

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等について

平成 11 年 3 月 25 日厚生省告示第 50 号及び平成 11 年 7 月 15 日厚生省告示第 161 号をもって行われた再評価指定については、それぞれ平成 11 年 6 月 25 日及び平成 11 年 10 月 15 日が再評価申請期限であったところであるが、今般、このうち下記製剤につき、公的溶出試験（案）を別添 1、標準製剤等を別添 2、標準的な溶出試験条件を別添 3 のとおりとするので、貴管下関係業者に対し周知徹底方よろしくご配慮願いたい。

なお、今般、公的溶出試験（案）が示されたことに伴い、当該製剤に係る再評価申請者が平成 10 年 9 月 9 日医薬審第 790 号審査管理課長通知「医療用医薬品の品質再評価に伴う溶出試験の設定に係る承認事項一部変更承認申請等の取扱いについて」による溶出試験一変申請を行う場合には、平成 12 年 5 月 8 日までに行うよう、併せてご指導願いたい。

記

カ^ララジ^ン（5mg 錠、10mg 錠）
ニ^プラジ^ンロ^{ール}（3mg 錠、6mg 錠）
ア^セグ^ルタ^ミド^アル^ミニ^ウム（70% 顆粒）
塩^酸ピ^レン^セピ^ン（5% 細粒、10% 細粒、25mg 錠）
塩^酸ラ^ニチ^ン（75mg 錠、150mg 錠、300mg 錠）
ト^ロキ^シド^ト（20% 細粒、100mg 錠）
ニ^ガチ^ン（75mg カ^プセル、150mg カ^プセル）
プ^ログ^ルミ^ド（30% 顆粒、200mg 錠）
リ^ンゴ^酸ケ^ルボ^フリ^ド（0.5mg 錠）
ブ^シラ^ミン（50mg 錠、100mg 錠）

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。）

カドララジン5mg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30分後、溶出液10mL以上をとり、孔径0.5 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液5mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にカドララジン標準品を105 で3時間乾燥し、その約0.03g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100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長254nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

カドララジン（ $C_{12}H_{21}N_5O_3$ ）の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{C}{1} \times 18$$

W_s : カドララジン標準品の量 (mg)

C : 1錠中のカドララジン($C_{12}H_{21}N_5O_3$)の表示量 (mg)

カドララジン標準品 $C_{12}H_{21}N_5O_3$ (±)-6-[エチル(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-3-ピリダジンカルバジン酸エチルエステルで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は微黄色～淡黄色の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り測

定するとき、波数 1720cm^{-1} 、 1499cm^{-1} 、 1258cm^{-1} 、 1002cm^{-1} 及び 838cm^{-1} 付近に吸収

を認める。

純度試験 類縁物質 本品0.10gをとり，メタノールに溶かし，正確に10mLとし，試

料溶液とする．この液1mLを正確に量り，メタノールを加えて正確に200mL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法により試験を行う．試料溶液及び標準溶液5 μ Lずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板に速やかにスポットする．次にクロロホルム/メタノール/水混液(95:10:1)を展開溶媒として約12cm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，2個以下で標準溶液から得たスポットより濃くない．

乾燥減量 1.0%以下(1g，105 $^{\circ}$ C，3時間)．

含量 99.0%以上． 定量法 本品を乾燥し，その約0.5gを精密に量り，酢酸(100)50mL

に溶かし，0.1mol/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．

0.1mol/L過塩素酸1mL=28.333mg $C_{12}H_{21}N_5O_3$

カドララジン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30分後，溶出液10mL以上をとり，孔径0.5 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液5mLを除き，次のろ液を試料溶液とする．別にカドララジン標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し，その約0.06g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100mLとし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，波長254nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の30分間の溶出率が80%以上のときは適合とする．

カドララジン($C_{12}H_{21}N_5O_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{C}{1} \times 18$$

W_s : カドララジン標準品の量 (mg)

C : 1錠中のカドラルジン($C_{12}H_{21}N_5O_3$) の表示量 (mg)

