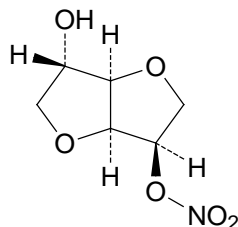


1 **70%一硝酸イソソルビド乳糖末**  
 2 Isosorbide Mononitrate 70% / Lactose 30%  
 3 70%イソソルビド一硝酸エステル乳糖末



4  
 5  $C_6H_9NO_6$  : 191.14

6 1,4:3,6-Dianhydro-D-glucitol 5-nitrate

7 [16051-77-7, 一硝酸イソソルビド]

8  
 9 本品を乾燥したものは定量するとき、68.0～72.0%に対応する一硝酸イソソルビド( $C_6H_9NO_6$ )を含む。

10 **性状** 本品は白色の粉末、結晶性の粉末、又は塊である。

11 本品は水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

12 **確認試験**

13 (1) 本品 1g をとり、酢酸エチル 30mL を加え、よく振り混ぜた後、ろ過する。残留物を少量の酢酸エチルで洗い、ろ液及び洗液を合わせ、水浴上で蒸発乾固し、更に室温で 4 時間減圧乾燥する。得られた結晶につき、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試験を行い、本品のスペクトルと一硝酸イソソルビドの参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

14  
 15  
 16  
 17 (2) (1) の残留物を 80°C で 2 時間乾燥し、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試験を行い、残留物のスペクトルと乳糖水和物の参照スペクトル又は乳糖標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

18  
 19  
 20 **旋光度** (2.49)  $[\alpha]_D^{20}$  : +116～+124° (乾燥後, 1g, 水, 100mL, 100mm)。

21 **純度試験**

22 (1) 硝酸塩 本品の一硝酸イソソルビド( $C_6H_9NO_6$ )50mg に対応する量を正確にとり、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 25mL を正確にとり、水を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別に硝酸標準液 5mL を正確にとり、水を加えて正確に 150mL とする。この液 25mL を正確にとり、水を加えて正確に 150mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 $\mu$ 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、それぞれの液の硝酸のピーク面積を自動積分法により、測定するとき、試料溶液の硝酸のピーク面積は、標準溶液の硝酸のピーク面積より大きくない(0.1%以下)。

23 試験条件

24 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：214nm)

25 カラム：内径 4.6mm、長さ 5cm のステンレス管に 10 $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用ゲル型強塩基性イオン交換樹脂を充てんする。

26 カラム温度：35°C 付近の一定温度

27 移動相：グルコン酸ナトリウム 16.0g、ボウ 酸 18.0g、四ホウ酸ナトリウム十水和物 25.0g 及びグリセリン 250mL を水に溶かして 1000mL とした液 20mL、1-ブタノール 20mL 及びアセトニトリル 120mL をとり、水を加えて 1000mL とする。

28 流量：硝酸の保持時間が約 5.3 分となるように調整する。

29 システム適合性

30 システムの性能：標準溶液 100 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、硝酸のピークの理論段数及びシンメトリ係数は、それぞれ 800 段以上、1.5 以下である。

31 システムの再現性：標準溶液 100 $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、硝酸のピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

42 (2) 重金属<1.07> 本品 1.0gをとり,第1法により操作し,試験を行う.比較液には鉛標準液 1.0mLを加える(10ppm  
43 以下).

44 (3) イソソルビド 本品の一硝酸イソソルビド( $C_6H_9NO_6$ )1.0gに対応する量を取り,アセトン 10mLを加え,よく  
45 振り混ぜた後,遠心分離し,上澄液を孔径 0.5 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する.残留物にアセトン 2mL  
46 を加えて同様に操作し,ろ液は先のろ液に合わせる.水浴上でアセトンを蒸発乾固し,更に 30 分間減圧乾燥する.  
47 残留物を移動相に溶かし,10mLとし,試料溶液とする.試料溶液 1mLを正確にとり,移動相を加えて正確に 20mL  
48 とする.この液 1mLを正確にとり,移動相を加えて正確に 25mLとし,標準溶液とする.試料溶液及び標準溶液 20 $\mu$ L  
49 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.それぞれの液の各々のピーク面  
50 積を自動積分法により測定するとき,試料溶液のイソソルビドのピーク面積は,標準溶液の一硝酸イソソルビドのピ  
51 ーク面積より大きくない.

#### 52 試験条件

53 検出器:示差屈折計

54 カラム:内径 4.6mm,長さ 25cm のステンレス管に 5 $\mu$ 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:25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

57 移動相:水/メタノール混液(9:1)

58 流量:一硝酸イソソルビドの保持時間が約 16 分と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 20 $\mu$ 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  
61 及びシンメトリー係数は,それぞれ 5000 段以上,2.0 以下である.

62 システムの再現性:標準溶液 20 $\mu$ 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  
63 ク面積の相対標準偏差は 4.0%以下である.

