

## Atorvastatina Cálcica, Tabletas

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	27-abr-2018
<b>Fecha Oficial</b>	01-mayo-2018
<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 la revisión es agregar la *Prueba de Disolución 4* para incluir medicamentos que fueron aprobados con condiciones de disolución y criterios de aceptación distintos.

- La *Prueba de Disolución 4* fue validada usando una columna con relleno L1 marca Inertsil ODS 3V. El tiempo de retención típico para el pico de atorvastatina está entre 5,4 y 6,6 minutos.

Asimismo, se han revisado los criterios de aceptación de las dos impurezas siguientes en la *Tabla 4*:

- Se ha ampliado el criterio para el compuesto relacionado D de atorvastatina de no más de 0,35% a no más de 0,5%.
- Se ha ampliado el criterio para el análogo epoxi tetrahidrofurano de atorvastatina de no más de 0,25% a no más de 1,0%.

El Boletín de Revisión de Atorvastatina Cálcica, Tabletas reemplazará la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en USP42-NF37.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Sujatha Ramakrishna, Enlace Científico Principal (301-816-8349 o [sxr@usp.org](mailto:sxr@usp.org)).

## Atorvastatina Cálcica, Tabletas

### DEFINICIÓN

Las Tabletas de Atorvastatina Cálcica contienen una cantidad de atorvastatina cálcica [(C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Ca], 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 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 µm.

**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 × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

**Temperatura de la columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** 1,5 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 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<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) 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

## 2 Atorvastatina

**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 Solución muestra

$A_S$  = absorbancia de la Solución estándar

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

$V$  = volumen de Medio, 900 mL

$D$  = factor de dilución para la Solución muestra, si fuera necesario

$M$  = 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 Cálctica 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 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 (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 Cálctica USP, que se prepara según se indica a continuación. A una cantidad adecuada de ER Atorvastatina Cálctica 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 × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

**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<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), 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<sub>U</sub>* = respuesta del pico de atorvastatina de la *Solución muestra*

*r<sub>S</sub>* = respuesta del pico de atorvastatina de la *Solución estándar*

*C<sub>S</sub>* = 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<sub>r1</sub>* = peso molecular de atorvastatina, 558,64

*M<sub>r2</sub>* = 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<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) • (BR 01-may-2018)

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

**IMPUREZAS**

**Cambio en la redacción:**

• **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 ± 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 Cálctica USP, 50 µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Atorvastatina USP, 10 µg/mL de ER Compuesto Relacionado H de Atorvastatina USP y 0,5 µg/mL de ER Compuesto Relacionado D de Atorvastatina USP en *Diluyente*

**Solución estándar:** 5 µg/mL de ER Atorvastatina Cálctica 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, equi-

valente 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
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<sub>U</sub>* = respuesta del pico de cada impureza de la *Solución muestra*

*r<sub>S</sub>* = respuesta del pico de atorvastatina de la *Solución estándar*

*C<sub>S</sub>* = concentración de ER Atorvastatina Cálctica USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

*C<sub>U</sub>* = concentración nominal de atorvastatina en la *Solución muestra* (mg/mL)

4 Atorvastatina

$M$  = 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 pirrolooxazino de atorvastatina <sup>i</sup>	1,06	0,53	0,5

<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-oxotetrahidro-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-oxotetrahidro-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-1a-fenil-7a-(fenilcarbamoil)hexahidro-1a*H*-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 presentar una especificación combinada informada en el 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 *tert*-butilo.

Tabla 4 (Continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Éster metílico de atorvastatina <sup>b,i</sup>	1,12	—	—
Análogo epoxi-7-hidroxi pirrolooxazino 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 (BR 01-may-2018)
Compuesto relacionado D de atorvastatina <sup>n</sup>	1,27	1,12	0,5 (BR 01-may-2018)
Éster <i>tert</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-oxotetrahidro-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-oxotetrahidro-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-1a-fenil-7a-(fenilcarbamoil)hexahidro-1a*H*-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 presentar una especificación combinada informada en el 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 *tert*-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).

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

ER Compuesto Relacionado D de Atorvastatina USP

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

$C_{26}H_{22}FNO_4$  431,46

ER Compuesto Relacionado H de Atorvastatina USP

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