

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)
AV. CASEROS 2161 1264 BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA FAX 5411-4340-0853

FARMACOPEA ARGENTINA

ATORVASTATINA CALCICA

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 114019)

Trihidrato de (3R, 5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il]-3,5-dihidroheptanoato de calcio

$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$

P. Mol.: 1209,4

Descripción: polvo cristalino blanco.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

Equipo: espectrofotómetro FT-IR Perkin Elmer, modelo Spectrum Two.

Disco de KBr.

Concentración: aproximadamente 1 mg en 100 mg de KBr.

(Ver espectro adjunto).

Contenido de agua: 4,61 % (Determinaciones efectuadas: 6; coeficiente de variación: 0,27 %).

Determinado por coulombimetría.

Equipo: coulombímetro Metrohm, modelo Titrand 851.

Espectro de absorción ultravioleta:

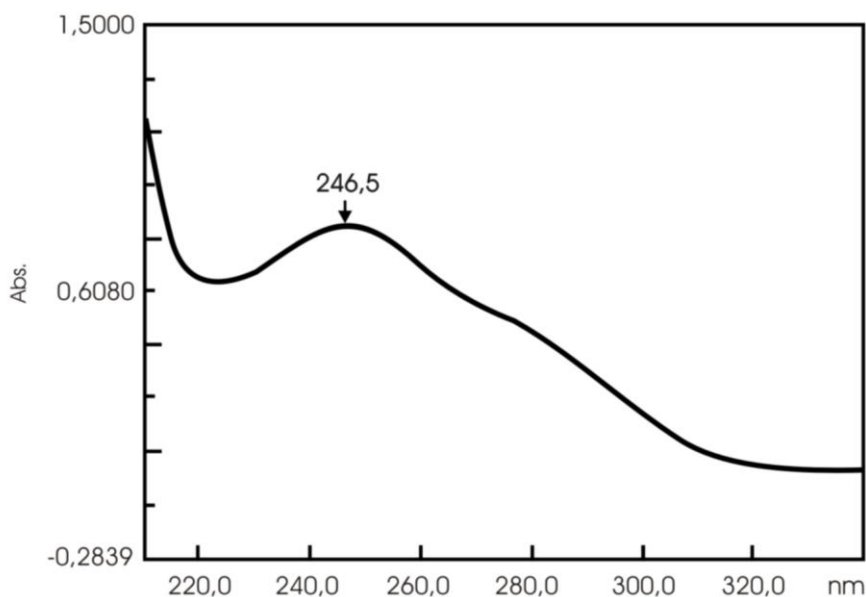
Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Concentración de la solución: 0,002 % p/v en metanol.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Barrido U.V. entre 210 y 340 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu UV 1700.



Absorbancia:

Equipo, cubetas, concentración de la solución, disolvente y precauciones ídem espectro de absorción ultravioleta.

λ : 246,5 nm

$A = 0,836$ (Determinaciones efectuadas: 6; desviación estándar: 0,005).

Pureza enantiomérica:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Equipo: cromatógrafo líquido de alta eficacia Shimadzu Class-VP V6.14 SP2B.

Columna: Chiralpack AD-H; longitud: 25 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 5 μm .

Longitud de onda: 244 nm.

Temperatura del inyector: 5 °C.

Fase móvil: ácido trifluoroacético - alcohol absoluto - hexano (0,1:6:94).

Flujo: 1,0 ml/minuto.

Testigo: Impureza E de Atorvastatina CRS Farmacopea Europea, Lote 2.0.

Solución testigo de Impureza E: pesar exactamente alrededor de 2,0 mg de Impureza E y transferir a un matraz aforado de 20 ml, disolver y completar a volumen con metanol. Homogeneizar.

Solución de aptitud: Atorvastatina Cálcica + Impureza E

Pesar 10 mg de Atorvastatina Cálcica, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver con 1,25 ml de metanol y agregar 0,75 ml de solución testigo de Impureza E y 2 ml de alcohol absoluto. Completar a volumen con hexano y homogeneizar.

Concentración: Atorvastatina Cálcica ~1,0 mg/ml + Impureza E ~ 0,0075 mg/ml.

Muestra: Atorvastatina Cálcica.

Concentración de la muestra: 1,0 mg/ml.

Preparación de la muestra: pesar exactamente alrededor de 25,0 mg de Atorvastatina Cálcica, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver con 10 ml de una mezcla de alcohol absoluto y metanol (50:50) y completar a volumen con hexano. Homogeneizar.