カドラルジン標準品 $C_{12}H_{21}N_5O_3$ (±)-6-[エチル(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-3-ピリダジンカルバジン酸エチルエステルで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は微黄色～淡黄色の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り測定するとき、波数 1720cm^{-1} 、 1499cm^{-1} 、 1258cm^{-1} 、 1002cm^{-1} 及び 838cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品 0.10g をとり、メタノールに溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 200mL 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法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 $5\mu\text{L}$ ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板に速やかにスポットする。次にクロロホルム/メタノール/水混液(95:10:1)を展開溶媒として約 12cm 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、2個以下で標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 1.0% 以下(1g 、 105°C 、3時間)。

含量 99.0% 以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.5g を精密に量り、酢酸(100) 50mL に溶かし、 0.1mol/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。

0.1mol/L 過塩素酸 $1\text{mL}=28.333\text{mg}$ $C_{12}H_{21}N_5O_3$

ニブラジロール 3 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。溶出試験開始 60 分後、溶出液 10 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 2 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にニブラジロール標準品を 60 で 4 時間乾燥し（減圧、酸化リン（ ））、その約 0.015 g を精密に量り、0.1 mol/L 塩酸試液に溶かし、正確に 25 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、水を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 μ 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、ニブラジロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

ニブラジロール ($C_{15}H_{22}N_2O_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_S : ニブラジロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のニブラジロール ($C_{15}H_{22}N_2O_6$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：275nm）

カラム：内径約 4 mm，長さ約 15 cm のステンレス管に約 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：30 付近の一定温度

移動相：水 / アセトニトリル / 酢酸 (100) / テトラメチルアンモニウムヒドロキシド混液 (110 : 50 : 1 : 1)

流量：ニブラジロールの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ニブラジロールのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で、理論段数が 3000 以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ニブラジロールのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

ニブラジロール標準品 $C_{15}H_{22}N_2O_6$

3, 4 - ジヒドロ - 8 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルアミノ) プロポキシ - 3 - ニトロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピランで、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 2 - プロパノール/水混液から再結晶し、じゅうぶん風乾した後、減圧、酸化リン()、60 で4時間乾燥する。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、 3280cm^{-1} 、 1620cm^{-1} 、 1589cm^{-1} 、 1383cm^{-1} 、 1279cm^{-1} 及び 766cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 本品0.025 gをとり、移動相を加えて溶かし、正確に20m Lとし、試料溶液とする。この液1m Lを正確に量り、移動相を加えて正確に200m L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とき、試料溶液のニブラジロール以外のピークの合計面積は、標準溶液のニブラジロールのピーク面積より大きくない。(0.5%以下)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：275nm)

カラム：内径約4 mm、長さ約15 cmのステンレス管に約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：30 付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル/酢酸(100)/テトラメチルアンモニウムヒドロキシド混液(110:50:1:1)

流量：ニブラジロールの保持時間が約5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ニブラジロールの保持時間の約5倍の範囲。

乾燥減量 0.5%以下(1g、減圧、五酸化リン、60 , 4時間)。

含量 99.5%以上。 定量法：本品約0.22 gを精密に量り、メタノール80m Lに溶かし、0.1 mol/L塩酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L塩酸 1 m L = 32.635m g $C_{15}H_{22}N_2O_6$

ニブラジロール 6mg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60分後、溶出液10mL以上をとり、孔径0.45μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液2mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にニブラジロール標準品を60で4時間乾燥し(減圧、酸化リン()),その約0.030gを精密に量り、0.1mol/L塩酸試液に溶かし、正確に25mLとする。この液1mL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50μL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、ニブラジロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の60分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

ニブラジロール($C_{15}H_{22}N_2O_6$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_S : ニブラジロール標準品の量(mg)

C : 1錠中のニブラジロール($C_{15}H_{22}N_2O_6$)の表示量(mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 275nm)

カラム: 内径約4mm, 長さ約15cmのステンレス管に約5μm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: 30 付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/酢酸(100)/テトラメチルアンモニウムヒドロキシド混液(110:50:1:1)

流量: ニブラジロールの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、ニブラジロールのピークのシンメトリー係数が2.0以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性: 標準溶液50μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ニブラジロールのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

