

薬食審査発第 0315001 号
平成 17 年 3 月 15 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 12 年 10 月 17 日厚生省告示第 337 号、平成 15 年 1 月 31 日厚生労働省告示第 3 号、平成 15 年 4 月 22 日厚生労働省告示第 175 号、平成 15 年 7 月 25 日厚生労働省告示第 265 号、平成 16 年 1 月 21 日厚生労働省告示第 12 号及び平成 16 年 4 月 12 日厚生労働省告示第 202 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 13 年 1 月 17 日、平成 15 年 5 月 2 日、平成 15 年 7 月 22 日、平成 15 年 10 月 27 日、平成 16 年 4 月 20 日及び平成 16 年 7 月 12 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 6 月 14 日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

別紙

トシル酸スルタミシリン (100mg/g 細粒、375mg 錠)
パモ酸ピランテル (100mg 錠、100mg/g シロップ用)
テプレノン (50mg カプセル)
サラゾスルファピリジン (250mg 腸溶錠、500mg 腸溶錠)
メフェナム酸 (125mg カプセル、250mg カプセル)
オキシメテバノール (2mg 錠)
ヨウ化カリウム (50mg 丸)
オメプラゾール (20mg 腸溶錠)
塩酸ペンタゾシン (25mg 錠)
グリメピリド (1mg 錠、3mg 錠)
塩化カリウム (600mg 徐放錠)
d-マレイン酸クロルフェニラミン (10mg/g 散、2mg 錠、2mg/g シロップ用)
シルニジピン (5mg 錠 a、10mg 錠 a)
シルニジピン (5mg 錠 b、10mg 錠 b)
塩酸キナプリル (5mg 錠、10mg 錠、20mg 錠)
イノシン プラノベクス (400mg 錠)
塩化レボカルニチン (100mg 錠、300mg 錠)
塩酸ファドロゾール水和物 (1mg 錠)
塩酸エピナスチン (10mg 錠、20mg 錠、20mg カプセル)
トシル酸スプラタスト (50mg カプセル、100mg カプセル、50mg/g シロップ用)
フレロキサシン (100mg 錠、150mg 錠)
レボフロキサシン (100mg/g 細粒、100mg 錠)
メチルメチオニンスルホニウムクロライド・メタケイ酸アルミン酸マグネシウム・沈降
炭酸カルシウム・重質炭酸マグネシウム (50mg/g・400mg/g・200mg/g・150mg/g 散)

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。）

トシル酸スルタミシリン 100mg(力価)/g 細粒

溶出試験規格 本品 1.0g を精密に量り，試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 900mL を用い，溶出試験法第 2 法（ただし，試料は試験液に分散するように投入する）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 0.45 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 10mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に p-トルエンスルホン酸一水和物を硫酸デシケーター中で 18 時間乾燥し，その約 0.030g を精密に量り，pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし正確に 50mL とする．この液 5mL を正確に量り pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 10 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，それぞれの液の p-トルエンスルホン酸のピーク面積 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．

スルタミシリンの表示量に対する溶出率（%）

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 90 \times 3.126$$

ただし，

W_S ：p-トルエンスルホン酸一水和物の量（mg）

W_T ：トシル酸スルタミシリン細粒の秤取量（g）

C ：1g 中のスルタミシリンの表示量 [mg（力価）]

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：222nm）

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：35 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 13.61g に水を加えて溶かし 1000mL とした後，水酸化カリウム試液を用いて pH 5.5 に調整する．この液 950mL にアセトニトリル 50mL を加える．

流量：p-トルエンスルホン酸の保持時間が約 8 分となるよう調整する．

システム適合性

システムの性能：p-トルエンスルホン酸一水和物約 0.030g を pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし，正確に 100mL とする．別に，サッカリンナトリウム約 3mg を pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし，正確に 100mL とする．別に，システムの性能用スルバクタム約 0.025g を pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし，正確に 50mL とする．別に，システムの性能用アンピシリン約 0.030g を pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし，正確に 50mL とする．これらの液 2mL ずつを正確にとり，pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 20mL とする．この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，スルバクタム，サッカリン，p-トルエンスルホン酸，アンピシリンの順に溶出し，それぞれのピークの分離度は 4 以上である．

