

## 塩酸オンダンセトロン 2mg 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  $\mu\text{m}$  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、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸オンダンセトロン標準品約 0.028g を精密に量り、水に溶かし、正確に 200mL とする。この液 4 mL を正確に量り、水を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100  $\mu\text{L}$  ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のオンダンセトロンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

オンダンセトロン [ $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ ] の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{1.247} \times \frac{9}{2}$$

$W_s$  : 塩酸オンダンセトロン標準品の量 (mg)

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：216nm）

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ィー用シアノプロピルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25°C 付近の一定温度

移動相：0.02mol/L リン酸二水素ナトリウム溶液に水酸化ナトリウム試液を加えて pH5.4 に調整する。この液 500mL にアセトニトリル 500mL を加える。

流量：オンダンセトロンの保持時間が 6~7 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 100  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、オンダンセトロ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 2000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 100  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オンダンセトロンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

**塩酸オンダンセトロン標準品**  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  : 365.85 (±) -2,3-ジヒドロ-9-メチル-3- [(2-メチルイミダゾール-1-イル)メチル]カルバゾール-4-(1H)-オン-塩酸塩二水和物で、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** 塩酸オンダンセトロンを 2-プロパノール/水混液 (2:1) から再結晶し、50°C で 3 時間減圧乾燥した後、25°C、相対湿度 75% の恒温器中に 12 時間以上放置する。

**性状** 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品の水溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

### 確認試験

(1) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定するとき、波数 3180  $\text{cm}^{-1}$ 、1640  $\text{cm}^{-1}$ 、1282  $\text{cm}^{-1}$ 、761  $\text{cm}^{-1}$  及び 751  $\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

(2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド溶液 (1→100) 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 (1H) により測定するとき、 $\delta$  2.7ppm 付近及び  $\delta$  3.7ppm 付近にそれぞれ

単一線のシグナルA及びBを、 $\delta$  4.3ppm付近及び $\delta$  4.7ppm付近にそれぞれAMX型四重線のシグナルC及びDを示し、各シグナルの面積強度比A : B : C : Dはほぼ 3 : 3 : 1 : 1である。

#### 純度試験

##### (1) 類縁物質

###### 1) 液体クロマトグラフィー

本品 20mg を移動相 200m Lに溶かし、試料溶液とする。試料溶液 1m Lを正確に量り、移動相を加えて正確に 50m Lとする。この液 5m Lを正確に量り、移動相を加えて正確に 20 m L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マトグラフィーにより試験を行う。それぞれの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、試料溶液のオンダンセトロン以外のピークの合計面積は、標準溶液のオンダンセトロンのピーク面積より大きくない。ただし、オンダンセトロンに対する相対保持時間が約 0.29 のピーク面積は、自動積分法で求めた面積を感度係数 0.77 で乗じた値とする。

###### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：216nm）

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 20 cm のステンレス管に 5 $\mu$  m の液体クロマトグラフィー用シアノプロピルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物 1.56 g を水 500m L に溶かし、水酸化ナトリウム試液を加えて p H を 5.4 に調整する。この液 500 m L にアセトニトリル 500 m L を加える。

流量：オンダンセトロンの保持時間が 6~7 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からオンダンセトロンの保持時間の約 2 倍の範囲。

###### システム適合性

検出の確認：標準溶液 4 m L を正確に量り、移動相を加えて正確に 10 m L とする。

この液 10 $\mu$  L から得たオンダンセトロンのピーク高さが、5~15 mm になるように調整する。

システムの性能：塩酸オンダンセトロン 20mg 及びジメチルアミノ体 10mg を移動相 200 m L に溶かす。この液 10 $\mu$  L につき、上記の条件で操作するとき、オンダンセトロン、ジメチルアミノ体の順に溶出し、その分離度は 1.5 以上である。

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、オンダンセトロンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

###### 2) 薄層クロマトグラフィー

本品 12.5mg をメタノール 1 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 0.5 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25 mL とし、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により試験を行う。試料溶液 20 $\mu$  L 及び標準溶液 2 $\mu$  L を薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/酢酸エチル/メタノール/アンモニア水 (28) 混液 (90 : 50 : 40 : 1) を展開溶媒として約 15 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

