**Изосорбида мононитрат, таблетки ФС**

**Изосорбида мононитрат, таблетки**

 **Взамен ВФС 42-3601-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат изосорбида мононитрат, таблетки (таблетки; таблетки с пролонгированным высвобождением). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества изосорбида мононитрата C6H8NO6.

**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 мононитрата на хроматограмме раствора стандартного образца изосорбида мононитрата (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция*.Порошок растертых таблеток, содержащий около 10 мг изосорбида мононитрата, 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.**

*1. Изосорбида мононитрат, таблетки.*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: | Вода; |
| Объем среды растворения: | 500 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 мононитрата0,04 мг/мл.

*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 25 мл переносят 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца изосорбида мононитрата.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙500∙2∙F∙P}{S\_{0}∙50∙25∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙0,8∙F∙P}{S\_{0}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика изосорбида мононитрата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика изосорбида мононитрата на хроматограмме раствора стандартного образца изосорбида мононитрата; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца изосорбида мононитрата, мг; |
|  | *P* | − | содержание изосорбида мононитрата в стандартном образце изосорбида мононитрата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество изосорбида мононитрата в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) изосорбида мононитрата C6H8NO6.

*2. Изосорбида мононитрат, таблетки с пролонгированным высвобождением.* Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

**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 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 порошка растертых таблеток, 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 1-2 мин и просматривают при дневном свете.

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

На хроматограмме испытуемого растворазона 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 порошка растертых таблеток, содержащую около 50 мг изосорбида мононитрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл ПФ иобрабатывают ультразвуком в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температурыдоводят объем раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют.

*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 растворителем до 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 и доводят 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 ииспытуемый 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-нитратаи 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 %).

**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 «Изосорбид-2-нитрат и изосорбида динитрат» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, 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 мононитратадолжно 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 C6H8NO6в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца изосорбида мононитрата, мг; |
|  | *P* | − | содержание изосорбида мононитрата в стандартном образце изосорбида мононитрата, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество изосорбида мононитрата в одной таблетке, мг. |

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