

Mononitrato de Isosorbida, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27–sep–2019
Fecha Oficial	01–oct–2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 2
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 2 ha revisado la monografía de Mononitrato de Isosorbida, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 8* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con tolerancias distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba 8 de Disolución* fue validada usando una columna L1 marca Zorbax SB C18. El tiempo de retención típico para mononitrato de isosorbida es aproximadamente 5 minutos.

El Boletín de Revisión de Mononitrato de Isosorbida, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Josan Thomas, Enlace Científico (+91-4044-488948 o josan.thomas@usp.org).

Mononitrato de Isosorbida, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Mononitrato de Isosorbida contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$).

IDENTIFICACIÓN

• A. PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA (201)

Solución estándar: 0,5 mg/mL de mononitrato de isosorbida, a partir de ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP en alcohol absoluto

Solución madre de la muestra: Agregar 50,0 mL de alcohol absoluto a una porción de polvo, a partir de no menos de 20 Tabletas, en un recipiente adecuado, nominalmente equivalente a 120 mg de mononitrato de isosorbida, someter a ultrasonido durante 10 minutos y centrifugar.

Solución muestra: Transferir 10 mL de sobrenadante, a partir de la *Solución madre de la muestra*, a un matraz volumétrico de 50 mL y diluir con alcohol absoluto a volumen.

Sistema cromatográfico

Volumen de aplicación: 20 μ L

Fase móvil: Cloroformo y metanol (95:5)

Solución reveladora: Disolver 1 g de almidón soluble en 100 mL de agua en ebullición. Enfriar y agregar 0,5 g de yoduro de potasio.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Observar la placa bajo luz UV de longitud de onda corta, marcando las manchas observadas. Visualizar los nitratos en la placa rociando con *Solución reveladora* e iluminando con luz UV de longitud de onda corta durante 10 minutos.

Criterios de aceptación: El mononitrato de isosorbida y otros nitratos aparecen como una mancha de color violeta sobre un fondo de color blanco a violeta claro.

- B. El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Fase móvil: Metanol y agua (200:800)

Solución estándar A: 0,15 mg/mL de compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida, a partir de ER Compuesto Relacionado A de Mononitrato de Isosorbida Diluido USP en agua.

Solución estándar B: Equivalente a 0,12 mg/mL de mononitrato de isosorbida, a partir de ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP, que se prepara según se indica a continuación. Disolver la muestra en agua, agregar un volumen de metanol equivalente al 20% del volumen del matraz y luego diluir con agua a volumen.

Solución de aptitud del sistema: Equivalente a 0,12 mg/mL de mononitrato de isosorbida y 6 μ g/mL de compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida, que se prepara según se indica a continuación. Disolver una cantidad adecuada de ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP en agua en un matraz volumétrico adecuado, agregar una cantidad adecuada de *Solución estándar A* y metanol equivalente al 20% del volumen del matraz y diluir con agua a volumen.

Solución muestra: 0,12 mg/mL de mononitrato de isosorbida, a partir de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción del polvo, nominalmente

equivalente a 60 mg de mononitrato de isosorbida, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 50 mL de metanol y someter a ultrasonido durante aproximadamente 30 minutos, con enfriamiento. Entibiar a temperatura ambiente, diluir con metanol a volumen y mezclar. Centrifugar a aproximadamente 3000 rpm durante 10 minutos. Diluir el sobrenadante con agua y pasar una porción de esta solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4 mm \times 12,5 cm; relleno L1

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 μ L

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar B* y *Solución de aptitud del sistema*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,5, *Solución estándar B*

Desviación estándar relativa: No más de 1,5%, *Solución estándar B*

Análisis

Muestras: *Solución estándar B* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución estándar B*

C_S = concentración de mononitrato de isosorbida en la *Solución estándar B* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de mononitrato de isosorbida en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm; las Tabletas se colocan en una hélice metálica, que se prepara enrollando 10 pulgadas de un alambre de acero inoxidable de 0,8 mm alrededor de un eje de 9/32 pulgadas y tirando de las espirales para formar una hélice de 1 pulgada de largo.