ニブラジロール標準品 $C_{15}H_{22}N_2O_6$

3, 4 - ジヒドロ - 8 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルアミノ) プロポキシ - 3 - ニトロキシ - 2 H - 1 - ベンゾピランで、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 2 - プロパノール/水混液から再結晶し、じゅうぶん風乾した後、減圧、酸化リン()、60 で4時間乾燥する。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、 3280cm^{-1} 、 1620cm^{-1} 、 1589cm^{-1} 、 1383cm^{-1} 、 1279cm^{-1} 及び 766cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 本品0.025 gをとり、移動相を加えて溶かし、正確に20m Lとし、試料溶液とする。この液1m Lを正確に量り、移動相を加えて正確に200m L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とき、試料溶液のニブラジロール以外のピークの合計面積は、標準溶液のニブラジロールのピーク面積より大きくない。(0.5%以下)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：275nm)

カラム：内径約4 mm、長さ約15 cmのステンレス管に約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：30 付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル/酢酸(100)/テトラメチルアンモニウムヒドロキシド混液(10 : 50 : 1 : 1)

流量：ニブラジロールの保持時間が約5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ニブラジロールの保持時間の約5倍の範囲。

乾燥減量 0.5%以下(1g、減圧、五酸化リン、60、4時間)。

含量 99.5%以上。定量法：本品約0.22 gを精密に量り、メタノール80m Lに溶かし、0.1mol/L塩酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L塩酸 1 m L = 32.635m g $C_{15}H_{22}N_2O_6$

アセグルタミドアルミニウム70%顆粒

溶出試験 本品約 1 g を精密に量り，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．溶出試験開始15分後，溶出液20 mL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2 mLを除き，次のろ液2 mLを正確に量り，移動相を加えて正確に20 mLとし，試料溶液とする．別にアセグルタミドアルミニウム標準品（別途乾燥減量を測定しておく）約0.04 gを精密に量り，移動相に溶かし，正確に50 mLとする．この液2 mLを正確に量り，移動相を加えて正確に20 mL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，N - アセチル - L - グルタミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する．

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする．

アセグルタミドアルミニウム ($C_{35}H_{59}A I_3N_{10}O_{24}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_s}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 1800$$

W_s : 乾燥物に換算したアセグルタミドアルミニウム標準品の量 (mg)

W_T : アセグルタミドアルミニウム顆粒の秤取量 (g)

C : 1 g 中のアセグルタミドアルミニウム ($C_{35}H_{59}A I_3N_{10}O_{24}$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210 nm）

カラム：内径約4 mm，長さ約15 cmのステンレス管に約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：25 付近の一定温度

移動相：薄めた過塩素酸（1 1000）/メタノール混液（99：1）

流量：N - アセチル - L - グルタミンの保持時間が約 3 分になるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 20 μL につき，上記の条件で操作するとき，N - アセチル - L - グルタミンのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で，理論段数が 3000 以上のものを用いる．

試験の再現性：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，N - アセチル - L - グルタミンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5 % 以下である．

アセグルタミドアルミニウム標準品 日本薬局方外医薬品規格「アセグルタミドアルミニウム」．ただし，定量するとき，換算した乾燥物に対し，N - アセチル - L - グルタミン ($CHNO_2:4188.18$) 85.0 ~ 87.0%を含むもの．

塩酸ピレンゼピン 5%細粒

溶出試験 本品約0.5 gを精密に量り、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0.5 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。別に塩酸ピレンゼピン標準品を脱水物に換算し、その約0.025 gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液5 mL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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長280nmにおける吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長330nmにおける吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} 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。

塩酸ピレンゼピン ($C_{19}H_{21}N_5O_2 \cdot 2HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_S : 脱水物に換算した塩酸ピレンゼピン標準品の量 (mg)

W_T : 塩酸ピレンゼピン細粒の秤取量 (g)

C : 1 g 中の塩酸ピレンゼピン ($C_{19}H_{21}N_5O_2 \cdot 2HCl$) の表示量 (mg)

塩酸ピレンゼピン標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸ピレンゼピン」。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、塩酸ピレンゼピン ($C_{19}H_{21}N_5O_2 \cdot 2HCl$) 99.0%以上を含むもの。

塩酸ピレンゼピン10%細粒

溶出試験 本品約0.25 gを精密に量り、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。溶出試験開始15分後、溶出液 20 mL以上をとり、孔径 0.5 μm 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。別に塩酸ピレンゼピン標準品を脱水物に換算し、その約0.025 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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 280 nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長330 nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} 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。

塩酸ピレンゼピン ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot 2\text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

=

W_s : 脱水物に換算した塩酸ピレンゼピン標準品の量 (mg)