Solución de referencia (solución diluida de Atorvastatina Cálcica): transferir 2 ml de la solución muestra a un matraz aforado de 100 ml, agregar 40 ml de una mezcla de alcohol absoluto y metanol (50:50) y completar a volumen con hexano. Homogeneizar. Transferir 3 ml de esta solución a un matraz aforado de 20 ml, agregar 5 ml de una mezcla de alcohol absoluto y metanol (50:50) y completar a volumen con hexano. Homogeneizar.

Concentración de la solución de referencia: 0,003 mg/ml.

Volumen inyectado de cada una de las soluciones: 20 µl.

Cantidad de muestras independientes inyectadas: 3.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 3.

Resultado: 0,04 % de Impureza E.

Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Equipo: cromatógrafo líquido de alta eficacia Agilent, serie 1200.

Columna: Zorbax SB C8; longitud: 25 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 5 µm.

Longitud de onda: 244 nm.

Temperatura: 35 °C.

Fase móvil: Solución A - Solución B

Solución A: tetrahidrofurano - acetonitrilo - solución reguladora de pH 5,3 (12:21:67).

Solución B: tetrahidrofurano - acetonitrilo - solución reguladora de pH 5,3 (12:61:27).

Solución reguladora de pH 5,3: pesar alrededor de 3,9 g de acetato de amonio, transferir a un matraz aforado de un litro y disolver con 900 ml. Ajustar a pH 5,3 con ácido acético glacial, completar volumen con agua destilada y homogeneizar.

Flujo: 1,35 ml/minuto.

Condición de la corrida: gradiente.

Programa de gradiente en función del tiempo:

minutos	Solución A	Solución B
0 - 40	100	0
40 - 70	100 → 20	0 → 80
70 - 85	20 → 0	80 → 100
85 - 90	0 → 100	100 → 0
90 - 100	100	0

Disolvente: acetonitrilo - tetrahidrofurano - agua (1:1:2)

Solución de aptitud del sistema e identificación de picos: pesar 2,5 mg de Atorvastatina Cálcica y 2,5 mg de cada Impureza (A, B, C y D), transferir a un matraz de 50 ml, disolver y completar a volumen con disolvente. Homogeneizar.

Estándares usados para aptitud del sistema:

Impureza A de Atorvastatina CRS Farmacopea Europea, Lote 2.0.

Impureza B de Atorvastatina CRS Farmacopea Europea, Lote 2.0.

Impureza C de Atorvastatina CRS Farmacopea Europea, Lote 2.0.

Impureza D de Atorvastatina CRS Farmacopea Europea, Lote 2.0.

Concentración de la solución de aptitud: 0,05 mg/ml de cada componente.

Muestra: Atorvastatina Cálcica.

Concentración de la muestra: 1,0 mg/ml.

Preparación de la solución muestra: pesar exactamente alrededor de 50 mg de Atorvastatina Cálcica, transferir a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Solución de referencia (solución diluida de Atorvastatina Cálcica): preparar una solución de 1,0 mg/ml en disolvente. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con disolvente. Homogeneizar y transferir 1 ml de la solución resultante a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Concentración de la solución de referencia: 0,001 mg/ml.

Volumen inyectado de cada una de las soluciones: 20 µl.

Cantidad de muestras independientes inyectadas: 6.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 5.

Resultado: se detecta la presencia de diecinueve impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza desconocida	18,4	0,006
Impureza desconocida	19,2	0,004
Impureza desconocida	19,6	0,022
Impureza desconocida	24,9	0,016
Impureza A	27,2	0,085
Impureza B	30,9	0,014
Atorvastatina Cálcica	33,4	pico principal
Impureza C	41,7	0,078
Impureza desconocida	48,1	0,074
Impureza desconocida	50,2	0,024
Impureza desconocida	51,5	0,010
Impureza desconocida	53,5	0,022
Impureza desconocida	53,8	0,021
Impureza desconocida	58,6	0,038
Impureza desconocida	59,2	0,009
Impureza desconocida	60,6	0,028
Impureza D	64,2	0,017
Impureza desconocida	65,0	0,006
Impureza desconocida	68,3	0,001
Impureza desconocida	68,6	0,002

Impurezas totales estimadas: 0,48 %.

Valoración por cromatografía líquida de alta eficacia: 99,5 % (expresada sobre la sustancia anhidra; determinaciones efectuadas: 6; coeficiente de variación: 0,48 %).

Equipo, columna, longitud de onda, flujo, fase móvil: solución A, temperatura, disolvente, ídem "Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia".

Condición de la corrida: isocrática.