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，p-トルエンスルホン酸のピーク面積の相対標準偏差は 1.5%以下である．

システムの性能用スルバクタム

外観 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 1775 cm^{-1} ，1320 cm^{-1} ，1194 cm^{-1} 及び 1121 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

システムの性能用アンピシリン

外観 本品は白色～淡黄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 1775 cm^{-1} ，1689 cm^{-1} ，1607 cm^{-1} ，1576 cm^{-1} ，1496 cm^{-1} 及び 697 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

トシル酸スルタミシリン 375mg (力価) 錠

溶出試験規格 本品 1 個をとり，試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 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 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 p-トルエンスルホン酸一水和物を硫酸デシケーター中で 18 時間乾燥し，その約 0.030g を精密に量り，pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし正確に 50mL とする．この液 10mL を正確に量り，pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 50mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 10 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，それぞれの液の p-トルエンスルホン酸のピーク面積 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．

スルタミシリンの表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360 \times 3.126$$

ただし，

W_S : p-トルエンスルホン酸一水和物の量 (mg)

C : 1 錠中のスルタミシリンの表示量 [mg (力価)]

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：222nm)

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：35 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 13.61g に水を加えて溶かし 1000mL とした後，水酸化カリウム試液を用いて pH 5.5 に調整する．この液 950mL にアセトニトリル 50mL を加える．

流量：p-トルエンスルホン酸の保持時間が約 8 分となるよう調整する．

システム適合性

システムの性能：p-トルエンスルホン酸一水和物約 0.030g を pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし，正確に 50mL とする．別に，システムの性能用スルバクタム約 0.025g を pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし，正確に 25mL とする．別に，システムの性能用アンピシリン約 0.030g を pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし，正確に 25mL とする．これらの液 2mL ずつを正確にとり，pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を

加えて正確に 10mL とする．この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，スルバクタム，p-トルエンスルホン酸，アンピシリンの順に溶出し，それぞれのピークの分離度は 5 以上である．

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，p-トルエンスルホン酸のピーク面積の相対標準偏差は 1.5%以下である．

システムの性能用スルバクタム

外観 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 1775 cm^{-1} ，1320 cm^{-1} ，1194 cm^{-1} 及び 1121 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

システムの性能用アンピシリン

外観 本品は白色～淡黄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 1775 cm^{-1} ，1689 cm^{-1} ，1607 cm^{-1} ，1576 cm^{-1} ，1496 cm^{-1} 及び 697 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

パモ酸ピランテル 100mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に日本薬局方崩壊試験法の第 1 液 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 0.45 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 10mL を除き，次のろ液 2mL を正確に量り，塩酸のメタノール溶液(9 1000)を加えて正確に 20mL とし，試料溶液とする．

別にパモ酸ピランテル標準品を 105 で 2 時間乾燥し，その約 0.026g を精密に量り，N,N-ジメチルホルムアミド 25mL に溶解し，さらに塩酸のメタノール溶液(9 1000)を加えて正確に 100mL とする．この液 2mL を正確に量り，塩酸のメタノール溶液(9 1000)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，塩酸のメタノール溶液(9 1000)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 316nm 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 80% 以上のときは適合する．

ピランテル ($C_{11}H_{14}N_2S$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900 \times 0.3469$$

W_S : パモ酸ピランテル標準品の量(mg)

C : 1 錠中のピランテル ($C_{11}H_{14}N_2S$) の表示量(mg)

パモ酸ピランテル標準品；パモ酸ピランテル(日局)．ただし，乾燥したものを定量するとき，パモ酸ピランテル($C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_{23}H_{16}O_6$)99.0%以上を含むもの．

パモ酸ピランテル 100mg/g ドライシロップ

溶出試験 本品約 1 g を精密に量り，試験液にポリソルベート 80 の崩壊試験の第 1 液溶液 (1 : 10000) 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 100 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 0.45 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 10mL を除き，次のろ液 2mL を正確に量り，塩酸のメタノール溶液(9 : 1000)を加えて正確に 20mL とし，試料溶液とする．

