

薬食審査発第 1125004 号
平成 16 年 11 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

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 15 年 1 月 31 日厚生労働省告示第 3 号及び平成 16 年 1 月 21 日厚生労働省告示第 12 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 15 年 5 月 2 日及び平成 16 年 4 月 20 日、が再評価申請期限であったところであるが、今般、このうち別紙製剤につき、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 のとおりとすることとしたので、貴管下関係業者に対し周知徹底方よろしく御配慮願いたい。

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 17 年 2 月 25 日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

別紙

酢酸フルドロコルチゾン (0.1mg 錠)
レピリナスト (100mg/g 細粒剤)
塩化トロスピウム (5mg 錠)
クエン酸タンドスピロン (5mg 錠、10mg 錠)
塩酸ミルナシプラン (15mg 錠、25mg 錠)
塩酸ピルメノール (50mg カプセル、100mg カプセル)
トラセミド (4mg 錠、8mg 錠)
塩酸イミダプリル (2.5mg 錠、5mg 錠、10mg 錠)
塩酸セリプロロール (100mg 錠、200mg 錠)
塩酸チリソロール (10mg 錠、20mg 錠)
塩酸ベタキソロール (5mg 錠、10mg 錠)
塩酸ベナゼプリル (2.5mg 錠、5mg 錠、10mg 錠)
トランドラプリル (0.5mg 錠、1mg 錠)
L-グルタミン (900mg/g 顆粒)
ベラプロストナトリウム (20 μ g 錠 a、20 μ g 錠 b、40 μ g 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。）

酢酸フルドロコルチゾン 0.1mg 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。別に酢酸フルドロコルチゾン標準品を 100 で 2 時間減圧乾燥し，その約 25mg を精密に量り，アセトニトリル 50mL を加え，5 分間超音波を照射して溶かした後，水を加えて正確に 200mL とする。この液 2mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL 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 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，それぞれの液の酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

酢酸フルドロコルチゾン ($C_{23}H_{31}FO_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{25}$$

W_S : 酢酸フルドロコルチゾン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の酢酸フルドロコルチゾン ($C_{23}H_{31}FO_6$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：245nm）

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：25 付近の一定温度

移動相：水 / アセトニトリル混液（11 : 9）

流量：酢酸フルドロコルチゾンの保持時間が約 2.5 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 100 μL につき，上記の条件で操作するとき，酢酸フルドロコルチゾ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 1000 段以上，2.0 以下である。

システムの再現性：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，酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

酢酸フルドロコルチゾン標準品 $C_{23}H_{31}FO_6$: 422.49 9 - フルオロ - 11 , 17, 21 - トリヒドロキシプレグン - 4 - エン - 3, 20 - ジオン 21 - 酢酸エステルで, 下記の規格に適合するもの .

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

- (1) 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 3440cm^{-1} , 1736cm^{-1} , 1715cm^{-1} , 1652cm^{-1} , 1360cm^{-1} , 1273cm^{-1} , 1246cm^{-1} 及び 1041cm^{-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 : 50) 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, 0.8 ppm 付近に単一線のシグナル A を, 4.8 ppm 付近に二重線のシグナル B を, 5.5 ppm 付近に単一線のシグナル C を, 5.7 ppm 付近に単一線のシグナル D を示し, 各シグナルの面積強度比 A : B : C : D はほぼ 3 : 1 : 1 : 1 である .

乾燥減量 1.0%以下 (1g, 減圧, 100 , 2 時間)

純度試験 類縁物質 本品 20mg を移動相 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 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するとき, 試料溶液の酢酸フルドロコルチゾン以外のピークの合計面積は, 標準溶液の酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積の 1/2 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 : 254nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 20cm 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 : 水 / テトラヒドロフラン混液 (13 : 7)

流量 : 酢酸フルドロコルチゾンの保持時間が約 10 分になるように調整する .

面積測定範囲 : 酢酸フルドロコルチゾンの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認 : 標準溶液 5mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に 100mL とする . この液 20 μL から得た酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積が標準溶液の酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積の 4.0 ~ 6.0% になることを確認する .

システムの性能 : 酢酸フルドロコルチゾン及び酢酸ヒドロコルチゾン 2mg ずつを移動相 50mL に溶かす . この液 20 μL につき, 上記の条件で操作するとき, 酢酸ヒドロコルチゾン, 酢酸フルドロコルチゾンの順に溶出し, 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 20 μ Lにつき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である．

レピリナスト 100 mg/g 細粒剤

溶出試験 試験液として、ラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(2 1000)を用いる。本品の表示量に従いレピリナスト ($C_{20}H_{21}NO_5$) 約 0.15g に対応する量を精密に量り、試験液 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、溶出試験開始 15 分後、溶出液 20 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 10 mL を除き、次のろ液 2 mL を正確に量り、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)を加えて正確に 20 mL とし、試料溶液とする。別に、レピリナスト標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.030 g を精密に量り、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)を加えて溶かし、正確に 200 mL とする。この液 5mL を正確に量り、試験液 5mL を正確に加えた後、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)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、試験液 5mL に、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)を加えて 50mL とした液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 289 nm 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 85% 以上のときは適合とする。

レピリナスト ($C_{20}H_{21}NO_5$) 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 : レピリナスト標準品の量 (mg)

W_T : レピリナスト細粒小児用 10%の秤取量 (g)

C : 1g 中のレピリナスト ($C_{20}H_{21}NO_5$) の表示量 (mg)

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH6.8 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000mL に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加え、pH6.8 に調整する。

塩化トロスピウム 5mg 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 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 10 mL を除き、次のろ液 5 mL を正確に量り、0.2mol/L 塩酸試液 5 mL を正確に加えて試料溶液とする。別に定量用塩化トロスピウムを減圧 60 で 5 時間乾燥し、その約 0.028 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とし、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 5 mL を正確に量り、0.2mol/L 塩酸試液 5 mL を正確に加えて標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 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、それぞれの液のトロスピウムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。
本品の 15 分間の溶出率が 75 % 以上のときは適合とする。

塩化トロスピウム ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3$) 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 : 定量用塩化トロスピウムの量 (mg)

C : 1 錠中の塩化トロスピウム ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：210 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm 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：pH 3.0 の 0.05mol/L リン酸二水素ナトリウム試液 / メタノール混液 (13 : 7)

流量：トロスピウムの保持時間が約 7.5 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 50 μL につき、上記の条件で操作するとき、トロスピウム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，トロスピウムのピーク面積の相対標準偏差は 1.5 % 以下である．

定量用塩化トロスピウム 日本薬局方外医薬品規格「塩化トロスピウム」．ただし，乾燥したものを定量するとき，塩化トロスピウム ($C_{25}H_{30}ClNO_3$) 99.0 % 以上を含むもの．

クエン酸タンドスピロン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．別にクエン酸タンドスピロン標準品を105 で3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200mLとし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液50 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，それぞれの液のタンドスピロンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する．

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする．

クエン酸タンドスピロン ($C_{21}H_{29}N_5O_2 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 22.5$$

W_S : クエン酸タンドスピロン標準品の量 (mg)

C : 1錠中のクエン酸タンドスピロン ($C_{21}H_{29}N_5O_2 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：239nm）

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：1 - ヘプタンスルホン酸ナトリウム溶液（1 : 1000）にリン酸を加えpHを3.0に調整する．この液700mLにアセトニトリル300mLを加える．

流量：タンドスピロンの保持時間が約6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50 μLにつき，上記の条件で操作するとき，タンドスピ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3000段以上，2.0以下である．

システムの再現性：標準溶液50 μLにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，タンドスピロンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である．

クエン酸タンドスピロン標準品 $C_{21}H_{29}N_5O_2 \cdot C_6H_8O_7$: 575.62 (1R*, 2S*, 3R*, 4S*) - N - [4 - [4 - (2 - pyrimidinyl) - 1 - piperazinyl] butyl] - 2, 3 - bicyclo [2.2.1] heptanedicarboximide dihydrogen citrate で，下記の規格に適合するもの．必要な場合には，次に示す方法で精製する．

精製法 クエン酸タンドスピロンをメタノールから再結晶し，減圧下で恒量に

なるまで乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

類縁物質 本品 0.10g をメタノール/イソプロピルアミン混液 (100 : 1) 10mL に溶かし、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り試験を行う。試料溶液 10 μ L 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。次にヘキサン/酢酸エチル/ジエチルアミン/メタノール混液 (23 : 10 : 5 : 2) を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254nm) を照射するとき、主スポット及び原点のスポット以外にスポットを認めない。

乾燥減量 1.0%以下 (1g, 減圧, 105 , 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) 80mL 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 = 28.781mg $C_{21}H_{29}N_5O_2 \cdot C_6H_8O_7$

クエン酸タンドスピロン10mg錠

溶出試験規格：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．別にクエン酸タンドスピロン標準品を105 で3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200mLとし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液50 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，それぞれの液のタンドスピロンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する．

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする．

クエン酸タンドスピロン ($C_{21}H_{29}N_5O_2 \cdot C_6H_8O_7$) 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 : クエン酸タンドスピロン標準品の量 (mg)

C : 1錠中のクエン酸タンドスピロン ($C_{21}H_{29}N_5O_2 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：239nm)

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：1 - ヘプタンスルホン酸ナトリウム溶液 (1 : 1000) にリン酸を加えpHを3.0に調整する．この液700mLにアセトニトリル300mLを加える．

流量：タンドスピロンの保持時間が約6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50 μLにつき，上記の条件で操作するとき，タンドスピ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3000段以上，2.0以下である．

システムの再現性：標準溶液50 μLにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，タンドスピロンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である．

クエン酸タンドスピロン標準品 $C_{21}H_{29}N_5O_2 \cdot C_6H_8O_7$: 575.62 (1R* , 2S* , 3R* , 4S*) - N - [4 - [4 - (2 - pyrimidinyl) - 1 - piperazinyl] butyl] - 2 , 3 - bicyclo [2.2.1] heptanedicarboximide dihydrogen citrate で，下記の規格に適合するもの．必要な場合には，次に示す方法で精製する．

精製法 クエン酸タンドスピロンをメタノールから再結晶し，減圧下で恒量に

なるまで乾燥する。

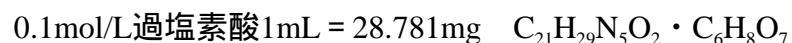
性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

