

## 塩酸ミルナシبران 15 mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900 mL 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．溶出試験を開始し，規定時間後，溶出液 20 mL 以上をとり，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 10 mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に塩酸ミルナシبران標準品を 105 で 4 時間乾燥し，その約 0.017 g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100 mL とする．この液 5 mL を正確に量り，水を加えて正確に 50 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 30  $\mu\text{L}$  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い，それぞれの液のミルナシبران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．

塩酸ミルナシبران ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_S$  : 塩酸ミルナシبران標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中の塩酸ミルナシبران ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ ) の表示量 (mg)

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長： 220 nm)

カラム：内径 4.0 mm，長さ 15 cm 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：25 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 13.6 g を水 1000 mL に溶かし，リン酸を用いて pH を 3.5 に調整する．この液 830 mL をとり，アセトニトリル 170 mL を加える．

流量：ミルナシبرانの保持時間が約 15 分になるよう調整する．

### システム適合性

システムの性能：標準溶液 30  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で操作するとき，ミルナシبرانのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 4000 段以上，2.0 以下である．

システム再現性：標準溶液 30  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ミルナシبرانのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

塩酸ミルナシبران標準品  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$  : 282.81 (  $\pm$  ) シス 2 アミノメチル  $N, N$  ジエチル 1 フェニルシクロプロパンカルボキサミド塩酸塩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 本品 10 g にアセトン 500 mL を加え，65 の油浴中で約 10 分間かき混ぜた後，クロロホルム 50 mL を加えて溶かし，ろ過する．ろ液を室温に 24 時間放置後，析出した結晶をガラスろ過器（G2）を用いてろ取し，少量のジエチルエーテルで洗う．得られた結晶を減圧下，60 で一夜乾燥する．

性状 本品は白色の結晶性の粉末である．

確認試験 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化クロロホルム溶液（125）につき，核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法（<sup>1</sup>H）により測定するとき，8.8 付近，7.2 付近，3.7 付近，3.3 付近，2.5 付近，1.8 付近，1.1 付近及び 0.9 付近にシグナルを示し，各シグナルの面積強度比は，ほぼ 3：5：1：4：1：2：4：3 である．また，この液に核磁気共鳴スペクトル測定用重水を適量添加し，核磁気共鳴スペクトルを測定するとき，8.8 付近のシグナルは消失する．

類縁物質 本品 0.10g をとり，移動相に溶かし，正確に 100mL とし，試料溶液とする．この液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 10mL とする．更にこの液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 20 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．試料溶液及び標準溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき，主ピーク以外のピークの合計面積は，標準溶液のミルナシプランのピーク面積の 2 倍より大きくない．

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220 nm）

カラム：内径 4.0 mm，長さ 30 cm のステンレス管に 10 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：トリエチルアミン 1mL 及びリン酸二水素カリウム 1.75 g を水 950mL に溶かし，薄めたリン酸（1：50）若しくは水酸化カリウム試液を用いて pH7.0 に合わせた後，水を加えて 1000mL とする．この液 650mL をとり，アセトニトリル 350mL を加える．

流量：ミルナシプランの保持時間が約 8 分と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ミルナシプランの保持時間の約 5 倍の範囲．

#### システム適合性

検出の確認：試料溶液 1 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 100 mL とし，検出確認用溶液とする．標準溶液 20 μL から得たミルナシプランのピーク面積が，検出確認用溶液のミルナシプランのピーク面積の 7 ~ 13 % になることを確認する．

システムの性能：標準溶液 20 μL につき，上記の条件で操作するとき，ミルナシプランのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 3000 段以上，2.0 以下である．

システム再現性：標準溶液 20 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返

すとき ,ミルナシプランのピーク面積の相対標準偏差は 5.0 % 以下である .  
乾燥減量 1.0%以下 ( 0.5 g , 105 , 4 時間 )  
含量 99.5%以上 . 定量法 本品を乾燥し , その約 0.28g を精密に量り , 無水酢酸・酢酸 ( 100 ) 混液 ( 7 : 3 ) 50mL を加えて溶かし , 0.1 mol/L 過塩素酸で滴定する ( 電位差滴定法 ) . 同様の方法で空試験を行い , 補正する .  
0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 28.281 mg  $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$