別にパモ酸ピランテル標準品を 105 度で 2 時間乾燥し，その約 0.026g を精密に量り，N,N-ジメチルホルムアミド 25mL に溶解し，さらに塩酸のメタノール溶液(9 : 1000)を加えて正確に 100mL とする．この液 2mL を正確に量り，塩酸のメタノール溶液(9 : 1000)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，塩酸のメタノール溶液(9 : 1000)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 316nm 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 80% 以上のときは適合とする．

ピランテル($C_{11}H_{14}N_2S$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900 \times 0.3469$$

W_S : パモ酸ピランテル標準品の量(mg)

W_T : パモ酸ピランテルドライシロップの秤取量(g)

C : 1g 中のピランテル($C_{11}H_{14}N_2S$)の表示量(mg)

パモ酸ピランテル標準品；パモ酸ピランテル(日局)．ただし，乾燥したものを定量するとき，パモ酸ピランテル($C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_{23}H_{16}O_6$) 99.0% 以上を含むもの．

テプレノン 50mg カプセル

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液にラウリル硫酸ナトリウムの pH 6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液 (1 : 20) 900 mL 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 100 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 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。別にテプレノン標準品約 0.028 g を精密に量り，エタノール (99.5) に溶かし，正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り，ラウリル硫酸ナトリウムの pH 6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液 (1 : 20) 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 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，テプレノンのモノシス体及びオールトランス体のピーク面積の和 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。

テプレノン ($\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_S : テプレノン標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のテプレノン ($\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}$) 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：40 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル / 水混液 (87 : 13)

流量：テプレノンのオールトランス体の保持時間が約 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 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，テプレノンのモノシス体，オールトランス体の順に溶出し，その分離度は 1.0 以上である。

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，テプレノンのモノシス体及びオールトランス体のピーク面積の和の相対標準偏差は 1.5 % 以下である。

テプレノン標準品 $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}$: 330.55 (9E,13E)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オンの (5E:5Z) 幾何異性体混合物で，下記

の規格に適合するもの。

性状 本品は無色～微黄色澄明の油状の液である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の液膜法により試験を行うとき、波数 1718cm^{-1} 、 1442cm^{-1} 、 1358cm^{-1} 及び 1158cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質

- (1) 本品 0.020 g をとり、ヘキサン 4 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 20 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $4\ \mu\text{L}$ につき、次の条件でガス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、試料溶液の溶媒ピーク、テプレノンのモノシス体及びオールトランス体以外のピーク面積の和は、標準溶液のテプレノンのモノシス体とオールトランス体のピーク面積の和より大きくない。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 4mm、長さ 2 m のガラス管にガスクロマトグラフ用ポリエチレングリコール 2-ニトロテレフタレート $149\sim 177\ \mu\text{m}$ のガスクロマトグラフ用ケイソウ土に 5 % の割合で被覆したものの又はこれと同等以上のものを充てんする。

カラム温度：210 付近の一定温度

キャリアーガス：窒素またはヘリウム

流量：テプレノンのオールトランス体の保持時間が約 19 分になるように調整する。

ピーク面積測定範囲：溶媒ピークの後ろからテプレノンのオールトランス体の保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 10 mL とする。この液 $4\ \mu\text{L}$ から得たテプレノンのモノシス体とオールトランス体のピーク面積の和が、標準溶液のテプレノンのモノシス体とオールトランス体のピーク面積の和の 15 ~ 25 % になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 1 mL にヘキサン 1 mL を加えた液 $1\ \mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、テプレノンのモノシス体、オールトランス体の順に流出し、その分離度は 1.1 以上である。

システムの再現性：標準溶液 $4\ \mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、テプレノンのモノシス体とオールトランス体のピーク面積の和の相対標準偏差は 3.0 % 以下である。

- (2) 本品 0.010 g をとり、酢酸エチル 2 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、酢酸エチルを加えて正確に 20 mL とする。こ

