

РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ РОЗУВАСТАТИНУ КАЛЬЦІУ В ТАБЛЕТКАХ З ПОЗИЦІЙ ПРИНЦИПІВ “ЗЕЛЕНОЇ” ХІМІЇ

Вступ. У науковій літературі описано достатньо спектрофотометричних та хроматографічних методик визначення розувастатину в лікарських засобах, проте вони мають ряд недоліків, що обмежує сферу їх застосування.

Мета дослідження – розробити просту, експресну, “зелену”, недорогу УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення розувастатину в таблетках.

Методи дослідження. Для виконання експериментів застосовували фармакопейний стандартний зразок розувастатину кальцію (“Sigma-Aldrich”, $\geq 98\%$, високоефективна рідинна хроматографія), метанол Р (“Honeywell Riedel-de Haen™”, 99,9%), таблетки 10 мг (двох різних виробників). Оптичну густина в УФ-ділянці вимірювали у кварцових кюветках (1 см) на двопробеновому сканувальному спектрофотометрі Shimadzu UV-1800 (Японія) із застосуванням програмного пакета Software UV-Probe 2.62.

Результати й обговорення. Спектр поглинання метанольного вилучення з таблеток розувастатину і фармакопейного стандартного зразка розувастатину кальцію в метанолі мав інтенсивно виражену смугу поглинання при довжині хвилі 243 нм. Параметри лінійності відповідали вимогам ДФУ на всьому діапазоні застосування аналітичної методики (2–10 мкг/мл). Рівняння регресії – $y = 0,0434x + 0,0197$, коефіцієнт кореляції – 0,9990. Межа виявлення розувастатину кальцію становила 0,39 мкг/мл, межа кількісного визначення – 1,18 мкг/мл. Систематична похибка – 0,02%. При вивченні робастності методики встановлено, що розчини стабільні впродовж 120 хв. Оцінка “зеленості” методики за допомогою аналітичної еко-шкали, методу AGREE та GAPI доводить, що запропонована методика відповідає принципам “зеленої” хімії.

Висновки. Розроблено просту, експресну, “зелену”, недорогу УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення розувастатину кальцію в таблетках з використанням розчинника метанолу й аналітичної довжини хвилі 243 нм. Запропоновану УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення розувастатину кальцію в таблетках можна застосовувати в рутинній роботі лабораторій з контролю якості лікарських засобів з обмеженим бюджетом, які не мають хроматографів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: валідація; кількісне визначення; розувастатин; спектрофотометрія; таблетки.

ВСТУП. Розувастатин є статином, який діє шляхом втручання в ендогенний синтез холестеролу через конкурентне інгібування 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази, ензиму печінки, відповідального за лімітуючий етап синтезу холестеролу. Порівняно з іншими статинами розувастатин демонструє високу ефективність у покращенні ліпідного профілю, а завдяки своїм протизапальним, антиоксидантним та антитромботичним властивостям є важливим інструментом для первинної і вторинної профілактики серцево-судинних захворювань [1]. Розувастатин (рис. 1) є біс[(Е)-7-[4-флуорофеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно] піримідин-5-у1](3R,5S)-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноїною кислотою [2]. Європейська

© Л. М. Галка, К. Є. Пелешок, М. М. Горин, Л. С. Логойда, 2024.

Фармакопея (Ph. Eur.) [3] і Фармакопея США (USP) [4] регламентують проводити кількісне визначення розувастатину в таблетках методом високоефективної рідинної хроматографії. Здійснивши огляд літературних джерел стосовно методів кількісного визначення розувастатину в лікарських формах, можна зробити висновок, що у науковій літературі описано достатньо спектрофотометричних [5–17] та хроматографічних методик [16–26], проте вони мають ряд недоліків, це, відповідно, обмежує сферу їх застосування. Спектрофотометричні методики прості у виконанні, експресні та економічно вигідні для лабораторій з обмеженим бюджетом, проте важливим аспектом сучасного фармацевтичного аналізу є дотримання принципів “зеленої” хімії при розробці аналітичних методик.

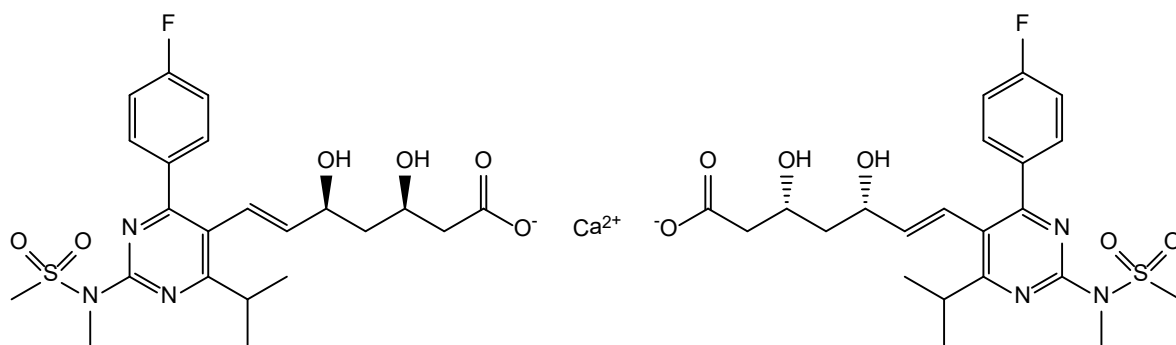


Рис. 1. Структурна формула розувастатину кальцію.