W_T : 塩酸ピレンゼピン細粒の秤取量 (g)

C : 1 g中の塩酸ピレンゼピン ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot 2\text{HCl}$) の表示量 (mg)

塩酸ピレンゼピン標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸ピレンゼピン」。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、塩酸ピレンゼピン ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot 2\text{HCl}$) 99.0%以上を含むもの。

塩酸ピレンゼピン25mg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。溶出試験開始30分後、溶出液20 mL以上をとり、孔径 0.5 μm 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。別に塩酸ピレンゼピン標準品を脱水物に換算し、その約0.025 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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 280 nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長330 nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} を測定する。本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸ピレンゼピン ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

=

W_s : 脱水物に換算した塩酸ピレンゼピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ピレンゼピン ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$) の表示量 (mg)

塩酸ピレンゼピン標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸ピレンゼピン」。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、塩酸ピレンゼピン ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$) 99.0%以上を含むもの。

塩酸ラニチジン75mg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30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.8 μ 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6mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ラニチジン標準品を60 で3時間減圧乾燥し、その約0.019gを精密に量り、水に溶かし、正確に200mLとする。この液6mL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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長314nmにおける吸光度A及びA_sを測定する。

本品の30分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

ラニチジン (C₁₁H₁₂N₄O₃S) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{1}{C} \times \frac{314.41}{350.87} \times 450$$

W_s : 塩酸ラニチジン標準品の量 (mg)

C : 1錠中のラニチジン (C₁₁H₁₂N₄O₃S) の表示量 (mg)

塩酸ラニチジン標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

塩酸ラニチジン150mg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30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.8 μ 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3mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ラニチジン標準品を60 で3時間減圧乾燥し、その約0.019gを精密に量り、水に溶かし、正確に200mLとする。この液6mL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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長314nmにおける吸光度A及びA_sを測定する。

本品の30分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

ラニチジン (C₁₁H₁₂N₄O₃S) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{1}{C} \times \frac{314.41}{350.87} \times 900$$

W_s : 塩酸ラニチジン標準品の量 (mg)

C : 1錠中のラニチジン (C₁₁H₁₂N₄O₃S) の表示量 (mg)

塩酸ラニチジン標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

塩酸ラニチジン300mg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30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.8 μ 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3mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ラニチジン標準品を60 で3時間減圧乾燥し、その約0.019gを精密に量り、水に溶かし、正確に200mLとする。この液6mL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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長314nmにおける吸光度A及びA_sを測定する。

本品の30分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

ラニチジン (C₁₁H₂₁N_{0.5}S) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{1}{C} \times \frac{314.41}{350.87} \times 1800$$

W_s : 塩酸ラニチジン標準品の量 (mg)

C : 1錠中のラニチジン (C₁₁H₂₁N_{0.5}S) の表示量 (mg)

塩酸ラニチジン標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

トロキシピド20%細粒

溶出試験 本品約0.5gを精密に量り、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60分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.8 μ 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4mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別にトロキシピド標準品を105で2時間乾燥し、その約0.02g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20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長258nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の60分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

トロキシピド ($C_{15}H_{22}N_2O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 450$$

W_S : トロキシピド標準品の量 (mg)

W_T : トロキシピド細粒の秤取量 (g)

C : 1g中のトロキシピド ($C_{15}H_{22}N_2O_4$) の表示量 (mg)

トロキシピド標準品 $C_{15}H_{22}N_2O_4$

(±)-3,4,5-トリメトキシ-N-3-ピペリジルベンズアミドで、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 トロキシピド10gに対して70mLの割合でエタノール(95)を加え、加温して溶かし、温時ろ過する。冷後、析出した結晶をろ取り、エタノール(95)30mLずつで3回洗い、更にエタノール(95)から再結晶し、得られた結晶をアセトン50mLずつで2回洗う。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、デシケーター(シリカゲル)で放冷する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

確認試験 赤外吸収スペクトル 本品を乾燥し、日本薬局方一般試験法赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3323cm^{-1} 、 1629cm^{-1} 、 1532cm^{-1} 、 1345cm^{-1} 、 1133cm^{-1} 及び 844cm^{-1} 付近に吸収を認める。

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}(258\text{nm})$: 310~340 (乾燥後, 4mg, 0.1mol/L塩酸試液, 250mL)。