の液 1 mL を正確に量り，酢酸エチルを加えて正確に 10 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 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．次にヘキサン/イソプロピルエーテル混液（7：3）を展開溶媒として約 10 cm 展開した後，薄層板を風乾する．これにリンモリブデン酸 n 水和物の酢酸(100)溶液（1：20）を噴霧した後，90 $^{\circ}$ で 20 分間加熱するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは，2 個以下であり，標準溶液から得たスポットより濃くない．

含量 99.0 %以上． 定量法 本品約 0.7 g を精密に量り，ヒドロキシルアミン試液 25 mL を正確に加えて溶かし，還流冷却器をつけて 30 分間煮沸した後，直ちに氷冷する．冷後，過量のヒドロキシルアミンを 0.5mol/L 塩酸で滴定する（指示薬：プロモフェノールブルー試液 10 滴）．ただし、滴定の終点は液の紫色が黄緑色に変わるときとする．同様の方法で空試験を行う．

0.5mol/L 塩酸 1mL = 165.28 mg $C_{23}H_{38}O$

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 6.8 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000 mL に，クエン酸一水和物 5.25 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加え，pH 6.8 に調整する．

ポリエチレングリコール 2-ニトロテレフタレート，ガスクロマトグラフ用
ガスクロマトグラフ用に製造したもの．

サラゾスルファピリジン 250mg 腸溶錠

溶出試験

〔pH1.2〕本品 1 個をとり，試験液に崩壊試験法の第 1 液 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 120 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 1mL を正確に量り，希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に 25mL とし，試料溶液とする．別にサラゾスルファピリジン標準品を 105 で 4 時間乾燥し，その約 0.022 g を精密に量り，希水酸化ナトリウム試液/崩壊試験法の第 1 液混液（24：1）を加えて溶かし，正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，希水酸化ナトリウム試液/崩壊試験法の第 1 液混液（24：1）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，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 460nm の吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 120 分間の溶出率が 5% 以下のときは適合とする．

サラゾスルファピリジン ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 1125$$

W_S ：サラゾスルファピリジン標準品の量(mg)

C ：1 錠中のサラゾスルファピリジン ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) の表示量(mg)

〔pH6.8〕本品 1 個をとり，試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液（1：2）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 90 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 1mL を正確に量り，薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液（1：2）を加えて正確に 25mL とし，試料溶液とする．別にサラゾスルファピリジン標準品を 105 で 4 時間乾燥し，その約 0.022 g を精密に量り，薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液（1：2）を加えて溶かし，正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液（1：2）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，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 360nm の吸光度 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．

サラゾスルファピリジン ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 1125$$

W_S : サラゾスルファピリジン標準品の量(mg)

C : 1錠中のサラゾスルファピリジン ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) の表示量(mg)

サラゾスルファピリジン標準品 サラゾスルファピリジン標準品(日局).ただし,乾燥したものを定量するとき,サラゾスルファピリジン ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) 99.0%以上を含むもの.

サラゾスルファピリジン 500mg 腸溶錠

溶出試験

〔pH 1.2〕本品 1 個をとり、試験液に崩壊試験法の第 1 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。溶出試験開始 120 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 2 mL を正確に量り、希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とする。別にサラゾスルファピリジン標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 22 mg を精密に量り、希水酸化ナトリウム試液 / 崩壊試験法の第 1 液混液 (49 : 1) を加えて溶かし正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、希水酸化ナトリウム試液 / 崩壊試験法の第 1 液混液 (49 : 1) 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 460 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 120 分間の溶出率が 5% 以下のときは適合とする。

サラゾスルファピリジン ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 2250$$

W_S : サラゾスルファピリジン標準品の採取量 (mg)

C : 1 錠中のサラゾスルファピリジン ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) の表示量 (mg)

〔pH 6.8〕本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 : 2) 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 2 mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 : 2) を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とする。別にサラゾスルファピリジン標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 22 mg を精密に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 : 2) を加えて溶かし正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 : 2) 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 360 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 70% 以上のときは適合とする。

サラゾスルファピリジン ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 2250$$

W_S : サラゾスルファピリジン標準品の採取量 (mg)