Tiempos: 1; 2; 4; 8 y 12 h

Fase móvil: Metanol y agua (300:700)

Solución estándar: ($L/1000$) de ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Usar porciones de la solución en análisis pasadas a través de un filtro de nailon adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando los primeros 4–6 mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm
Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1
Velocidad de flujo: 1 mL/min
Volumen de inyección: 25 µL

Aptitud del sistema**Muestra:** *Solución estándar***Requisitos de aptitud****Desviación estándar relativa:** No más de 1,5%**Análisis****Muestras:** *Solución estándar y Solución muestra*

Determinar la cantidad disuelta, en mg, de mononitrato de isosorbida en cada intervalo:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V$$

- r_U = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de mononitrato de isosorbida en la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio* en el vaso en cada tiempo de muestreo (mL)

Calcular la cantidad, en mg, de mononitrato de isosorbida retirada en los tiempos de muestreo anteriores:

$$\text{Resultado} = \Sigma AD \times (V_S/V)$$

- AD = cantidad de mononitrato de isosorbida disuelta en cada tiempo de muestreo (mg)
 V_S = volumen de la muestra tomada (mL)
 V = volumen de *Medio* en el vaso en cada tiempo de muestreo (mL)

Calcular la cantidad disuelta de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = (AD + AR) \times (100/L)$$

- AD = cantidad de mononitrato de isosorbida disuelta en cada tiempo de muestreo (mg)
 AR = cantidad de mononitrato de isosorbida retirada en el tiempo de muestreo anterior (mg)
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 1*.**Tabla 1**

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	15–35
2	28–48
4	43–68
8	65–90
12	No menos de 80

Las cantidades disueltas de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.**Prueba 2:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.**Medio:** Fluido gástrico simulado (sin enzimas); 500 mL**Aparato 2:** 50 rpm**Tiempos:** 1; 2; 6 y 12 h**Fase móvil:** Metanol y agua (400:600)**Solución madre del estándar:** 1,2 mg/mL de mononitrato de isosorbida, a partir de ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP en *Medio***Solución estándar:** 60 µg/mL de mononitrato de isosorbida en *Medio* para Tabletas con un contenido declarado de 30 mg y 120 µg/mL de mononitrato de isosorbida en *Medio* para Tabletas con un contenido declarado de 60 mg, a partir de *Solución madre del estándar*.**Solución muestra:** Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.**Sistema cromatográfico**(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)**Modo:** HPLC**Detector:** UV 220 nm**Columna:** 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 10 µm**Velocidad de flujo:** 1 mL/min**Volumen de inyección:** 20 µL**Aptitud del sistema****Muestra:** *Solución estándar***Requisitos de aptitud****Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%**Análisis****Muestras:** *Solución estándar y Solución muestra*Calcular la concentración (C_i), en mg/mL, de mononitrato de isosorbida retirado en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (r_{U(i)}/r_S) \times C_S$$

- $r_{U(i)}$ = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i
 r_S = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de mononitrato de isosorbida en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado} = \left\{ C_i \times \left[V_0 - ((i-1) \times V_t) \right] + \left(\sum_{j=1}^{i-1} C_j V_t \right) \right\} \times (100/L)$$

- C_i = concentración de mononitrato de isosorbida en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V_0 = volumen inicial de *Medio* (mL)
 V_t = volumen de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)
 C_j = concentración de mononitrato de isosorbida en el tiempo de muestreo j (mg/mL)
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.**Tabla 2**

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	25–45
2	35–60
6	65–90
12	No menos de 80

Las cantidades disueltas de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 3: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

Medio: Fluido gástrico simulado (sin enzimas); 500 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 2; 6 y 12 h

Solución amortiguadora: Transferir 15,4 g de acetato de amonio y 11,5 mL de ácido acético a un matraz volumétrico de 1 litro que contenga 500 mL de agua. Ajustar con ácido acético a un pH de 4,7 y diluir con agua a volumen.

Fase móvil: Metanol, *Solución amortiguadora* y agua (300:100:600)

Solución madre del estándar: 0,12 mg/mL de mononitrato de isosorbida, a partir de ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP en *Medio*

Solución estándar: Para Tabletas con un contenido declarado de 60 mg, usar *Solución madre del estándar* sin diluir adicionalmente (0,12 mg/mL). Para Tabletas con un contenido declarado de 30 mg, preparar 0,06 mg/mL de mononitrato de isosorbida en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*.