融点 178~181

純度試験 類縁物質 本品0.20gをとり、クロロホルムに溶かし、正確に10mLとし、試料溶液とする。この液につき、日本薬局方一般試験法薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液10 μL を薄層クロマトグラフ用シリカゲル(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/メタノール/アンモニア水(28)混液(20:5:1)を展開溶媒として約10cm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、主スポット以外のスポットを認めない。

乾燥減量 1.0%以下(1g, 105℃, 2時間)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約0.6gを精密に量り、酢酸(100)40mLに溶かし、0.1mol/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。

0.1mol/L過塩素酸 1 mL = 29.435mg $C_{15}H_{22}N_2O_4$

トロキシピド100mg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30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.8 μ 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4mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別にトロキシピド標準品を105℃で2時間乾燥し、その約0.02g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20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長258nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

トロキシピド($C_{15}H_{22}N_2O_4$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 450$$

W_s : トロキシピド標準品の量 (mg)

C : 1錠中のトロキシピド($C_{15}H_{22}N_2O_4$)の表示量 (mg)

トロキシピド標準品 $C_{15}H_{22}N_2O_4$

(±)-3,4,5-トリメトキシ-N-3-ピペリジルベンズアミドで、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 トロキシピド10gに対して70mLの割合でエタノール(95)を加え、加温して溶かし、温時ろ過する。冷後、析出した結晶をろ取り、エタノール(95)30mLずつで3回洗い、更にエタノール(95)から再結晶し、得られた結晶をアセトン50mLずつで2回洗う。得られた結晶を105℃で2時間乾燥し、デシケーター(シリカゲル)で放冷する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

確認試験 赤外吸収スペクトル 本品を乾燥し、日本薬局方一般試験法赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3323cm^{-1} 、 1629cm^{-1} 、 1532cm^{-1} 、 1345cm^{-1} 、 1133cm^{-1} 及び 844cm^{-1} 付近に吸収を認める。

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}(258\text{nm})$: 310~340 (乾燥後, 4mg, 0.1mol/L塩酸試液, 250mL)。

融点 178~181

純度試験 類縁物質 本品0.20gをとり、クロロホルムに溶かし、正確に10mLとし、試料溶液とする。この液につき、日本薬局方一般試験法薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液10 μL を薄層クロマトグラフ用シリカゲル(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/メタノール/アンモニア水(28)混液(20:5:1)を展開溶媒として約10cm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、主スポット以外のスポットを認めない。

乾燥減量 1.0%以下(1g, 105℃, 2時間)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約0.6gを精密に量り、酢酸(100)40mLに溶かし、0.1mol/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。

0.1mol/L過塩素酸 1 mL = 29.435mg $C_{15}H_{22}N_2O_4$

ニザチジン75mg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15分後、溶出液10mL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2mLを除き、次のろ液3mLを正確に量り、水を加えて正確に25mLとし、試料溶液とする。別にニザチジン標準品を100 で1時間乾燥し、その約0.025gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液2mL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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長314nmにおける吸光度 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。

ニザチジン ($C_{12}H_{21}N_5O_2S_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times 300$$

W_s : ニザチジン標準品の量 (mg)

C : 1カプセル中のニザチジン ($C_{12}H_{21}N_5O_2S_2$) の表示量 (mg)

ニザチジン標準品 $C_{12}H_{24}N_5O_2S_2$ *N*-[2-[[[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-チアゾリル]メチル]チオ]エチル]-*N'*-メチル-2-ニトロ-1,1-エテンジアミンで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を100 で1時間乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3283cm^{-1} 、 1621cm^{-1} 、 1587cm^{-1} 、 1436cm^{-1} 及び 1378cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 130～135 (乾燥後)

純度試験 類縁物質 本品0.050gを量り、移動相のA液/B液混液(19:6)10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、移動相のA液/B液混液(19:6)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50 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。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し、次式により類縁物質の量を求めるとき、1.0%以下である。

類縁物質の量(%) =

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：254nm)

カラム：内径約4mm、長さ約25cm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：25 付近の一定温度

移動相：A液) 酢酸アンモニウム5.9gを水760mLに溶かし、ジエチルアミン1mLを加えた後、酢酸(100)でpH7.5に調整する。

B液) メタノール

A液及びB液の混合比を次に示すように変えて直線的に濃度勾配制御する。

注入後からの時間(分) A液とB液の混合比(容量)