C : 1 錠中のサラゾスルファピリジン ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) の表示量 (mg)

サラゾスルファピリジン標準品 日本薬局方医薬品各条「サラゾスルファピリジン」。ただし，乾燥したものを定量するとき，サラゾスルファピリジン ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) 99.0%以上を含むもの。

メフェナム酸 125mg カプセル

溶出試験 本品1個をとり 試験液にラウリル硫酸ナトリウムを添加した pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液¹⁾ 900 mL 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 100 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 0.5 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、pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液²⁾ を加えて正確に 50 mL とし、試料溶液とする。別にメフェナム酸標準品³⁾ をデシケータ〔酸化リン(V)〕で 4 時間減圧乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 285 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 80% 以上のときは適合とする。

メフェナム酸 ($C_{15}H_{15}NO_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : 脱水物に換算したメフェナム酸標準品の秤取量 (mg)

C : 1 カプセル中のメフェナム酸 ($C_{15}H_{15}NO_2$) の表示量 (mg)

試薬・試液

1) ラウリル硫酸ナトリウムを添加したリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH6.8 無水リン酸水素二ナトリウム 7.1 g を水に溶かし, 1000 mL とする。この液にクエン酸一水和物 5.3 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加えて, pH6.8 に調整する。この液適当量にラウリル硫酸ナトリウム 20.0g を溶かし, 1000mL とする。

2) リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH8.0 無水リン酸水素二ナトリウム 7.1 g を水に溶かし, 1000 mL とする。この液にクエン酸一水和物 5.3 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加えて, pH8.0 に調整する。

3) メフェナム酸標準品 メフェナム酸標準品 (日局)

メフェナム酸 250mg カプセル

溶出試験 本品1個をとり 試験液にラウリル硫酸ナトリウムを添加した pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液¹⁾ 900 mL 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 100 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 0.5 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, pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液²⁾ を加えて正確に 100 mL とし, 試料溶液とする. 別にメフェナム酸標準品³⁾ をデシケータ〔酸化リン(V)〕で 4 時間減圧乾燥し, その約 28 mg を精密に量り, 希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に 50 mL とする. この液 5 mL を正確に量り, pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 200 mL とし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液につき, pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を対照とし, 紫外可視吸光度測定法により試験を行い, 波長 285 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 75% 以上のときは適合とする.

メフェナム酸 ($C_{15}H_{15}NO_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 脱水物に換算したメフェナム酸標準品の秤取量 (mg)

C : 1 カプセル中のメフェナム酸 ($C_{15}H_{15}NO_2$) の表示量 (mg)

試薬・試液

1) ラウリル硫酸ナトリウムを添加したリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH6.8 無水リン酸水素二ナトリウム 7.1 g を水に溶かし, 1000 mL とする. この液にクエン酸一水和物 5.3 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加えて, pH6.8 に調整する. この液適当量にラウリル硫酸ナトリウム 40.0g を溶かし, 1000mL とする.

2) リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH8.0 無水リン酸水素二ナトリウム 7.1 g を水に溶かし, 1000 mL とする. この液にクエン酸一水和物 5.3 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加えて, pH8.0 に調整する.

3) メフェナム酸標準品 メフェナム酸標準品 (日局)

オキシメテバノール 2mg 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 10mL を除き，次のろ液 5mL を正確に量り，移動相 5mL を正確に加えて試料溶液とする．別に，オキシメテバノール標準品(別途 105 で 3 時間乾燥し，その減量を測定しておく) 約 0.028g を精密に量り，移動相を加えて正確に 250mL とする．この液の 2mL 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 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，オキシメテバノールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする．

オキシメテバノール ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{36}{5}$$

W_s : 乾燥物に換算したオキシメテバノール標準品の量(mg)

C : 1 錠中のオキシメテバノール ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：285nm)

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：ラウリル硫酸ナトリウム 1.0g に薄めたリン酸 (1 1000)500 mL を加えて溶かした後，水酸化ナトリウム試液で pH3.0 に調整する．この液 240mL にテトラヒドロフラン 70mL を加えて混和する．

