

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

Tạp chất C: Acid (3R,6E)-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 (3S,5R,6E)-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, $C_{44}H_{54}CaF_2N_6O_{12}S_2$, 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 $C_{44}H_{54}CaF_2N_6O_{12}S_2$ 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, $C_{22}H_{28}FN_3O_6S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 440 nm phải cho cực đại hấp thụ và cực tiểu hấp thụ ở các bước sóng tương ứng với phổ hấp thụ từ ngoại của pic rosuvastatin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm citrat pH 6,6 (dung dịch chứa 14,7 g/l natri citrat (TT) và 0,36 g/l acid citric (TT), điều chỉnh đến pH 6,6 bằng natri citrat hoặc acid citric).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Xác định lượng rosuvastatin đã hòa tan bằng Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước - acid phosphoric (400 : 600 : 1).

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

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc thích hợp.

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 1 mg/ml rosuvastatin calci chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ rosuvastatin tương đương nồng độ rosuvastatin trong dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp ít nhất 2,5 lần thời gian lưu của rosuvastatin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic rosuvastatin không lớn hơn 1,5.

Tính lượng rosuvastatin, $C_{22}H_{28}FN_3O_6S$, đã hòa tan dựa vào diện tích pic rosuvastatin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{44}H_{54}CaF_2N_6O_{12}S_2$ trong rosuvastatin calci chuẩn. Khối lượng phân tử của rosuvastatin và rosuvastatin calci lần lượt là 481,54 và 1001,14 và 1 mol rosuvastatin calci tương đương 2 mol rosuvastatin.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng rosuvastatin, $C_{22}H_{28}FN_3O_6S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều đơn vị liều

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 1 viên chuyển vào bình định mức thích hợp để thu được dung dịch có nồng độ 25 μg/ml rosuvastatin. Thêm nước và lắc mạnh để viên rã hoàn toàn, thêm tiếp acetonitril (TT) và lắc mạnh, sau đó thêm nước đến vạch, đảm bảo tỷ lệ acetonitril - nước trong dung dịch thu được là 1 : 3. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc thích hợp.

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Acetonitril - dung dịch acid trifluoroacetic 1 % (tt/tt) - nước (37 : 1 : 62).

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

Dung dịch thử: Lấy số lượng viên tùy theo hàm lượng rosuvastatin trên nhãn vào bình định mức thích hợp (xem Bảng 1), thêm nước và lắc mạnh để viên rã hoàn toàn. Thêm tiếp acetonitril (TT) và lắc mạnh, sau đó thêm nước đến vạch, đảm bảo tỷ lệ acetonitril - nước trong dung dịch thu được là 1 : 3. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc thích hợp.

Bảng 1

Hàm lượng (mg)	Số lượng (viên)	Bình định mức (ml)	Nước (ml)	Acetonitril (ml)
5	20	100	50	25
10	10	100	50	25
20	10	200	100	50

Dung dịch phù hợp hệ thống gốc: Cân 10 mg rosuvastatin calci chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 50 ml nước. Thêm 10 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT). Đun trong cách thủy ở 60 °C trong 2 h và trung hòa bằng cách thêm dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Để nguội về nhiệt độ phòng, thêm 25 ml acetonitril (TT) rồi thêm nước đến vạch. Dung dịch thu được có chứa khoảng 50 μg/ml rosuvastatin calci và 50 μg/ml rosuvastatin diastereomer (tạp chất B của rosuvastatin).

Dung dịch phù hợp hệ thống: Pha loãng 5,0 ml dung dịch phù hợp hệ thống gốc thành 10,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 10 μg/ml rosuvastatin calci chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 3,2 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm). Có thể dùng thêm cột bảo vệ.

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 với thời gian gấp ít nhất 2,5 lần thời gian lưu của rosuvastatin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic rosuvastatin và pic rosuvastatin diastereomer không nhỏ hơn 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, hệ số đối xứng của pic rosuvastatin không lớn hơn 1,8 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rosuvastatin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic rosuvastatin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu; nồng độ của rosuvastatin calci trong dung dịch đối chiếu và nồng độ lý thuyết của rosuvastatin trong dung dịch thử, chia diện tích pic tạp chất cho hệ số đáp ứng tương đối F (nếu có).

Khối lượng phân tử của rosuvastatin và rosuvastatin calci lần lượt là 481,54 và 1001,14 và 1 mol rosuvastatin calci tương đương 2 mol rosuvastatin.

Thời gian lưu tương đối, Hệ số đáp ứng tương đối (F) và Giới hạn phần trăm của các tạp chất được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2

Tạp chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối (F)	Giới hạn (%)
Tạp chất A	0,9	-	-
Rosuvastatin	1,0	-	-
Tạp chất B	1,1	-	-
Rosuvastatin keton	1,6	0,71	2,1
Rosuvastatin lacton	2,3	1,0	1,5
Rosuvastatin ethyl ester	3,8	1,0	0,5
Tạp chất chưa xác định	-	1,0	0,2
Tổng tạp	-	-	3,6

Ghi chú:

Tạp chất B: Acid (3*RS*,5*RS*,6*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoic. Tạp chất B đã được kiểm soát ở nguyên liệu, thông tin cung cấp có ý nghĩa định tính, không tính hàm lượng và không cộng vào tổng tạp.

Rosuvastatin keton: Acid (*R,E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(*N*-methylmethylsulfonamido)pyrimidin-5-yl]-3-hydroxy-5-oxohept-6-enoic.

Rosuvastatin lacton: *N*-[4-(4-fluorophenyl)-5-((*E*)-2-[(2*S*,4*R*)-

4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]vinyl)-6-isopropylpyrimidin-2-yl]-*N*-methylmethanesulfonamid.

Rosuvastatin ethyl ester: Ethyl (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(*N*-methylmethylsulfonamido)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat.

Định lượng

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

Pha động, dung môi pha mẫu và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan, dùng detector diod array cho Định tính A.

Dung dịch thử: Lấy ít nhất 10 viên vào bình định mức thích hợp, thêm nước và lắc mạnh để viên rã hoàn toàn. Thêm tiếp acetonitril (TT) và lắc mạnh, sau đó thêm nước đến vạch, đảm bảo tỷ lệ acetonitril - nước trong dung dịch thu được là 1 : 3. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc thích hợp. Pha loãng dịch lọc thu được bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch chứa 25 µg/ml rosuvastatin.

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác một lượng rosuvastatin calci chuẩn vào bình định mức thích hợp, thêm nước khoảng 50 % thể tích bình. Lắc mạnh hoặc siêu âm để hòa tan hoàn toàn. Thêm acetonitril (TT) khoảng 25 % thể tích bình rồi sau đó thêm nước đến vạch. Dung dịch thu được có chứa 1 mg/ml rosuvastatin calci chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch chứa 25 µg/ml rosuvastatin calci chuẩn.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp ít nhất 1,3 lần thời gian lưu của rosuvastatin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic rosuvastatin không lớn hơn 1,8 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rosuvastatin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của rosuvastatin, C₂₂H₂₈FN₃O₆S, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic rosuvastatin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của C₄₄H₅₄CaF₂N₆O₁₂S₂ trong rosuvastatin calci chuẩn.

Khối lượng phân tử của rosuvastatin và rosuvastatin calci lần lượt là 481,54 và 1001,14 và 1 mol rosuvastatin calci tương đương 2 mol rosuvastatin.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt.

Loại thuốc

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

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg, 20 mg.