МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Изосорбида динитрат разбавленный** |  | **ФС.2.1.0669** |
| **Изосорбида динитрат** |  |  |
| **Isosorbidi dinitras dilutus** |  | **Взамен ФС 42-422-86** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C6H8N2O8 | М.м. 236,14 |
| [87-33-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[(3*R*,3a*S*,6*S*,6a*R*)-Гексагидрофуро[3,2-*b*]фуран-3,6-диил]динитрат.

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % изосорбида динитрата C6H8N2O8 в пересчёте на сухое вещество от заявленного количества.

Представляет собой сухую смесь изосорбида динитрата с лактозой или другим подходящим наполнителем для обеспечения безопасного использования.

СВОЙСТВА

Описание. Неразбавленный изосорбида динитрат белого или почти белого цвета мелкокристаллический порошок.

\*Взрывоопасен. Неразбавленный изосорбида динитрат может взорваться при ударе или чрезмерном нагревании. Необходимо принимать меры предосторожности и обрабатывать только небольшие количества.

**Растворимость**. Неразбавленный изосорбида динитрат очень легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр испытуемого образца в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца изосорбида динитрата.

*Испытуемый образец*. Навеску субстанции, соответствующую 25 мг изосорбида динитрата, встряхивают с 10 мл ацетона в течение 5 мин, фильтруют, упаривают досуха при температуре не выше 40 °С и сушат в эксикаторе над фосфора(V) оксидом при остаточном давлении 0,7 кПа.

*Стандартный образец*. Навеску фармакопейного стандартного образца изосорбида динитрата, соответствующую 25 мг изосорбида динитрата, встряхивают с 10 мл ацетона в течение 5 мин, фильтруют, упаривают досуха при температуре не выше 40 °С и сушат в эксикаторе над фосфора(V) оксидом при остаточном давлении 0,7 кПа.

*2.* *Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол—метиленхлорид 5:95.

*Испытуемый раствор*. Навеску субстанции, соответствующую 10 мг изосорбида динитрата, встряхивают с 10 мл спирта 96 % в течение 5 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца изосорбида динитрата*. Навеску фармакопейного стандартного образца изосорбида динитрата, соответствующую 10 мг изосорбида динитрата, встряхивают с 10 мл спирта 96 % в течение 5 мин и фильтруют.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (10 мкг) и раствора стандартного образца изосорбида динитрата (10 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру, предварительно насыщенную в течение 30 мин подвижной фазой и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат в потоке воздуха до удаления следов растворителей, опрыскивают крахмала раствором с калия йодидом, выдерживают в УФ-свете при 254 нм в течение 15 мин и просматривают в видимом свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске должна соответствовать зоне адсорбции изосорбида динитрата на хроматограмме раствора стандартного образца изосорбида динитрата.

*3.* *Качественная реакция*. Растворяют около 10 мг испытуемого образца, полученного в испытании «Идентификация. ИК-спектрометрия», на часовом стекле в капле серной кислоты концентрированной и прибавляют кристалл дифениламина; должно появиться фиолетовое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. От 69 до 72 ºС (ОФС «Температура плавления»). Используют испытуемый образец, полученный в испытании «Подлинность. ИК-спектрометрия».

**Удельное вращение.** От +133 до +140 (1 % раствор испытуемого образца, полученного в испытании «Идентификация. ИК-спектрометрия», в спирте 96 %, ОФС «Оптическое вращение»).

Кислотность

Навеску субстанции, соответствующую 2 г изосорбида динитрата, встряхивают с 40 мл воды, свободной от углерода диоксида, в течение 2 мин и фильтруют. Для изменения окраски 5,0 мл полученного раствора на жёлтую должно потребоваться не более 0,02 мл метилового красного спиртового раствора 0,1 %.

Родственные примеси

***Неорганические нитраты****.* Испытание проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза*. Уксусная кислота ледяная—ацетон—толуол 15:30:60.

*Испытуемый раствор*. Навеску субстанции, соответствующую 0,1 г изосорбида динитрата, встряхивают с 5 мл спирта 96 % и фильтруют.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг калия нитрата, растворяют в 1 мл воды и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (200 мкг) и стандартного раствора (1 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с подвижной фазой и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат в токе воздуха до испарения уксусной кислоты, опрыскивают крахмала раствором с калия йодидом, выдерживают в УФ-свете при 254 нм в течение 15 мин и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции изосорбида динитрата, по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (не более 0,5 % в пересчёте на калия нитрат).

*Изосорбид-2-нитрат и изосорбида мононитрат.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ)*. Этанол—триметилпентан 15:85.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску субстанции, соответствующую около 25 мг изосорбида динитрата, прибавляют 20 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца изосорбида динитрата*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску фармакопейного стандартного образца изосорбида динитрата, соответствующую около 25 мг изосорбида динитрата, прибавляют 20 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца изосорбид-2-нитрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску фармакопейного стандартного образца изосорбид-2-нитрата, соответствующую 10 мг (точная навеска) изосорбид-2-нитрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,1 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца изосорбида мононитрата*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску фармакопейного стандартного образца изосорбид-2-нитрата, соответствующую 10 мг (точная навеска) изосорбид-2-нитрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,1 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают навеску фармакопейного стандартного образца изосорбид-2-нитрата, соответствующую 5 мг изосорбид-2-нитрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 0,5 мл раствора стандартного образца изосорбида динитрата и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь В: (изосорбид-2-нитрат) [(3*S*,3a*S*,6*R*,6a*R*)-6-гидроксигексагидрофуро[3,2-*b*]фуран-3-ил]нитрат [16106-20-0.].

Примесь С: (изосорбида мононитрат): [(3*R*,3a*S*,6*S*,6a*R*)-6-гидроксигексагидрофуро[3,2-*b*]фуран-3-ил]нитрат [16051-77-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель аминопропилсилильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210–215 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца изосорбид-2-нитрата, раствор стандартного образца изосорбида мононитрата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Изосорбида динитрат – 1 (около 5 мин); примесь В – около 1,6; примесь С – около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками изосорбида динитрата и изосорбид-2-нитрата должно быть не менее 6,0.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна превышать 0,1 площади пика изосорбид-2-нитрата на хроматограмме раствора стандартного образца изосорбид-2-нитрата (не более 0,5 %);

- площадь пика изосорбида мононитрата не должна превышать 0,1 площади пика изосорбида мононитрата на хроматограмме раствора стандартного образца изосорбида мононитрата (не более 0,5 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Сушат 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме над кальция хлорида безводным при комнатной температуре в течение 16 ч.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Кислотность».

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Кислотность», и доводят объём раствора водой до метки.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) с использованием эталонного раствора 1.

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

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Изосорбид-2-нитрат и изосорбида мононитрат» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Изосорбид-2-нитрат и изосорбида мононитрат», и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца изосорбида динитрата*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца изосорбида динитрата, полученного в испытании «Изосорбид-2-нитрат и изосорбида мононитрат», и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца изосорбида динитрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца изосорбида динитрата *относительное стандартное отклонение* площади пика изосорбида динитрата должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Если площади пиков от двух последовательных введений испытуемого раствора не совпадают в пределах 1 %, вводят ещё 4 раза и рассчитывают относительное стандартное отклонение для 6 введений.

Содержание изосорбида динитрата C6H9NO6 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика изосорбида динитрата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца изосорбида динитрата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска фармакопейного стандартного образца изосорбида динитрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в фармакопейном стандартном образце изосорбида динитрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество изосорбида динитрата в субстанции, г/г; |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в прохладном, защищённом от света месте, вдали от огня.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.