流量：オキシメテバノールの保持時間が約 10 分になるように調整する．

システム適合性

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，オキシメテバノ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 3000 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，オキシメテバノールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である．

オキシメテバノール標準品

日本薬局方外医薬品規格「オキシメテバノール」．

ただし，定量するとき，換算した乾燥物に対し，オキシメテバノール ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$) 99.0% 以上を含むもの．

ヨウ化カリウム50mg丸

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90分後、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。別に定量用ヨウ化カリウムを105で4時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、水を加えて溶かし正確に100mLとする。この10mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、これを標準溶液とする。標準溶液、試料溶液の10μL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、ヨウ化物イオンのピーク面積 A_s 及び A_t を測定する。

本品の90分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

ヨウ化カリウム(KI)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_t}{A_s} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_s : 定量用ヨウ化カリウムの量(mg)

C : 1丸中のヨウ化カリウム(KI)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長225nm)

カラム：内径4.6mm、長さ5cmのプラスチック管に10μmの液体クロマトグラフ用陰イオン交換充てん剤(ポリメタクリレート系ゲル)を充てんする。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：グルコン酸カリウム0.30g、四ホウ酸ナトリウム十水和物0.50g、ホウ酸1.80gを水900mLに溶解させ、次にアセトニトリル100mL、グリセリン5mLを加えて混和したもの。

流量：ヨウ化物イオンの保持時間が約15分になるように調整する。

システムの適合性

システムの性能：標準溶液10μLにつき、上記の条件で操作するとき、ヨウ化物イオ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800段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液10μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ヨウ化物イオンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

オメプラゾール20mg錠

溶出試験

[pH 1.2] 本品 1 個をとり、試験液に崩壊試験法の第 1 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。溶出試験開始 120 分後に溶出液 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し、初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にオメプラゾール標準品約 0.022 g を精密に量り、エタノール (95) に溶かし、正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、崩壊試験法の第 1 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 323 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 120 分間の溶出率が 5 % 以下のときは適合とする。

オメプラゾール ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : オメプラゾール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のオメプラゾール ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$) の表示量 (mg)

[pH 6.8] 本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) 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 分後に溶出液 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し、初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にオメプラゾール標準品約 0.022 g を精密に量り、エタノール (95) に溶かし、正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) 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、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) 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 293 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。

オメプラゾール ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : オメプラゾール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のオメプラゾール ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$) の表示量 (mg)

オメプラゾール標準品 $C_{17}H_{19}N_3O_3S$: 345.42 (±)-5-メトキシ-2-[[[4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]ベンズイミダゾールで、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 オメプラゾール84 gにメタノール/アンモニア水(28)混液(100:1) 380 mL及びジクロロメタン160 mLを加え, 30 に加温し, かき混ぜながら溶かした後, 活性炭を加えて15分間かき混ぜ, ろ過する。ろ液を減圧で約390 gとなるまで濃縮し, メタノール/アンモニア水(28)混液(100:1) 120 mLを加え, 室温で5分間かき混ぜた後, 約5 に冷却し, 更に3時間かき混ぜる。析出した結晶をろ過し, 約5 に冷却したメタノール/アンモニア水(28)混液(100:1) 84 mLで洗い, 結晶は室温で24時間風乾した後, 更にデシケーター(減圧, シリカゲル)で4時間乾燥し, オメプラゾール標準品を得る(約70 g)。

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) 本品のエタノール(95)溶液(1:1000) 1 mLにpH 7.4のリン酸塩緩衝液を加えて50 mLとした液につき, 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273~277 nm及び299~303 nmに吸収の極大を示す。
- (2) 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 1626 cm^{-1} , 1407 cm^{-1} , 1204 cm^{-1} , 1015 cm^{-1} 及び 809 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質

- (1) 本品 0.05 g を移動相 50 mL に溶かし, 試料溶液とする。この液 10 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。各々のピーク面積を自動積分法により測定し, 面積百分率法によりそれらの量を求めるとき, オメプラゾール以外の物質の総量は 0.20% 以下である。ただし, 試料溶液は調製後, 速やかに注入する。