Estándar: Atorvastatina Cálcica CRS, Farmacopea Europea Lote 2.0.

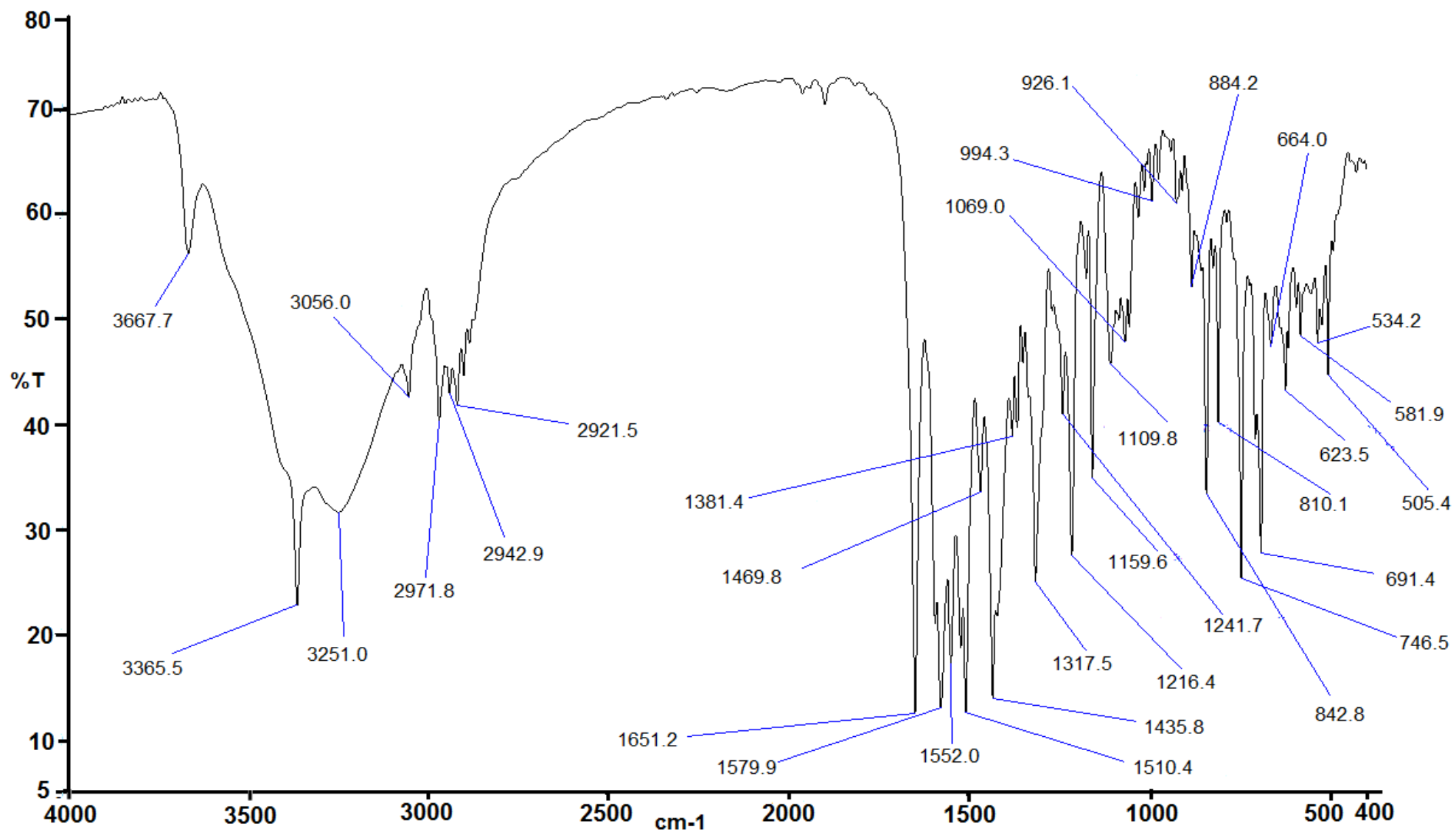
Concentración de las soluciones de muestra y de estándar: 0,4 mg/ml.

Preparación de las soluciones de muestra y de estándar: pesar exactamente alrededor de 20 mg de sustancia, transferir a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con disolvente. Homogeneizar.

Volumen inyectado de cada una de las soluciones: 20 µl.

Precauciones: durante todo el procedimiento, no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse en envase herméticamente cerrado, al abrigo de la luz, a una temperatura de 6 °C ± 2 °C.



Atorvastatina cálcica trihidrato – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina