**Изосорбида динитрат, ФС**

**концентрат для приготовления**

**раствора для инфузий**

**Изосорбида динитрат,**

**концентрат для приготовления**

**раствора для инфузий Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат изосорбида динитрат, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведённым требованиям.

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества изосорбида динитрата C6H8N2O8.

**Описание**. Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность***.*

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания изосорбида динитрата на хроматограмме раствора стандартного образца изосорбида динитрата (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* К 10 мл раствора дифениламина прибавляют объем препарата, содержащий 1 мг изосорбида динитрата; должно появиться синее окрашивание.

**Прозрачность раствора**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

**Механические включения**. *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Нитриты.** Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Испытуемый раствор*. Объем препарата, содержащий 40 мг изосорбида динитрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 4,0 мл реактива Грисса-Илосвая, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и выдерживают при комнатной температуре в течение 15 мин. Раствор используют свежеприготовленным.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,60 г натрия нитрита, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл, переносят 2,0 полученного раствора, прибавляют 40 мл воды, 4,0 мл реактива Грисса-Илосвая, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и выдерживают при комнатной температуре в течение 15 мин. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 40 мл воды, 4,0 мл реактива Грисса-Илосвая, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и выдерживают при комнатной температуре в течение 15 мин. Раствор используют свежеприготовленным.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 524 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность стандартного раствора (не более 0,1 %).

**Изосорбид-2-нитрат и изосорбида мононитрат.** Определение проводят методом ТСХ.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетон – толуол 3:6.

*Испытуемый раствор.* Объем препарата, содержащий 40 мг изосорбида динитрата, помещают в делительную воронку, прибавляют 15 мл хлороформа, встряхивают в течение 3 мин и отделяют нижний слой. Экстракцию хлороформом повторяют еще дважды, объединяя хлороформные извлечения. Объединенное извлечение выпаривают досуха и растворяют полученный остаток в 1,0 мл спирта 96 %.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 10,0 мг стандартного образца изосорбид-2-нитрата и стандартного образца изосорбида мононитрата, растворяют в спирте 96 % и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Примечание.

Изосорбид-2-нитрат: [(3*S*,3a*S*,6*R*,6a*R*)-6-Гидроксигексагидрофуро[3,2-*b*]фуран-3-ил]нитрат, CAS 16106-20-0.

Изосорбида мононитрат (изосорбид-5-нитрат): [(3*R*,3a*S*,6*S*,6a*R*)-6-Гидроксигексагидрофуро[3,2-*b*]фуран-3-ил]нитрат, CAS 16051-77-7.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого и стандартного раствора. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 10 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин, обрабатывают крахмала раствором с калия йодидом, помещают под УФ-свет при 254 нм на 1-2 мин и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме стандартного раствора четко видны две зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора, кроме основной зоны адсорбции, допускается наличие дополнительных зон, соответствующих по положению зонам адсорбции на хроматограмме стандартного раствора и не превышающих их по величине и интенсивности поглощения (не более 0,5 %).

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 7 ЕЭ на 1 мг изосорбида динитрата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* Растворяют 15,4 г аммония ацетата в 800 мл воды, прибавляют 10 мл уксусной кислоты ледяной, доводят значение рН полученного раствора до 4,70±0,05 уксусной кислотой 30 % или аммиака раствором 10 %. Раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1,0 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Буферный раствор–вода–метанол 10:35:55.

*Испытуемый раствор.* Объем препарата, содержащий 10 мг изосорбида динитрата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора ПФ до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*\*Раствор стандартного образца изосорбида динитрата.* Точную навеску стандартного образца изосорбида динитрата, эквивалентную 10 мг изосорбида динитрата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл ПФ, при необходимости обрабатывая ультразвуком, прибавляют объем воды равный объему препарата в испытуемом растворе, и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца изосорбида динитрата.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца изосорбида динитрата:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) изосорбида динитрата должен быть не менее 0,8 и не более 1,5.

– *относительное стандартное отклонение* площади пика изосорбида динитрата должно быть не более 1,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику изосорбида динитрата, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание изосорбида динитрата C6H8N2O8 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика изосорбида динитрата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика изосорбида динитрата на хроматограмме раствора стандартного образца изосорбида динитрата; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца изосорбида динитрата, мг; |
|  | *V1* | – | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл |
|  | *P* | – | содержание изосорбида динитрата в стандартном образце изосорбида динитрата, %; |
|  | *L* | – | заявленное содержание изосорбида динитрата в препарате, мг/мл; |

**Хранение**. В защищённом от света месте.

\*Изосорбида динитрат в сухом состоянии взрывоопасен. Нельзя нагревать и работать с большими количествами!