類縁物質 本品 0.10g をメタノール/イソプロピルアミン混液 (100 : 1) 10mL に溶かし、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り試験を行う。試料溶液 10 μ L 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。次にヘキサン/酢酸エチル/ジエチルアミン/メタノール混液 (23 : 10 : 5 : 2) を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254nm) を照射するとき、主スポット及び原点のスポット以外にスポットを認めない。

乾燥減量 1.0%以下 (1g, 減圧, 105 , 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) 80mL 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。



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 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 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 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：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 μL 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 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（¹H）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 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 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 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 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：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 μL 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 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（¹H）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 $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$

塩酸ピルメノール 50mg 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 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．別に塩酸ピルメノール標準品(別途水分を測定しておく)約 0.016g を精密に量り，水に溶かし，正確に 50mL 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，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 260nm 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．

ピルメノール ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{360}{C} \times 0.903$$

W_s : 脱水物に換算した塩酸ピルメノール標準品の量(mg)

C : 1 カプセル中のピルメノール ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$) の表示量(mg)

塩酸ピルメノール標準品 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: 392.96 (±)4- (シス-2,6-ジメチルピペリジノ)-1-フェニル-1-(2-ピリジル)ブタノール塩酸塩一水和物で，下記の規格に適合するもの．

性状 本品は白色の結晶性の粉末である．

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，波数 3380cm^{-1} , 2950cm^{-1} , 2580cm^{-1} , 1595cm^{-1} , 1395cm^{-1} 及び 705cm^{-1} 付近に吸収を認める．

純度試験 類縁物質 本品 0.10g をクロロホルム 10mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1mL を正確に量り，クロロホルムを加えて正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，クロロホルムを加えて正確に 20mL 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 10 μL 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スポットする．次に，アンモニア飽和クロロホルム試液を展開溶媒として約 10cm 展開した後，薄層板を風乾する．これにドラージェンドルフ試液を均等に噴霧し，乾燥した後，過酸化水素試液を均等に噴霧するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは 1 個以下であり，標準溶液から得たスポットより濃くない．

水分 4.2 ~ 4.8% (0.05g, 電量滴定法)

含量 塩酸ピルメノール ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$) 99.5% 以上 (脱水物換算)．

定量法 本品約 0.3g を精密に量り，無水酢酸・非水滴定用酢酸混液(4:1)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．

$$0.1\text{mol/L 過塩素酸 } 1\text{ mL} = 18.75\text{ mg C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$$

試薬・試液

クロロホルム ,アンモニア飽和 クロロホルム 100mL にアンモニア水(28)50mL を加えて，10 分間激しく振り混ぜた後，静置する．下層液を用いる．用時調製する．

塩酸ピルメノール 100mg 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 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，試験液を加えて正確に 10mL とし，試料溶液とする．別に塩酸ピルメノール標準品（別途水分を測定しておく）約 0.016g を精密に量り，水に溶かし，正確に 50mL 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，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 260nm 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．

ピルメノール ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{720}{C} \times 0.903$$

W_s : 脱水物に換算した塩酸ピルメノール標準品の量(mg)

C : 1 カプセル中のピルメノール ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$) の表示量(mg)

塩酸ピルメノール標準品 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: 392.96 (±)4- (シス-2,6-ジメチルピペリジノ)-1-フェニル-1- (2-ピリジル) ブタノール塩酸塩一水和物で，下記の規格に適合するもの．

性状 本品は白色の結晶性の粉末である．

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，波数 3380cm^{-1} , 2950cm^{-1} , 2580cm^{-1} , 1595cm^{-1} , 1395cm^{-1} 及び 705cm^{-1} 付近に吸収を認める．

純度試験 類縁物質 本品 0.10g をクロロホルム 10mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1mL を正確に量り，クロロホルムを加えて正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，クロロホルムを加えて正確に 20mL 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 10 μL 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スポットする．次に，アンモニア飽和クロロホルム試液を展開溶媒として約 10cm 展開した後，薄層板を風乾する．これにドラーゲンドルフ試液を均等に噴霧し，乾燥した後，過酸化水素試液を均等に噴霧するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは 1 個以下であり，標準溶液から得たスポットより濃くない．

水分 4.2 ~ 4.8% (0.05g，電量滴定法)

含量 塩酸ピルメノール ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$) 99.5% 以上 (脱水物換算)．

定量法 本品約 0.3g を精密に量り ,無水酢酸・非水滴定用酢酸混液(4:1)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 .

$$0.1\text{mol/L 過塩素酸 } 1 \text{ mL} = 18.75 \text{ mg } \text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$$

試薬・試液

クロロホルム ,アンモニア飽和 クロロホルム 100mL にアンモニア水(28)50mL を加えて , 10 分間激しく振り混ぜた後 , 静置する . 下層液を用いる . 用時調製する .

トラセミド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分後に溶出液20mL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10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にトラセミド標準品を80で1時間減圧乾燥し、その約0.022gを精密に量り、メタノールに溶かし、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100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20μL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、それぞれの液のトラセミドのピーク面積 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。

トラセミド($C_{16}H_{20}N_4O_3S$)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 : トラセミド標準品の量(mg)

C : 1錠中のトラセミド($C_{16}H_{20}N_4O_3S$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 291nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に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: 40 付近の一定温度

移動相: pH3.0のリン酸塩緩衝液/メタノール混液(11:9)

流量: トラセミドの保持時間が約8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20μLにつき、上記の条件で操作するとき、トラセミ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3000段以上、2.0%以下である。

システムの再現性: 標準溶液20μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、トラセミドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

トラセミド標準品 $C_{16}H_{20}N_4O_3S$: 348.43 N-(1-メチルエチルアミノカルボニル)-4-(3-メチルフェニルアミノ)-3-ピリジンスルホンアミドで、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法により精製する。

精製法 40 に加温したメタノール2Lに、トラセミド14gを徐々に添加し、かき混ぜながら溶かす。この液をろ過した後、ろ液を約0.8Lまで濃縮する。この液をろ過し、ろ液を約4 で1日間放置する。得られた結晶をろ取り、少量の冷メタノールで洗浄後、風乾し、更にシリカゲルを乾燥剤として1日間減圧乾

燥する。この結晶を乳鉢で粉碎した後、水 150mL に懸濁し、室温で 4 日間かき混ぜる。得られた結晶をろ取り、水及び少量のエタノール (95) で洗浄後、風乾し、更にシリカゲルを乾燥剤として 3 日間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品の 0.1mol/L 塩酸試液溶液 (1 : 50000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 285 ~ 288nm に吸収の極大を示す。

類縁物質 本品 0.02g を移動相 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL 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 50 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。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、試料溶液のトラセミド以外のピークの合計面積は、標準溶液のトラセミドのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：291nm)

カラム：内径 4.6mm、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：40 付近の一定温度

移動相：pH3.0 のリン酸塩緩衝液 / アセトニトリル混液 (3 : 1)

流量：トラセミドの保持時間が約 10 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トラセミドの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 25mL とする。この液 50 μ L から得たトラセミドのピーク面積が標準溶液のトラセミドのピーク面積の 15 ~ 25% になることを確認する。

システムの性能：トラセミド 8 mg 及び 2 - ナフトール 20mg を移動相 100mL 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、トラセミド、2 - ナフトールの順に溶出し、その分離度が 12 以上のものを用いる。

システムの再現性：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、トラセミ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 0.3% 以下 (1 g, 減圧, 80 , 1 時間)

含量 99.0% 以上 定量法 本品を乾燥し、その約 0.3g 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 mL = 34.843mg $C_{16}H_{20}N_4O_3S$

リン酸塩緩衝液, pH3.0 リン酸二水素カリウム 2.72g を水 900mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 3.0 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。

トラセミド 8mg 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 分後に溶出液 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 5 mL を正確に量り，水を加えて正確に 10mL とし，試料溶液とする．別にトラセミド標準品を 80 分で 1 時間減圧乾燥し，その約 0.022g を精密に量り，メタノールに溶かし，正確に 100mL とする．この液 2 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 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，それぞれの液のトラセミドのピーク面積 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．

トラセミド ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 36$$

W_S : トラセミド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のトラセミド ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：291nm)

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：pH 3.0 のリン酸塩緩衝液 / メタノール混液 (11 : 9)

流量：トラセミドの保持時間が約 8 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 20 μL につき，上記の条件で操作するとき，トラセミ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 3000 段以上，2.0% 以下である．

システムの再現性：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，トラセミドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

トラセミド標準品 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 348.43 N-(1-メチルエチルアミノカルボニル)-4-(3-メチルフェニルアミノ)-3-ピリジンスルホンアミドで，下記の規格に適合するもの．必要ならば次に示す方法により精製する．

精製法 40 に加温したメタノール 2 L に，トラセミド 14g を徐々に添加し，かき混ぜながら溶かす．この液をろ過した後，ろ液を約 0.8 L まで濃縮する．この液をろ過し，ろ液を約 4 分で 1 日間放置する．得られた結晶をろ取り，少量の冷メタノールで洗浄後，風乾し，更にシリカゲルを乾燥剤として 1 日間減圧乾

燥する。この結晶を乳鉢で粉碎した後、水 150mL に懸濁し、室温で 4 日間かき混ぜる。得られた結晶をろ取り、水及び少量のエタノール (95) で洗浄後、風乾し、更にシリカゲルを乾燥剤として 3 日間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品の 0.1mol/L 塩酸試液溶液 (1 : 50000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 285 ~ 288nm に吸収の極大を示す。

類縁物質 本品 0.02g を移動相 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL 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 50 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。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、試料溶液のトラセミド以外のピークの合計面積は、標準溶液のトラセミドのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：291nm)

カラム：内径 4.6mm、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：40 付近の一定温度

移動相：pH3.0 のリン酸塩緩衝液 / アセトニトリル混液 (3 : 1)

流量：トラセミドの保持時間が約 10 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トラセミドの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 25mL とする。この液 50 μ L から得たトラセミドのピーク面積が標準溶液のトラセミドのピーク面積の 15 ~ 25% になることを確認する。

システムの性能：トラセミド 8 mg 及び 2 - ナフトール 20mg を移動相 100mL 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、トラセミド、2 - ナフトールの順に溶出し、その分離度が 12 以上のものを用いる。

システムの再現性：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、トラセミ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 0.3% 以下 (1 g, 減圧, 80 , 1 時間)

含量 99.0% 以上 定量法 本品を乾燥し、その約 0.3g 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 mL = 34.843mg $C_{16}H_{20}N_4O_3S$

リン酸塩緩衝液, pH3.0 リン酸二水素カリウム 2.72g を水 900mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 3.0 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。