Мета дослідження – розробити просту, експресну, “зелену”, недорогу УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення розувастатину в таблетках.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для виконання експериментів застосовували фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ) розувастатину кальцію (“Sigma-Aldrich”, $\geq 98\%$, високоефективна рідинна хроматографія), метанол Р (“Honeywell Riedel-de Haen™”, $99,9\%$), таблетки 10 мг (двох різних виробників).

Обладнання: спектрофотометр Shimadzu UV-1800 (Японія), ваги лабораторні електронні RAD WAG AS 200/C, ультразвукова баня Sonorex Digitec DT100H, рН-метр И-160МИ, мірний посуд класу А. Для обробки спектрів використовували програмний пакет Software UV-Probe 2.62. Статистичну обробку та визначення валідаційних характеристик проводили згідно з вимогами ДФУ.

Приготування випробовуваного розчину таблеток розувастатину.

Точну наважку порошку розтертих таблеток, еквівалентну 25,0 мг розувастатину, переносили в мірну колбу об’ємом 250,00 мл, доводили метанолом Р до позначки, витримували в ультразвуковій бані впродовж 2 хв. Після цього розчин фільтрували через паперовий фільтр і доводили метанолом Р до мітки. Відбирали аліквоту (0,8 мл) та переносили в мірну колбу на 10,00 мл, доводили метанолом Р до мітки (одержали розчин з концентрацією 8,0 мкг/мл). Вимірювали абсорбцію на фоні компенсаційного розчину при довжині хвилі 243 нм. Розрахунок вмісту діючої речовини проводили за загальноприйнятною формулою.

Для вивчення лінійності брали 0,2–1,0 мл випробовуваного розчину.

Приготування розчину ФСЗ розувастатину кальцію.

Точну наважку ФСЗ розувастатину кальцію (25,0 мг) зважували і розчиняли у 250,0 мл метанолу Р для приготування вихідного розчину з концентрацією $9,99 \times 10^{-5}$ М. Далі відбирали алік-

воти з робочого стандартного розчину (0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0 мл) у мірні колби на 10,00 мл та доводили метанолом Р до мітки, що відповідало 2–10 мкг/мл. Вимірювали абсорбцію розчинів на фоні компенсаційного розчину при довжині хвилі 243 нм.

Компенсаційний розчин. Метанол Р.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Враховуючи фізико-хімічні властивості розувастатину кальцію, в експериментах використовували воду і метанол як розчинники [27]. Спектрофотометрували метанольні вилучення з таблеток розувастатину і ФСЗ розувастатину кальцію. Спектри поглинання метанольних розчинів розувастатину кальцію за умов вивчення лінійності показано на рисунку 2.

Спектр поглинання метанольного вилучення з таблеток розувастатину і ФСЗ розувастатину кальцію в метанолі мав інтенсивно виражену смугу поглинання при довжині хвилі 243 нм.

Валідацію УФ-спектрофотометричної методики проводили за такими валідаційними характеристиками, як специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, робастність, діапазон застосування.

Специфічність УФ-спектрофотометричної методики досліджували, використовуючи розчин допоміжних речовин (“плацебо”). Результати вивчення специфічності наведено в таблиці 1. Результати дослідження специфічності аналітичної методики свідчать про те, що абсорбція розчину “плацебо” при аналітичній довжині хвилі 243 нм є незначною (знайдене значення $\delta_{\text{noise}} = 0,26\%$) та не перевищує критерію прийнятності (не більше 0,5 %).

Лінійність УФ-спектрофотометричної методики вивчали в діапазоні концентрацій 2–10 мкг/мл методом найменших квадратів відповідно до вимог ДФУ. Метрологічні характеристики рівняння регресійної залежності наведено в таблиці 2. Параметри лінійності (див. табл. 2) відповідали вимогам ДФУ на всьому діапазоні застосування аналітичної методики (2–10 мкг/мл). Межа

