**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Правастатин натрия** |  | **ФС** |
| **Правастатин** |  |  |
| ***Pravastatinum natricum*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (3*R*,5*R*)-3,5-Дигидрокси-7-[(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8a*R*)-6-гидрокси-2-метил-8-{[(2*S*)-2-метилбутаноил]окси}-1,2,6,7,8,8a-гексагидронафталин-1-ил]гептаноат натрия |
|  |
| C23H35NaO7 | М.м. 446,5  |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % правастатина натрия C23H35NaO7 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или желтовато-белый порошок или кристаллический порошок.

\* Гигроскопичный.

**Растворимость.** Легко растворим в воде и метаноле, растворим в этаноле.

**Подлинность**

*1.* *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 правастатина натрия.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От +153 до +159 в пересчете на безводное вещество (0,5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2)

**pH.** От 7,2 до 9,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—триэтиламин—метанол—вода 1:1:450:550.

*Растворитель.* Метанол—вода 9:11.

*Испытуемый раствор (А).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки*.*

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора (А) 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.* Растворяют содержимое флакона стандартного образца примеси А в 1,0 мл испытуемого раствора (Б).

Примечание

Примесь А: (3*R*,5*R*)-3,5-дигидрокси-7-{(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-6-гидрокси-2-метил-8-[((2*S*)-2-метилбутаноил)окси]-1,2,6,7,8,8*a*-гексагидронафталин-1-ил}гептановая кислота, CAS 250737-12-3.

Примесь В: (3*R*,5*R*)-3,5-дигидрокси-7-{(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8*aR*)-6-гидрокси-8-[((2*S*,3*R*)-3-гидрокси-2-метилбутаноил)окси]-2-метил-1,2,6,7,8,8*a*-гексагидронафталин-1-ил}гептановая кислота, CAS 773073-26-0.

Примесь С: (3*R*,5*R*)-3,5-дигидрокси-7-{(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8*aR*)-6-гидрокси-2-метил-8-[((2*S*)-2-метилпентаноил)окси]-1,2,6,7,8,8*a*-гексагидронафталин-1-ил}гептановая кислота, CAS 159345-66-1.

Примесь D: {(1*S*,3*S*,7*S*,8*S*,8*aR*)-3-гидрокси-8-[2-((2*R*,4*R*)-4-гидрокси-6-оксотетрагидро-2*Н*-пиран-2-ил)этил]-7-метил-1,2,6,7,8,8*a*- гексагидронафталин-1-ил}(2*S*)-2-метилбутаноат, CAS 85956-22-5.

Примесь Е: (3*R*,5*R*)-3,5-дигидрокси-7-{(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8*aR*)-6-гидрокси-8-[((2*S*,3*S*)-3-гидрокси-2-метилбутаноил)окси]-2-метил-1,2,6,7,8,8*a*-гексагидронафталин-1-ил}гептановая кислота, CAS 136657-41-5.

Примесь F: (3*R*,5*R*)-3,5-дигидрокси-7-((1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8*aR*)-6,8-дигидрокси-2-метил-1,2,6,7,8,8*a*-гексагидронафталин-1-ил)гептановая кислота, CAS 151006-03-0.

Примесь G: (3*R*,5*R*)-3,5-дигидрокси-7-((1*S*,2*S*)-6-гидрокси-2-метил-1,2-дигидронафталин-1-ил)гептановая кислота, CAS 136590-28-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 238 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика правастатина. |

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор (А).

*Относительное время удерживания соединений*. Правастатин – 1 (около 21 мин); примесь F – около 0,1; примесь B – около 0,2; примесь Е – около 0,3; примесь G – около 0,4; примесь А – около 0,6; примесь D – около 1,9; примесь С – около 2,1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и правастатина должно быть не менее 7,0.

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

- площадь пика примеси А не должна превышать 1,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика каждой из примесей В, С, D и E не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика каждой из примесей F и G не должна превышать 0,75 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 4,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 г субстанции, растворяют в смеси вода—метанол 15:85 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Эталонный раствор.* К 4,0 мл стандартного раствора 5 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы») прибавляют 6,0 мл воды и 2,0 мл испытуемого раствора.

*Контрольный раствор.* К 10 млсмеси вода—метанол 15:85 прибавляют 2 мл испытуемого раствора.

К 12,0 мл каждого раствора прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5. Перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива. Немедленно перемешивают. Через две минуты сравнивают окраски полученных растворов.

*Пригодность системы.* Эталонныйраствор по сравнению с контрольным раствором должен быть окрашен в светло-коричневый цвет.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску эталонного раствора.

При затруднении в оценке растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрование проводят медленно и единообразно при умеренном и постоянном нажатии на поршень. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от фильтрования различных растворов. Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования эталонного раствора.

**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» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца правастатина 1,1,3,3-тетраметилбутиламина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12,4 мг стандартного образца правастатина 1,1,3,3-тетраметилбутиламина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца правастатина 1,1,3,3-тетраметилбутиламина и испытуемый раствор (Б).

Содержание правастатина натрия C23H35NaO7 в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙100∙100∙446,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙10∙553,8∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙1000∙446,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙553,8∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика правастатина на хроматограмме испытуемого раствора (Б); |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика правастатина на хроматограмме раствора стандартного образца правастатина 1,1,3,3-тетраметилбутиламина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца правастатина 1,1,3,3-тетраметилбутиламина, мг; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | **–** | содержание правастатина 1,1,3,3-тетраметилбутиламина в стандартном образце правастатина 1,1,3,3-тетраметилбутиламина, %; |
|  | *446,5* | **–** | молекулярная масса правастатина натрия; |
|  | *553,8* | **–** | молекулярная масса правастатина 1,1,3,3-тетраметилбутиламина. |

**Хранение.** Особые условия отсутствуют.

\*Приводится для информации.