|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ловастатин** |  | **ФС** |
| **Ловастатин** |  |  |
| **Lovastatinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| [(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-{2-[(2*R*,4*R*)-4-Гидрокси-6-оксооксан-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил][(2*S*)-2-метилбутаноат] |
|  |
| C24H36O5 | М.м. 404,5 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % ловастатина C24H36O5 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Растворим в ацетоне, умеренно растворим в этаноле, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.** *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ловастатина.

**Удельное вращение.** От + 325 до + 340 в пересчёте на сухое вещество (0,5 % раствор субстанции в ацетонитриле, ОФС «Поляриметрия»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

***1. Примесь Е***

*Подвижная фаза (ПФ).* Фосфорная кислота разведённая 0,1 %—ацетонитрил 7:13.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4 мг стандартного образца ловастатина для идентификации пиков, содержащего примеси A, B, C, D, E и F, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Примесь A: [(1*S*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-{2-[(2*R*,4*R*)-4-гидрокси-6-оксооксан-2-ил]этил}-7-метил-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил][(2*S*)-2-метилбутаноат], CAS 73573-88-3.

Примесь B: (3*R*,5*R*)-3,5-дигидрокси-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-2,6-диметил-8-{[(2*S*)-2-метилбутаноил]окси}-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил]гептановая кислота, CAS 75225-51-3.

Примесь C: [(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-3,7-диметил-8-{2-[(2*R*)-6-оксооксан-2-ил]этил}-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил][(2*S*)-2-метилбутаноат], CAS 109273-98-5.

Примесь D: [(2*R*,4*R*)-2-{2-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-2,6-диметил-8-{[(2*S*)-2-метилбутаноил]окси}-1,2,6,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил]этил}-6-оксооксан-2-ил][(3*R*,5*R*)-3,5-дигидрокси-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-2,6-диметил-8-{[(2*S*)-2-метилбутаноил]окси}-1,2,6,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил]гептаноат], CAS 149756-62-7.

Примесь E: [(1*S*,3*R*,4a*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-{2-[(2*R*,4*R*)-4-гидрокси-6-оксооксан-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,4a,5,7,8,8a-октагидронафталин-1-ил][(2*S*)-2-метилбутаноат], CAS 77517-29-4.

Примесь F: [(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-{2-[(2*R*,4*R*)-4-гидрокси-6-оксооксан-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил][(2*Z*)-бут-2-еноат], CAS 1048973-04-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки  | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика ловастатина. |

Хроматографируют раствор для идентификации пиков, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси E используют хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу ловастатина для идентификации пиков, и хроматограмму раствора для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений*. Ловастатин – 1 (около 5 мин); примесь E – около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для идентификации пиков *разрешение* (*RS*) между пиками ловастатина и примеси Е должно быть не менее 5,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси Е умножают на 1,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси Е не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

***2. Другие примеси.*** Определение проводят в тех же условиях со следующими изменениями.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 900 мл воды, прибавляют 1,0 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура колонки  | 25 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 238 нм. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–7 | 40 | 60 |
| 7–9 | 40→35 | 60→65 |
| 9–15 | 35→10 | 65→90 |
| 15–20 | 10 | 90 |
| 20–25 | 10→40 | 90→60 |

Хроматографируют раствор для идентификации пиков, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A, B, C, D и F используют хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу ловастатина для идентификации пиков, и хроматограмму раствора для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений*. Ловастатин – 1 (около 7 мин); примесь B – около 0,6; примесь A – около 0,8; примесь F – около 0,9; примесь C – около 1,6; примесь D – около 2,3.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для идентификации пиков *отношение максимум/минимум* (*p/v*) между пиками примеси F и ловастатина должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A, B, C и D не должна превышать 0,6 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси F не должна превышать 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примеси Е) не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают в «глубоком вакууме» до постоянной массы при температуре 60 °С.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. *2. Другие примеси*» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца ловастатина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг стандартного образца ловастатина, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца ловастатина и испытуемый раствор.

Содержание ловастатина C24H36O5 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)} = \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика ловастатина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика ловастатина на хроматограмме раствора стандартного образца ловастатина; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца ловастатина, мг; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | − | содержание ловастатина в стандартном образце ловастатина, %. |

**Хранение.** В атмосфере азота, при температуре от 2 до 8 °С.