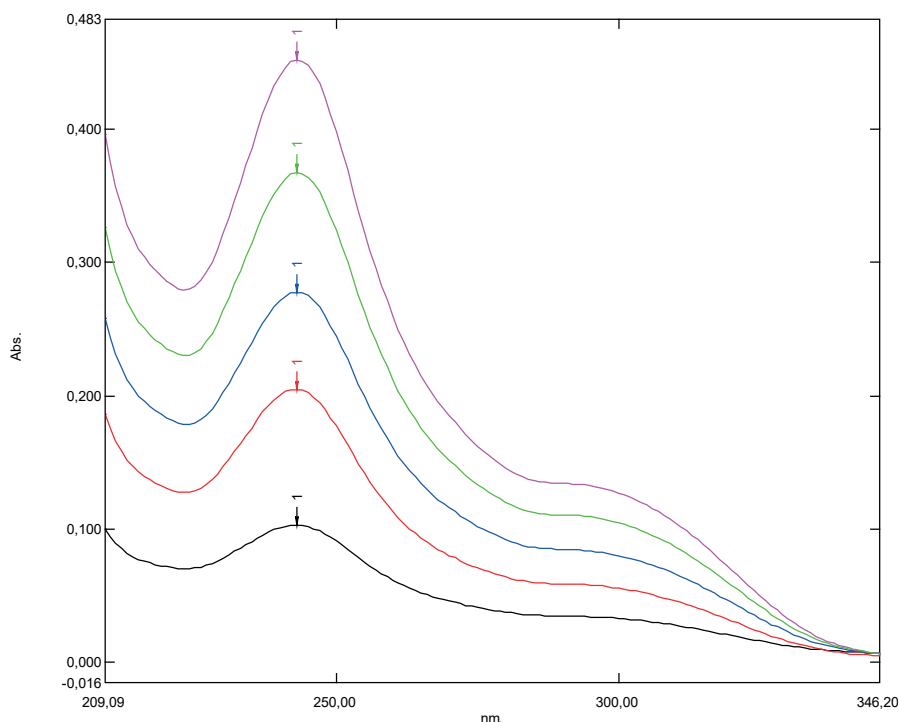


Рис. 2. Спектри поглинання метанольних розчинів розувастатину кальцію за умов вивчення лінійності (2–10 мкг/мл).

Таблиця 1 – Результати вивчення специфічності УФ-спектрофотометричної методики визначення розувастатину в таблетках

Абсорбція "плацебо" (А "плацебо")	Абсорбція розчину порівняння (Ast)	Знайдене значення δ_{noise} , %	Критерій прийнятності
0,001	0,380	0,26	Не більше 0,5 %

Таблиця 2 – Метрологічні характеристики лінійної залежності

Величина	Значення	Критерій	Висновок (відповідає або не відповідає)
$b \pm (S_b)$	0,0434 ± (0,0024)	–	
$a \pm (S_a)$	0,0197 ± (0,0051)	$ a \leq 2,6$	Відповідає
R^2	0,9990	$> 0,9980$	Відповідає
МВ, мкг/мл	0,39	–	
МКВ, мкг/мл	1,18	–	
Підпорядкування закону Бера в діапазоні концентрацій, мкг/мл	2–10	–	

виявлення (МВ) розувастатину кальцію становила 0,39 мкг/мл, межа кількісного визначення (МКВ) – 1,18 мкг/мл.

Правильність і прецизійність спектрофотометричної методики визначення розувастатину вивчали шляхом приготування модельних розчинів з відомою концентрацією з вмістом 80–120 % від номінального. Результати розрахунків наведено в таблиці 3.

УФ-спектрофотометрична методика визначення розувастатину кальцію характеризується достатньою прецизійністю, отримане значення відносного довірчого інтервалу величини Δz (1,06%) менше від критичного значення для збіжності результатів (1,6 %). Виконується критерій незна-

чущості систематичної похибки методики. Систематична похибка становила 0,02 %.

Дослідження внутрішньолaboratorної прецизійності проводили на шести зразках однієї серії різні аналітики в різні дні з використанням різного мірного посуду з розрахунком значення відносного довірчого інтервалу (значення повинно бути меншим від максимально припустимої невизначеності результатів аналізу $\Delta z \leq 1,6$ (при $V=5$ %)) (табл. 4). Отримане значення відносного довірчого інтервалу для шести паралельних визначень однієї серії препарату задовольняє критерій прийнятності ($\leq 1,6$ %).

Розрахунок невизначеності пробопідготовки УФ-спектрофотометричної методики визначення

Таблиця 3 – Результати аналізу модельних сумішей та їх статистична обробка для кількісного визначення

