**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Симвастатин** |  | **ФС.2.1.0176** |
| **Симвастатин** |  |  |
| **Simvastatinum** |  | **Взамен ФС.2.1.0176.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C25H38O5 | М.м. 418,57 |
| [79902-63-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[(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](2,2-диметилбутаноат).

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % симвастатина C25H38O5 в пересчёте на сухое вещество.

\*Может быть добавлен подходящий антиоксидант.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Очень легко растворим в метиленхлориде, легко растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца симвастатина.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +285 до +300 в пересчёте на сухое вещество (0,5 % раствор субстанции в ацетонитриле, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность**. Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Фосфорной кислоты раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл вносят 1,0 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—фосфорной кислоты раствор 500:500.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл вносят 1,0 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Растворитель.* Раствор калия дигидрофосфата с концентрацией 1,4 г/л доводят до рН 4,0 фосфорной кислотой концентрированной. Смешивают 40 объёмов полученного раствора и 60 объёмов ацетонитрила.

*Испытуемый раствор А*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 75 мг (точная навеска) субстанции растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 40 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают40 мг (точная навеска) стандартного образца симвастатина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Растворяют 1 мг фармакопейного стандартного образца симвастатина, 1 мг фармакопейного стандартного образца примеси Е и 1 мг фармакопейного стандартного образца примеси F в 50 мл растворителя.

Примечание

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

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

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

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

Примесь Е: [(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] [75330-75-5].

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*R*)-2-метилбутаноат] [79952-44-6].

Примесь G: [(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](2,2-диметилбут-3-еноат) [1449248-72-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 33 × 4,6 мм**, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии,** 3 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Скорость потока |  | 3,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 238 нм; |
| Объём пробы |  | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

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

Хроматографируют испытуемый раствор А и растворы сравнения А, Б и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Симвастатин-1 (около 2,6 мин); примесь А – около 0,45–0,5 мин; примеси Е и F – около 0,6 мин; примесь G – около 0,8 мин; примеси B и C – около 2,4 мин; примесь D – около 3,4–3,8 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

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

На хроматограмме раствора сравнения Б:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика симвастатина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

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

- сумма площадей пиков примесей E и F не должна превышать двукратную площадь пика симвастатина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %);

- сумма площадей пиков примесей В и С не должна превышать 1,6 площади пика симвастатина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,8 %);

- площадь каждой из примесей A, D и G не должна превышать 0,8 площади пика симвастатина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать 0,2 площади пика симвастатина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков любых примесей, кроме суммы площадей пиков примесей E и F, не должна превышать двукратную площадь пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

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

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Сушат 1 г субстанции (точная навеска) при температуре 60 °С при остаточном давлении не более 670 Ра.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), 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

Испытание проводят методом ВЭЖХ по методике, описанной в разделе «Родственные примеси».

Хроматографируют испытуемый раствор Б и раствор сравнения Б.

Содержание симвастатина в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика симвастатина на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | − | площадь пика симвастатина на хроматограмме раствора сравнения Б; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца симвастатина, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в фармакопейном стандартном образце симвастатина, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте. Если антиоксидант отсутствует, хранить в герметично укупоренной упаковке под азотом.

\*Приводится для информации.