**Розувастатин кальция ФС**

**Розувастатин**

**Rosuvastatinum calcii Вводится впервые**

(3R,5S,6E)-3,5-Дигидрокси-7-{2-[N-метилметансульфонами­до]-4-(пропан-2-ил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-ил}гепт-6-еноат кальция (2:1)



|  |  |
| --- | --- |
| C44H54CaF2N6O12S2 | М.м. 1001,2 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % розувастатина кальция в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Аморфный порошок белого или почти белого цвета. \*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, мало растворим в воде, практически нерастворим в этаноле.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца розувастатина кальция.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца розувастатина кальция («Количественное определение»).

*3. Качественные реакции.* Субстанция даёт характерную реакцию на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусной кислоты раствор 1 %—ацетонитрил—вода 1:29:70.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Трифторуксусной кислоты раствор 1 %—вода —ацетонитрил 1:24:75.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 25:75.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 35 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 12 мл ацетонитрила, доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 7,0 мг стандартного образца розувастатина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В и С), растворяют в 2,5 мл ацетонитрила, доводят объем раствора водой до метки.

Примечание.

Примесь A: (3*R*,5*S*,6*E*)-3,5-дигидрокси-7-{2-[2-гидрокси-*N*,2-диметилпропансульфонами­до]-4-(пропан-2-ил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-ил}гепт-6-еновая кислота, PubChem 71315657;

примесь B: *rac*-(3*R*,5*R*,6*E*)-3,5-дигидрокси-7-{2-[*N*-метилметансульфонами­до]-4-(пропан-2-ил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-ил}гепт-6-еновая кислота, CAS 1094100-06-7;

примесь C: (3R,6E)-3-гидрокси-7-{2-[N-метилметансульфонами­до]-4-(пропан-2-ил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-ил}-5-оксогепт-6-еновая кислота, CAS 1422619-13-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки |  | 40 °C; |
| Скорость потока |  | 0,75 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 242 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–30 | 100 | 0 |
| 30–50 | 100→60 | 0→40 |
| 50–60 | 60→0 | 40→100 |
| 60–70 | 0 | 100 |

Хроматографируют последовательно испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей используют хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу розувастатина для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительные времена удерживания соединений.* Розувастатин – 1,0 (около 25 мин), примесь А – около 0,9; примесь В – около 1,1; примесь С – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы*. Пригодность хроматографической системы определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим дополнением.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками розувастатина и примеси B должно быть не менее 2,0.

*Поправочный коэффициент*. Для расчёта содержания площадь пика примеси С умножается на 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси В не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси С не должна превышать четырехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,2 %).

Пики, соответствующие растворителям и пики, площадь которых менее 0,05 % основного пика на хроматограмме раствора сравнения, не учитывают.

**Энантиомерная чистота.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—трифторуксусной кислоты раствор 0,1 % 25:75.

*Растворитель*. Ацетонитрил—вода 25:75.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 6 мл ацетонитрила, доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое виалы стандартного образца розувастатина примеси G растворяют в 1,0 мл испытуемого раствора.

Примечание.

Примесь G: (3*S*,5*R*,6*E*)-3,5-дигидрокси-7-{2-[*N*-метилметансульфонами­до]-4-(пропан-2-ил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-ил}гепт-6-еновая кислота, CAS 1242184-42-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)целлюлозой для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 35 °C; |
| Скорость потока |  | 0,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 242 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 2,6-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют последовательно испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Идентификация примеси*. Для идентификации пика примеси G используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма прилагаемая к стандартному образцу розувастатина примеси G.

*Относительные времена удерживания соединений.* Розувастатин – 1,0 (около 29 мин), примесь G – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*. Пригодность хроматографической системы определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим дополнением.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками розувастатина и примеси G должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси G не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %).

**Вода**.Не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители**. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца розувастатина кальция*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 35 мг (точная навеска) стандартного образца розувастатина кальция, растворяют в 12 мл ацетонитрила, доводят объем раствора водой до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца розувастатина кальция.

Содержание розувастатина кальция C44H54CaF2N6O12S2 в субстанции в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика розувастатина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика розувастатина на хроматограмме раствора стандартного образца розувастатина кальция; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца розувастатина кальция, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание розувастатина кальция в стандартном образце розувастатина кальция, %. |

**Хранение**. В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 оС.

\*Приводится для информации.