

一硝酸イソソルビド錠

Isosorbide Mononitrate Tablets

本品は定量するとき、表示量の 95.0～105.0%に対応する一硝酸イソソルビド($C_6H_9NO_6$: 191.14)を含む。

製法 本品は「70%一硝酸イソソルビド乳糖末」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験 本品を粉末とし、表示量に従い一硝酸イソソルビド($C_6H_9NO_6$)50mgに対応する量を取り、アセトン 5mLを加え、よく振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別に定量用一硝酸イソソルビド 10mgをとり、アセトン 1mLに溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー (2.03) により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 20 μ Lずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/ヘキサン混液(2 : 1)を展開溶媒として約 15cm展開した後、薄層板を風乾する。これに過マンガン酸カリウムの水酸化カリウム試液溶液(1→50)を均等に噴霧し、約 50 分間放置するとき、試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットは黄色を呈し、それらの R_f 値は等しい。

製剤均一性 (6.02) 次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品 1 個をとり、水 30mLを加えて崩壊させる。超音波処理により粒子を細かく分散させた後、内標準溶液 $V/10$ mLを正確に加え、1mL中に一硝酸イソソルビド($C_6H_9NO_6$)約 0.2mgを含む液となるように水を加えて V mLとする。この液を遠心分離し、上澄液を孔径 0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に定量用一硝酸イソソルビドをシリカゲルを乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し、その約 20mgを精密に量り、水 30mLを加え、内標準溶液 10mLを正確に加えた後、水を加えて 100mLとし、標準溶液とする。以下定量法を準用する。

一硝酸イソソルビド($C_6H_9NO_6$)の量(mg) = $M_s \times Q_T / Q_s \times V / 100$

M_s : 定量用一硝酸イソソルビドの秤取量(mg)

内標準溶液 ベンジルアルコール溶液 (1→1000)

溶出性 (6.10) 試験液に水 900mLを用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 15 分間の溶出率は 85%以上である。

本品 1 個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液 20mL以上をとり、孔径 0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mLを除き、次のろ液 V mLを正確に量り、表示量に従い 1mL中に一硝酸イソソルビド($C_6H_9NO_6$)約 11 μ gを含む液となるように水を加えて正確に V mLとし、試料溶液とする。別に定量用一硝酸イソソルビドをシリカゲルを乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し、その約 22mgを精密に量り、水に溶かし、正確に 100mLとする。この液 5mLを正確に量り、水を加えて正確に 100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 15 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液の一硝酸イソソルビドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

一硝酸イソソルビド($C_6H_9NO_6$)の表示量に対する溶出率(%) = $M_s \times A_T / A_s \times V' / V \times 1 / C \times 45$

M_s : 定量用一硝酸イソソルビドの秤取量(mg)

C : 1 錠中の一硝酸イソソルビド($C_6H_9NO_6$)の表示量(mg)

試験条件

定量法の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 15 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、一硝酸イソソルビドのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 2000 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 15 μ Lにつき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、一硝酸イソソルビドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

定量法 本品 20 個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。一硝酸イソソルビド($C_6H_9NO_6$)約 20mgに対応する量を精密に量り、水 30mLを加え、超音波処理により粒子を細かく分散させた後、内標準溶液 10mLを正確に加え、水を加えて 50mLとする。この液を遠心分離し、上澄液を孔径 0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液 10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に定量用一硝酸イソソルビドをシリカゲルを乾燥剤として

46 4 時間減圧乾燥し、その約 20mg を精密に量り、水 30mL に溶かし、内標準溶液 10mL を正確に加えた後、水を加え
 47 て 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) に
 48 より試験を行い、内標準物質のピーク面積に対する一硝酸イソソルビドのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

49 一硝酸イソソルビド($C_6H_9NO_6$)の量(mg) = $M_S \times Q_T / Q_S$

50 M_S : 定量用一硝酸イソソルビドの秤取量(mg)

51 内標準溶液 : ベンジルアルコール溶液(1 \rightarrow 1000)

52 試験条件

53 検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 214nm)

