МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Розувастатин кальция** |  | **ФС.2.1.0564** |
| **Розувастатин** |  |  |
| **Rosuvastatinum calcicum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C44H54CaF2N6O12S2 | М.м. 1001,14 |
| [147098-20-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(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).

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % розувастатина кальция в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый аморфный порошок.

\*Гигроскопичен.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

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

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерные реакции Б на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси

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

Все растворы защищают от света.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—трифторуксусной кислоты раствор 0,1 % 250:750.

*Растворитель*. Ацетонитрил—вода 25:75.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в 6 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца примеси G розувастатина (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 [242184-42-4]) растворяют в 1,0 мл испытуемого раствора.

*Хроматографические условия*

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

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

*Относительное время удерживания соединений.* Розувастатин – 1 (около 29 мин); примесь G – около 0,9.

*Идентификация примеси*. Для идентификации пика примеси G используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси G не должна более, чем в 1,5 раза превышать площадь пика розувастатина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %).

***2. Примесь L.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы защищают от света.

*Раствор А.* Этанол 96 %—ацетонитрил для хроматографии 1:2.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор А—трифторуксусной кислоты раствор 0,02 % 350:650.

*Растворитель*. Ацетонитрил—вода 50:50.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 50 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца розувастатина кальция для идентификации примеси L.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5 мг стандартного образца розувастатина кальция для идентификации примеси L (примесь L: (3*Ξ*,5*Ξ*)-3,5-дигидрокси-7-[2-(*N*-метилметансульфонами­до)-6-(пропан-2-ил)-4-(4-фторфенил)пиримидин-5-ил]гептановая кислота [1347797-73-2], [1024064-70-7] (Ca), [1347362-67-7] (Na)), растворяют в 10 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, с пористой поверхностью на непористой основе, эндкепированный, для хроматографии, 2,7 мкм; |
| Скорость потока | 0,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 243 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | трёхкратное от времени удерживания пика розувастатина. |

Хроматографируют раствор стандартного образца розувастатина кальция для идентификации примеси L, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Розувастатин – 1 (около 22 минут); примесь L – около 1,1.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси L используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу розувастатина для идентификации примеси L и хроматограмму раствора стандартного образца розувастатина для идентификации примеси L.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца розувастатина для идентификации примеси L: *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками розувастатина кальция и примеси L должно быть не менее 2,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси L умножается на поправочный коэффициент – 1,8.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора: площадь пика примеси L не должна более, чем в 1,5 раза превышать площадь пика розувастатина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %).

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

Все растворы защищают от воздействия света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусной кислоты раствор 1 %—ацетонитрил для хроматографии—вода 10:290:700.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Трифторуксусной кислоты раствор 1 %—вода—ацетонитрил для хроматографии 10:240:750.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 25:75.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 35 мг субстанции, растворяют в 12 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

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

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

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 [1094100-06-7].

Примесь C: (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 [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; |
| Объём 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 раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

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

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей А, В и С используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу розувастатина для проверки пригодности хроматографической системы.

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

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площадь пика примеси С умножают на 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

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

- площадь пика примеси С не должна превышать четырёхкратную площадь пика розувастатина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика розувастатина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь пика розувастатина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**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. Другие примеси» со следующими изменениями.

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

Хроматографируют раствор стандартного образца розувастатина кальция и испытуемый раствор.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 фармакопейного стандартного образца розувастатина кальция, мг; |
|  | *P* | − | содержание розувастатина кальция в фармакопейном стандартном образце розувастатина кальция, %;  |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

\*Приводится для информации.