塩酸イミダプリル2.5mg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．別に塩酸イミダプリル標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.028 g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100 mL とする．この液 2 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 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，それぞれの液のイミダプリルのピーク面積 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．

塩酸イミダプリル ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 9$$

W_S : 塩酸イミダプリル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸イミダプリル ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：215 nm)

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクチ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 1.36 g を水 1000 mL に溶かし，リン酸を加えて pH 2.7 に調整する．この液 600 mL にメタノール 400 mL を加える．

流量：イミダプリルの保持時間が約 8 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 50 μL につき，上記の条件で操作するとき，イミダプリル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．

システムの再現性：標準溶液 50 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，イミダプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

塩酸イミダプリル標準品 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$: 441.91 (-)-(4S)-3-[(2S)-2-[(1S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]アミノ]プロピオニル]-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボン酸一塩酸塩で，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 塩酸イミダプリル 10 g をとり，エタノール (99.5) 120 mL を加え，加

温して溶かし，冷後，ろ過する．ろ液に酢酸エチル 300 mL を加え，2～8 で約 20 時間放置後，析出した結晶をガラスろ過器（G 4）を用いてろ取し，酢酸エチル 10 mL ずつで 3 回洗う．得られた結晶 5 g に水 25 mL を加え，加温して溶かし，冷後，薄めた塩酸（1 : 2）2 mL を加え，氷水中で 2 時間放置する．析出した結晶をガラスろ過器（G 4）を用いてろ取し，シリカゲルを乾燥剤として，減圧で 24 時間乾燥する．

性状 本品は白色の結晶である．

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 1731cm^{-1} ， 1685cm^{-1} ， 1395cm^{-1} ， 749cm^{-1} 及び 701cm^{-1} 付近に吸収を認める．

旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ： - 66.0 ~ - 69.0 °（乾燥後，0.1 g，メタノール，10 mL，100 mm）．

純度試験 類縁物質 本品 5 mg を移動相 10 mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 100 mL 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．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，試料溶液のイミダプリル以外のピークの合計面積は，標準溶液のイミダプリルのピーク面積の 1/5 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：215 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクチ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：リン酸二水素カリウム 1.36 g を水 1000 mL に溶かし，リン酸を加えて pH2.7 に調製する．この液 600 mL にメタノール 400 mL を加える．

流量：イミダプリルの保持時間が約 8 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イミダプリルの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 100 mL とする．この液 20 μL から得たイミダプリルのピーク面積が標準溶液のイミダプリルのピーク面積の 3～7 % になることを確認する．

システムの性能：本品 0.01 g 及びパラオキシ安息香酸エチル 5 mg を移動相 100 mL に溶かす．この液 20 μL につき，上記の条件で操作するとき，イミダプリル，パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し，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 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，イミダプリル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（1 g，105 °C，3 時間）．

含量 99.0 % 以上．定量法 本品を乾燥し，その約 0.4 g を精密に量り，水 70 mL

に溶かし，0.1 mol / L 水酸化ナトリウム液で滴定する（電位差滴定法）．ただし，第 1 変曲点と第 2 変曲点の間の 0.1 mol / L 水酸化ナトリウム液の消費量より求める．

0.1 mol / L 水酸化ナトリウム液 1 mL = 44.19 mg $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$

塩酸イミダプリル 5mg 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 5 mL を正確に量り，水を加えて正確に 10 mL とし，試料溶液とする．別に塩酸イミダプリル標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.028 g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100 mL とする．この液 2 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 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，それぞれの液のイミダプリルのピーク面積 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．

塩酸イミダプリル ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : 塩酸イミダプリル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸イミダプリル ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：215 nm)

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクチ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 1.36 g を水 1000 mL に溶かし，リン酸を加えて pH 2.7 に調整する．この液 600 mL にメタノール 400 mL を加える．

流量：イミダプリルの保持時間が約 8 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 50 μL につき，上記の条件で操作するとき，イミダプリル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．

システムの再現性：標準溶液 50 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，イミダプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

塩酸イミダプリル標準品 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$: 441.91 (-)-(4S)-3-[(2S)-2-[(1S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]アミノ]プロピオニル]-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボン酸一塩酸塩で，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 塩酸イミダプリル 10 g をとり，エタノール (99.5) 120 mL を加え，加温して溶かし，冷後，ろ過する．ろ液に酢酸エチル 300 mL を加え，2~8 で約 20 時間放置後，析出した結晶をガラスろ過器 (G 4) を用いてろ取し，酢酸エチル 10 mL ずつで 3 回洗う．得られた結晶 5 g に水 25 mL を加え，加温して溶かし，冷後，薄めた塩酸 (1 : 2) 2 mL を加え，氷水中で 2 時間放置する．析出した結晶をガラスろ過器 (G 4) を用いてろ取し，シリカゲルを乾燥剤として，減圧で 24 時間乾燥する．

性状 本品は白色の結晶である．

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 1731cm^{-1} ， 1685cm^{-1} ， 1395cm^{-1} ， 749cm^{-1} 及び 701cm^{-1} 付近に吸収を認める．

旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -66.0 ~ -69.0 ° (乾燥後，0.1 g ，メタノール，10 mL ，100 mm) ．

純度試験 類縁物質 本品 5 mg を移動相 10 mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 100 mL 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．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，試料溶液のイミダプリル以外のピークの合計面積は，標準溶液のイミダプリルのピーク面積の 1/5 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：215 nm)

カラム：内径 4.6 mm ，長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクチ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 1.36 g を水 1000 mL に溶かし，リン酸を加えて pH2.7 に調製する．この液 600 mL にメタノール 400 mL を加える．

流量：イミダプリルの保持時間が約 8 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イミダプリルの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り 移動相を加えて正確に 100 mL とする．この液 20 μL から得たイミダプリルのピーク面積が標準溶液のイミダプリルのピーク面積の 3~7% になることを確認する．

システムの性能：本品 0.01 g 及びパラオキシ安息香酸エチル 5 mg を移動相 100 mL に溶かす．この液 20 μL につき，上記の条件で操作するとき，イミダプリル，パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し，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 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，イミダプリル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 (1 g, 105 °C, 3 時間).

含量 99.0 % 以上 . 定量法 本品を乾燥し , その約 0.4 g を精密に量り , 水 70 mL に溶かし , 0.1 mol / L 水酸化ナトリウム液で滴定する (電位差滴定法). ただし , 第 1 変曲点と第 2 変曲点の間の 0.1 mol / L 水酸化ナトリウム液の消費量より求める .

0.1 mol / L 水酸化ナトリウム液 1 mL = 44.19 mg $C_{20}H_{27}N_3O_6 \cdot HCl$

塩酸イミダプリル10mg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 5 mL を正確に量り，水を加えて正確に 20 mL とし，試料溶液とする．別に塩酸イミダプリル標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.028 g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100 mL とする．この液 2 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 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，それぞれの液のイミダプリルのピーク面積 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．

塩酸イミダプリル ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 36$$

W_s : 塩酸イミダプリル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸イミダプリル ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：215 nm)

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクチ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 1.36 g を水 1000 mL に溶かし，リン酸を加えて pH 2.7 に調整する．この液 600 mL にメタノール 400 mL を加える．

流量：イミダプリルの保持時間が約 8 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 50 μL につき，上記の条件で操作するとき，イミダプリル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．

システムの再現性：標準溶液 50 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，イミダプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

塩酸イミダプリル標準品 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$: 441.91 (-)-(4S)-3-[(2S)-2-[(1S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]アミノ]プロピオニル]-1-メチル-2-オキシイミダゾリジン-4-カルボン酸一塩酸塩で，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 塩酸イミダプリル 10 g をとり，エタノール (99.5) 120 mL を加え，加温して溶かし，冷後，ろ過する．ろ液に酢酸エチル 300 mL を加え，2~8 で約 20 時間放置後，析出した結晶をガラスろ過器 (G 4) を用いてろ取し，酢酸エチル 10 mL ずつで 3 回洗う．得られた結晶 5 g に水 25 mL を加え，加温して溶かし，冷後，薄めた塩酸 (1 : 2) 2 mL を加え，氷水中で 2 時間放置する．析出した結晶をガラスろ過器 (G 4) を用いてろ取し，シリカゲルを乾燥剤として，減圧で 24 時間乾燥する．

性状 本品は白色の結晶である．

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 1731cm^{-1} ， 1685cm^{-1} ， 1395cm^{-1} ， 749cm^{-1} 及び 701cm^{-1} 付近に吸収を認める．

旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: - 66.0 ~ - 69.0 ° (乾燥後，0.1 g ，メタノール，10 mL ，100 mm) ．

純度試験 類縁物質 本品 5 mg を移動相 10 mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 100 mL 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．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，試料溶液のイミダプリル以外のピークの合計面積は，標準溶液のイミダプリルのピーク面積の 1/5 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：215 nm)

カラム：内径 4.6 mm ，長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクチ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 1.36 g を水 1000 mL に溶かし，リン酸を加えて pH2.7 に調製する．この液 600 mL にメタノール 400 mL を加える．

流量：イミダプリルの保持時間が約 8 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イミダプリルの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 100 mL とする．この液 20 μL から得たイミダプリルのピーク面積が標準溶液のイミダプリルのピーク面積の 3~7% になることを確認する．

システムの性能：本品 0.01 g 及びパラオキシ安息香酸エチル 5 mg を移動相 100 mL に溶かす．この液 20 μL につき，上記の条件で操作するとき，イミダプリル，パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し，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 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，イミダプリル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 (1 g, 105 , 3 時間).

含量 99.0 % 以上 . 定量法 本品を乾燥し , その約 0.4 g を精密に量り , 水 70 mL に溶かし , 0.1 mol / L 水酸化ナトリウム液で滴定する (電位差滴定法). ただし , 第 1 変曲点と第 2 変曲点の間の 0.1 mol / L 水酸化ナトリウム液の消費量より求める .

