

Л. М. Галка, К. Є. Пелешок, М. М. Горин, Л. С. Логойда
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ РОЗУВАСТАТИНУ КАЛЬЦІЮ В ТАБЛЕТКАХ З ПОЗИЦІЙ ПРИНЦИПІВ «ЗЕЛЕНОЇ» ХІМІЇ

Вступ. В 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», недороговартісну УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення розувастатину в таблетках.

Методи дослідження. Для виконання дослідження 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 густину в УФ-ділянці вимірювали у кварцових кюветах (1 см) на двопроменевому сканувальному спектрофотометрі "Shimadzu UV-1800" (Японія) із застосуванням програмного пакета UV-Probe 2.62.

Результати й обговорення. Спектр поглинання метанольного вилучення з таблеток розувастатину та ФСЗ розувастатину кальцію в метанолі має інтенсивно виражену смугу поглинання за довжини хвилі 243 нм. Параметри лінійності відповідають 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 становила 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 є відповідає принципам "зеленої" хімії.

Висновки. Розроблено просту, експресну, «зелену», недороговартісну УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення розувастатину кальцію в таблетках з використанням розчинника метанолу та аналітичної довжини хвилі 243 нм. Запропоновану УФ-спектрофотометричну методику 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 холестерину через конкурентне інгібування 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази, ферменту печінки, відповідального за лімітуючий етап синтезу холестерину. У порівнянні з іншими статинами, розувастатин демонструє високу ефективність у покращенні ліпідного профілю, а завдяки своїм протизапальним, антиоксидантним та антитромботичним є важливим інструментом для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань [1]. Розувастатин (рис.1) є біс [(E)-7-[4-флуорофеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-у1](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-еноїною кислотою [2]. Європейська фармакопея (Ph. Eur.) [3] і Фармакопея США (USP) [4] регламентують проводити кількісне

визначення розувастатину в таблетках методом ВЕРХ. Провівши огляд літературних джерел стосовно методів кількісного визначення розувастатину в лікарських формах, можна зробити висновок, що в науковій літературі описано достатньо спектрофотометричних [5-17] та хроматографічних методик [16-26], проте вони мають ряд недоліків, що відповідно обмежує сферу їх застосування. Спектрофотометричні методики є простими у виконанні, експресними та економічно вигідними для лабораторій з обмеженим бюджетом, проте важливим аспектом сучасного фармацевтичного аналізу є дотримання принципів «зеленої» хімії при розробці аналітичних методик.

Мета дослідження – розробити просту, експресну, «зелену», недороговартісну УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення розувастатину в таблетках.

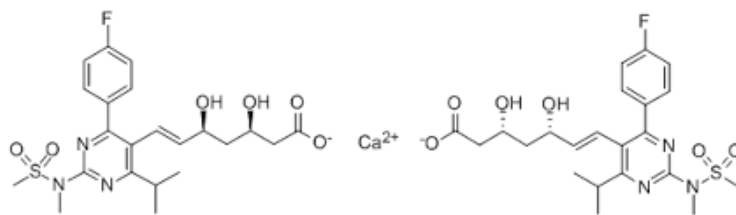


Рис. 1. Структурна формула розувастатину кальцію

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для виконання експериментів застосовували фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ) розувастатину кальцію ("Sigma-Aldrich", $\geq 98\%$, високо-ефективна 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-160МІ, мірний посуд класу А. Для обробки спектрів використовували програмний пакет Software UV-Probe 2.62. Статистичну обробку та визначення валідаційних характеристик проводили згідно до вимог ДФУ.

Приготування випробовуваного розчину таблеток розувастатину

Точну наважку порошку розтертих таблеток, еквівалентну 25 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, довели метанолом Р до мітки (одержали розчин з концентрацією 8.0 мкг/мл). Вимірювали абсорбцію на фоні компенсаційного розчину за довжини хвилі 243 нм. Розрахунок вмісту діючої речовини проводять за загальноприйнятою формулою.