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico
(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 100 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i), en mg/mL, de mononitrato de isosorbida en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (r_{U(i)}/r_s) \times C_s$$

$r_{U(i)}$ = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i

r_s = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución estándar*

C_s = concentración de mononitrato de isosorbida en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado} = \left\{ C_i \times \left[V_0 - ((i-1) \times V_t) \right] + \left(\sum_{j=1}^{i-1} C_j V_t \right) \right\} \times (100/L)$$

C_i = concentración de mononitrato de isosorbida en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V_0 = volumen inicial de *Medio* (mL)

V_t = volumen de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

C_j = concentración de mononitrato de isosorbida en el tiempo de muestreo j (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	20–40
2	30–50
6	70–90
12	No menos de 85

Las cantidades disueltas de mononitrato de isosorbida, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 4: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

Medio: Cloruro de sodio al 0,2% en ácido clorhídrico 0,1 N; 500 mL

Aparato 2: 50 rpm; canastillas para sumersión (ver *Disolución* (711), *Figura 2a*)

Tiempos: 1; 2; 6 y 12 h

Fase móvil: Metanol y agua (180:820)

Solución estándar: ($L/500$) mg/mL de mononitrato de isosorbida, a partir de ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico
(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_s) \times C_s$$

r_i = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i

r_s = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución estándar*

C_s = concentración de mononitrato de isosorbida en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{ [C_2 \times (V - V_3)] + (C_1 \times V_3) \} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \left\{ \left(C_3 \times [V - (2 \times V_5)] \right) + \left[(C_2 + C_1) \times V_5 \right] \right\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \left\{ \left(C_4 \times [V - (3 \times V_5)] \right) + \left[(C_3 + C_2 + C_1) \times V_5 \right] \right\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de mononitrato de isosorbida en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 500 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_5 = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	20–40
2	2	30–55
3	6	60–90
4	12	No menos de 85

Las cantidades disueltas de mononitrato de isosorbida, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 5: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm; dispositivos de sumersión helicoidales

Tiempos: 1; 2; 4; 6 y 10 h

Fase móvil: Metanol y agua (150:850)

Solución de aptitud del sistema: 0,033 mg/mL de mononitrato de isosorbida, a partir de ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP en *Medio*. Inicialmente, agregar *Medio* hasta completar el 60% del volumen total, agitar durante 30 minutos, someter a ultrasonido durante 5 minutos, luego diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: 0,067 mg/mL de mononitrato de isosorbida, a partir de ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP en *Medio*. Inicialmente, agregar *Medio* hasta completar el 60% del volumen total, agitar durante 30 minutos, someter a ultrasonido durante 5 minutos, luego diluir con *Medio* a volumen.

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4 mm × 12,5 cm; relleno L1 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Factor de asimetría: No más de 1,5

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_5) \times C_5$$

r_i = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i

r_5 = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución estándar*

C_5 = concentración de mononitrato de isosorbida en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_5)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{ (C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_5] \} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{ (C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_5] \} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_5 = \{ (C_5 \times V) + [(C_4 + C_3 + C_2 + C_1) \times V_5] \} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de mononitrato de isosorbida en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_5 = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

Tabla 5

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	20–40
2	2	30–50
3	4	50–70
4	6	65–85
5	10	No menos de 80

Las cantidades disueltas de mononitrato de isosorbida, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 6: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 6* de la USP.

Medio, Aparato 2, Tiempos, Fase móvil, Solución estándar, Solución muestra y Aptitud del sistema:

Proceder según se indica en la *Prueba 1*.

Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Prueba 1*, excepto en el *Volumen de inyección*.

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Volumen de inyección: 50 µL

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_5) \times C_5$$

r_i = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i

r_5 = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución estándar*

C_5 = concentración de mononitrato de isosorbida en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_4 &= \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_5 &= \{(C_5 \times V) + [(C_4 + C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

C_i = concentración de mononitrato de isosorbida en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	15–35
2	2	30–50
3	4	50–70
4	8	75–95
5	12	No menos de 80

Las cantidades disueltas de mononitrato de isosorbida, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 7: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 7* de la USP.

Medio, Aparato 2, Fase móvil y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Prueba 5*.

Tiempos: 1; 4; 8 y 12 h

Solución estándar 1: 0,133 mg/mL de mononitrato de isosorbida, a partir de ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP en *Medio*. Inicialmente, agregar *Medio* hasta completar el 60% del volumen total, agitar durante 30 minutos, someter a ultrasonido durante 5 minutos, luego diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar 2: 0,067 mg/mL de mononitrato de isosorbida, a partir de ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP en *Medio*. Inicialmente, agregar *Medio* hasta completar el 60% del volumen total, agitar durante 30 minutos, someter a ultrasonido durante 5 minutos, luego diluir con *Medio* a volumen.