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 280 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: 25 付近の一定温度

移動相: pH 7.6 のリン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液(29:11)

流量: オメプラゾールの保持時間が約 8 分になるように調整する。

面積測定範囲: オメプラゾールの保持時間の約 10 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, システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 10 mL を正確に量り 移動相を加えて正確に 100 mL とする。この 10 μL から得たオメプラゾールのピーク面積が, システム適合性試験用溶液 10 μL から得たオメプラゾールのピーク面積の 5~15% になることを確認する。

システムの性能: オメプラゾール 0.01 g 及び 1,2-ジニトロベンゼン

0.025 g をとり，ホウ酸ナトリウム溶液（19 5000）5 mL を正確に加えた後，エタノール（95）を加えて正確に 100 mL とする．この液 5 μ L につき，上記の条件で操作するとき，オメプラゾール，1,2-ジニトロベンゼンの順に溶出し，その分離度は 10 以上である．

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，オメプラゾールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

（2）本品 0.10g をとり，ジクロロメタン 10 mL を正確に加えて溶かし，試料溶液とする．別に本品 0.10 g をとり，アンモニア水（28）飽和ジクロロメタン/ジクロロメタン混液（1：1）10 mL を正確に加えて溶かす．この液 1 mL を正確に量り，アンモニア水（28）飽和ジクロロメタン/ジクロロメタン混液（1：1）を加えて正確に 100 mL とする．この液 2 mL を正確に量り，アンモニア水（28）飽和ジクロロメタン/ジクロロメタン混液（1：1）を加えて正確に 20 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 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窒素気流中でスポットする．次にクロロホルム/メタノール混液（9：1）を展開溶媒とし，アンモニア水（28）10 mL を満たしたビーカーを 2 個入れた槽中で約 10 cm 展開した後，薄層板を風乾し，105 で 10 分間乾燥する．冷後，これに紫外線（主波長 254 nm）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．また，この薄層板に塩化鉄（ ）六水和物溶液（33 100）/ヘキサシアノ鉄（ ）酸カリウム溶液（1 100）（1：1）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，標準溶液から得たスポットより濃くない．ただし，試料溶液は調製後，速やかにスポットする．

乾燥減量 0.20% 以下（1 g，減圧，酸化リン（V），50 ，2 時間）．

含量 99.0% 以上． 定量法 本品約 0.4 g を精密に量り，*N,N*-ジメチルホルムアミド 70 mL に溶かし，0.1 mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液で滴定する（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 テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液 1 mL = 34.542 mg
 $C_{17}H_{19}N_3O_3S$

リン酸塩緩衝液，pH7.6 リン酸水素二ナトリウム十二水和物 2.83 g 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 0.21 g を水に溶かし，1000 mL とする．必要ならば薄めたリン酸（1 100）を加えて pH を 7.6 に調整する．

1,2-ジニトロベンゼン $C_6H_4(NO_2)_2$ 帯黄白色～帯褐黄色の結晶又は結

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ペースト法により測定するとき、波数 3100 cm^{-1} 、 1585 cm^{-1} 、 1526 cm^{-1} 、 1352 cm^{-1} 及び 793 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 116 ~ 119

塩酸ペンタゾシン 25mg 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．溶出試験を開始 15 分後，溶出液 20mL 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 10mL を除き，次のろ液を，試料溶液とする．別に塩酸ペンタゾシン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 100 で 5 時間減圧乾燥し，その約 0.020g を精密に量り，水に溶かし正確に 100mL とする．この液 4mL を正確に量り，水を加えて正確に 25mL 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 278nm 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．

塩酸ペンタゾシン($C_{19}H_{27}NO \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : 塩酸ペンタゾシン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ペンタゾシン($C_{19}H_{27}NO \cdot HCl$)の表示量 (mg)

塩酸ペンタゾシン標準品 $C_{19}H_{27}NO \cdot HCl$: 321.89

(±)-(2*RS*,6*RS*,11*RS*)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol monohydrochloride[64024-15-3]で，下記の規格に適合するもの．