Для вивчення лінійності беруть 0.2 – 1.0 мл випробовуваного розчину.

Приготування розчину ФСЗ розувастатину кальцію

Точну наважку ФСЗ розувастатину кальцію (25.0 мг) зважували і розчиняли у 250.00 мл метанолу Р для приготування вихідного розчину з концентрацією $9.994 \cdot 10^{-5}$ М. Далі відбирали аліквоти з робочого стандартного розчину (0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 мл) у мірні колби на 10.00 мл та доводили до мітки метанолом Р, що відповідає 2.0 – 10.0 мкг/мл. Вимірювання абсорбції розчинів проводили на фоні компенсаційного розчину за довжини хвилі 243 нм.

Компенсаційний розчин. Метанол Р.

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

Спектр поглинання метанольного вилучення з таблеток розувастатину та ФСЗ розувастатину кальцію в метанолі має інтенсивно виражену смугу поглинання за довжини хвилі 243 нм.

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

Вивчення специфічності УФ-спектрофотометричної методики проводили з використанням розчину допоміжних речовин («плацебо»). Результати вивчення специфічності представлено в табл. 1. Результати вивчення специфічності аналітичної методики свідчать на те, що абсорбція розчину «плацебо» за аналітичної довжини хвилі 243 нм є незначною (знайдене значення $\delta_{\text{noise}} = 0.26\%$) та не перевищує критерій 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 представлено в табл. 2. Параметри лінійності (табл. 2) відповідають вимогам ДФУ на всьому діапазоні застосування аналітичної методики (2–10 мкг/мл). МВ розувастатину кальцію становила 0.39 мкг/мл, МКВ – 1.18 мкг/мл.

Правильність та прецизійність спектрофотометричної методики визначення розувастатину вивчали шляхом приготування модельних розчинів з відомою концентрацією з вмістом 80-120% від номінального. Результати розрахунків представлено в табл. 3.

УФ-спектрофотометрична методика визначення розувастатину кальцію є достатньою

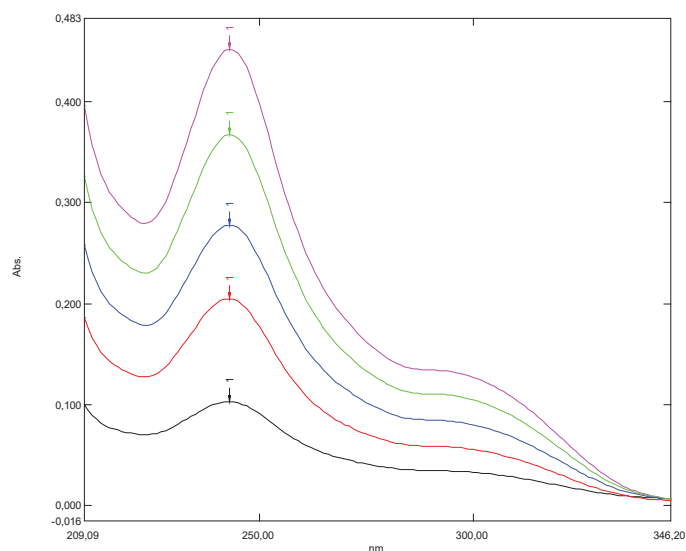


Рис. 2. Спектри поглинання метанольних розчинів розувастатину кальцію за умов вивчення лінійності (2-10 мкг/мл)

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

Абсорбція плацебо (А плацебо)	Абсорбція розчину порівняння (Ast)	Знайдене значення $\delta_{noise}, \%$	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)
$b \pm (S_b)$	$0.0434 \pm (0.0024)$	–	
$a \pm (S_a)$	$0.0197 \pm (0.0051)$	$ 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	–	

прецизійністю, отримане значення відносного довірчого інтервалу величини Δz (1.06%) менше критичного значення для збіжності результатів (1.6%). Виконується критерій незначущості систематичної похибки методики. Систематична похибка становила 0.02%.