0	3	76 / 24
3	20	76 / 24 50 / 50
20	45	50 / 50

流量：ニザチジンの保持時間が約12分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50 μL につき、上記の条件で操作するとき、シンメトリー係数は2.0以下である。

検出感度：標準溶液50 μL から得たニザチジンのピーク高さがフルスケールの約100%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ニザチジンの保持時間の約3倍の範囲。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥したのものにつき、次式により含量を求める。

含量(%) = 100 - 類縁物質の量(%)

ニザチジン150mg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15分後、溶出液10mL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2mLを除き、次のろ液3mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。別にニザチジン標準品を100 で1時間乾燥し、その約0.025gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液2mL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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長314nmにおける吸光度 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。

ニザチジン ($C_{12}H_{21}N_5O_2S_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times 600$$

W_s : ニザチジン標準品の量 (mg)

C : 1カプセル中のニザチジン ($C_{12}H_{21}N_5O_2S_2$) の表示量 (mg)

ニザチジン標準品 $C_{12}H_{21}N_5O_2S_2$ *N*-[2-[[[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-チアゾリル]メチル]チオ]エチル]-*N'*-メチル-2-ニトロ-1,1-エテンジアミンで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を100℃で1時間乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3283cm^{-1} 、 1621cm^{-1} 、 1587cm^{-1} 、 1436cm^{-1} 及び 1378cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 130～135 (乾燥後)

純度試験 類縁物質 本品0.050gを量り、移動相のA液/B液混液(19:6)10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、移動相のA液/B液混液(19:6)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50 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。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し、次式により類縁物質の量を求めるとき、1.0%以下である。

類縁物質の量(%) =

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：254nm)

カラム：内径約4mm、長さ約25cm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：25℃付近の一定温度

移動相：A液) 酢酸アンモニウム5.9gを水760mLに溶かし、ジエチルアミン1mLを加えた後、酢酸(100)でpH7.5に調整する。

B液) メタノール

A液及びB液の混合比を次に示すように変えて直線的に濃度勾配制御する。

注入後からの時間(分) A液とB液の混合比(容量)

0	3	76 / 24
3	20	76 / 24 50 / 50
20	45	50 / 50

流量：ニザチジンの保持時間が約12分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50 μL につき、上記の条件で操作するとき、シンメトリー係数は2.0以下である。

検出感度：標準溶液50 μL から得たニザチジンのピーク高さがフルスケールの約100%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ニザチジンの保持時間の約3倍の範囲。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥したのものにつき、次式により含量を求める。

含量(%) = 100 - 類縁物質の量(%)

プログルミド 30%顆粒

溶出試験 本品約 0.665 g を精密に量り、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。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20 mL 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 10 mL を除き、次のろ液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 25 mL とし、試料溶液とする。別にプログルミド標準品を酸化リン () を乾燥剤として 60 で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.02 g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 20 mL とする。この液 3 mL を正確に量り、水を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 230 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 75 % 以上のときは適合とする。

プログルミド ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 53865$$

W_S : プログルミド標準品の量 (mg)

W_T : プログルミド顆粒の秤取量 (g)

C : 1 g 中のプログルミド ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$) の表示量 (mg)

プログルミド標準品 プログルミド (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、プログルミド ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$) 99.0 % 以上を含むもの。

プログルミド200mg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。溶出試験開始 45 分後、溶出液 20 mL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 10 mLを除き、次のろ液 2 mLを正確に量り、水を加えて正確に 25 mLとし、試料溶液とする。別にプログルミド標準品を酸化リン()を乾燥剤として 60 で3時間減圧乾燥し、その約 0.02 gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 20 mLとする。この液 3 mLを正確に量り、水を加えて正確に 200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 230 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 70 %以上のときは適合とする。

プログルミド ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{3375}{4}$$

W_s : プログルミド標準品の量 (mg)

C : 1錠中のプログルミド ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$) の表示量 (mg)

プログルミド標準品 プログルミド (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、プログルミド ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$) 99.0 %以上を含むもの。