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar 1*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Factor de asimetría: No más de 1,5

Análisis

Muestras: *Solución estándar 1*, *Solución estándar 2* y *Solución muestra*

Calcular el factor de respuesta de la *Solución estándar 1* y *Solución estándar 2*:

$$\text{Resultado} = C_5/r_5$$

C_5 = concentración de mononitrato de isosorbida en la *Solución estándar 1* o *Solución estándar 2* (mg/mL)

r_5 = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución estándar 1* o *Solución estándar 2*

Calcular la concentración (C_i) de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = r_i \times F_R$$

r_i = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i

F_R = factor de respuesta promedio de la *Solución estándar 1* y *Solución estándar 2*

Calcular la cantidad disuelta de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= \{[C_2 \times (V - V_3)] + (C_1 \times V_3)\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{(C_3 \times [V - (2 \times V_3)]) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_4 &= \{(C_4 \times [V - (3 \times V_3)]) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

C_i = concentración de mononitrato de isosorbida en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 7*.

Tabla 7

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	15–35
2	4	40–60
3	8	60–80
4	12	No menos de 80

Las cantidades disueltas de mononitrato de isosorbida, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 8: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 8* de la USP.

Medio: Agua, desgasificado; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión adecuados

Tiempos

Para Tabletas con un contenido declarado de 30 y 60 mg: 1; 2; 4; 8 y 10 h

Para Tabletas con un contenido declarado de 120 mg: 1; 2; 4; 8 y 12 h

Fase móvil: Proceder según se indica en la *Prueba 1*.

Solución madre del estándar: 0,67 mg/mL de mononitrato de isosorbida, a partir de ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP en *Medio*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción apropiada de ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Medio* equivalente a aproximadamente el 70% del volumen final y someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: (L/900) mg/mL de mononitrato de isosorbida en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*, donde L es la cantidad declarada, en mg/ Tableta.

Solución muestra: En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis. Reemplazar las alícuotas retiradas para el análisis con volúmenes iguales de *Medio*, mantenido a 37°. Pasar la solución a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar los primeros 3 mL del filtrado.

Sistema cromatográfico
(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Tiempo de corrida: No menos de 2 veces el tiempo de retención de mononitrato de isosorbida

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 1,5%

Factor de asimetría: No más de 2,0

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la concentración (C_i) de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_s) \times C_s$$

r_i = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i

r_s = respuesta del pico de mononitrato de isosorbida de la *Solución estándar*

C_s = concentración de mononitrato de isosorbida en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de mononitrato de isosorbida ($C_6H_9NO_6$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_s)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_5 = \{(C_5 \times V) + [(C_4 + C_3 + C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de mononitrato de isosorbida en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo (i) (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_s = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (i) (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 8* y la *Tabla 9*.

Tabla 8

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido declarado de 30 o 60 mg) (%)
1	1	15–35
2	2	30–50
3	4	50–70
4	8	73–93
5	10	No menos de 80

Tabla 9

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido declarado de 120 mg) (%)
1	1	15–35
2	2	28–48
3	4	43–63
4	8	65–85
5	12	No menos de 80

Las cantidades disueltas de mononitrato de isosorbida, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. (BR 1-Oct-2019)

• UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905)

Procedimiento para uniformidad de contenido: Proceder según se indica en la *Valoración*, excepto que se debe usar 1 Tableta en lugar de la porción de Tabletas reducidas a polvo usada en la *Solución muestra*.

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS, PROCEDIMIENTO 1

Solución estándar A: 0,0125 mg/mL de ER Isosorbida USP en acetonitrilo

Solución estándar B: 0,025 mg/mL de ER Isosorbida USP en acetonitrilo

Solución estándar C: 0,05 mg/mL de ER Isosorbida USP en acetonitrilo

Solución muestra: Equivalente a 5 mg/mL de mononitrato de isosorbida, a partir de una porción de Tabletas reducidas a polvo (no menos de 20) en acetonitrilo. Someter a ultrasonido durante 10 minutos y luego centrifugar. Usar el sobrenadante.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Procedimientos Generales*, *Cromatografía en Capa Delgada*.)

Modo: TLC

Adsorbente: Capa de mezcla de gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm

Volumen de aplicación: 20 µL

Fase móvil: Tolueno, acetato de etilo y alcohol isopropílico (53:32:15)

Solución de detección: Disolver 1,25 g de permanganato de potasio y 10,0 g de hidróxido de sodio en 500 mL de agua (recientemente preparada para cada placa), y calentar a 105° durante 5 minutos.