0.1 mol / L 水酸化ナトリウム液 1 mL = 44.19 mg $C_{20}H_{27}N_3O_6 \cdot HCl$

塩酸セリプロロール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45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。別に塩酸セリプロロール標準品を80 mg、減圧で4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、水に溶かして正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長323nm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80%以上のときは適合とする。

塩酸セリプロロール($C_{20}H_{33}N_3O_4 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : 塩酸セリプロロール標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸セリプロロール($C_{20}H_{33}N_3O_4 \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸セリプロロール標準品 $C_{20}H_{33}N_3O_4 \cdot HCl$: 415.95 (±) - 3 - [3 - アセチル - 4 - [3 - (tert-ブチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロポキシ] フェニル] - 1 , 1 - ジエチルウレア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 塩酸セリプロロール1gをとり、薄めたアセトン(9/10)8mLを加え、15~20℃にて1時間以上攪拌し、ろ過する。更に、アセトン2mLで洗浄後、ろ取する。得られた結晶を、80℃、減圧で4時間乾燥する。

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り測定するとき、波数 3290cm^{-1} 、 2980cm^{-1} 、 2780cm^{-1} 、 1669cm^{-1} 、 1637cm^{-1} 及び 1264cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.20gをとり、メタノール10mLに溶かし、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25mLとする。この液2mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20mL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 μL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2枚の薄層板にスポットする。1枚の薄層板は酢酸エチル/エタノール(95)/薄めたアンモニア水(28)(13/100)混液(10:5:4)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、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。残りの薄層板は、2-プロパノール/アンモニア水(28)混液(10:1)を展開溶媒として、同様に試験を行う。
乾燥減量 1.0%以下(1g, 減圧, 80℃, 4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)10mLを加え、加温して溶かす。これに無水酢酸100 mLを加え、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 = 41.60 mg $C_{20}H_{33}N_3O_4 \cdot HCl$

塩酸セリプロロール200mg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45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。別に塩酸セリプロロール標準品を80 mg、減圧で4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、水に溶かして正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長323nm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80%以上のときは適合とする。

塩酸セリプロロール($C_{20}H_{33}N_3O_4 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : 塩酸セリプロロール標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸セリプロロール($C_{20}H_{33}N_3O_4 \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸セリプロロール標準品 $C_{20}H_{33}N_3O_4 \cdot HCl$: 415.95 (±) - 3 - [3 - アセチル - 4 - [3 - (tert-ブチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロポキシ] フェニル] - 1 , 1 - ジエチルウレア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 塩酸セリプロロール1gをとり、薄めたアセトン(9/10)8mLを加え、15~20℃にて1時間以上攪拌し、ろ過する。更に、アセトン2mLで洗浄後、ろ取する。得られた結晶を、80℃、減圧で4時間乾燥する。

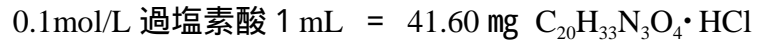
性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

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り測定するとき、波数 3290cm^{-1} 、 2980cm^{-1} 、 2780cm^{-1} 、 1669cm^{-1} 、 1637cm^{-1} 及び 1264cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.20gをとり、メタノール10mLに溶かし、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25mLとする。この液2mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20mL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 μL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2枚の薄層板にスポットする。1枚の薄層板は酢酸エチル/エタノール(95)/薄めたアンモニア水(28)(13/100)混液(10:5:4)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, 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. 残りの薄層板は, 2-プロパノール/アンモニア水(28)混液(10:1)を展開溶媒として, 同様に試験を行う.
乾燥減量 1.0%以下(1g, 減圧, 80℃, 4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)10mLを加え, 加温して溶かす. これに無水酢酸100 mLを加え, 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.



塩酸チリソロール 10 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 20 mL 以上をとり，孔径 0.45 μm 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，塩酸チリソロール標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 80 $^{\circ}\text{C}$ で 5 時間減圧乾燥し，その約 0.022 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 100 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 295 nm 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．

塩酸チリソロール ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : 塩酸チリソロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸チリソロール ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

塩酸チリソロール標準品 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$: 340.85 (\pm) - 4 - (3 - tert - ブチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 1 (2H) - イソキノリン塩酸塩で，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 メタノール/イソプロピルエーテル混液 (2 : 1) で 2 回再結晶し，精製した後，乾燥 (減圧，酸化リン (V) ， 80 $^{\circ}\text{C}$ ， 5 時間) 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り測定する時，波数 3370 cm^{-1} ， 1661 cm^{-1} ， 1605 cm^{-1} ， 1241 cm^{-1} 及び 766 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

純度試験 (類縁物質) 本操作は，遮光した容器を用いて行う．本品 0.10 g をメタノール 10 mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1 mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 200 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法により試験を行う．試料溶液及び標準溶液 10 μL 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スポットする．次にアセトニトリル/2-プロパノール/水/ギ酸混液 (10 : 5 : 2 : 1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後，薄層板を風乾する．これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射するとき，標準溶液が検出される条件下で，試料溶液は主スポット以外にスポットを認めない．

乾燥減量 0.5% 以下 (1 g ， 減圧，酸化リン (V) ， 80 $^{\circ}\text{C}$ ， 5 時間) ．

含量 99.0%以上 本品を乾燥し，その約 0.10 g を精密に量り，酢酸(100)10 mL に溶かし，0.1 mol/L 過塩素酸 15 mL を正確に加え，水浴上で 30 分間加熱する．冷後，酢酸(100)を加えて 60 mL とし，過量の過塩素酸を 0.1 mol/L 酢酸ナトリウム液で滴定する（電位差滴定法）．同様の方法で空試験を行う．

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL=34.085 mg $C_{17}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$

塩酸チリソロール 20 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 90 分後，溶出液 20 mL 以上をとり，孔径 0.45 μm 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 10 mL を正確に量り，水を加えて正確に 20 mL とし，試料溶液とする．別に，塩酸チリソロール標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 80 $^{\circ}\text{C}$ で 5 時間減圧乾燥し，その約 0.022 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 100 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 295 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 90 分間の溶出率が 85 % 以上のときは適合とする．

塩酸チリソロール ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$) 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 : 塩酸チリソロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸チリソロール ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

塩酸チリソロール標準品 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$: 340.85 (\pm) - 4 - (3 - tert - ブチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 1 (2H) - イソキノリン塩酸塩で，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 メタノール/イソプロピルエーテル混液 (2 : 1) で 2 回再結晶し，精製した後，乾燥 (減圧，酸化リン (V)，80 $^{\circ}\text{C}$ ，5 時間) 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り測定する時，波数 3370 cm^{-1} ，1661 cm^{-1} ，1605 cm^{-1} ，1241 cm^{-1} 及び 766 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

純度試験 (類縁物質) 本操作は，遮光した容器を用いて行う．本品 0.10 g をメタノール 10 mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1 mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 200 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法により試験を行う．試料溶液及び標準溶液 10 μL 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スポットする．次にアセトニトリル/2-プロパノール/水/ギ酸混液 (10 : 5 : 2 : 1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後，薄層板を風乾する．これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射するとき，標準溶液が検出される条件下で，試料溶液は主スポット以外にスポットを認めない．

乾燥減量 0.5%以下 (1 g, 減圧, 酸化リン (V), 80 , 5 時間).

含量 99.0%以上 本品を乾燥し, その約 0.10 g を精密に量り, 酢酸(100)10 mL に溶かし, 0.1 mol/L 過塩素酸 15 mL を正確に加え, 水浴上で 30 分間加熱する. 冷後, 酢酸(100)を加えて 60 mL とし, 過量の過塩素酸を 0.1 mol/L 酢酸ナトリウム液で滴定する (電位差滴定法). 同様の方法で空試験を行う.

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL=34.085 mg $C_{17}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$

塩酸ベタキソロール 5 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，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 10 mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に，塩酸ベタキソロール標準品を 105 で 4 時間乾燥し，その約 0.025 g を精密に量り，水を加えて溶かし，正確に 50 mL とする．この液 2 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 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，それぞれの液のベタキソロールのピーク面積 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．

塩酸ベタキソロール ($\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : 塩酸ベタキソロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ベタキソロール ($\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：274 nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 15 cm 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：1 mol/L 塩酸試液で pH3.0 に調整した薄めた 0.05mol/L リン酸二水素カリウム試液(1 : 2) / アセトニトリル / メタノール混液 (26 : 7 : 7)

流量：ベタキソロールの保持時間が約 12 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 μL につき，上記の条件で操作するとき，ベタキソロール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 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ベタキソロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

塩酸ベタキソロール標準品 $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$: 343.89 (\pm)-1-{4-[2-(シクロプロピルメトキシ)エチル]フェノキシ}-3-(イソプロピルアミノ)-2-プロパノール塩酸塩で，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 塩酸ベタキソロールをアセトンで数回再結晶し，得られた結晶を 105

で4時間乾燥する。

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、波数 3250 cm^{-1} 、 1514 cm^{-1} 、 1249 cm^{-1} 、 1092 cm^{-1} 、 1053 cm^{-1} 及び 830 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 115~117

純度試験 (1) 類縁物質(薄層クロマトグラフ法) 本品 0.10g をメタノール 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 3mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL 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 20mL 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 10 μ L ずつ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。次に酢酸エチル/酢酸(100)/水混液(10:3:3)を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を乾燥する。これをヨウ素蒸気中に 1 時間放置するとき、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。

純度試験 (2) 類縁物質(液体クロマトグラフ法) 本品 0.10 g を移動相 50mL に溶かし、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 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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。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、試料溶液のベタキシロール以外のピーク合計面積は、標準溶液のベタキシロールのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：273nm)

カラム：内径 4mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m のオクチ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：1 mol/L 塩酸試液で pH3.0 に調整した薄めた 0.05mol/L リン酸二水素カリウム試液(1 2)/アセトニトリル/メタノール混液(26:7:7)

流量：ベタキシロールの保持時間が約 9 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒フロントに起因するピークの後からベタキシロールの保持時間の 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 10mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50mL とする。この液 10 μ L から得たベタキシロールのピーク面積が標準溶液のベタキシロールのピーク面積の 10~30% になることを確認する。

システムの性能：本品 0.05g 及び β -ナフトール 5mg をとり、移動相に溶かし 200mL とする。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ベタキシロール、 β -ナフトールの順に溶出し、その分離度が 4 以上のものを用いる。

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，ベタキソロールのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である．
乾燥減量 0.5% 以下（1g，105℃，4 時間）．
含量 99.0 % 以上 . 定量法 本品を乾燥し，その約 0.3 g を精密に量り，酢酸(100)
30 mL に溶かし，無水酢酸 30 mL を加え，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 = 34.389 mg $C_{18}H_{29}NO_3 \cdot HCl$

塩酸ベタキソロール 10 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、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 10 mL を除き、次のろ液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 10 mL とし、試料溶液とする。別に、塩酸ベタキソロール標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.025 g を精密に量り、水を加えて溶かし、正確に 50 mL とする。この液 2 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 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、それぞれの液のベタキソロールのピーク面積 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。

塩酸ベタキソロール ($C_{18}H_{29}NO_3 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{36}{C}$$