リンゴ酸クレボプリド0.5mg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10 mL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。初めのろ液約5 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にリンゴ酸クレボプリド標準品を105 で4時間乾燥し、その約0.019gを精密に量り、水に溶かし、正確に250mLとする。この液1 mL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100 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、試料溶液及び標準溶液のクレボプリドのピーク面積A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。

クレボプリド (C₂₀H₂₄ClNO₂) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{1}{C} \times \frac{373.88}{507.96} \times \frac{9}{250}$$

W_s: リンゴ酸クレボプリド標準品の量 (mg)

C: 1錠中のクレボプリド (C₂₀H₂₄ClNO₂) の表示量 (mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 306nm)

カラム: 内径約4mm, 長さ約15cmのステンレス管に約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: 0.1mol/L酢酸アンモニウム溶液/メタノール混液(2:3)

流量: クレボプリドの保持時間が約7分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液100 μLにつき、上記の条件で操作するとき、クレボプリドのピークのシンメトリー係数が1.5以下で、理論段数が4000以上のものを用いる。

試験の再現性: 標準溶液100 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、クレボプリドのピーク面積の相対標準偏差は2.5%以下である。

リンゴ酸クレボプリド標準品 $C_{20}H_{24}ClNO_2 \cdot C_4H_6O_5$

4 - アミノ - N - (1 - ベンジル - 4 - ピペリジル) - 5 - クロロ - O - アニサミド水素マレイン酸で、下記の規格に適合するもの。必要ならば105℃、4時間で乾燥する。
性状 本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

確認試験 本品を105℃で4時間乾燥し、その1mgをとり、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、 3450cm^{-1} 、 3360cm^{-1} 、 1720cm^{-1} 、 1640cm^{-1} 、 1545cm^{-1} 、 750cm^{-1} 及び 700cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質

薄層クロマトグラフ法 本品0.10gをとり、メタノールを加えて溶かし、正確に5mLとし、試料溶液とする。この液につき薄層クロマトグラフ法によって試験を行う。試料溶液5μLを薄層クロマトグラフ用シリカゲル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(100)・メタノール混液(10:3:2)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これをヨウ素蒸気を満たした密閉容器中に30分間放置するとき、褐色の単一スポットを認める。

乾燥減量 0.5%以下(1g, 105℃, 4時間)。

強熱残分 0.10%以下(1g)。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.5gを精密に量り、非水滴定用酢酸(100)30mLを加えて溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(電位差法)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L過塩素酸 1 mL = 50.80mg $C_{20}H_{24}ClNO_2 \cdot C_4H_6O_5$

ブシラミン50mg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30分後、溶出液10mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液5mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にブシラミン標準品を酸化リン()を乾燥剤として、60 で6時間減圧乾燥し、その約0.05gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に10mLとする。この液1mL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20 μ 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、ブシラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。ただし、試料溶液及び標準溶液は測定まで冷所で保存する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

ブシラミン($CH_{13}NO_5$)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 : ブシラミン標準品の量(mg)

C : 1錠中のブシラミン($CH_{13}NO_5$)の表示量(mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254nm)

カラム: 内径約4mm, 長さ約15cmのステンレス管に約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: 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(11:9)

流量: ブシラミンの保持時間が約4分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ブシラミンのピークのシンメトリー係数が1.5以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性: 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、ブシラミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

ブシラミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「ブシラミン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、ブシラミン($CH_{13}NO_5$) 99.0%以上を含むもの。

ブシラミン100mg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30分後、溶出液10mL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5mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にブシラミン標準品を酸化リン()を乾燥剤として、60 °Cで6時間減圧乾燥し、その約0.1gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に10mLとする。この液1mL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、ブシラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。ただし、試料溶液及び標準溶液は測定まで冷所で保存する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

ブシラミン($\text{CH}_{13}\text{NOS}_2$)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 : ブシラミン標準品の量(mg)

C : 1錠中のブシラミン($\text{CH}_{13}\text{NOS}_2$)の表示量(mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254nm)

カラム: 内径約4mm, 長さ約15cmのステンレス管に約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 °C 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(11:9)

流量: ブシラミンの保持時間が約4分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液20 μLにつき、上記の条件で操作するとき、ブシラミンのピークのシンメトリー係数が1.5以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性: 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、ブシラミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

ブシラミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「ブシラミン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、ブシラミン($\text{CH}_{13}\text{NOS}_2$) 99.0%以上を含むもの。

