

一硝酸イソソルビド 10mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 15 分後，溶出液 20mL 以上をとり，孔径 0.45 μm 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．別に一硝酸イソソルビド標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し，その約 0.022g 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 μL ずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い，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．

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする．

一硝酸イソソルビド ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 45$$

W_S : 一硝酸イソソルビド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の一硝酸イソソルビド ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：214nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：40 付近の一定温度

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

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．

システム適合性

システムの性能：標準溶液 15 μL 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 μL 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．

一硝酸イソソルビド標準品 $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$: 191.14 1,4:3,6-ジアンハイドロ-D-グルシトール 5-ナイトレートで，下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 一硝酸イソソルビドに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 μm のメンブランフィルターでろ過し、ろ液から酢酸エチルを水浴上で減圧留去する。残留物をクロロホルム/ヘキサン混液（3：1）で再結晶した後、シリカゲルを乾燥剤として4時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法によって測定するとき、波数 3230cm⁻¹、3000～2880cm⁻¹、1647cm⁻¹、1633cm⁻¹、1452cm⁻¹、1282cm⁻¹、1090cm⁻¹及び849cm⁻¹付近に吸収を認める。

融点 89～92

類縁物質

(1) 本品 0.050g をとり、水を加えて溶かし、正確に 5mL とし、試料溶液とする。試料溶液 1mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液の一硝酸イソソルビド以外のピーク面積 A_{Ti} 及び標準溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピーク面積 A_S を自動積分法により測定し、次式により個々の類縁物質の量を求めるとき、個々の量は 0.1%以下であり、それらの総量は 0.2%以下である。

$$\text{個々の類縁物質の量 (\%)} = \frac{A_{Ti}}{A_S} \times f$$

f: 感度補正係数 次の感度補正係数を用いる。

類縁物質	f	相対保持時間
一硝酸イソソルビド	1.00	1.0
1,4:3,6-ジアンハイドロ-D-グルシトール 2-ナイトレイト	1.00	約 0.9
1,4:3,6-ジアンハイドロ-D-グルシトール ジナイトレイト	0.63	約 4.0

その他の未知物質については f = 1.00 とする。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：214nm）

カラム：内径 4mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラ

フ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相：薄めたリン酸（1 1000）/メタノール混液（4：1）

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。

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

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り，水を加えて正確に 20mL とする．この液 10 μ L から得た一硝酸イソ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 5～15% になることを確認する．

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 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ーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

(2) 本品 1.0g をとり，移動相を加えて溶かし，正確に 10mL とし，試料溶液とする．試料溶液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 200mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 20 μ L につき，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う．試料溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピークに対する相対保持時間約 0.2 のピーク面積は，標準溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピーク面積の 1/5 より大きくない．

試験条件

検出器：示差屈折計

カラム：内径 4mm，長さ 25cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：水/メタノール混液（9：1）

流量：一硝酸イソソルビドの保持時間が約 16 分になるように調整する．

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 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 10mL とする．この液 20 μ L から得た一硝酸イソ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 15～25% になることを確認する．

システムの性能：メタノール 0.05mL 及びイソソルビド 0.01g を量り，移動相 10mL に溶かす．この液 20 μ L につき上記の条件で操作するとき，メタノール，イソソルビドの順に溶出し，その分離度は 2.0 以上である．

システムの再現性：標準溶液 20 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。

乾燥減量 0.5%以下 (1g, 減圧, シリカゲル, 4時間)

強熱残分 0.1%以下 (0.5g)

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, 窒素定量法のケルダールフラスコに入れ, 水 10mL を加えて溶かし, デバルタ合金 3g 及び水 40mL を加え, 窒素定量法の蒸留装置に連結する。受器には 0.05mol/L 硫酸 25mL を正確に量り, プロム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ンチコックを閉じ, 徐々に水蒸気を通じて留液 100mL を得るまで蒸留する。冷却器の下端を液面から離し, 少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する。ただし, 滴定の終点は液の赤色が淡赤紫色を経て, 淡青緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い, 補正する。

