

別添 1

公的溶出試験（案）について

（別に規定するものの他、日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。）

塩酸ジルチアゼム 100mg 徐放カプセル

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（ただし、シンカーを用いる）により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 2 時間、6 時間及び 24 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに 37 ± 0.5 に加温した水 20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.5 \mu\text{m}$ 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 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 25mL とし、試料溶液とする。別に塩酸ジルチアゼム標準品を 105 で 2 時間乾燥し、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、移動相を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 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、ジルチアゼムのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する。

本品の 2 時間、6 時間及び 24 時間の溶出率が、それぞれ 5～30%、25～55% 及び 85% 以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時における塩酸ジルチアゼム ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%) ($n = 1, 2, 3$)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C} \times 450$$

W_S : 塩酸ジルチアゼム標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中の塩酸ジルチアゼム ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：240nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に $5 \mu\text{m}$ 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：40 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 6.8g を水 1000mL に溶かし、リン酸を用いて pH3.0 に調整する。この液 650mL にアセトニトリル 350mL 及び 1 - ペンタンスルホン酸ナトリウム 1g を加える。

流量：ジルチアゼムの保持時間が約 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：塩酸ジルチアゼム 0.01g 及び *d* - 3 - ヒドロキシ - *cis* - 2, 3 - ジヒドロ - 5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 2 - (*p* - メトキシフェニル) - 1, 5 - ベン

ゾチアゼピン - 4 (5 H) - オン塩酸塩 (以下, 脱アセチル体という) 0.01 g を水に溶かし, 100mL とする. この液 5mL を量り, 移動相を加えて 25mL とする. この液 20 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, 脱アセチル体, ジルチアゼムの順に溶出し, その分離度は 4 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, ジルチアゼムのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である.

塩酸ジルチアゼム標準品 塩酸ジルチアゼム (日局). ただし, 乾燥したものを定量するとき, 塩酸ジルチアゼム ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$) 99.0% 以上を含むもの.

塩酸ジルチアゼム 200mg 徐放カプセル

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（ただし，シンカーを用いる）により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 2 時間，6 時間及び 24 時間後，溶出液 20mL を正確にとり，直ちに 37 ± 0.5 に加温した水 20mL を正確に注意して補う．溶出液は孔径 $0.5 \mu\text{m}$ 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 5mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 50mL とし，試料溶液とする．別に塩酸ジルチアゼム標準品を 105 で 2 時間乾燥し，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，移動相を加えて正確に 50mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 $20 \mu\text{L}$ 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，ジルチアゼムのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する．

本品の 2 時間，6 時間及び 24 時間の溶出率が，それぞれ 5～30%，25～55% 及び 85% 以上のときは適合とする．

n 回目の溶出液採取時における塩酸ジルチアゼム ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%) ($n = 1, 2, 3$)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : 塩酸ジルチアゼム標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中の塩酸ジルチアゼム ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：240nm）

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に $5 \mu\text{m}$ 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：40 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 6.8g を水 1000mL に溶かし，リン酸を用いて pH3.0 に調整する．この液 650mL にアセトニトリル 350mL 及び 1 - ペンタンスルホン酸ナトリウム 1g を加える．

流量：ジルチアゼムの保持時間が約 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：塩酸ジルチアゼム 0.01g 及び *d* - 3 - ヒドロキシ - *cis* - 2, 3 - ジヒドロ - 5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 2 - (p - メトキシフェニル) - 1, 5 - ベンゾチアゼピン - 4 (5H) - オン塩酸塩（以下，脱アセチル体という）0.01 g を水に溶かし，100mL とする．この液 5mL を量り，移動相を加えて 25mL とする．この液 $20 \mu\text{L}$ につき，上記の条件で操作するとき，脱アセチル体，ジルチアゼムの順に溶出し，その分離度は 4 以上である．

システムの再現性：標準溶液 $20 \mu\text{L}$ につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ジ

ルチアゼムのピーク面積の相対標準偏差は 1.0%以下である。

塩酸ジルチアゼム標準品 塩酸ジルチアゼム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸ジルチアゼム ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$) 99.0%以上を含むもの。