54 カラム : 内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シ
 55 リカゲルを充てんする。

56 カラム温度 : 40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

57 移動相 : 薄めたリン酸(1 \rightarrow 1000)/メタノール混液(4 : 1)

58 流量 : 一硝酸イソソルビドの保持時間が約 4.5 分になるように調整する。

59 システム適合性

60 システムの性能 : 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、一硝酸イソソルビド、内標準物質の順に
 61 溶出し、その分離度は 10 以上である。

62 システムの再現性 : 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に
 63 対する一硝酸イソソルビドのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

64 貯法 容器 気密容器。

65 -----

66 9.41 試薬・試液の項に次を追加する。

67 一硝酸イソソルビド, 定量用 $C_6H_9NO_6$ 白色の結晶で、おおいはない。

68 精製法 「70%一硝酸イソソルビド乳糖末」に 3 倍量以上の酢酸エチルを加えて激しく振り混ぜた後、0.5 μ m 以下
 69 のメンブランフィルターでろ過し、ろ液を水浴上で減圧留置する。残留物にヘキサン/酢酸エチル混液(3 : 2)を加
 70 えて再結晶した後、シリカゲルを乾燥剤として 4 時間減圧乾燥する。

71 確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3210
 72 \sim 3230 cm^{-1} 、1651 cm^{-1} 、1635 cm^{-1} 、1282 cm^{-1} 、1093 cm^{-1} 及び 852 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

73 旋光度 (2.49) $[\alpha]_D^{20}$: +171 \sim +176 $^{\circ}$ (乾燥後, 1g, エタノール(95), 100mL, 100mm)。

74 融点 (2.60) 89 \sim 92 $^{\circ}$ C

75 純度試験 類縁物質 本品 50mg を水 5mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水を加えて正
 76 確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び
 77 標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。それぞれの液の
 78 各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液の一硝酸イソソルビド以外のピークの面積は、標準
 79 溶液の一硝酸イソソルビドのピーク面積より大きくない。また、試料溶液の一硝酸イソソルビド以外のピークの合
 80 計面積は、標準溶液の一硝酸イソソルビドのピーク面積の 2 倍より大きくない。ただし、一硝酸イソソルビドに対
 81 する相対保持時間約 4.5 のピーク面積は、自動積分法で求めた面積に感度係数 0.62 を乗じた値とする。

82 試験条件

83 検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は「70%一硝酸イソソルビド乳糖末」の定量法の試験条件を準
 84 用する。

85 面積測定範囲 : 溶媒のピークの後から一硝酸イソソルビドの保持時間の約 5 倍の範囲

86 システム適合性

87 システムの性能 : 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、一硝酸イソソルビドのピークの理論段
 88 数及びシンメトリー係数は、それぞれ 2000 段以上、1.5 以下である。

89 システムの再現性 : 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、一硝酸イソソルビドのピ
 90 ーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

91 乾燥減量 (2.41) 0.5% 以下(1g, 減圧, シリカゲル, 4 時間)。

92 含量 99.0% 以上 定量法 本品を乾燥し、その約 0.2g を精密に量り、ケルダールフラスコに入れ、水 10mL に
 93 溶かし、デバルダ合金 3g 及び水 40mL を加え、窒素定量法 (1.08) の蒸留装置に連結する。受器には 0.05mol/L 硫
 94 酸 25mL を正確に量り、プロモクレゾールグリーン・メチルレッド試液 5 滴を加え、冷却器の下端を浸す。漏斗か

95 ら水酸化ナトリウム溶液(1→2)15mLを加え、注意して水 20mL で洗い込み、直ちにピンチコック付きゴム管のピ
96 ンチコックを閉じ、徐々に水蒸気を通じて留液約 100mL を得るまで蒸留する。冷却器の下端を液面から離し、少
97 量の水でその部分を洗い込み、0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定 (2.50) する。ただし、滴定の終点は液の赤色
98 が淡赤紫色を経て淡青緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行う。

99 0.05mol/L硫酸 1mL=19.11mg $C_6H_9NO_6$

100

101