(2) 2-プロパノール

本品約 0.1gを精密に量り，3 mLのガラス瓶に入れ，内標準溶液 2mLを正確に加え，密栓する．ガラス瓶を 50℃の水浴中で 10～15 分間加温し，振り混ぜて溶かした後，室温にもどし，試料溶液とする．別に 2-プロパノール 40 $\mu$ Lを正確に量り，水を加えて正確に 20mLとする．この液及び内標準溶液 1mLずつを正確に量り，混和し，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 1 $\mu$ Lにつき，次の条件でガスクロマトグラフィーにより試験を行う．それぞれの液の内標準物質のピーク面積に対する 2-プロパノールのピーク面積の比 $Q_T$ 及び $Q_S$ を求めるとき，2-プロパノールの量は 0.2%以下である．

2-プロパノール含量 (%)

$$= \frac{Q_T}{Q_S} \times 2 \times 2 / \text{試料採取量 (g)} \times 10^{-3} \times 0.79 * \times 100$$

\* : 2-プロパノールの比重

内標準溶液 薄めたエタノール (1 $\rightarrow$ 500)

試験条件

検出器 : 水素炎イオン化検出器

カラム : 内径 1.5～3.0 mm，長さ 2 mのガラス管に 150～180 $\mu$ mのガスクロマトグラフィー用多孔性エチルビニルベンゼン-ジビニルベンゼン共重合体 (平均孔径 0.0075 $\mu$ m，500～600 m<sup>2</sup>/g) を充てんする．

カラム温度 : 170℃付近の一定温度

キャリアーガス : 窒素

流量 : 内標準物質の保持時間が 2～3 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 1 $\mu$ Lにつき，上記の条件で操作するとき，内標準物質，2-プロパノールの順に流出し，それぞれのピークが完全に分離する．

水分 9.6～10.2% (50 mg，容量滴定法，直接滴定)

含量 99.5%以上．定量法 本品約 50 mgを精密に量り，無水酢酸/非水滴定用酢酸混液 (7 : 3) 50 mLに溶かし，0.01mol/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．

0.01mol/L 過塩素酸 1 mL = 3.659 mgC<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O · HCl · 2H<sub>2</sub>O

ジメチルアミノ体 3-[(Dimethylamino)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-one, hydrochloride ほとんど白色の粉末である．

融点 190℃～191℃

## 塩酸オンダンセトロン 4mg 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 $\mu$ 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、水で正確に10mLとし試料溶液とする。別に塩酸オンダンセトロン標準品約0.028gを精密に量り、水に溶かし、正確に200mLとする。この液4mLを正確に量り、水を加えて正確に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により試験を行い、それぞれの液のオンダンセトロンのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

オンダンセトロン [ $C_{18}H_{19}N_3O$ ] の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{1.247} \times \frac{9}{2}$$

$W_s$ : 塩酸オンダンセトロン標準品の量 (mg)

### 試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 216nm)

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シアノプロピルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 0.02mol/Lリン酸二水素ナトリウム溶液に水酸化ナトリウム試液を加えてpH5.4に調整する。この液500mLにアセトニトリル500mLを加える。

流量: オンダンセトロンの保持時間が6~7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100 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、オンダンセトロ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2000段以上、2.0以下である。

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、オンダンセトロンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

**塩酸オンダンセトロン標準品**  $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$ : 365.85 (±) -2,3-ジヒドロ-9-メチル-3- [(2-メチルイミダゾール-1-イル)メチル]カルバゾール-4-(1H)-オン-塩酸塩二水和物で、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** 塩酸オンダンセトロンを2-プロパノール/水混液(2:1)から再結晶し、50 $^{\circ}$ Cで3時間減圧乾燥した後、25 $^{\circ}$ C、相対湿度75%の恒温器中に12時間以上放置する。

**性状** 本品は白色~微黄白色の結晶性の粉末である。本品の水溶液(1 $\rightarrow$ 50)は旋光性を示さない。

### 確認試験

(1) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定するとき、波数3180 $cm^{-1}$ 、1640 $cm^{-1}$ 、1282 $cm^{-1}$ 、761 $cm^{-1}$ 及び751 $cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

(2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド溶液(1 $\rightarrow$ 100)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 (1H) により測定するとき、 $\delta$  2.7ppm付近及び $\delta$  3.7ppm付近にそれぞれ単一線のシグナルA及びBを、 $\delta$  4.3ppm付近及び $\delta$  4.7ppm付近にそれぞれAMX型四重線のシグナルC及びDを示し、各シグナルの面積強度比A : B : C : Dはほぼ 3 : 3 : 1 : 1 である。