W_s : 塩酸ベタキソロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ベタキソロール ($C_{18}H_{29}NO_3 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：274 nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 15 cm 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：1 mol/L 塩酸試液で pH 3.0 に調整した薄めた 0.05 mol/L リン酸二水素カリウム試液 (1 : 2) / アセトニトリル / メタノール混液 (26 : 7 : 7)

流量：ベタキソロールの保持時間が約 12 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 μL につき、上記の条件で操作するとき、ベタキソロール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 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ベタキソロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

塩酸ベタキソロール標準品 $C_{18}H_{29}NO_3 \cdot HCl$: 343.89 (±) - 1 - { 4 - [2 - (シクロプロピルメトキシ)エチル]フェノキシ } - 3 - (イソプロピルアミノ) - 2 - プロパノール塩酸塩で、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 塩酸ベタキソロールをアセトンで数回再結晶し，得られた結晶を 105
で 4 時間乾燥する．

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，波数 3250 cm^{-1} ， 1514 cm^{-1} ， 1249 cm^{-1} ， 1092 cm^{-1} ， 1053 cm^{-1} 及び
 830 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

融点 115~117

純度試験 (1) 類縁物質 (薄層クロマトグラフ法) 本品 0.10g をメタノール 10mL
に溶かし，試料溶液とする．この液 3mL を正確に量り，メタノールを加えて正
確に 50mL 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 20mL
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 $10\mu\text{L}$ ずつ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．次に酢酸エチル / 酢酸(100) / 水混液
(10:3:3)を展開溶媒として約 10cm 展開した後，薄層板を乾燥する．これをヨウ
素蒸気中に 1 時間放置するとき，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．

純度試験 (2) 類縁物質 (液体クロマトグラフ法) 本品 0.10 g を移動相 50mL に
溶かし，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
200mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 $10\mu\text{L}$ 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，試料溶液のベタキソロール以外のピークの
合計面積は，標準溶液のベタキソロールのピーク面積より大きくない．

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：273nm)

カラム：内径 4mm，長さ 15cm のステンレス管に $5\mu\text{m}$ のオクチルシリル化シリ
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：1 mol/L 塩酸試液で pH3.0 に調整した薄めた 0.05mol/L リン酸二水素カ
リウム試液(1 2) / アセトニトリル / メタノール混液 (26 : 7 : 7)

流量：ベタキソロールの保持時間が約 9 分になるように調整する．

面積測定範囲：溶媒フロントに起因するピークの後からベタキソロールの保持
時間の 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 10mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 50mL とす
る．この液 $10\mu\text{L}$ から得たベタキソロールのピーク面積が標準溶液のベタキ
ソロールのピーク面積の 10 ~ 30 % になることを確認する．

システムの性能：本品 0.05g 及び β -ナフトール 5mg をとり，移動相に溶かし
200mL とする．この液 $10\mu\text{L}$ につき，上記の条件で操作するとき，ベタキシ
ロール， β -ナフトールの順に溶出し，その分離度が 4 以上のものを用いる．

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，ベタキソロールのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である．

乾燥減量 0.5% 以下 (1g, 105 $^{\circ}$ C, 4 時間)．

含量 99.0% 以上 . 定量法 本品を乾燥し，その約 0.3 g を精密に量り，酢酸(100) 30 mL に溶かし，無水酢酸 30 mL を加え，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 = 34.389 mg $C_{18}H_{29}NO_3 \cdot HCl$

塩酸ベナゼプリル 2.5mg 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 20mL 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 10mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に塩酸ベナゼプリル標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.017g を精密に量り，水に溶かし，正確に 50mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 50mL とする．更にこの液 4mL 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 50 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い，それぞれの液のベナゼプリルのピーク面積 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．

塩酸ベナゼプリル ($C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{72}{5}$$

W_s : 塩酸ベナゼプリル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ベナゼプリル ($C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：239nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm 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：メタノール / pH3.0 の 0.02mol/L リン酸塩緩衝液混液 (3 : 2)

流量：ベナゼプリルの保持時間が約 6 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 50 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ベナゼプリル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，ベナゼプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

塩酸ベナゼプリル標準品 $C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$: 460.96 (-)-(3*S*)-3-[[*(1S)*-1-エトキシカルボキシ-3-フェニルプロピル]アミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸一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で精製する．

精製法 本品にクロロホルムを加え，加温して溶かした後，ろ過する．冷後，析出した結晶をろ取り，シクロヘキサンで洗う．得られた結晶を酢酸エチル中 80 で 3 時間加熱還流した後，結晶をろ取り，105 で 3 時間乾燥する．

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

確認試験 (1) 本品の薄めたエタノール(95)(1 2)溶液(1 50000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 238~242nm に吸収の極大を示す。

(2) 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 1737 cm^{-1} 、 1673 cm^{-1} 、 1524 cm^{-1} 、 1391 cm^{-1} 及び 1212 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -138 ~ -142° (乾燥後, 0.25g, エタノール(99.5), 25mL, 100mm)

類縁物質 本品 0.020g をとり、薄めたエタノール(95)(1 2)を加えて 100mL とし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、薄めたエタノール(95)(1 2)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 25 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。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、試料溶液のベナゼプリル以外の各々のピーク面積は標準溶液のベナゼプリルのピーク面積の 1/2 より大きくなく、それらのピークの合計面積は、標準溶液のベナゼプリルのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：239nm)

カラム：内径 4mm、長さ 25cm のステンレス管に 10 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：メタノール/ラウリル硫酸ナトリウム溶液(3 20000)/酢酸(100)混液(600:400:1)

流量：ベナゼプリルの保持時間が約 10 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ベナゼプリルの保持時間の約 4 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、薄めたエタノール(95)(1 2)を加えて正確に 20mL とする。この液 25 μ L から得たベナゼプリルのピーク面積が、標準溶液のベナゼプリルのピーク面積の 7~13%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 5mL をとり、パラオキシ安息香酸プロピルの薄めたエタノール(95)(1 2)溶液(1 10000) 4mL を加え、薄めたエタノール(95)(1 2)を加えて 20mL とする。この液 15 μ L につき、上記の条件で操作するとき、パラオキシ安息香酸プロピル、ベナゼプリルの順に溶出し、その分離度は 3 以上である。

システムの再現性：標準溶液 25 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ベナゼプリル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 1.0%以下(1g, 105 , 3時間)

含量 99.5%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.7g を精密に量り、無水酢酸/酢酸(100)混液(7:3) 70mL 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 = 46.10mg $C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$

塩酸ベナゼプリル 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 20mL 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 10mL を除き，次のろ液 2mL を正確に量り，水 2mL を正確に加え，試料溶液とする．別に塩酸ベナゼプリル標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.017g を精密に量り，水に溶かし，正確に 50mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 50mL とする．更にこの液 4mL 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 50 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い，それぞれの液のベナゼプリルのピーク面積 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．

塩酸ベナゼプリル ($C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{144}{5}$$

W_s : 塩酸ベナゼプリル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ベナゼプリル ($C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：239nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm 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：メタノール / pH3.0 の 0.02mol/L リン酸塩緩衝液混液 (3 : 2)

流量：ベナゼプリルの保持時間が約 6 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 50 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ベナゼプリル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，ベナゼプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

塩酸ベナゼプリル標準品 $C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$: 460.96 (-)-(3*S*)-3-[[*(1S)*-1-エトキシカルボキシ-3-フェニルプロピル]アミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸一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で精製する．

精製法 本品にクロロホルムを加え，加温して溶かした後，ろ過する．冷後，析出した結晶をろ取り，シクロヘキサンで洗う．得られた結晶を酢酸エチル中 80

で3時間加熱還流した後、結晶をろ取り、105℃で3時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

確認試験 (1) 本品の薄めたエタノール(95)(1/2)溶液(1/50000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長238~242nmに吸収の極大を示す。

(2) 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1737 cm⁻¹、1673 cm⁻¹、1524 cm⁻¹、1391 cm⁻¹及び1212cm⁻¹付近に吸収を認める。

旋光度 [α]_D²⁰: -138~-142°(乾燥後,0.25g,エタノール(99.5),25mL,100mm)

類縁物質 本品0.020gをとり、薄めたエタノール(95)(1/2)を加えて100mLとし、試料溶液とする。この液2mLを正確に量り、薄めたエタノール(95)(1/2)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25μL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するとき、試料溶液のベナゼプリル以外の各々のピーク面積は標準溶液のベナゼプリルのピーク面積の1/2より大きくなく、それらのピークの合計面積は、標準溶液のベナゼプリルのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：239nm)

カラム：内径4mm、長さ25cmのステンレス管に10μm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：メタノール/ラウリル硫酸ナトリウム溶液(3/20000)/酢酸(100)混液(600:400:1)

流量：ベナゼプリルの保持時間が約10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ベナゼプリルの保持時間の約4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、薄めたエタノール(95)(1/2)を加えて正確に20mLとする。この液25μLから得たベナゼプリルのピーク面積が、標準溶液のベナゼプリルのピーク面積の7~13%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液5mLをとり、パラオキシ安息香酸プロピルの薄めたエタノール(95)(1/2)溶液(1/10000)4mLを加え、薄めたエタノール(95)(1/2)を加えて20mLとする。この液15μLにつき、上記の条件で操作するとき、パラオキシ安息香酸プロピル、ベナゼプリルの順に溶出し、その分離度は3以上である。

システムの再現性：標準溶液25μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ベナゼプリル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 1.0%以下(1g,105℃,3時間)

含量 99.5%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約0.7gを精密に量り、無水酢

酸 / 酢酸 (100) 混液 (7 : 3) 70mL 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 = 46.10mg $C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$

塩酸ベナゼプリル 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 20mL 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 10mL を除き、次のろ液 2mL を正確に量り、水 6mL を正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸ベナゼプリル標準品を 105 で 3 時間乾燥し、その約 0.017g を精密に量り、水に溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL とする。更にこの液 4mL 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 50 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い、それぞれの液のベナゼプリルのピーク面積 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。

塩酸ベナゼプリル ($C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{288}{5}$$

W_s : 塩酸ベナゼプリル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ベナゼプリル ($C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 239nm)

カラム: 内径 4.6mm, 長さ 15cm 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: メタノール / pH3.0 の 0.02mol/L リン酸塩緩衝液混液 (3:2)

流量: ベナゼプリルの保持時間が約 6 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 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ベナゼプリル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、ベナゼプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

塩酸ベナゼプリル標準品 $C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$: 460.96 (-)-(3*S*)-3-[[*(1S)*-1-エトキシカルボキシ-3-フェニルプロピル]アミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸一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で精製する。