Дослідження внутрішньолабораторної прецизійності проводили на шести зразках однієї серії, різними аналітиками, у різні дні, з використанням різного мірного посуду, з розрахунком значення відносного довірчого інтервалу (значення має бути меншим максимально припустимої невизначеності результатів аналізу $\Delta z \leq 1.6$ (при $B = 5\%$)) (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 розувастатину в таблетках представлено в табл. 5. Невизначеність кінцевої аналітичної операції спектрофотометричного визначення становить 0.70%.

Розрахована невизначеність пробопідготовки (Δ_{sp}) для визначення розувастатину в таблетках склала 1.55%. Максимальний внесок у невизначеність пробопідготовки вносить операція 1 – взяття наважки ФСЗ розувастатину. Повна невизначеність

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

Модельні розчини	Вміст розувастатину,%		Відношення знайденого до введеного, $Z_i = (Y/X_i) \cdot 100\%$
	введено, $X_i = (C_i / C_{\text{ref}}) \cdot 100\%$	знайдено, $Y_i = (A_i / A_{\text{ref}}) \cdot 100\%$	
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 $\Delta z \leq \max \Delta_{\text{дс}} = 1.6\%$			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, %		
	1 дослід	2 дослід	3 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 $\Delta_{\text{дс}}, \%$	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 мг/25 мг · 100% = 0.80
2) доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 250.0 мл	250	0.08
3) взяття аліквоти піпеткою 1.0 мл	0.8	0.74
4) доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 10.0 мл	10	0.50
Випробовуваний розчин		
5) взяття наважки таблеток	m ₁	0.2 мг/49 мг · 100% = 0.40

6) доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 250.0 мл	250	0.08
7) взяття аліквоти піпеткою 1.0 мл	0.8	0.74
8) доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 10.0 мл	10	0.50

аналітичної методики (Δ_{As}) при аналізі препарату склала 1.70%.

$$\Delta_{As} = 1.70\% \leq \max \Delta_{As} = 1.6\%$$

У відповідності до вимог ДФУ, у випадку, коли не виконується вище співвідношення, то використовують критерій незначущості цієї систематичної похибки в порівнянні з максимально припустимою невизначеністю аналізу. При розрахунку повної невизначеності аналізу необхідно використовувати максимально допустимі величини S_{sp} . У відповідності до характеристики спектрофотометра «Shimadzu UV-1800» (Японія), величина S_{sp} не перевищує 0.20%: $\Delta_{FAO} = 2 \cdot 0.2 = 0.40$, тоді, Δ_{As} складає 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 розувастатину кальцію у таблетках наведено в табл. 6.

Робасність запропонованої УФ-спектрофотометричної методики визначення розувастатину кальцію в таблетках вивчали шляхом дослідження стабільності розчинів впродовж 120 хв. Результати вивчення стабільності випробовуваних розчинів представлено в табл. 7. Результати дослідження стабільності свідчать про те, що розчини є стабільними впродовж 120 хв.

Однією з основних задач, яку ми поставили перед початком дослідження, було розробити «зелену» методику. Для вивчення «зеленості» нами використано загальновідомі інструменти такі як метод аналітичної екошкали, AGREE, GAPI. Бал аналітичної екошкали становив 89, методом AGREE – 0.82 (рис. 3). Результати вивчення «зеленості» аналітичної методики з використання методу GAPI представлено на рис. 4.

З даних, представлених на рис. 3, видно, що запропонована методика є екологічно-безпечною, проте червоним кольором відзначено операцію 7 (втрати розчинника). На етапі попередніх досліджень ми починали працювати з 5 мг розувастатину та 50 мл метанолу, проте невизначеність аналізу перевищила значення $\max \Delta_{As} = 1.6\%$, тому нам довелося збільшити наважку до 25 мг та об'єм розчину метанолу до 250 мл відповідно.

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

ВИСНОВКИ. 1. Розроблено «зелену», просту, експресну, недороговартісну УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення розувастатину кальцію в таблетках з використанням розчинника метанолу та аналітичної довжини хвилі 243 нм.

