МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ловастатин, таблетки** |  | **ФС** |
| **Ловастатин, таблетки** |  |  |
| **Lovastatini tabulettae** |  | **Взамен ВФС 42-3429-99** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ловастатин, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ловастатина C24H36O.

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

**Подлинность***.**ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ловастатина на хроматограмме раствора стандартного образца ловастатина (раздел «Родственные примеси»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество ловастатина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Среда растворения.* Растворяют 1,38 г натрия дигидрофосфата дигидрата и 20 г натрия лаурилсульфата в 900 мл воды и доводят значение рН раствора натрия гидроксида раствором 1 М до 7,00±0,05. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор —ацетонитрил 100:300:500.

*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 дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации ловастатина около 0,088 мг/мл.

*Раствор стандартного образца ловастатина.* Около 44 мг (точная навеска) стандартного образца ловастатина помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в 20 мл метанола и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца ловастатина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца ловастатина:

*– фактор асимметрии* *пика (AS)* ловастатина должен быть не более 2,0;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика ловастатина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Количество ловастатина, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙900∙F∙P}{S\_{0}∙L∙500}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙1,8}{S\_{0}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика ловастатина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика ловастатина на хроматограмме раствора стандартного образца ловастатина; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца ловастатина, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ловастатина в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание ловастатина в стандартном образце ловастатина, %. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) ловастатина C24H36O5.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 3,45 г натрия дигидрофосфата дигидрата в 900 мл воды и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 4,00±0,05. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор—ацетонитрил 100:300:500.

*Раствор А.* Смешивают 3,0 мл уксусной кислоты ледяной с 900 мл воды и доводят значение рН натрия гидроксида раствором 20 % до 4,00±0,05. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Раствор А—ацетонитрил 20:80.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 40 мг ловастатина, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 150 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, выдерживают в течение 30 мин, доводят объём раствора растворителем до метки и центрифугируют. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до концентрации ловастатина 40 мг/мл.

*Раствор стандартного образца ловастатина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца ловастатина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг стандартного образца мевастатина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца ловастатина и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного обрарзца ловастатина и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А (мевастатин): [(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 В: (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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм;примесь А – диодно-матричный детектор, 200 – 400 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика ловастатина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца ловастатина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Ловастатин – 1; примесь A – около 0,78; примесь B – около 0,61.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками ловастатина и примеси А должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца ловастатина *относительное стандартное отклонение* площади пика ловастатина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ловастатина должно быть не менее 10.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания примеси площадь пика следующей примеси умножают на соответствующий поправочный коэффициент: примесь В – 0,91.

Содержание любой из примесей в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙200∙F∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2,5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика ловастатина на хроматограмме раствора стандартного образца ловастатина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | **–** |  навеска стандартного образца ловастатина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание ловастатина в стандартном образце ловастатина, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ловастатина в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей*:

–примесь В – не более 0,85 %;

–любая другая примесь – не более 0,2 %;

–сумма примесей – не более 2,5 %.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца ловастатина и испытуемый раствор.

Содержание ловастатина C24H36O5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙200∙F∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2,5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика ловастатина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика ловастатина на хроматограмме раствора стандартного образца ловастатина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | **–** |  навеска стандартного образца ловастатина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание ловастатина в стандартном образце ловастатина, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ловастатина в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».