精製法 本品にクロロホルムを加え、加温して溶かした後、ろ過する。冷後、析出した結晶をろ取り、シクロヘキサンで洗う。得られた結晶を酢酸エチル中 80

で3時間加熱還流した後、結晶をろ取り、105℃で3時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

確認試験 (1) 本品の薄めたエタノール(95)(1/2)溶液(1/50000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長238~242nmに吸収の極大を示す。

(2) 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1737 cm⁻¹、1673 cm⁻¹、1524 cm⁻¹、1391 cm⁻¹及び1212 cm⁻¹付近に吸収を認める。

旋光度 [α]_D²⁰: -138~-142°(乾燥後,0.25g,エタノール(99.5),25mL,100mm)

類縁物質 本品0.020gをとり、薄めたエタノール(95)(1/2)を加えて100mLとし、試料溶液とする。この液2mLを正確に量り、薄めたエタノール(95)(1/2)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25μL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するとき、試料溶液のベナゼプリル以外の各々のピーク面積は標準溶液のベナゼプリルのピーク面積の1/2より大きくなく、それらのピークの合計面積は、標準溶液のベナゼプリルのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：239nm)

カラム：内径4mm、長さ25cmのステンレス管に10μm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：メタノール/ラウリル硫酸ナトリウム溶液(3/20000)/酢酸(100)混液(600:400:1)

流量：ベナゼプリルの保持時間が約10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ベナゼプリルの保持時間の約4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、薄めたエタノール(95)(1/2)を加えて正確に20mLとする。この液25μLから得たベナゼプリルのピーク面積が、標準溶液のベナゼプリルのピーク面積の7~13%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液5mLをとり、パラオキシ安息香酸プロピルの薄めたエタノール(95)(1/2)溶液(1/10000)4mLを加え、薄めたエタノール(95)(1/2)を加えて20mLとする。この液15μLにつき、上記の条件で操作するとき、パラオキシ安息香酸プロピル、ベナゼプリルの順に溶出し、その分離度は3以上である。

システムの再現性：標準溶液25μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ベナゼプリル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 1.0%以下(1g, 105℃, 3時間)

含量 99.5%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約0.7gを精密に量り、無水酢

酸 / 酢酸 (100) 混液 (7 : 3) 70mL 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 = 46.10mg $C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$

トランドラプリル 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 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．別にトランドラプリル標準品約 0.022g を精密に量り，アセトニトリルを加えて正確に 200mL 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 50 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，トランドラプリルのピーク面積 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．

トランドラプリル ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{4}$$

W_S : トランドラプリル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のトランドラプリル ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$) の表示量 (mg)

試験条件：

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

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：25 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 6.80g を水 1000mL に溶かし，リン酸を加え，pH2.0 に調整する．この液 600mL にアセトニトリル 400mL を加える．

流量：トランドラプリルの保持時間が約 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：標準溶液 50 μL につき，上記の条件で操作するとき，トランドラプリルのピークの理論段数およびシンメトリー係数は，それぞれ 2000 以上，1.5 以下である．

システムの再現性：標準溶液 50 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，トランドラプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

トランドラプリル標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: 430.54 (-)-(2S,3aR,7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]alanyl]hexahydro-2-indolinecarboxylic acid . 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 トランドラプリルをエタノール (99.5) に溶かし，室温で 1 時間かき混ぜた後，ろ過する．このろ液を氷冷し，1 時間放置する．析出した結晶をろ過

し、少量のエタノール（99.5）で洗う。同様の操作を更に 2 回繰り返し、得られた結晶をデシケーター（減圧、シリカゲル）で 3 時間乾燥する。

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、波数 1736cm^{-1} 、 1655cm^{-1} 、 1497cm^{-1} 、 1368cm^{-1} 、 1194cm^{-1} 、 1100cm^{-1} 、 1065cm^{-1} 、 936cm^{-1} 及び 700cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.01g を移動相 25mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 250mL 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するとき、試料溶液のトランドラプリル以外のピークの合計面積は、標準溶液のトランドラプリルのピーク面積より大きくない（0.8%以下）。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

カラム：内径 4mm、長さ 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：テトラヒドロフラン 300mL、アセトニトリル 200mL 及びトリエチルアミン 5mL を水 700mL に溶かし、この液をリン酸で pH2.5 に調整する。

流量：トランドラプリルの保持時間が約 10 分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50mL とする。この液 50 μL から得たトランドラプリルのピーク面積が、標準溶液のトランドラプリルのピーク面積の 7～13% になることを確認する。

システムの性能：トランドラプリル 0.01g 及び 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンの移動相溶液（1 : 2000）5mL を移動相 250mL に溶かす。この液 50 μL につき、上記の条件で操作するとき、トランドラプリル、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンの順に溶出し、その分離度は 5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、トランドラプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

含量 99.0%以上。定量法 本品約 0.4g を精密に量り、酢酸（100）50mL に溶かし、0.1N 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。

0.1N 過塩素酸 1mL=43.05mg $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$

トランドラプリル 1mg 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 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．別にトランドラプリル標準品約 0.022g を精密に量り，アセトニトリルを加えて正確に 200mL 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 50 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，トランドラプリルのピーク面積 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．

トランドラプリル ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}$$

W_S : トランドラプリル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のトランドラプリル ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$) の表示量 (mg)

試験条件：

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

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：25 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 6.80g を水 1000mL に溶かし，リン酸を加え，pH2.0 に調整する．この液 600mL にアセトニトリル 400mL を加える．

流量：トランドラプリルの保持時間が約 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：標準溶液 50 μL につき，上記の条件で操作するとき，トランドラプリルのピークの理論段数およびシンメトリー係数は，それぞれ 2000 以上，1.5 以下である．

システムの再現性：標準溶液 50 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，トランドラプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

トランドラプリル標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: 430.54 (-)-(2S,3aR,7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]alanyl]hexahydro-2-indolinecarboxylic acid . 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 トランドラプリルをエタノール (99.5) に溶かし，室温で 1 時間かき

混ぜた後、ろ過する。このろ液を氷冷し、1 時間放置する。析出した結晶をろ過し、少量のエタノール(99.5)で洗う。同様の操作を更に2回繰り返す、得られた結晶をデシケーター(減圧、シリカゲル)で3時間乾燥する。

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、波数 1736cm^{-1} 、 1655cm^{-1} 、 1497cm^{-1} 、 1368cm^{-1} 、 1194cm^{-1} 、 1100cm^{-1} 、 1065cm^{-1} 、 936cm^{-1} 及び 700cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.01g を移動相 25mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 250mL 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するとき、試料溶液のトランドラプリル以外のピークの合計面積は、標準溶液のトランドラプリルのピーク面積より大きくない(0.8%以下)。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220nm)

カラム：内径 4mm、長さ 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：テトラヒドロフラン 300mL、アセトニトリル 200mL 及びトリエチルアミン 5mL を水 700mL に溶かし、この液をリン酸で pH2.5 に調整する。

流量：トランドラプリルの保持時間が約 10 分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50mL とする。この液 50 μL から得たトランドラプリルのピーク面積が、標準溶液のトランドラプリルのピーク面積の 7~13% になることを確認する。

システムの性能：トランドラプリル 0.01g 及び 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンの移動相溶液(1/2000) 5mL を移動相 250mL に溶かす。この液 50 μL につき、上記の条件で操作するとき、トランドラプリル、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンの順に溶出し、その分離度は 5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、トランドラプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

含量 99.0%以上。定量法 本品約 0.4g を精密に量り、酢酸(100) 50mL に溶かし、0.1N 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。

0.1N 過塩素酸 1mL=43.05mg $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$

L-グルタミン 990 mg/g 顆粒

溶出試験 本品約 1.0 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 20 mL とし，試料溶液とする。別に L-グルタミン標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.022 g を精密に量り，水に溶かし，正確に 200 mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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 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 30 分間の溶出率が 85 % 以上のときは適合とする。

L-グルタミン ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 4500$$

W_S : L-グルタミン標準品の量 (mg)

W_T : L-グルタミン顆粒の秤取量 (g)

C : 1 g 中の L-グルタミン ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm 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：1-オクタンスルホン酸ナトリウム 0.865 g を水 1000 mL に溶かした液にリン酸 0.5 mL 及びアセトニトリル 110 mL を加える。

流量：L-グルタミンの保持時間が約 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：標準溶液 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，L-グルタミ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。

システムの再現性：標準溶液 10 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，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。

L-グルタミン標準品 「L-グルタミン」。ただし，乾燥したものを定量するとき，L-グルタミン ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$) 99.0 % 以上を含むもの。

ベラプロストナトリウム 0.02mg 錠 (a)

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 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、次のろ液を試料溶液とする。別にベラプロストナトリウム標準品をシリカゲルを乾燥剤として 60 で 5 時間減圧 (0.67 kPa 以下) 乾燥し、その約 0.020 g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とする。更にこの液 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 0.2 mL 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、それぞれの液のベラプロストの 2 つのピーク面積の和 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。

ベラプロストナトリウム ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NaO}_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{100}$$

W_s : ベラプロストナトリウム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のベラプロストナトリウム ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NaO}_5$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 蛍光光度計 (励起波長 : 285 nm , 蛍光波長 : 614 nm)

カラム : 内径 4.6 mm , 長さ 15 cm 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 : メタノール / 水 / 酢酸 (100) 混液 (650 : 350 : 1)

流量 : ベラプロストの 2 つのピークのうち、最初に溶出するピークの保持時間が約 10 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 0.2 mL につき、上記の条件で操作するとき、ベラプロストの 2 つのピークの分離度は 1.2 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 0.2 mL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ベラプロストの 2 つのピーク面積の和の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

ベラプロストナトリウム標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NaO}_5$: 420.48 Sodium(\pm)-(1*R**,2*R**,3*aS**,8*bS**)-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(*E*)-(3*S**)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butyrate で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の粉末である。