Таблиця 6 – Результати кількісного визначення розувастатину кальцію в таблетках

Лікарський засіб	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
Таблетки розувастатину (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 розувастатину (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 розувастатину (1) та розчину порівняння розувастатину (2)

№	t, хв						Асеп	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

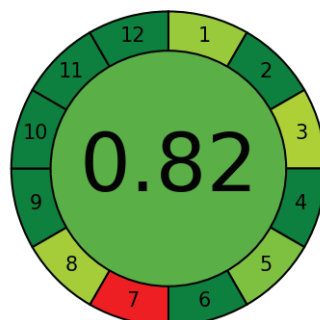


Рис. 3. Результати вивчення “зеленості” аналітичної методики методом AGREE

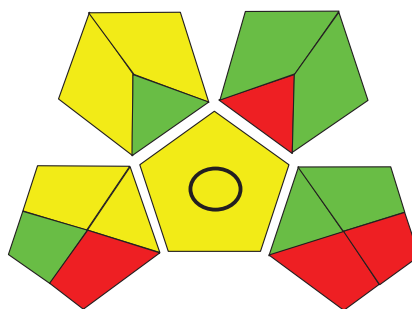


Рис. 4. Результати вивчення “зеленості” аналітичної методики методом GAPI

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 – 1.19 мкг/мл. Систематична похибка аналітичної методики становила $\delta\%$ 0.02.

3. Запропоновану УФ-спектрофотометричну методику 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 May;107:1-18. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.012. Epub 2016 Mar 2.
2. Розувастатин. Вікіпедія: вільна енциклопедія. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Розувастатин>
3. European Pharmacopoeia (2023) European Pharmacopoeia ed. 11. – URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-11-edition>.
4. The United States Pharmacopeia. The National Formulary; United States Pharmacopeial 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. Prajapati P. B. Development and validation of extractive spectrophotometric method for determination of rosuvastatin calcium in pharmaceutical dosage forms
12. P. B. Prajapati, K. B. Bodiwala, B. P. Marolia [et al.] // *Journal of Pharmacy Research.*- 2010.- No 3 (8).- P. 2036–2038.
13. 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 ChemTech Research.* – 2011.- No 3 (2). – P. 629–635.
14. 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 ChemTech Research.* – 2012.- No 4 (3). – P. 966–970.
15. Afroz A. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Eswarudu M. M. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Haq N. 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.
24. Mostafa N. M. 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.
25. Kaila H. 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.
26. 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.

27. Gomes F. P. Development and Validation of Stability-Indicating HPLC Methods for Quantitative Determination of Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, and Rosu-

vastatin in Pharmaceuticals / F. P. Gomes, P. L. Garcha, J. M. Porto Alves, [et al.] // Analytical Letters.- 2009.- No 42 (12).- P. 1784–1804.

28. PubChem Compound 5282455 PubChem. 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. Rozuvastatyn. (n.d.). *Rozuvastatyn [Rosuvastatin]*. Vikipediia: vilna entsyklopediia – Wikipedia: the free encyclopedia. Retrieved June 30, 2025, from <https://uk.wikipedia.org/wiki/Розувастатин> [in Ukrainian].
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 Pharmacopeia. The National Formulary; United States Pharmacopeial 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., & Alshelhaw, 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), 2036-8.
12. Prajapati, P. B., Bodiwala, K. B., Marolia, B. P., et al. (2010). Formulation and evaluation of colon targeted microspheres of ornidazole [Formulation and evaluation of colon targeted microspheres of ornidazole]. *Journal of Pharmacy Research – Journal of Pharmacy Research*, 3(8), 2036–2038. [in English].
13. 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.
14. 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 ChemTech Research*, 4(3), 966-70.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. Gomes, F. P., Garcha, 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.

28. PubChem Compound 5282455 PubChem. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282455>

Адреса для листування: halka_lm@tdmu.edu.ua

L. M. Halka, K. Ye. Peleshok, M. M. Horyn, L. S. Lohoyda
I. HORBACHEVSKY TERNOPII 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.