0.05mol/L 硫酸 1mL = 19.114mg $C_6H_9NO_6$

一硝酸イソソルビド錠 20mg

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 15 分後，溶出液 20mL 以上をとり，孔径 0.45 μm 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 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 10mL とし試料溶液とする．別に一硝酸イソソルビド標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し，その約 0.022g 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 μL ずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い，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．

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする．

一硝酸イソソルビド ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_S : 一硝酸イソソルビド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の一硝酸イソソルビド ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：214nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：40 付近の一定温度

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

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．

システム適合性

システムの性能：標準溶液 15 μL 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 μL 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．

一硝酸イソソルビド標準品 $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$: 191.14 1,4:3,6-ジアンハイドロ-D-グルシトール 5-ナイトレートで，下記の規格に適合するもの．必要な場合に

は次に示す方法により精製する。

精製法 一硝酸イソソルビドに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 μm のメンブランフィルターでろ過し、ろ液から酢酸エチルを水浴上で減圧留去する。残留物をクロロホルム/ヘキサン混液(3:1)で再結晶した後、シリカゲルを乾燥剤として4時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法によって測定するとき、波数 3230cm⁻¹、3000~2880cm⁻¹、1647cm⁻¹、1633cm⁻¹、1452cm⁻¹、1282cm⁻¹、1090cm⁻¹及び849cm⁻¹付近に吸収を認める。

融点 89~92

類縁物質

- (1) 本品 0.050g をとり、水を加えて溶かし、正確に 5mL とし、試料溶液とする。試料溶液 1mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液の一硝酸イソソルビド以外のピーク面積 A_{Ti} 及び標準溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピーク面積 A_S を自動積分法により測定し、次式により個々の類縁物質の量を求めるとき、個々の量は 0.1% 以下であり、それらの総量は 0.2% 以下である。

$$\text{個々の類縁物質の量 (\%)} = \frac{A_{Ti}}{A_S} \times f$$

f: 感度補正係数 次の感度補正係数を用いる。

類縁物質	f	相対保持時間
一硝酸イソソルビド	1.00	1.0
1,4:3,6-ジアンハイドロ-D-グルシトール 2-ナイトロイト	1.00	約 0.9
1,4:3,6-ジアンハイドロ-D-グルシトール ジナイトロイト	0.63	約 4.0

その他の未知物質については f = 1.00 とする。

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 214nm)

カラム: 内径 4mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40 付近の一定温度

移動相: 薄めたリン酸 (1/1000) / メタノール混液 (4:1)

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。

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

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り，水を加えて正確に 20mL とする．この液 10 μ L から得た一硝酸イソ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 5～15% になることを確認する．

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 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ーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

- (2) 本品 1.0g をとり，移動相を加えて溶かし，正確に 10mL とし，試料溶液とする．試料溶液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 200mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 20 μ L につき，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う．試料溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピークに対する相対保持時間約 0.2 のピーク面積は，標準溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピーク面積の 1/5 より大きくない．

試験条件

検出器：示差屈折計

カラム：内径 4mm，長さ 25cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：水/メタノール混液（9：1）

流量：一硝酸イソソルビドの保持時間が約 16 分になるように調整する．

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 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 10mL とする．この液 20 μ L から得た一硝酸イソ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 15～25% になることを確認する．

システムの性能：メタノール 0.05mL 及びイソソルビド 0.01g を量り，移動相 10mL に溶かす．この液 20 μ L につき上記の条件で操作するとき，メタノール，イソソルビドの順に溶出し，その分離度は 2.0 以上である．

システムの再現性：標準溶液 20 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。

乾燥減量 0.5%以下 (1g, 減圧, シリカゲル, 4時間)

強熱残分 0.1%以下 (0.5g)

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, 窒素定量法のケルダールフラスコに入れ, 水 10mL を加えて溶かし, デバルタ合金 3g 及び水 40mL を加え, 窒素定量法の蒸留装置に連結する。受器には 0.05mol/L 硫酸 25mL を正確に量り, プロム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ンチコックを閉じ, 徐々に水蒸気を通じて留液 100mL を得るまで蒸留する。冷却器の下端を液面から離し, 少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する。ただし, 滴定の終点は液の赤色が淡赤紫色を経て, 淡青緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い, 補正する。

0.05mol/L 硫酸 1mL = 19.114mg $C_6H_9NO_6$