確認試験

- (1) 本品のメタノール溶液(3 → 50000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 278 ~ 283 nm 及び 285 ~ 289 nm に吸収の極大を示す。
- (2) 本品を乾燥し、その 2 ~ 3 mg 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り測定するとき、波数 1560 cm⁻¹, 1450 cm⁻¹, 1407 cm⁻¹, 969 cm⁻¹ 及び 743 cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品約 0.020 g を精密に量り、メタノール 2 mL を加えて溶かし、試料溶液とする。試料溶液 15 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。試料溶液の類縁物質 I (保持時間：約 12 分)、類縁物質 (保持時間：約 28 分)、類縁物質 (保持時間：約 40 分に近接して現れる 2 つのピーク)、類縁物質 (保持時間：約 48 分に近接して現れる 2 つのピーク) の各ピーク面積及びその他の類縁物質とベラプロスト (保持時間：約 21 及び 23 分に近接して現れる 2 つのピーク) の面積を自動積分法により測定する。次式によってそれぞれの類縁物質の含量を算出するとき、これらの含量を合わせた総類縁物質量は 1.0 % 以下、類縁物質 I、類縁物質 及び類縁物質 については 0.2 % 以下、類縁物質 については 0.3 % 以下である。また、その他の類縁物質については 0.1 % を超えない。

$$\text{類縁物質 } n \text{ の含量 (\%)} = A_n / TA \times 100$$

$$\text{総類縁物質の含量 (\%)} = (TA - Abps) / TA \times 100$$

A_n ：試料溶液からの類縁物質 n のピーク面積又は 2 つのピーク面積の和

$Abps$ ：試料溶液からのベラプロストの 2 つのピーク面積の和

TA ：試料溶液からのベラプロストのピーク面積及び全類縁物質のピーク面積の総和

ただし $n =$, , , その他

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：285 nm)

カラム：内径 4 mm、長さ 25 cm のステンレス管に 4 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：35 付近の一定温度

移動相：水 / アセトニトリル / メタノール / 酢酸 (100) 混液 (640 : 330 : 30 : 1) を移動相 A とし、アセトニトリル / 水 / 酢酸 (100) 混液 (900 : 100 : 1) を移動相 B とする。移動相 A と移動相 B の混合比率を次に示すように段階的に変化させる。

試料注入後からの時間	移動相 A	移動相 B
------------	-------	-------

(分)	(%)	(%)
0 ~ 30	100	0
30 ~ 45	100 56	0 44
45 ~ 60	56	44
60 ~ 70	56 0	44 100
70 ~ 80	0	100

流量：ベラプロストの 2 つのピークのうち、保持時間の大きい方のピークが約 23 分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：試料溶液 0.1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL とする。この液 15 μ L から得たベラプロストの 2 つのピーク面積の和が、試料溶液のベラプロストの 2 つのピーク面積の和の 0.05 ~ 0.2 % になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 15 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ベラプロストの 2 つのピークの分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：試料溶液 15 μ L につき、上記の条件で試験を 5 回繰り返すとき、ベラプロストの 2 つのピーク面積の和の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

異性体比 本品約 0.01 g を精密に量り、メタノール 5 mL を正確に加えて溶かした液 15 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。保持時間 25 分付近のピーク面積 A_1 及び 27 分付近のピーク面積 A_2 を測定するとき、 A_2/A_1 は 0.97 ~ 1.03 である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：285 nm）

カラム：内径 6 mm、長さ 15 cm 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：40 付近の一定温度

移動相：メタノール / 水 / 酢酸（100）混液（600 : 400 : 1）

流量：ベラプロストの 2 つのピークのうち、保持時間の大きい方のピークが約 27 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：試料溶液 15 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ベラプロストの 2 つのピークの分離度は 1.2 以上である。

乾燥減量 3.0 % 以下（0.5 g、減圧・0.67 kPa 以下、シリカゲル、60 , 5 時間）。

含量 99.0 % 以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.1 g を精密に量り、薄めたエタノール(99.5)(7 10)30 mL に溶かし、0.2 mol/L 塩酸試液 2.0 mL を加え、0.025 mol/L 水酸化ナトリウム・エタノール(99.5)液で滴定する（電位差滴定法）。ただし、第一当量点と第二当量点との間の 0.025 mol/L 水酸化

ナトリウム・エタノール (99.5) 液の消費量より求める。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$$\begin{aligned} &0.025 \text{ mol/L 水酸化ナトリウム・エタノール (99.5) 液 } 1 \text{ mL} \\ &= 10.512 \text{ mg } \text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NaO}_5 \end{aligned}$$

ベラプロストナトリウム 0.02mg 錠 (b)

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 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、次のろ液を試料溶液とする。別にベラプロストナトリウム標準品をシリカゲルを乾燥剤として 60 で 5 時間減圧 (0.67 kPa 以下) 乾燥し、その約 0.020 g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とする。更にこの液 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 0.2 mL 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、それぞれの液のベラプロストの 2 つのピーク面積の和 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。

ベラプロストナトリウム ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NaO}_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{100}$$

W_s : ベラプロストナトリウム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のベラプロストナトリウム ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NaO}_5$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 蛍光光度計 (励起波長: 285 nm, 蛍光波長: 614 nm)

カラム: 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm 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: メタノール / 水 / 酢酸 (100) 混液 (650 : 350 : 1)

流量: ベラプロストの 2 つのピークのうち、最初に溶出するピークの保持時間が約 10 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 0.2 mL につき、上記の条件で操作するとき、ベラプロストの 2 つのピークの分離度は 1.2 以上である。

システムの再現性: 標準溶液 0.2 mL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ベラプロストの 2 つのピーク面積の和の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

ベラプロストナトリウム標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NaO}_5$: 420.48 Sodium(\pm)-(1*R**,2*R**,3*aS**,8*bS**)-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(*E*)-(3*S**)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl]-1

H-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butyrate で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の粉末である。

確認試験

- (1) 本品のメタノール溶液(3 → 50000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 278 ~ 283 nm 及び 285 ~ 289 nm に吸収の極大を示す。
- (2) 本品を乾燥し、その 2 ~ 3 mg 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り測定するとき、波数 1560 cm⁻¹, 1450 cm⁻¹, 1407 cm⁻¹, 969 cm⁻¹ 及び 743 cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品約 0.020 g を精密に量り、メタノール 2 mL を加えて溶かし、試料溶液とする。試料溶液 15 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。試料溶液の類縁物質 I (保持時間: 約 12 分), 類縁物質 (保持時間: 約 28 分), 類縁物質 (保持時間: 約 40 分に近接して現れる 2 つのピーク), 類縁物質 (保持時間: 約 48 分に近接して現れる 2 つのピーク) の各ピーク面積及びその他の類縁物質とベラプロスト (保持時間: 約 21 及び 23 分に近接して現れる 2 つのピーク) の面積を自動積分法により測定する。次式によってそれぞれの類縁物質の含量を算出するとき、これらの含量を合わせた総類縁物質量は 1.0 % 以下、類縁物質 I, 類縁物質 及び類縁物質 については 0.2 % 以下、類縁物質 については 0.3 % 以下である。また、その他の類縁物質については 0.1 % を超えない。

$$\text{類縁物質 } n \text{ の含量 (\%)} = A_n / TA \times 100$$

$$\text{総類縁物質の含量 (\%)} = (TA - Abps) / TA \times 100$$

A_n : 試料溶液からの類縁物質 n のピーク面積又は 2 つのピーク面積の和

$Abps$: 試料溶液からのベラプロストの 2 つのピーク面積の和

TA : 試料溶液からのベラプロストのピーク面積及び全類縁物質のピーク面積の総和

ただし $n =$, , , その他

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 285 nm)

カラム: 内径 4 mm, 長さ 25 cm のステンレス管に 4 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: 35 → 付近の一定温度

移動相: 水 / アセトニトリル / メタノール / 酢酸 (100) 混液 (640 : 330 : 30 : 1) を移動相 A とし、アセトニトリル / 水 / 酢酸 (100) 混液 (900 : 100 : 1) を移動相 B とする。移動相 A と移動相 B の混合比率を次に示すように段階的に変化させる。

試料注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0 ~ 30	100	0
30 ~ 45	100 56	0 44
45 ~ 60	56	44
60 ~ 70	56 0	44 100
70 ~ 80	0	100

流量：ベラプロストの 2 つのピークのうち，保持時間の大きい方のピークが約 23 分になるように調整する．

システム適合性

検出の確認：試料溶液 0.1 mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 100 mL とする．この液 15 μ L から得たベラプロストの 2 つのピーク面積の和が，試料溶液のベラプロストの 2 つのピーク面積の和の 0.05 ~ 0.2 % になることを確認する．

システムの性能：試料溶液 15 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ベラプロストの 2 つのピークの分離度は 1.5 以上である．

システムの再現性：試料溶液 15 μ L につき，上記の条件で試験を 5 回繰り返すとき，ベラプロストの 2 つのピーク面積の和の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

異性体比 本品約 0.01 g を精密に量り，メタノール 5 mL を正確に加えて溶かした液 15 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．保持時間 25 分付近のピーク面積 A1 及び 27 分付近のピーク面積 A2 を測定するとき，A2/A1 は 0.97 ~ 1.03 である．

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：285 nm）

カラム：内径 6 mm，長さ 15 cm 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：40 付近の一定温度

移動相：メタノール / 水 / 酢酸（100）混液（600：400：1）

流量：ベラプロストの 2 つのピークのうち，保持時間の大きい方のピークが約 27 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：試料溶液 15 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ベラプロストの 2 つのピークの分離度は 1.2 以上である．

乾燥減量 3.0 % 以下（0.5 g，減圧・0.67 kPa 以下，シリカゲル，60 ，5 時間）．

含量 99.0 % 以上． 定量法 本品を乾燥し，その約 0.1 g を精密に量り，薄めたエタノール(99.5)(7 10)30 mL に溶かし，0.2 mol/L 塩酸試液 2.0 mL を加え，0.025 mol/L 水酸化ナトリウム・エタノール(99.5)液で滴定する（電

位差滴定法)。ただし，第一当量点と第二当量点との間の 0.025 mol/L 水酸化ナトリウム・エタノール (99.5) 液の消費量より求める。同様の方法で空試験を行い，補正する。

$$\begin{aligned} &0.025 \text{ mol/L 水酸化ナトリウム・エタノール (99.5) 液 } 1 \text{ mL} \\ &= 10.512 \text{ mg } \text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NaO}_5 \end{aligned}$$

ベラプロストナトリウム 40 µg 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 0.5 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 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。別にベラプロストナトリウム標準品をシリカゲルを乾燥剤として 60 °C で 5 時間減圧(0.67kPa 以下)乾燥し、その約 0.02g を精密に量り、メタノールを加えて溶かし、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 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 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 0.2mL 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、それぞれの液のベラプロストの 2 つのピーク面積の和 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。

ベラプロストナトリウムの表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 0.18$$

W_S : ベラプロストナトリウム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のベラプロストナトリウムの表示量 (mg)