#### 純度試験

##### (1) 類縁物質

###### 1) 液体クロマトグラフィー

本品 20mg を移動相 200m L に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 1m L を正確に量り、移動相を加えて正確に 50m L とする。この液 5m L を正確に量り、移動相を加えて正確に 20 m L 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マトグラフィーにより試験を行う。それぞれの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、試料溶液のオンダンセトロン以外のピークの合計面積は、標準溶液のオンダンセトロンのピーク面積より大きくない。ただし、オンダンセトロンに対する相対保持時間が約 0.29 のピーク面積は、自動積分法で求めた面積を感度係数 0.77 で乗じた値とする。

###### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：216nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 20 cm のステンレス管に 5  $\mu$  m の液体クロマトグラフィー用シアノプロピ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：リン酸二水素ナトリウム二水和物 1.56 g を水 500m L に溶かし、水酸化ナトリウム試液を加えて pH を 5.4 に調整する。この液 500 m L にアセトニトリル 500 mL を加える。

流量：オンダンセトロンの保持時間が 6～7 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からオンダンセトロンの保持時間の約 2 倍の範囲。

###### システム適合性

検出の確認：標準溶液 4 m L を正確に量り、移動相を加えて正確に 10 m L とする。

この液 10  $\mu$  L から得たオンダンセトロンのピーク高さが、5～15 mm になるように調整する。

システムの性能：塩酸オンダンセトロン 20mg 及びジメチルアミノ体 10mg を移動相 200 m L に溶かす。この液 10  $\mu$  L につき、上記の条件で操作するとき、オンダンセトロン、ジメチルアミノ体の順に溶出し、その分離度は 1.5 以上である。

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、オンダンセトロンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

###### 2) 薄層クロマトグラフィー

本品 12.5mg をメタノール 1 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 0.5 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25 mL とし、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により試験を行う。試料溶液 20  $\mu$  L 及び標準溶液 2  $\mu$  L を薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/酢酸エチル/メタノール/アンモニア水 (28) 混液 (90 : 50 : 40 : 1) を展開溶媒として約 15 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

(2) 2-プロパノール

本品約 0.1gを精密に量り, 3 mLのガラス瓶に入れ, 内標準溶液 2mLを正確に加え, 密栓する. ガラス瓶を 50°Cの水浴中で 10~15 分間加温し, 振り混ぜて溶かした後, 室温にもどし, 試料溶液とする. 別に 2-プロパノール 40 μLを正確に量り, 水を加えて正確に 20mLとする. この液及び内標準溶液 1mLずつを正確に量り, 混和し, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液 1 μLにつき, 次の条件でガスクロマトグラフィーにより試験を行う. それぞれの液の内標準物質のピーク面積に対する 2-プロパノールのピーク面積の比 $Q_T$ 及び $Q_S$ を求めるとき, 2-プロパノールの量は 0.2%以下である.

2-プロパノール含量 (%)

$$= Q_T/Q_S \times 2 \times 2 / \text{試料採取量 (g)} \times 10^{-3} \times 0.79^* \times 100$$

\*: 2-プロパノールの比重

内標準溶液 薄めたエタノール (1→500)

試験条件

検出器: 水素炎イオン化検出器

カラム: 内径 1.5~3.0 mm, 長さ 2 mのガラス管に 150~180 μmのガスクロマトグラフィー用多孔性エチルビニルベンゼン-ジビニルベンゼン共重合体 (平均孔径 0.0075 μm, 500~600 m<sup>2</sup>/g) を充てんする.

カラム温度: 170°C付近の一定温度

キャリアーガス: 窒素

流量: 内標準物質の保持時間が 2~3 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 1 μL につき, 上記の条件で操作するとき, 内標準物質, 2-プロパノールの順に流出し, それぞれのピークが完全に分離する.

水分 9.6~10.2% (50 mg, 容量滴定法, 直接滴定)

含量 99.5%以上. 定量法 本品約 50 mgを精密に量り, 無水酢酸/非水滴定用酢酸混液 (7:3) 50 mLに溶かし, 0.01mol/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.

$$0.01\text{mol/L 過塩素酸 } 1\text{ mL} = 3.659\text{ mgC}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$$

ジメチルアミノ体 3-[(Dimethylamino)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-one, hydrochloride ほとんど白色の粉末である.

融点 190°C~191°C