Модельний розчин	Вміст розувастатину, %		Відношення знайденого до введеного, $Z_i = (Y_i/X_i) \cdot 100 \%$
	введено, $X_i = (C_i/C_{rs}) \cdot 100 \%$	знайдено, $Y_i = (A_i/A_{rs}) \cdot 100 \%$	
M ₁	80,11	79,89	99,73
M ₂	85,95	85,67	99,67
M ₃	89,94	90,63	100,77
M ₄	95,12	95,67	100,58
M ₅	99,91	100,28	100,37
M ₆	105,83	105,42	99,61
M ₇	110,12	109,76	99,67
M ₈	115,35	114,92	99,63
M ₉	120,17	120,37	100,17
Середнє значення, Z , %			100,02
Стандартне відхилення, S_z , %			0,46
Відносний довірчий інтервал $\Delta z = t(95 \%, 8) \cdot S_z = 2,3060 S_z$, %			1,06
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta z \leq \max \Delta_{As} = 1,6 \%$			Виконується (1,06 < 1,60)
Систематична похибка $\delta = Z - 100 $, %			0,02
Критерій невизначеності систематичної похибки $\delta \leq \max \delta \%$			Виконується (0,02 < 0,51)
Загальний висновок про методику			Коректна

Таблиця 4 – Результати перевірки внутрішньолабораторної прецизійності

№ розчину	Величина Z_i , %		
	1-й дослід	2-й дослід	3-й дослід
1	99,95	100,26	99,94
2	99,35	100,10	99,65
3	100,34	99,98	100,19
4	100,06	100,02	100,08
5	99,82	99,90	99,79
6	100,46	100,21	99,92
Середнє Z , %	99,97	100,08	99,93
RSD _x , %	0,40	0,14	0,19
Відносне стандартне відхилення, RSD _z , %	0,24		
Відносний довірчий інтервал, Δ_z	0,19 ≤ 1,6		
Критичне значення збіжності результатів Δ_{As} , %	1,6		

розувастатину в таблетках наведено в таблиці 5. Невизначеність кінцевої аналітичної операції спектрофотометричного визначення становила 0,70 %.

Розрахована невизначеність пробопідготовки (Δ_{SP}) для визначення розувастатину в таблет-

ках становила 1,55 %. Максимальний внесок у невизначеність пробопідготовки робить операція 1 – взяття наважки ФСЗ розувастатину. Повна невизначеність аналітичної методики (Δ_{As}) при аналізі препарату становила 1,70 %:

$$\Delta_{As} = 1,70 \% \leq \max \Delta_{As} = 1,6 \%$$

Таблиця 5 – Розрахунок невизначеності пробопідготовки методики

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність, %
Розчин порівняння розувастатину кальцію		
1. Взяття наважки ФСЗ розувастатину	m_0	$0,2 \text{ мг}/25 \text{ мг} \times 100 \% = 0,80$
2. Доведення до об'єму в мірній колбі на 250,00 мл	250	0,08
3. Взяття аликвоти піпеткою 1,0 мл	0,8	0,74
4. Доведення до об'єму в мірній колбі на 10,00 мл	10	0,50
Випробовуваний розчин		
5. Взяття наважки таблеток	m_1	$0,2 \text{ мг}/49 \text{ мг} \times 100 \% = 0,40$
6. Доведення до об'єму в мірній колбі на 250,00 мл	250	0,08
7. Взяття аликвоти піпеткою 1,0 мл	0,8	0,74
8. Доведення до об'єму в мірній колбі на 10,00 мл	10	0,50

Відповідно до вимог ДФУ, в тому випадку, коли не виконується вище співвідношення, то використовують критерій незначущості цієї систематичної похибки порівняно з максимально припустимою невизначеністю аналізу. При розрахунку повної невизначеності аналізу необхідно застосовувати максимально допустимі величини S_{sp} . Згідно з характеристикою спектрофотометра Shimadzu UV-1800 (Японія), величина S_{sp} не перевищує 0,20 %: $\Delta_{FAO} = 2 \cdot 0,2 = 0,40$, тоді Δ_{AS} становить 1,60 %:

$$\Delta_{AS} = 1,60 \% \leq \max \Delta_{AS} = 1,6 \%$$

Таким чином, УФ-спектрофотометрична методика є коректною та може відтворюватися в інших лабораторіях з необхідною точністю.

Результати визначення вмісту розувастану кальцію в таблетках наведено в таблиці 6.

Робасність запропонованої УФ-спектрофотометричної методики визначення розувастану

кальцію в таблетках вивчали шляхом дослідження стабільності розчинів упродовж 120 хв. Результати вивчення стабільності випробовуваних розчинів наведено в таблиці 7. Результати дослідження стабільності свідчать про те, що розчини є стабільними впродовж 120 хв.

Одним з основних завдань, які ми поставили перед початком дослідження, було розробити “зелену” методику. Для вивчення “зеленості” використали загальновідомі інструменти, такі, як метод аналітичної еко-шкали, AGREE, GAPI. Бал аналітичної еко-шкали становив 89, методом AGREE – 0.82 (рис. 3). Результати вивчення “зеленості” аналітичної методики з використання методу GAPI наведено на рисунку 4.

