**Изосорбида мононитрат, разбавленный ФС**

**Изосорбида мононитрат**

**Isosorbidi mononitras dilutus Вводится впервые**

[(3*R*,3a*S*,6*S*,6a*R*)-6-Гидроксигексагидрофуро[3,2-*b*]фуран-3-ил]нитрат



|  |  |
| --- | --- |
| C6H9NO6 | М.м.191,14 |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на субстанцию изосорбида мононитрата, разбавленного. Представляет собой сухую смесь изосорбида мононитрата с лактозой или другим подходящим наполнителем для обеспечения безопасного использования.

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % (*м/м*) изосорбида мононитрата C6H9NO6 от заявленного количества.

**Описание.**Неразбавленный изосорбида мононитрат белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Неразбавленный изосорбида мононитрат легко растворим в воде, в ацетоне, в спирте 96 % и в метиленхлориде.

**Подлинность.**

*1. ИК-спектр.*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 изосорбида мононитрата.

*Испытуемый образец.* Навеску субстанции, содержащую 25 мг изосорбида мононитрата, встряхивают с 10 мл ацетона в течение 5 мин, фильтруют, выпаривают досуха при температуре ниже 40 °C и высушивают остаток под вакуумом при остаточном давлении 0,7 кПа в присутствии фосфора(V) оксида в течение 16 ч.

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

**Температураплавления**. От 89 до 91 °С (ОФС «Температура плавления»). Для определения используют испытуемый образец, приготовленный в разделе «Подлинность», испытание 1.

**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 субстанции, содержащую 0,1 г изосорбида мононитрата, 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 субстанции, содержащую 0,1 г изосорбида мононитрата, 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 15 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 динитрат.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

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

*Испытуемый раствор*. Навеску субстанции, содержащую около 25 мг изосорбида мононитрата, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл ПФ иобрабатывают ультразвуком в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр.

*Раствор стандартного образца изосорбида мононитрата.*В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца изосорбида мононитрата,растворяют вметаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца изосорбид-2-нитрата.*В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца изосорбид-2-нитрата,растворяют вметаноле и доводят объем раствора тем же растворителемдо метки.

*Раствор стандартного образца изосорбида динитрата.*В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску стандартного образца изосорбида динитрата, содержащую 10,0 мг изосорбида динитрата, прибавляют 80 мл метанола иобрабатывают ультразвуком в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают по 1,0 мл раствора стандартного образца изосорбида мононитрата, раствор стандартного образца изосорбид-2-нитрата,раствора стандартного образца изосорбида динитрата идоводят объём раствора ПФ до метки. Раствор используютсвежеприготовленным.

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 динитрат: [(3R,3aS,6S,6aR)-Гексагидрофуро[3,2-b]фуран-3,6-диил]динитрат, CAS87-33-2.

*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, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания изосорбида динитрата. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительные времена удерживания компонентов:*изосорбида мононитрат – 1;изосорбид-2-нитрат – около 0,8; изосорбида динитрат – около 4,5.

*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-нитратане должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %);

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 %. Около 0,5 г (точная навеска) субстанции сушат над фосфора(V) оксидом при температуре 60 °С и остаточном давлении не более 2,67 кПа в течение 2 ч.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %(ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). Растворяют 1 г субстанции в 10 мл воды.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Изосорбид-2-нитрат и изосорбида динитрат» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску субстанции, содержащую около 50 мг изосорбида мононитрата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл ПФ иобрабатывают ультразвуком в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 20 мл переносят 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца изосорбида мононитрата.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца изосорбида мононитрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и,после охлаждения до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки.В мерную колбу вместимостью 20 мл переносят 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца изосорбида мононитрата.

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

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику изосорбида мононитрата, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание изосорбида мононитрата C6H8NO6 в субстанции в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙2∙20∙G∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙2∙20∙L∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2∙G∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика изосорбида мононитрата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика изосорбида мононитрата на хроматограмме раствора стандартного образца изосорбида мононитрата; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца изосорбида мононитрата, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | − | содержание изосорбида мононитрата в стандартном образце изосорбида мононитрата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество изосорбида мононитрата в субстанции, г/г. |

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