Isopropil-4,5-difenil-3-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoato de calcio (2:1).

$C_{66}H_{70}CaN_4O_{10}$ 1119,38

ER Compuesto Relacionado B de Atorvastatina USP

(3*S*,5*R*)-7-[3-(Fenilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoato de calcio.

$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$ 1155,34

ER Compuesto Relacionado C de Atorvastatina USP

(3*R*,5*R*)-7-[2,3-Bis(4-fluorofenil)-5-isopropil-4-(fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoato de calcio (2:1).

$C_{66}H_{66}CaF_4N_4O_{10}$ 1191,34

ER Compuesto Relacionado H de Atorvastatina USP

(impureza lactona)

5-(4-Fluorofenil)-1-{2-[(2*R*,4*R*)-4-hidroxi-6-oxotetrahidro-2*H*-piran-2-il]etil}-2-isopropil-*N*,4-difenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida.

$C_{33}H_{33}FN_2O_4$ 540,62