Дані, наведені на рисунку 3, свідчать про те, що запропонована методика є екологічно безпечною, проте червоним кольором відзначено операцію 7 (втрати розчинника). На етапі

Таблиця 6 – Результати визначення вмісту розувастану кальцію в таблетках

Лікарський засіб	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
Таблетки розувастану (виробник 1) 10 мг	0,0107	$\bar{m} = 0,0107$ г $S = 1,86 \times 10^{-4}$ $t = 2,57$ $\Delta x = 1,95 \times 10^{-4}$ RSD = 1,75 % $\varepsilon = 1,83$ %
	0,0108	
	0,0104	
	0,0105	
	0,0107	
	0,0109	
Таблетки розувастану (виробник 2) 10 мг	0,0100	$\bar{m} = 0,0102$ г $S = 1,94 \times 10^{-4}$ $t = 2,57$ $\Delta x = 2,04 \times 10^{-4}$ RSD = 1,90 % $\varepsilon = 1,99$ %
	0,0105	
	0,0101	
	0,0102	
	0,0104	
	0,0101	

Таблиця 7 – Результати вивчення стабільності випробовуваного розчину розувастану (1) та розчину порівняння розувастану (2)

№	t, хв						Асер	RSD _t , %
	0	20	40	60	80	120		
1	0,374	0,373	0,371	0,370	0,368	0,368	0,370	0,68
2	0,382	0,380	0,381	0,377	0,377	0,377	0,379	0,60



Рис. 3. Результати вивчення “зеленості” аналітичної методики методом AGREE.

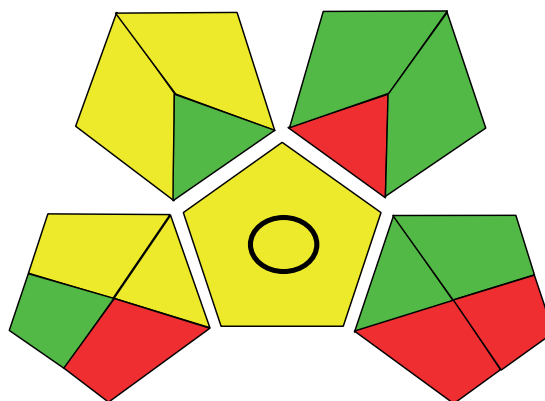


Рис. 4. Результати вивчення “зеленості” аналітичної методики методом GAPI.

попередніх досліджень ми починали працювати з 5 мг розувастатину і 50 мл метанолу, проте невизначеність аналізу перевищила значення $\max \Delta_{As} = 1,6\%$, тому нам довелося збільшити наважку до 25,0 мг та об'єм розчину метанолу до 250,0 мл відповідно.

Результати, наведені на рисунках 3, 4, вказують на те, що УФ-спектрофотометричну методику визначення розувастатину кальцію в таблетках розроблено відповідно до принципів "зеленої" хімії.

ВИСНОВКИ. 1. Розроблено просту, експресну, "зелену", недорогоу УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення розувастатину кальцію в таблетках з використанням розчинника метанолу й аналітичної довжини хвилі 243 нм.

2. За визначеними валідаційними характеристиками (специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, робастність) спектрофотометрична методика є коректною. Рівняння регресії – $y = 0,0434x + 0,0197$, коефіцієнт кореляції – 0,9990. Параметри лінійності відповідали вимогам ДФУ на всьому діапазоні застосування аналітичної методики (2–10 мкг/мл). Межа виявлення розувастатину кальцію становила 0,39 мкг/мл, межа кількісного визначення – 1,18 мкг/мл. Систематична похибка аналітичної методики – $\delta\% 0,02$.

3. Запропоновану УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення розувастатину кальцію в таблетках можна застосовувати в рутинній роботі лабораторій з контролю якості лікарських засобів з обмеженим бюджетом, які не мають хроматографів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Francesca Cortese, Michele Gesualdo, Annamaria Cortese, Santa Carbonara, Fiorella Devito, Annapaola Zito, Gabriella Ricci, Pietro Scicchitano, Marco Matteo Ciccone. Rosuvastatin: Beyond the cholesterol-lowering effect. *Pharmacol. Res.* – 2016. – **107**. P. 1–18. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.02.012. Epub 2016 Mar 2.

2. Розувастатин [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://uk.wikipedia.org/wiki/>.

3. European Pharmacopoeia (2023) European Pharmacopoeia ed. 11. – Access mode: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-11-edition>.

4. The United States Pharmacopoeia. The National Formulary; United States Pharmacopoeial Convention, Inc.: Rockville, MD, USA, 2021.

5. Uyar B. Spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium in tablets / B. Uyar, M. Celebier, S. Altinoz // *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2007. – No. 62 (6). – P. 411–413.

6. Gupta A. Simple UV Spectrophotometric Determination of Rosuvastatin Calcium in Pure Form and in Pharmaceutical Formulations / A. Gupta, P. Mishra, K. Shah // *E-Journal of Chemistry.* – 2009. – No. 6 (1). – P. 89–92.

