

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua các pic tạp chất có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 2 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,25 g chế phẩm, hòa tan trong 30 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 36,05 mg $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

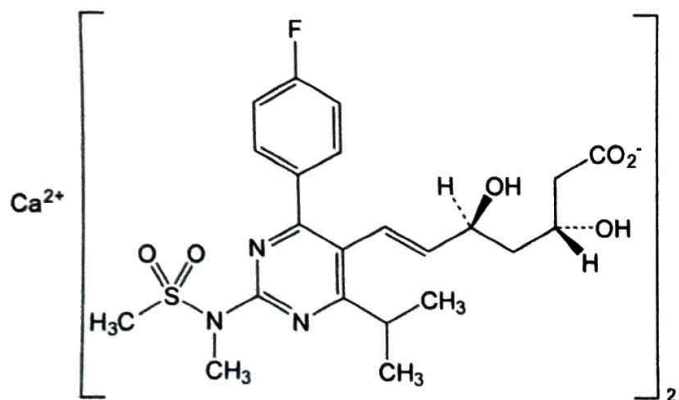
Loại thuốc

Ức chế enzyme protease, kháng virus HIV.

Chế phẩm

Nang.

ROSUVASTATIN CALCI



$C_{44}H_{54}CaF_2N_6O_{12}S_2$

P.t.l: 1001

Rosuvastatin calci là calci bis[(3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2-(N-methylmethanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat], phải chứa

từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{44}H_{54}CaF_2N_6O_{12}S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Khó tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, thực tế không tan trong ethanol khan.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của rosuvastatin calci chuẩn.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion calci (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng, chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch acid trifluoroacetic 1 % (tt/tt) - nước (29 : 1 : 70).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch acid trifluoroacetic 1 % (tt/tt) - nước (75 : 1 : 24).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 35,0 mg chế phẩm trong 12 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 35,0 mg rosuvastatin calci chuẩn trong 12 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 7 mg rosuvastatin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B và C) trong 2,5 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 242 nm.

Tốc độ dòng: 0,75 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 30	100	0
30 - 50	100 → 60	0 → 40
50 - 60	60 → 0	40 → 100
60 - 70	0	100

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo rosuvastatin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A, B và C.

Thời gian lưu tương đối so với rosuvastatin (thời gian lưu khoảng 25 min): Tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,1; tạp chất C khoảng 1,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic rosuvastatin và pic tạp chất B không nhỏ hơn 2,0.

Tính hàm lượng phần trăm mỗi tạp chất nếu có dựa vào diện tích pic tạp chất thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và diện tích pic rosuvastatin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), nhân diện tích pic tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 1,4.

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 0,8 %.

Tạp chất B: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất A: Không được quá 0,2 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 1,2 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)sulfonyl](methyl)amino]-6-(1-methylethyl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoic.

Tạp chất B: Acid (3*R*,5*R*,6*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoic.

Tạp chất C: Acid (3*R*,6*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3-hydroxy-5-oxohept-6-enoic.

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Acetonitril - dung dịch acid trifluoroacetic 0,1 % (tt/tt) (25 : 75).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước dùng cho sắc ký (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 6 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa tạp chất G của rosuvastatin chuẩn trong dung dịch thử có nồng độ khoảng 0,004 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là dẫn xuất cellulose của silica gel dùng cho sắc ký phân tách đồng phân đối quang (5 μm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 242 nm.

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,6 lần thời gian lưu của rosuvastatin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất G.

Thời gian lưu tương đối so với rosuvastatin (thời gian lưu khoảng 29 min): Tạp chất G khoảng 0,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất G và pic rosuvastatin không nhỏ hơn 1,5.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất G dựa vào diện tích pic tạp chất G thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và diện tích pic rosuvastatin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất G: Không được quá 0,15 %.

Ghi chú:

Tạp chất G: Acid (3*S*,5*R*,6*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoic.

Nước

Không được quá 6,1 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm của rosuvastatin calci, C₄₄H₅₄CaF₂N₆O₁₂S₂, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic rosuvastatin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của C₄₄H₅₄CaF₂N₆O₁₂S₂ trong rosuvastatin calci chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc

Ức chế HMG Co-A reductase; chống tăng lipid máu.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN ROSUVASTATIN

Là viên nén chứa rosuvastatin calci.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng rosuvastatin, C₂₂H₂₈FN₃O₆S, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.