Análisis

Muestras: *Soluciones estándar* y *Solución muestra*

Proceder según se indica en el capítulo. Después de desarrollar, secar la placa con aire tibio durante aproximadamente 10 minutos, sumergir la placa en la *Solución de detección* y calentar a 105° durante 5 minutos.

Criterios de aceptación: Ninguna mancha de la *Solución muestra* cuyo valor R_f corresponda al de las manchas de las *Soluciones estándar* no es de mayor intensidad que la mancha de la *Solución estándar C*; se encuentra no más de 1% de cualquier impureza individual. Si la mancha de la *Solución muestra* es casi tan intensa como la mancha de la *Solución estándar C*, diluir adicionalmente la *Solución muestra* con acetonitrilo (1:1), repetir la prueba y comparar la intensidad de la mancha de isosorbida en la *Solución muestra* diluida, con la intensidad de las manchas de las *Soluciones estándar*, corrigiendo el nivel de porcentaje para la dilución adicional de la *Solución muestra*.

[NOTA—Los valores R_f de isosorbida y mononitrato de isosorbida son aproximadamente 0,2 y 0,6, respectivamente.]

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS, PROCEDIMIENTO 2**

Fase móvil: Metanol y agua (250:750)

Solución madre del estándar de compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida: 0,3 mg/mL de compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida, a partir de ER Compuesto Relacionado A de Mononitrato de Isosorbida Diluido USP en agua.

Solución madre del estándar de dinitrato de isosorbida: 0,15 mg/mL de dinitrato de isosorbida, a partir de ER Dinitrato de Isosorbida Diluido USP en metanol

Solución madre del estándar: 6,0 µg/mL de compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida y de dinitrato de isosorbida, a partir de *Solución madre del estándar de compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida* y *Solución madre del estándar de dinitrato de isosorbida*, respectivamente, diluida con agua.

Solución de aptitud del sistema: Transferir una cantidad de ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP, equivalente a 24 mg de mononitrato de isosorbida, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 10,0 mL de *Solución madre del estándar* y 20 mL de metanol, y diluir con agua a volumen.

Solución estándar: Transferir 10,0 mL de *Solución madre del estándar* y 20 mL de metanol a un matraz volumétrico de 100 mL. Diluir con agua a volumen.

Solución muestra: Transferir una porción de polvo, a partir de no menos de 20 Tabletas, equivalente a 60 mg de mononitrato de isosorbida, a un matraz volumétrico de 50 mL. Agregar 40 mL de metanol y someter a ultrasonido durante aproximadamente 30 minutos, con enfriamiento. Entibiar a temperatura ambiente, diluir con metanol a volumen y mezclar. Centrifugar a aproximadamente 3000 rpm durante 10 minutos. Diluir 10 mL del sobrenadante con agua hasta 50 mL. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y usar el filtrado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 100 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida y dinitrato de

isosorbida son aproximadamente 0,9; 1,0 y 5,6, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,0 entre compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 10% para los picos de compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida y dinitrato de isosorbida, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida y dinitrato de isosorbida en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = área del pico de compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida o dinitrato de isosorbida de la *Solución muestra*

r_S = área del pico de compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida o dinitrato de isosorbida de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Compuesto Relacionado A de Mononitrato de Isosorbida Diluido USP o ER Dinitrato de Isosorbida Diluido USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de mononitrato de isosorbida en la *Solución muestra* (mg/mL)

Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza (diferente de compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida o dinitrato de isosorbida) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_T) \times 100$$

r_U = área del pico de cada impureza de la *Solución muestra*

r_T = suma de las áreas de todos los picos de la *Solución muestra*

Criterios de aceptación

Impurezas individuales: No más de 0,25% de compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida y de dinitrato de isosorbida

Total de otras impurezas: No más de 0,25%

Impurezas totales: No más de 0,5%, incluyendo compuesto relacionado A de mononitrato de isosorbida y dinitrato de isosorbida

REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a una temperatura de 20°–30°.

• **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)

ER Isosorbida USP

Los siguientes Estándares de Referencia son mezclas secas de un componente activo con excipientes adecuados que permiten una manipulación segura. Para aplicaciones cuantitativas, calcular la concentración del componente activo basándose en el contenido declarado en la etiqueta.

ER Dinitrato de Isosorbida Diluido USP
ER Mononitrato de Isosorbida Diluido USP
ER Compuesto Relacionado A de Mononitrato de Isosorbida Diluido USP

2-Nitrato de 1,4:3,6-dianhidroD-glucitol.

$C_6H_9NO_6$ 191,14