7. Krishna M. V. Extractive Spectrophotometric Methods for the Determination of Rosuvastatin Calcium in Pure Form and in Pharmaceutical Formulations by Using Safranin O and Methylene blue / M. V. Krishna, D. G. Sankar // *E-Journal of Chemistry.* – 2007. – No. 4 (1). – P. 46–49.

8. Ramadan A. A. Spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium in pure form and pharmaceutical

formulations by the oxidation using iodine and formation triiodide complex in acetonitrile / A. A. Ramadan, H. A. S. N. A. Mandil, N. O. O. R. Alshelhawi // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* – 2014. – No. 6 (5). – P. 579–585.

9. Lima M. F. Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pharmaceutical formulations using quinalizarin / M. F. Lima, R. J. Cassella, W. F. Pacheco // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2017. – No. 53 (3).

10. Ramadan A. A. Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pure form and pharmaceutical formulations through ion-pair complex formation using bromocresol green / A. A. Ramadan, H. A. S. N. A. Mandil, R. A. F. I. F. Alsayed-Ali // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* – 2015. – No. 7 (11). – P. 191–198.

11. Development and validation of extractive spectrophotometric method for determination of rosuvastatin calcium in pharmaceutical dosage forms / P. B. Prajapati, K. B. Bodiwala, B. P. Marolia [et al.] // *Journal of Pharmacy Research.* – 2010. – No. 3 (8). – P. 2036–2038.

12. Sevda R. R. UV Spectrophotometric estimation of rosuvastatin calcium and fenofibrate in bulk drug and dosage form using simultaneous equation method / R. R. Sevda, A. S. Ravetkar, P. J. Shirote // *International Journal of Chem. Tech. Research.* – 2011. – No. 3 (2). – P. 629–635.

13. Ambole S. R. Simultaneous Estimation for Rosuvastatin calcium and Aspirin from Capsule Dosage Forms by First Order. Derivative Spectroscopic Method /

S. R. Ambole, P. J. Shirote, M. S. Kondawar // International Journal of Chem. Tech. Research. – 2012. – No. 4 (3). – P. 966–970.

14. Spectrophotometric estimation of rosuvastatin calcium and glimepiride in tablet dosage form / A. Afroz, T. Haque, M. U. Talukder [et al.] // Asian Journal of pharmaceutical analysis. – 2011. – No. 1 (4). – P. 74–78.

15. Parmar V. Derivative spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium and fenofibrate in tablet dosage form / V. Parmar, H. Solanki, L. Prajapati // Inventi Rapid: Pharm Analysis & Quality Assurance. – 2013. – No. 2. – P. 1–5.

16. Karunakaran A. Simultaneous Estimation of Rosuvastatin Calcium and Fenofibrate in Bulk and in Tablet Dosage Form by UV-Spectrophotometry and RP-HPLC / A. Karunakaran, V. Subhash, R. Chinthala [et al.] // Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1970. – No. 4 (1). – P. 58–63.

17. Sharma S. Simultaneous Estimation of Rosuvastatin Calcium and Fenofibrate in Bulk and in Tablet Dosage Form by UV-Spectrophotometry and RP-HPLC / S. Sharma, P. Bhandari // Journal of Pharmacy Research. – 2005. – No. 5. – P. 2311–2314.

18. Beludari M. I. RP-HPLC method for simultaneous estimation of Rosuvastatin and Ezetimibe from their combination tablet dosage form / M. I. Beludari, K. V. Prakash, G. K. Mohan // International Journal of Chemical and Analytical Science. – 2013. – No. 4 (4). – P. 205–209.

19. Method Development and Validation for Simultaneous Estimation of Rosuvastatin Calcium and Ezetimibe in Pharmaceutical Dosage Form by RP-HPLC / M. M. Eswarudu, P. Mounica, D. Venkatesh [et al.] // International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences. – 2012. – No. 2. – P. 24–36.

20. Trivedi H. K. Development and Validation of a Stability-Indicating RP-UPLC Method for Determination

of Rosuvastatin and Related Substances in Pharmaceutical Dosage Form / H. K. Trivedi, M. C. Patel // Scientia Pharmaceutica. – 2012. – No. 80 (2). – P. 393–406.

21. Rao A. L. Development and validation of RP-HPLC method for the estimation of rosuvastatin in bulk and pharmaceutical dosage form / A. L. Rao, D. Suneetha // International Journal of Chemical Science. – 2010. – No. 8 (2). – P. 1308–1314.

22. Development and validation of a green RP-HPLC method for the analysis of rosuvastatin: a step towards making liquid chromatography environmentally benign / N. Haq, F. Shakeel, F. Alanazi [et al.] // Green Processing and Synthesis. – 2018. – No. 7 (2). – P. 160–169.

23. Selective chromatographic methods for the determination of Rosuvastatin calcium in the presence of its acid degradation products / N. M. Mostafa, A. M. Badawe, N. T. Lamie [et al.] // Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. – 2014. – No. 37 (15). – P. 2182–2196.

