|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Розувастатин кальция, таблетки** |  | **ФС** |
| **Розувастатин, таблетки** |  |  |
| **Rosuvastatini calcii, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат розувастатин кальция, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит розувастатин кальция в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества розувастатина C22H28FN3O6S.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

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

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество розувастатина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | цитратный буферный раствор pH 6,6; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Раствор лимонной кислоты 1 М.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 19,21 г лимонной кислоты безводной, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Среда растворения.* Растворяют 14,7 г натрия цитрата в 800 мл воды, доводят pH раствором лимонной кислоты 1 М до 6,60±0,05, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза.* Ацетонитрил— ПФА 250:750.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до концентрации розувастатина 0,03 мг/мл.

*Раствор стандартного образца розувастатина*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца розувастатина А, полученного в испытании «Количественное определение», и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 50 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца розувастатина и испытуемый раствор.

Количество розувастатина, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

;

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца розувастатина; |
|  | *a0**F* | **–****–**  | навеска стандартного образца розувастатина кальция, мг;фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание розувастатина кальция в стандартном образце розувастатина кальция, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество розувастатина в одной таблетке, мг; |
|  | *963,0* | – | молекулярная масса розувастатина; |
|  | *1001,2* | – | молекулярная масса розувастатина кальция. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) розувастатина C22H28FN3O6S.

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

*Буферный раствор.* К 0,5 мл уксусной кислоты ледяной прибавляют 800 мл воды, доводят pH раствора раствором аммиака 5 % до 3,50±0,05, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Этанол—ацетонитрил—буферный раствор 50:350:600.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Этанол— буферный раствор 450:550.

*Подвижная фаза В (ПФВ).* Этанол.

*Растворитель.* Буферный раствор—ацетонитрил 500:500.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг розувастатина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг розувастатина, растворяют в смеси 4 мл ацетонитрила и 2 мл хлористоводородной кислоты 1 М, выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч, прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида 1 М и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора сравнения, доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание:

примесь В: *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 С: (3*R*,6*E*)-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;

примесь D: *N*-{5-[(1*E*)-2-[(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-6-оксооксан-2-ил]этен-1-ил]-4-(пропан-2-ил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил}-*N*-метилметансульфонамид, CAS 503610-43-3.

 *Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки |  | 20 °C; |
| Скорость потока |  | 0,4 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 243 нм; |
| Объём пробы |  | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | ПФВ, % |
| 0 - 19 | 100 | 0 | 0 |
| 19 - 25 | 0 | 100 | 0 |
| 25 - 38 | 0 | 93 | 7 |
| 38 - 40 | 0 | 78 | 22 |
| 40 - 50 | 100 | 0 | 0 |

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

*Идентификация пиков.* Для идентификации пиков примесей используется хроматограмма раствора сравнения.

*Относительные времена удерживания соединений.* Розувастатин – 1 (около 24 мин); примесь В – около 1,07; примесь С – около 1,15; примесь D – около 1,28.

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

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) розувастатина должен быть от 0,8 до 1,5;

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику розувастатина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика розувастатина должно быть не более 10 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* (*S/N*)для пика розувастатина должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пиков каждой из примесей B, С и D не должны превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5%);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика розувастатина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двенадцатикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования», способ 1, методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл растворителя и выдерживают в течение 20 мин на ультразвуковой бане, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до концентрации розувастатина около 0,04 мг/мл.

Хроматографируют в изократическом режиме раствор стандартного образца розувастатина Б и испытуемый раствор.

Содержание розувастатина C22H28FN3O6S в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца розувастатина Б; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца розувастатина кальция, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание розувастатина кальция в стандартном образце розувастатина кальция, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество розувастатина в одной таблетке, мг; |
|  | *963,0* | – | молекулярная масса розувастатина; |
|  | *1001,2* | – | молекулярная масса розувастатина кальция. |

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

**Количественное определение**. Испытание проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в разделе «Родственные примеси», со следующими уточнениями:

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФВ—ПФА 350:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора, полученного в разделе «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца розувастатина А.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца розувастатина кальция помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 15 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца розувастатина Б.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца розувастатина А и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца розувастатина Б.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца розувастатина Б:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) розувастатина должен быть от 0,8 до 1,5;

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику розувастатина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика розувастатина должно быть не более 2 % (6 определений);

Содержание розувастатина C22H28FN3O6S в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика розувастатина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика розувастатина на хроматограмме раствора стандартного образца розувастатина Б; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца розувастатина кальция, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание розувастатина кальция в стандартном образце розувастатина кальция, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество розувастатина в одной таблетке, мг; |
|  | *963,0* | – | молекулярная масса розувастатина; |
|  | *1001,2* | – | молекулярная масса розувастатина кальция. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.