## 塩酸ミルナシبران 25 mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に水 900 mL 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．溶出試験を開始し，規定時間後，溶出液 20 mL 以上をとり，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 10 mL を除き，次のろ液 3 mL を正確に量り，水を加えて正確に 5 mL とし，試料溶液とする．別に塩酸ミルナシبران標準品を 105 で 4 時間乾燥し，その約 0.017 g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100 mL とする．この液 5 mL を正確に量り，水を加えて正確に 50 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 30  $\mu\text{L}$  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い，それぞれの液のミルナシبران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．

塩酸ミルナシبران ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 150$$

$W_S$  : 塩酸ミルナシبران標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中の塩酸ミルナシبران ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ ) の表示量 (mg)

## 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長： 220 nm)

カラム：内径 4.0 mm，長さ 15 cm 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：25 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 13.6 g を水 1000 mL に溶かし，リン酸を用いて pH を 3.5 に調整する．この液 830 mL をとり，アセトニトリル 170 mL を加える．

流量：ミルナシبرانの保持時間が約 15 分になるよう調整する．

## システム適合性

システムの性能：標準溶液 30  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で操作するとき，ミルナシبرانのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 4000 段以上，2.0 以下である．

システム再現性：標準溶液 30  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ミルナシبرانのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

塩酸ミルナシبران標準品  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$  : 282.81 (  $\pm$  ) シス 2 アミノメチル *N,N* ジエチル 1 フェニルシクロプロパンカルボキサミド塩酸塩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 本品 10 g にアセトン 500 mL を加え，65 の油浴中で約 10 分間かき混ぜた後，クロロホルム 50 mL を加えて溶かし，ろ過する．ろ液を室温に 24 時間

放置後、析出した結晶をガラスろ過器（G2）を用いてろ取し、少量のジエチルエーテルで洗う。得られた結晶を減圧下、60℃で一夜乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化クロロホルム溶液（125）につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法（<sup>1</sup>H）により測定するとき、8.8 付近、7.2 付近、3.7 付近、3.3 付近、2.5 付近、1.8 付近、1.1 付近及び0.9 付近にシグナルを示し、各シグナルの面積強度比は、ほぼ3：5：1：4：1：2：4：3である。また、この液に核磁気共鳴スペクトル測定用重水を適量添加し、核磁気共鳴スペクトルを測定するとき、8.8 付近のシグナルは消失する。

類縁物質 本品 0.10g をとり、移動相に溶かし、正確に 100mL とし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とする。更にこの液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 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。試料溶液及び標準溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、主ピーク以外のピークの合計面積は、標準溶液のミルナシプランのピーク面積の2倍より大きくない。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220 nm）

カラム：内径 4.0 mm，長さ 30 cm のステンレス管に 10 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：トリエチルアミン 1mL 及びリン酸二水素カリウム 1.75 g を水 950mL に溶かし、薄めたリン酸（1：50）若しくは水酸化カリウム試液を用いて pH7.0 に合わせた後、水を加えて 1000mL とする。この液 650mL をとり、アセトニトリル 350mL を加える。

流量：ミルナシプランの保持時間が約 8 分と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ミルナシプランの保持時間の約 5 倍の範囲。

#### システム適合性

検出の確認：試料溶液 1 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とし、検出確認用溶液とする。標準溶液 20 μL から得たミルナシプランのピーク面積が、検出確認用溶液のミルナシプランのピーク面積の 7～13% になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、ミルナシプランのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 以下である。

システム再現性：標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ミルナシプランのピーク面積の相対標準偏差は 5.0 % 以下で

ある。

乾燥減量 1.0%以下 (0.5 g, 105 , 4 時間)

含量 99.5%以上。 定量法 本品を乾燥し, その約 0.28g を精密に量り, 無水酢酸・酢酸 (100) 混液 (7:3) 50mL を加えて溶かし, 0.1 mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。 同様の方法で空試験を行い, 補正する。

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 28.281 mg  $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$