試験条件

検出器：蛍光光度計（励起波長：285nm，蛍光波長：614nm）

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 °C 付近の一定温度

移動相：メタノール/水/酢酸（100）混液（650：350：1）

流量：ベラプロストの保持時間が約 10 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 200 µL につき、上記の条件で操作するとき、ベラプロストの異性体の分離度は 1.2 以上である。

システムの再現性：標準溶液 200 µL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ベラプロストのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

ベラプロストナトリウム標準品 $C_{24}H_{29}NaO_5$: 420.48 Sodium(±)-

(1R*,2R*,3aS*,8bS*)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(E)-(3S*)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl]-1H-cyclopenta[b]benzofuran-5-butyrate で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の粉末である。

確認試験

- (1)本品のメタノール溶液（3 → 50000）につき，紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき，波長 278～283nm 及び 285～289nm に吸収の極大を示す。
- (2)本品を乾燥し，その 2～3mg 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り測定するとき，波数 1560cm^{-1} ， 1450cm^{-1} ， 1407cm^{-1} ， 969cm^{-1} 及び 743cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品約 0.020g を精密に量り，メタノール 2mL を加えて溶かし，試料溶液とする。試料溶液 15 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。試料溶液の類縁物質（保持時間：約 12 分），類縁物質（保持時間：約 28 分），類縁物質（保持時間：約 40 分に近接して現れる 2 つのピーク），類縁物質（保持時間：約 48 分に近接して現れる 2 つのピーク）の各ピーク面積及びその他の類縁物質とベラプロスト（保持時間：約 21 及び 23 分に近接して現れる 2 つのピーク）の面積を自動積分法により測定する。次式によってそれぞれの類縁物質の含量を算出するとき，これらの含量を合わせた総類縁物質量は 1.0% 以下，類縁物質，類縁物質 及び類縁物質 については 0.2% 以下，類縁物質 については 0.3% 以下である。また，その他の類縁物質については 0.1% を超えない。

$$\text{類縁物質 } n \text{ の含量 (\%)} = A_n / T A \times 100$$

$$\text{総類縁物質の含量 (\%)} = (T A - A_{\text{bps}}) / T A \times 100$$

A_n ：試料溶液からの類縁物質 n のピーク面積又は 2 つのピーク面積の和

A_{bps} ：試料溶液からのベラプロストの 2 つのピーク面積の和

$T A$ ：試料溶液からのベラプロストのピーク面積及び全類縁物質のピーク面積の総和

ただし $n =$ ， ， ， ， その他

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：285nm）

カラム：内径 4mm，長さ 25cm のステンレス管に 4 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：35 付近の一定温度

移動相：水 / アセトニトリル / メタノール / 酢酸(100)混液（640：330：30：1）を移動相 A とし，アセトニトリル / 水 / 酢酸(100)混液（900：100：1）を移動相 B とする。移動相 A と移動相 B の混合比率を次に示すように段階的に変化させる。

試料注入後からの時間(分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0 ~ 30	100	0
30 ~ 45	100 56	0 44
45 ~ 60	56	44
60 ~ 70	56 0	44 100
70 ~ 80	0	100

流量：ベラプロストの2つのピークのうち、保持時間が大きい方のピークが約23分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：試料溶液 0.1mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とする。この液 15 μ L から得たベラプロストの2つのピーク面積の和が、試料溶液のベラプロストの2つのピーク面積の和の 0.05 ~ 0.2% になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 15 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ベラプロストの2つのピークの分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：試料溶液 15 μ L につき、上記の条件で試験を 5 回繰り返すとき、ベラプロストの2つのピーク面積の和の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

異性体比 本品約 0.01g を精密に量り、メタノール 5mL を正確に加えて溶かした液 15 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。保持時間 25 分付近のピーク面積 A_1 及び 27 分付近のピーク面積 A_2 を測定するとき、 A_2 / A_1 は 0.97 ~ 1.03 である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：285nm）

カラム：内径 6mm，長さ 15cm 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：40 付近の一定温度

移動相：メタノール / 水 / 酢酸(100)混液（600 : 400 : 1）

流量：ベラプロストの2つのピークのうち、保持時間が大きい方のピークが約27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：試料溶液 15 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ベラプロストの2つのピークの分離度は 1.2 以上である。

乾燥減量 3.0%以下（0.5g，減圧・0.67kPa 以下，シリカゲル，60 ，5 時間）。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し，その約 0.1g を精密に量り，薄めたエタノール(99.5)（7 10）30mL に溶かし，0.2mol/L 塩酸試液 2.0mL を加え，

0.025mol/L 水酸化ナトリウム・エタノール(99.5)液で滴定する(電位差滴定法)。
ただし、第一当量点と第二当量点との間の 0.025mol/L 水酸化ナトリウム・エタ
ノール(99.5)液の消費量より求める。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$$\begin{aligned} &0.025\text{mol/L 水酸化ナトリウム・エタノール(99.5)液 } 1\text{mL} \\ &= 10.512\text{mgC}_{24}\text{H}_{29}\text{NaO}_5 \end{aligned}$$

別添 2

標準製剤について

有効成分名	剤型	含量	整理番号	標準製剤	標準ロット	標準製剤提供業者
酢酸フルト [®] ロコチゾ [®] ン	錠剤	0.1mg	4939A	フロリネ錠	FLT0460	フ [®] リストル製薬(有)
レ [®] リナスト	細粒剤	100mg/g	5301A	ロメット細粒小児用 10%	DS01	三菱ウエルファーマ(株)
塩化トロスピ [®] ウム	錠剤	5mg	5302A	ス [®] スメックス錠	01015B	日研化学(株)
クエン酸タント [®] スピ [®] ロン	錠剤	5mg	5303A	セ [®] ティール錠 5	0061C	住友製薬(株)
		10mg	5303B	セ [®] ティール錠 10	0186C	
塩酸ミルナシ [®] ラン	錠剤	15mg	5305A	トレ [®] ミン錠 15	TDA11JX	旭化成ファーマ(株)
		25mg	5305B	トレ [®] ミン錠 25	TDB14JX	
塩酸ピ [®] ルメノール	カ [®] セル 錠剤	50mg	5306A	ピ [®] メノールカ [®] セル 50mg	5431	大日本製薬(株)
		100mg	5306B	ピ [®] メノールカ [®] セル 100mg	5621	
トラセミ [®]	錠剤	4mg	5307A	ル [®] フ [®] ラック錠 4mg	J087	三菱ウエルファーマ(株)
		8mg	5307B	ル [®] フ [®] ラック錠 8mg	J025	
塩酸イミ [®] タ [®] フル	錠剤	2.5mg	5308A	タ [®] トリル錠 2.5	36009	田辺製薬(株)
		5mg	5308B	タ [®] トリル錠 5	32039	
		10mg	5308C	タ [®] トリル錠 10	36021	
塩酸セ [®] リ [®] フ [®] ロール	錠剤	100mg	5309A	セ [®] レ [®] ク [®] トル錠 100mg	114101	日本新薬(株)
		200mg	5309B	セ [®] レ [®] ク [®] トル錠 200mg	215601	
塩酸チ [®] リ [®] ソール	錠剤	10mg	5310A	セ [®] レ [®] カル錠 10	IG1233	富山化学工業 (株)
		20mg	5310B	セ [®] レ [®] カル錠 20	JE1082	
塩酸ヘ [®] タ [®] キ [®] ソール	錠剤	5mg	5312A	ケ [®] ル [®] ロン [®] 錠 5mg	K004	三菱ウエルファーマ(株)
		10mg	5312B	ケ [®] ル [®] ロン [®] 錠 10mg	K005	
塩酸ヘ [®] ナ [®] セ [®] フル	錠剤	2.5mg	5313A	チ [®] ハ [®] セン錠 2.5mg	20030	日本チ [®] ハ [®] カ [®] イ [®] キ [®] - (株)
		5mg	5313B	チ [®] ハ [®] セン錠 5mg	30280	
		10mg	5313C	チ [®] ハ [®] セン錠 10mg	30010	
トラント [®] ラ [®] フル	錠剤	0.5mg	5314A	オ [®] ト [®] リック錠 0.5mg	3K015A	ア [®] ヘ [®] ン [®] ティ [®] ス [®] ファーマ(株)
		1mg	5314B	オ [®] ト [®] リック錠 1mg	3H052B	
L-グ [®] ル [®] タ [®] ミン	顆粒剤	990mg/g	5318A	グ [®] ル [®] ミン顆粒	512BCK	協和醗酵工業 (株)
ヘ [®] ラ [®] フ [®] ロ [®] スト [®] ナ [®] トリウム	錠剤	20 μ g	5319A	a : フ [®] ロ [®] サイ [®] リン錠 20	C36800	科研製薬(株)
				b : ト [®] ル [®] ナ [®] -錠 20 μ g	343B1	東 [®] レ(株)
		40 μ g	5319B	ト [®] ル [®] ナ [®] リン錠 40 μ g	089972	大洋薬品工業 (株)

別添 3

医薬品の範囲及び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
			基準液	その他		
酢酸フルド ロルチゾン	錠剤	0.1mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	4939A
ビ° リナト	細粒剤	100mg/g	6.8 *1 0.2%ラウリル硫酸ナトリウム 添加	1.2, 4.0, 水	50	5301A
塩化トロスピ° ム	錠剤	5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5302A
ケン酸タンド スピ° ロン	錠剤	5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5303A
		10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5303B
塩酸ミナジ° ラン	錠剤	15mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5305A
		25mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5305B
塩酸ビ° ルメノール	加° 粒剤	50mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5306A
		100mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5306B
トラセミド°	錠剤	4mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5307A
		8mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5307B
塩酸イミダ° プ° リル	錠剤	2.5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5308A
		5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5308B
		10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5308C
塩酸セリ° プ° ロール	錠剤	100mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5309A
		200mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5309B
塩酸チリ° ロール	錠剤	10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5310A
		20mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5310B
塩酸ヘ° タリ° ロール	錠剤	5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5312A
		10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5312B
塩酸ヘ° 地° プ° リル	錠剤	2.5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5313A
		5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5313B
		10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5313C
トラント° ラ° プ° リル	錠剤	0.5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5314A
		1mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5314B
L-グ° ルタミン	顆粒剤	990mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5318A
ヘ° ラ° プ° ロスナトリウム	錠剤	20μg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5319A
		40μg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5319B

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）

pH6.8^{*1}：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 pH6.8 に調整)

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)

以上、試験液及び回転数以外の溶出試験の詳細については、平成 10 年 7 月 15 日医薬審第 595 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施手順等について」を参照すること。