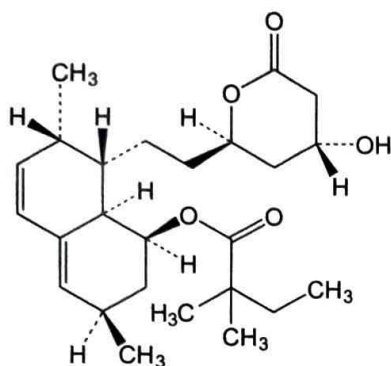


## SIMVASTATIN



$C_{25}H_{38}O_5$

P.t.l: 418,6

Simvastatin là (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 %  $C_{25}H_{38}O_5$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, rất tan trong methylen clorid, dễ tan trong ethanol 96 %.

### Định tính

- A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của simvastatin chuẩn.
- B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

**Dung dịch S:** Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu VN<sub>7</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### Góc quay cực riêng

Từ +285° đến +300°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi sử dụng.

**Dung môi pha mẫu:** Dung dịch kali dihydrophosphat 0,14 % được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric - *acetonitril* (40 : 60). Lọc.

**Pha động A:** *Acetonitril* - dung dịch acid phosphoric 0,1 % (tt/tt) (50 : 50).

**Pha động B:** Dung dịch acid phosphoric (TT) 0,1 % (tt/tt) trong *acetonitril* (TT).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 75,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 1,0 mg simvastatin chuẩn và 1,0 mg lovastatin chuẩn (tạp chất E) trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 75,0 mg simvastatin chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Hòa tan 5 mg simvastatin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B, C, D, E, F và G) trong 5,0 ml dung môi pha mẫu.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (33 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 3,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 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                      |

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo simvastatin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (4) để xác định các pic tạp chất A, B, C, D, E + F và G.

Thời gian lưu tương đối so với pic simvastatin (thời gian lưu khoảng 2,6 min) của pic tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất E + F khoảng 0,6; tạp chất G khoảng 0,8; tạp chất B và C khoảng 2,4; tạp chất D khoảng 3,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tạp chất E và pic simvastatin ít nhất là 4,0.

**Giới hạn:**

Tổng tạp chất E và F: Tổng diện tích pic của tạp chất E và tạp chất F không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Tổng tạp chất B và C: Tổng diện tích pic của tạp chất B và tạp chất C không được lớn hơn 1,6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,8 %).

Tạp chất A, D, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng tạp trừ tạp chất E và F: Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất trừ tạp chất E và F không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

## VIÊN NÉN SIMVASTATIN

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

### Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-8-[(2,2-dimethylbutanoyl)oxy]-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic (tenivastatin).

Tạp chất B: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-(acetyloxy)-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoat.

Tạp chất C: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-3,7-dimethyl-8-[2-[(2*R*)-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoat.

Tạp chất D: (2*R*,4*R*)-2-[2-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-8-[(2,2-dimethylbutanoyl)oxy]-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl]ethyl]-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl(3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-8-[(2,2-dimethylbutanoyl)oxy]-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoat.

Tạp chất E: Lovastatin.

Tạp chất F: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl (2*R*)-2-methylbutanoat (epilovastatin).

Tạp chất G: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbut-3-enoat.

### Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 3. Lấy 2 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; chân không; 60 °C; 3h).

### Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành với các điều kiện như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3).

Tính hàm lượng phần trăm simvastatin, C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic simvastatin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> trong simvastatin chuẩn.

### Bảo quản

Tránh ánh sáng. Nếu không sử dụng chất chống oxy hóa, bảo quản trong khí nitrogen và trong bao bì kín.

### Loại thuốc

Chất ức chế HMG CoA reductase; thuốc điều hòa lipid máu.

### Chế phẩm

Viên nén.

## DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

## VIÊN NÉN SIMVASTATIN

Là viên nén chứa simvastatin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng simvastatin**, C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic simvastatin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với phổ hấp thụ tử ngoại của pic simvastatin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch đệm pH 7,0.

*Dung dịch đệm pH 7,0:* Hòa tan 30 g natri laurylsulfat (TT) và 9,36 g natri dihydrophosphat (TT) trong 6000 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:*

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng và thể tích tiêm 20 µl.

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc.

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan simvastatin chuẩn trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ simvastatin trong dung dịch thử.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính lượng simvastatin, C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>, trong mỗi viên đã hòa tan dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> trong simvastatin chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % (Q) lượng simvastatin, C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

### Độ đồng đều đơn vị liều

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.9.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch acid phosphoric loãng:* Pha loãng 1 ml acid phosphoric (TT) thành 1000 ml bằng nước.

*Pha động A:* Acetonitril - dung dịch acid phosphoric loãng (45 : 55).