**Изосорбида динитрат, таблетки ФС**

**Изосорбида динитрат, таблетки**

 **Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат изосорбида динитрат, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества изосорбида динитрата C6H8N2O8.

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

**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*. Порошок растертых таблеток, содержащий около 10 мг изосорбида динитрата, встряхивают с 2 мл хлороформа в течение 3 мин, фильтруют и выпаривают досуха. К остатку прибавляют 0,2 мл раствора дифениламина; должно появиться синее окрашивание.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. Каждую корзинку, в которую помещают одну таблетку, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации изосорбида динитрата 0,011 мг/мл.

*\*Раствор стандартного образца изосорбида динитрата.* Точную навеску стандартного образца изосорбида динитрата, эквивалентную 11 мг изосорбида динитрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в смеси метанол – вода 20:80 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца изосорбида динитрата.

Содержание изосорбида динитрата, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙900∙1∙F∙P}{S\_{0}∙50∙20∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙9∙F∙P}{S\_{0}∙10∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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; |
|  | *P* | − | содержание изосорбида динитрата в стандартном образце изосорбида динитрата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество изосорбида динитрата в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) изосорбида динитрата C6H8N2O8.

**Неорганические нитраты.** Определение проводят методом ТСХ.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная – ацетон – толуол 1:2:4.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,1 г изосорбида динитрата, встряхивают с 5,0 мл спирта 96 % в течение 5 мин и фильтруют.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 16,0 мг калия нитрата, растворяют в 1 мл воды и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 0,1 г изосорбида динитрата, встряхивают с 5,0 мл стандартного раствора в течение 5 мин и фильтруют.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, испытуемого и стандартного раствора. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, 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 до удаления запаха уксусной кислоты, обрабатывают крахмала раствором с калия йодидом и помещают под УФ-свет при 254 нм на 1-2 мин и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы четко видны две зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, соответствующая по положению зоне адсорбции на хроматограмме стандартного раствора не должна превышать ее по величине и интенсивности поглощения (не более 0,5 %).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол – вода 20:80.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 50 мг изосорбида динитрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл ПФ, встряхивают в течение 30 мин и доводят объем раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают по 10,0 мг стандартного образца изосорбид-2-нитрата и стандартного образца изосорбида мононитрата, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ 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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания изосорбида динитрата. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительные времена удерживания компонентов:* изосорбид-2-нитрат – около 0,17; изосорбида мононитрат – около 0,22; изосорбида динитрат – 1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *разрешение (R)* между пиками изосорбид-2-нитрата и изосорбида мононитрата должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика изосорбид-2-нитрата не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %);

– площадь пика изосорбида мононитрата не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят 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.

*\*Раствор стандартного образца изосорбида динитрата.* Точную навеску стандартного образца изосорбида динитрата, эквивалентную 50 мг изосорбида динитрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца изосорбида динитрата.

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

– *относительное стандартное отклонение* площади пика изосорбида динитрата должно быть не более 2,0 % (не менее 6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику изосорбида динитрата, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика изосорбида динитрата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика изосорбида динитрата на хроматограмме раствора стандартного образца изосорбида динитрата; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца изосорбида динитрата, мг; |
|  | *P* | − | содержание изосорбида динитрата в стандартном образце изосорбида динитрата, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество изосорбида динитрата в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** В защищённом от света месте, вдали от огня.

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