64 (4) 類縁物質 本品の一硝酸イソソルビド( $C_6H_9NO_6$ )50mgに対応する量を水 5mLに溶かし,試料溶液とする.こ  
65 の液 1mLを正確にとり,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 10 $\mu$ Lずつを正確  
66 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,それぞれの液の各々のピーク面積を自動積  
67 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面積は,標準溶液の一硝酸イソソルビドの  
68 ピーク面積の 1/2 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計面積は,標準溶液の  
69 一硝酸イソソルビドのピーク面積より大きくない.ただし,一硝酸イソソルビドに対する相対保持時間約 4.5 のピー  
70 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.

#### 71 試験条件

72 検出器,カラム,カラム温度,移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する.

73 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

#### 74 システム適合性

75 システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する.

76 検出の確認:標準溶液 1mLを正確に量り,水を加えて正確に 10mLとする.この液 10 $\mu$ Lから得た一硝酸イソ  
77 ソルビドのピーク面積が,標準溶液の一硝酸イソソルビドのピーク面積の 7~13%になることを確認する.

78 システムの再現性:標準溶液 10 $\mu$ 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  
79 ク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である.

80 (5) 残留溶媒 別に規定する.

81 **乾燥減量**<2.41> 0.5%以下(1g,減圧,シリカゲル,4時間).

82 **水分**<2.48> 1.0~2.0%(0.4g,直接滴定,ただし,水分測定用メタノールの代わりに水分測定用メタノール/水分測  
83 定用ホルムアミド混液(2:1)を用いる).

84 **強熱残分**<2.44> 0.1%以下(0.5g).

85 **定量法** 本品を乾燥し,一硝酸イソソルビド( $C_6H_9NO_6$ )0.2gに対応する量を精密に量り,水に溶かし,正確に  
86 50mLとする.この液 10mLを正確に量り,内標準溶液 20mLを正確に加え,水を加えて 100mLとし,試料溶液とす  
87 る.別に定量用一硝酸イソソルビドを乾燥し,その約 40mgを精密に量り,水 60mLを加え,内標準溶液 20mLを正  
88 確に加えた後,水を加えて 100mLとし,標準溶液とする.試料溶液及び標準溶液 10 $\mu$ Lにつき,次の条件で液体クロ  
89 マトグラフィー<2.01>により試験を行い,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  
90  $Q_T$ 及び $Q_S$ を求める.

91 一硝酸イソソルビド( $C_6H_9NO_6$ )の量(mg)= $M_S \times Q_T / Q_S \times 5$

92  $M_s$  : 定量用一硝酸イソソルビドの秤取量(mg)

93 内標準溶液 ベンジルアルコール溶液(1→1000)

94 試験条件

95 検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 214nm)

96 カラム : 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 $\mu$ 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リカゲルを充てんする.

97 カラム温度 : 40°C 付近の一定温度

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

100 流量 : 一硝酸イソソルビドの保持時間が約 4.5 分となるように調整する.

101 システム適合性

102 システムの性能 : 標準溶液 10 $\mu$ 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  
103 溶出し, その分離度は 10 以上である.

104 システムの再現性 : 標準溶液 10 $\mu$ 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  
105 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.

106 貯法 容器 気密容器.

107 -----

#### 108 9.41 試薬・試液の項に次を追加する.

109 一硝酸イソソルビド, 定量用  $C_6H_9NO_6$  白色の結晶で, においはない.

110 精製法 「70%一硝酸イソソルビド乳糖末」に 3 倍以上の酢酸エチルを加えて激しく振り混ぜた後, 0.5 $\mu$ m 以下の  
111 メンブランフィルターでろ過し, ろ液を水浴上で減圧留去する. 残留物にヘキサン/酢酸エチル混液(3 : 2)を加  
112 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.

113 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  
114 ~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.

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

116 融点 (2.60) 89~92°C

117 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  
118 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  
119 標準溶液 10 $\mu$ 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  
120 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  
121 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  
122 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  
123 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.

124 試験条件

125 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  
126 用する.

127 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

128 システム適合性

129 システムの性能 : 標準溶液 10 $\mu$ 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  
130 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.

131 システムの再現性 : 標準溶液 10 $\mu$ 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  
132 ーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である.

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

134 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  
135 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  
136 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  
137 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  
138 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  
139 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  
140 が淡赤紫色を経て淡青緑色になるときとする. 同様の方法で空試験を行う.

141 0.05mol/L硫酸 1mL=19.11mg  $C_6H_9NO_6$

142 **グルコン酸ナトリウム**  $C_6H_{11}NaO_7$  白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。

143 純度試験 溶状 本品 1.0g を水 10mL に溶かすとき、液は無色～微黄色澄明である。

144

145 **9. 42 クロマトグラフィー用担体・充てん剤の項に次を追加する。**

146 **液体クロマトグラフィー用ゲル型強塩基性イオン交換樹脂** 液体クロマトグラフィー用に製造したもの。

147

148