別添 2

標準製剤等について

有効成分名	剤型	含量	標準製剤	標準ロット	標準製剤製造業者
カドラジン	錠剤	5mg	カドラル錠 5mg	J001	日本カガイ(株)
		10mg	a: プレスエート錠 10mg	92102	大日本製薬(株)
			b: カドラル錠 10mg	60060	日本カガイ(株)
ニプロラゾール	錠剤	3mg	ハイパジールコーワ錠	KE9A	興和(株)
		6mg	ハイパジールコーワ錠 6	BU9W	
アセゲルタミドアルミニウム	顆粒剤	700mg/g	ゲルマル顆粒	182AIA	協和発酵工業(株)
塩酸ピレンセピン	細粒剤	50mg/g	カデリン細粒	1109	日本ケミファ(株)
		100mg/g	ガストセピン細粒	94001	日本ベ-リンガー
	錠剤	25mg	ガストセピン錠	92002	インゲルハム(株)
塩酸ラニチジン	錠剤	75mg	ザンタック錠 75	BF1K1	グラクソ・ウエルカム(株)
		150mg	ザンタック錠	BE151	
		300mg	ザンタック錠 300	BC113	
トキシド	細粒剤	200mg/g	アプレース細粒	N987540	杏林製薬(株)
	錠剤	100mg	アプレース錠 100mg	N984330	
ニガチジン	カプセル剤	75mg	アシンカプセル 75	A94	セリア新薬工業(株)
		150mg	アシンカプセル 150	L8151	
プロゲルミド	顆粒剤	300mg/g	プロミド顆粒	F95670	科研製薬(株)
	錠剤	200mg	プロミド錠	B96920	
リンゴ酸ケルホプロト	錠剤	0.5mg	クラスト錠	CLTQ405	明治製菓(株)
ブシラミン	錠剤	50mg	リマシル 50	5RM0032	参天製薬(株)
		100mg	リマシル	RM0506	

(注意) カドラジン 10mg 錠には標準製剤 a 及び b があるが、公的溶出試験(案)は同じであること。

別添 3

標準的な溶出試験条件について

有効成分名	剤型	含量	試験液 (pH)	回転数 (rpm)	整理番号
カ ^ラ ラジ ^ン	錠剤	5mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	32141
		10mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	32142
ニ ^フ ラジ ^ン ロー ^ル	錠剤	3mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	32201
		6mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	32202
ア ^セ グ ^ル タミ ^ド アル ^ミ ニ ^ウ ム	顆粒剤	700mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34021
塩 ^酸 ピ ^レ ン ^ゼ ピ ^ン	細粒剤	50mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34041
		100mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34042
	錠剤	25mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34043
塩 ^酸 ラ ^ニ チ ^ン	錠剤	75mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34061
		150mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34062
		300mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34063
ト ^ロ キ ^シ ド	細粒剤	200mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34091
	錠剤	100mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34092
ニ ^ガ チ ^ン	カ ^パ セル ^剤	75mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34101
		150mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34102
プ ^ロ グ ^ル ミ ^ド	顆粒剤	300mg/g	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34121
	錠剤	200mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34122
リン ^ゴ 酸 ^ク レ ^ボ フ ^リ ド	錠剤	0.5mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34141
プ ^ラ ミン	錠剤	50mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34171
		100mg	1.2, 4.0, 6.8, 水	50	34172

装置：日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法（パドル法）

試験液 次の試験液 900mL を適当な方法で脱気して用いる。

pH1.2：日本薬局方崩壊試験の第1液

pH4.0：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（0.05mol/L）

pH6.8：日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液（1 2）

水：日本薬局方精製水

その他：薄めた McIlvaine の緩衝液（0.05mol/L リン酸一水素ナトリウムと 0.025mol/L クエン酸を用いて pH を調整）

事 務 速 絡
平成 12 年 2 月 15 日

各都道府県薬務主管課 御中

厚生省医薬安全局審査管理課

医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等の訂正について

平成 12 年 2 月 7 日医薬審第 36 号審査管理課長通知「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等について」に誤りがありましたので、下記のとおり訂正方よろしくお願いいたします。

記

29 ページ、別添 2 標準製剤等についての一覧表中、カバラジン 5mg 錠の標準ロット

(誤)

J001

(正)

90030