24. A new improved RP-HPLC method for assay of rosuvastatin calcium in tablets / H. Kaila, M. Ambasana, R. Thakkar [et al.] // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2010. – No. 72 (5). – P. 592–598.

25. Kishore C. R. P. Structural identification and estimation of Rosuvastatin calcium related impurities in Rosuvastatin calcium tablet dosage form / C. R. P. Kishore, G. V. K. Mohan // Analytical Chemistry Research. – 2017. – No. 12. – P. 17–27.

26. Development and Validation of Stability-Indicating HPLC Methods for Quantitative Determination of Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin in Pharmaceuticals / F. P. Gomes, P. L. García, J. M. Porto Alves, [et al.] // Analytical Letters. – 2009. – No. 42 (12). – P. 1784–1804.

27. URL : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282455>.

REFERENCES

1. Cortese, F., Gesualdo, M., Cortese, A., Carbonara S., Devito, F., Zito, A., ... & Ciccone, M.M. (2016). Rosuvastatin: Beyond the cholesterol-lowering effect. *Pharmacological Research*, 107, 1-18.

2. <https://uk.wikipedia.org/wiki/Розувастатин>

3. European Pharmacopoeia. (2023). European Pharmacopoeia (11th edn.). Retrieved from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-11-edition>.

4. The United States Pharmacopoeia. The National Formulary; United States Pharmacopoeial Convention, Inc.: Rockville, MD, USA, 2021.

5. Uyar, B., Celebier, M., & Altinoz, S. (2007). Spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium in tablets. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62(6), 411-413.

6. Gupta, A., Mishra, P., & Shah, K. (2009). Simple UV spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium in pure form and in pharmaceutical formulations. *Journal of Chemistry*, 6, 89-92.

7. Krishna, M.V., & Sankar, D.G. (2007). Extractive spectrophotometric methods for the determination of rosuvastatin calcium in pure form and in pharmaceutical formulations by using safranin O and methylene blue. *E-Journal of Chemistry*, 4(1), 46-49.

8. Ramadan, A.A., Mandil, H.A.S.N.A., & Alshelha, N.O.O.R. (2014). Spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium in pure form and pharmaceutical formulations by the oxidation using iodine and formation triiodide complex in acetonitrile. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 6(5), 579-585.

9. Lima, M.F., Cassella, R.J., & Pacheco, W.F. (2017). Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pharmaceutical formulations using quinalizarin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53.

10. Ramadan, A.A., Mandil, H.A.S.N.A., & Alsayed-Ali, R.A.F.I.F. (2015). Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pure form and pharmaceutical formulations through ion-pair complex formation using

bromocresol green. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 7(11), 191-198.

11. Prajapati, P.B., Bodiwala, K.B., Marolia, B.P., Rathod, I.S., & Shah, S.A. (2010). Development and validation of extractive spectrophotometric method for determination of rosuvastatin calcium in pharmaceutical dosage forms. *J. Pharm. Res.*, 3(8), 2036-2038.

12. Sevda, R.R., Ravetkar, A.S., & Shirote, P.J. (2011). UV Spectrophotometric estimation of rosuvastatin calcium and fenofibrate in bulk drug and dosage form using simultaneous equation method. *Int. J. Chem. Tech. Res.*, 3, 629-635.

13. Ambole, S.R., Shirote, P.J., & Kondawar, M.S. (2012). Simultaneous Estimation for Rosuvastatin calcium and Aspirin from Capsule Dosage Forms by First Order. Derivative Spectroscopic Method. *International Journal of Chem. Tech. Research*, 4(3), 966-970.

14. Afroz, A., Haque, T., Talukder, M.U., & Islam, S.M. (2011). Spectrophotometric estimation of rosuvastatin calcium and glimepiride in tablet dosage form. *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis*, 1(4), 74-78.

15. Parmar, V., Solanki, H., & Prajapati, L. (2013). Derivative spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium and fenofibrate in tablet dosage form. *Inventi Rapid: Pharm Analysis & Quality Assurance*, 2, 1-5.

16. Karunakaran, A., Subhash, V., Chinthala, R., & Muthuvijayan, J. (2011). Simultaneous estimation of rosuvastatin calcium and fenofibrate in bulk and in tablet dosage form by UV-spectrophotometry and RP-HPLC. *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(1), 58-63.

17. Sharma, S., Bhandari, P. (2005). Simultaneous Estimation of Rosuvastatin Calcium and Fenofibrate in Bulk and in Tablet Dosage Form by UV-Spectrophotometry and RP-HPLC. *Journal of Pharmacy Research*, 5, 2311-2314.

18. Beludari, M.I., Prakash, K.V., & Mohan, G.K. (2013). RP-HPLC method for simultaneous estimation of rosuvastatin and ezetimibe from their combination tablet dosage form. *International Journal of Chemical and Analytical Science*, 4(4), 205-209.

