**Изосорбида динитрат, спрей ФС**

**подъязычный дозированный**

**Изосорбида динитрат, спрей**

**подъязычный дозированный Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат изосорбида динитрат, спрей подъязычный дозированный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС [«Аэрозоли и спреи»](http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0002-15-aerozoli-i-sprei/).

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

**Описание**. Прозрачная бесцветная или желтоватая 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 или выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**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.* Используют препарат без разведения.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 10,0 мг стандартного образца изосорбид-2-нитрата и стандартного образца изосорбида мононитрата (изосорбид-5-нитрат), 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 испытуемый раствор в объеме, соответствующем 200 мкг изосорбида динитрата и 5 мкл стандартного раствора (1 мкг изосорбид-2-нитрата и 1 мкг изосорбида мононитрата). 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 %).

**Однородность массы дозы.** В соответствии с ОФС «Аэрозоли и спреи».

**Количество доз в упаковке.** В соответствии с ОФС «Аэрозоли и спреи».

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

**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 50 мг изосорбида динитрата, помещают в мерную колбу вместимостью 500 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 ПФ, при необходимости обрабатывая ультразвуком, 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:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙500∙P∙V\_{2}}{S\_{0}∙V\_{1}∙100∙N∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙P∙V\_{2}}{S\_{0}∙V\_{1}∙N∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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, %; |
|  | *V2* | – | заявленный объем препарата в одном флаконе, мл; |
|  | *N* | – | заявленное количество доз в одном флаконе; |
|  | *L* | – | заявленное содержание изосорбида динитрата в одной дозе, мг. |

**Хранение**. При температуре не выше 30 °С, вдали от огня.

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