**Симвастатин, таблетки ФС**

**Симвастатин, таблетки**

**Simvastatini tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Симвастатин, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества симвастатина C25H38O5

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Родственные примеси»).

*2*. *ИК-спектрометрия*. Навеску порошка растёртых таблеток, содержащую 50 мг симвастатина, взбалтывают с 20 мл дихлорметана, фильтруют и выпаривают досуха на водяной бане при температуре 40°С. ИК-спектр полученного остатка, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца симвастатина.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Буферный раствор рН 7,0 |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения корзинки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Среда растворения.* Буферный раствор рН 7,0. Растворяют 50 г натрия додецилсульфата и 13,8 г натрия дигидрофосфата моногидрата в 10 л воды. Доводят рН раствора 20 % раствором натрия гидроксида до 7,0 ± 0,1.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации симвастатина около 100 мкг/мл.

*Стандартный раствор*. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца симвастатина помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в среде растворения и доводят объем раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 247 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество симвастатина, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность стандартного раствора; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца cимвастатина, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество cимвастатина в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание cимвастатина в стандартном образце, %. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) симвастатина C25H38O5.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* 1,4 г калия дигидрофосфата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде. Доводят рН раствора 10 % раствором фосфорной кислоты до 4,0 ± 0,1 и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил – 0,1 % раствор фосфорной кислоты (50:50).

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* 0,1 % раствор фосфорной кислоты в ацетонитриле.

*Растворитель*. Буферный раствор – ацетонитрил 40:60

*Испытуемый раствор А.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 75 мг симвастатина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* Около 40 мг (точная навеска) симвастатина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. 0,5 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца симвастатина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 1 мг стандартного образца симвастатина и 1 мг стандартного образца примеси Е помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: (3R,5R)-3,5-дигидрокси-7-{(1S,2S,6R,8S,8aR)-8-[(2,2-диметилбутаноил)окси]-2,6-диметил-1,2,6,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил}гептановая кислота, CAS 121009-77-6;

примесь В: [(1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2R,4R)-4-(ацетилокси)-6-оксооксан-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил](2,2-диметилбутаноат), CAS 145576-25-6;

примесь С: [(1S,3R,7S,8S,8aR)-3,7-диметил-8-{2-[(2R)-6-оксо-3,6-дигидро-2H-пиран-2-ил]этил}-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил](2,2-диметилбутаноат), CAS 210980-68-0;

примесь D: [(2R,4R)-2-{2-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-8-[(2,2-диметилбутаноил)окси]-2,6-диметил-1,2,6,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил]этил}-6-оксооксан-4-ил]{(3R,5R)-7-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-3,5-дигидрокси-8-[(2,2-диметилбутаноил)окси]-2,6-диметил-1,2,6,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил]гептаноат}, CAS 476305-24-5;

примесь Е: [(1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2R,4R)-4-гидрокси-6-оксооксан-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил][(2S)-2-метилбутаноат], CAS 75330-75-5;

примесь F: [(1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2R,4R)-4-гидрокси-6-оксооксан-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил][(2R)-2-метилбутаноат], CAS 79952-44-6;

примесь G: [(1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2R,4R)-4-гидрокси-6-оксооксан-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил](2,2-диметилбут-3-еноат), CAS 1449248-72-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 33 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Скорость потока |  | 3,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 238 нм; |
| Объем пробы |  | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–4,5 | 100 | 0 | Изократический |
| 4,5–4,6 | 100→95 | 0→5 | Линейный градиент |
| 4,6–8,0 | 95→25 | 5→75 | Линейный градиент |
| 8,0–11,5 | 25 | 75 | Изократический |
| 11,5–11,6 | 25→100 | 75→0 | Линейный градиент |
| 11,6–13 | 100 | 0 | Изократический |

Хроматографируют испытуемый раствор А, раствор сравнения, раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (R)* между объединённым пиком ловастатина и эпиловастатина и пиком симвастатина должно быть не менее 4,0;

на хроматограмме стандартного раствора:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика симвастатина должно быть не более 2,0 %;

- *фактор асимметрии пика* симвастатина не должен быть не более 2 %.

*Идентификация примесей*. Примеси идентифицируют по относительным временам удерживания относительно симвастатина: симвастатин - 1 (время удерживания около 2,6 мин): примесь А - 0,5; примеси Е + F - около 0,6; примесь G - около 0,8; примеси B + C - 2,4; примесь D - 3,8.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А:

– площадь пика примеси A должна быть не более 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь объединённого пика примесей E и F не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– площадь объединённого пика примесей В и С не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– площадь объединённого пика примесей D и G не должна превышать 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

– площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна быть более 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков любых примесей, кроме объединённого пика примесей А, В + С, D, E + F и G, не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют испытуемый раствор Б, стандартный раствор. Содержание симвастатина в процентах от заявленного количества () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика симвастатина на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S0* | − | площадь пика симвастатина на хроматограмме раствора сравнения Б; |
|  | *а1* | − | навеска порошка таблеток, мг; |
|  | *а0* | − | навеска стандартного образца симвастатина, мг; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *P* | − | содержание симвастатина в стандартном образце симвастатина %; |
|  | *L* | – | заявленное количество симвастатина в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.