19. Eswarudu, M.M., Mounica, P., Venkatesh, D., & Nagalakshmi, B. (2012). Method development and

validation for simultaneous estimation of rosuvastatin calcium and ezetimibe in pharmaceutical dosage form by RP-HPLC. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, 2(1), 24-36.

20. Trivedi, H.K., & Patel, M.C. (2012). Development and validation of a stability-indicating RP-UPLC method for determination of rosuvastatin and related substances in pharmaceutical dosage form. *Scientia Pharmaceutica*, 80(2), 393-406.

21. Rao, A. L., & Suneetha, D. (2010). Development and validation of RP-HPLC method for the estimation of rosuvastatin in bulk and pharmaceutical dosage form. *Int. J. Chem. Sci.*, 8(2), 1308-1314.

22. Haq, N., Shakeel, F., Alanazi, F., Alshora, D.H., & Ibrahim, M.A. (2018). Development and validation of a green RP-HPLC method for the analysis of rosuvastatin: a step towards making liquid chromatography environmentally benign. *Green Processing and Synthesis*, 7(2), 160-169.

23. Mostafa, N.M., Badawey, A.M., Lamie, N.T., & Abd El-Aleem, A.E.A.B. (2014). Selective chromatographic methods for the determination of Rosuvastatin calcium in the presence of its acid degradation products. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 37(15), 2182-2196.

24. Kaila, H.O., Ambasana, M.A., Thakkar, R.S., Saravaia, H.T., & Shah, A.K. (2010). A new improved RP-HPLC method for assay of rosuvastatin calcium in tablets. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(5), 592.

25. Kishore, C.R., & Mohan, G.K. (2017). Structural identification and estimation of Rosuvastatin calcium related impurities in Rosuvastatin calcium tablet dosage form. *Analytical Chemistry Research*, 12, 17-27.

26. Gomes, F.P., García, P.L., Porto Alves, J.M., Singh, A.K., Kedor-Hackmann, E.R.M., & Miritello Santoro, M.I.R. (2009). Development and validation of stability-indicating HPLC methods for quantitative determination of pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, and rosuvastatin in pharmaceuticals. *Analytical Letters*, 42(12), 1784-1804.

27. URL : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282455>.

Отримано 25.01.2024

Адреса для листування: Л. М. Галка, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, вул. Руська, 36, Тернопіль, 46002, Україна, e-mail: halka_lm@tdmu.edu.ua.

L. M. Halka, K. Ye. Peleshok, M. M. Horyn, L. S. Logoyda
I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

DEVELOPMENT OF THE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF ROSUVASTATIN CALCIUM IN TABLETS FROM THE POSITION OF THE PRINCIPLES OF "GREEN" CHEMISTRY

Summary

Introduction. The scientific literature describes enough spectrophotometric and chromatographic methods for the determination of rosuvastatin in medicines, however they have a number of disadvantages that limit their scope of application.

The aim of the study – to develop a simple, express, “green”, inexpensive UV-spectrophotometric method for the quantitative determination of rosuvastatin in tablets.

Research Methods. To perform the study, we used the pharmacopoeial standard sample of rosuvastatin calcium (Sigma-Aldrich, $\geq 98\%$, HPLC), methanol R (“Honeywell Riedel-de Haen™”, 99.9%), Rosuvastatin tablets, 10 mg (two different manufacturers of medicines). The optical density in the UV region was measured in quartz cuvettes (1 cm) on a two-beam scanning spectrophotometer Shimadzu UV-1800 (Japan) using the UV-Probe 2.62 software.

Results and Discussion. The absorption spectra of methanol extraction from rosuvastatin tablets and pharmacopoeial standard sample of rosuvastatin calcium in methanol have an intensely pronounced absorption band at the wavelength of 243 nm. The linearity parameters met the requirements of SPhU in the entire range of application of the analytical method (2–10 $\mu\text{g/mL}$). The regression equation – $y = 0.0434x + 0.0197$, the correlation coefficient – 0.9990. The limit of detection of rosuvastatin calcium – 0.39 $\mu\text{g/mL}$, the limit of quantification – 1.18 $\mu\text{g/mL}$. The systematic error – 0.02%. When studying the robustness of the method, it has been established that the solutions are stable for 120 minutes. The evaluation of the “greenness” of the method using the analytical eco-scale, the AGREE and GAPI methods proves that the proposed method corresponds to the principles of “green” chemistry.

Conclusions. A simple, express, “green”, cost-effective UV-spectrophotometric method for the quantitative determination of rosuvastatin calcium in tablets using methanol solvent and analytical wavelength of 243 nm has been developed. The proposed UV-spectrophotometric method for the determination of rosuvastatin calcium in tablets can be used in the routine work of laboratories for quality control of medicines with a limited budget, which do not have chromatographs.

KEY WORDS: validation; quantification; rosuvastatin; spectrophotometry; tablets.