本品を乾燥したものは定量するとき，塩酸ペンタゾシン($C_{19}H_{27}NO \cdot HCl$)99.0%以上を含む．

精製法 塩酸ペンタゾシン 10g を約 70 に加温したエタノール(99.5)75mL に溶かし，ろ過する．ろ液を約 70 に保ち，ヘキサン 225 mL をかき混ぜながら徐々に加えた後，室温で一夜放置する．析出した結晶をろ取し，酸化リン(V)を乾燥剤として 100 で 5 時間減圧乾燥する．

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 3210cm^{-1} , 2660cm^{-1} , 1677cm^{-1} , 1613cm^{-1} , 1509cm^{-1} , 1440cm^{-1} , 1222cm^{-1} , 857cm^{-1} 及び 802cm^{-1} 付近に吸収を認める．

純度試験 類縁物質 本品 0.23 g をクロロホルム 5mL 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 20mL とする．

更にこの液 1mL 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 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。次にクロロホルム/メタノール/イソプロピルアミン混液 (94 : 3 : 3) を展開溶媒として約 13cm 展開した後，薄層板を風乾する。これをヨウ素蒸気中に 5 分間放置し，薄層板を取り出して 10 分間放置した後，薄めた硫酸 (1 : 5) を均等に噴霧する。これを 15 分間放置するとき，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 (0.25 % 以下)。

乾燥減量 0.5% 以下 (1 g，減圧，酸化リン (V)，100 $^{\circ}$ C，5 時間)

定量法 本品を乾燥し，その約 0.5 g を精密に量り，酢酸 (100) 20 mL に溶かした後，無水酢酸 80mL 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。

0.1mol/L 過塩素酸 1 mL = 32.189 mg $C_{19}H_{27}NO \cdot HCl$

グリメピリド 1mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 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．別にグリメピリド標準品約 0.022g を精密に量り，アセトニトリルを加えて正確に 100mL とする．この液 2mL を正確に量り，アセトニトリル 8mL を正確に加えた後，pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 200mL とする．この液 10mL を正確に量り，pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 20mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 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，グリメピリドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 15 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする．

グリメピリド ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : グリメピリド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のグリメピリド ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) の表示量 (mg)

試験条件：

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：228nm）

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：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.5g を水 500mL に溶かした液にアセトニトリル 500mL を加え，薄めたリン酸 (1 : 5) で pH3.5 に調整する．

流量：グリメピリドの保持時間が約 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 50 μL につき，上記の条件で操作するとき，グリメピリド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 3000 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，グリメピリドのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である．

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH7.5 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, pH7.5 に調整する.

グリメピリド標準品 次の規格に適合するもので, 必要ならば下記の方法で精製する.

精製法 本品を水/エタノール (99.5) 混液に水酸化ナトリウムで溶解させ, ろ過後, 硝酸酸性として析出させ, 更に 80 の水で洗浄して精製する.

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

(1)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 3369cm^{-1} , 3289cm^{-1} , 1707cm^{-1} , 1675cm^{-1} , 1346cm^{-1} , 1155cm^{-1} 及び 617cm^{-1} 付近に吸収を認める.

(2)本品 0.02g を重水素化ジメチルスルホキシド 0.5mL に溶かし, 核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを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, 2.0ppm 付近及び 4.2ppm 付近に単一線のシグナル A 及び B を, 7.8ppm 付近に二重線のシグナル C を示し, 各シグナルの面積強度比 A:B:C は, ほぼ 3 : 2 : 2 である.

純度試験

第 1 法 本品 0.010g を薄めたアセトニトリル (9 : 10) 50mL に溶かし, 試料溶液とする. この液 1mL を正確に量り, 薄めたアセトニトリル (9 : 10) 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 10 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, 試料溶液のスルホンアミド体 (グリメピリドに対する相対保持時間は約 0.3) のピーク面積は標準溶液のグリメピリドのピーク面積の 5/4 倍より大きくない. また, 試料溶液のグリメピリド及びスルホンアミド体以外のピークの合計面積は標準溶液のグリメピリ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: 228nm)

カラム: 内径 4mm, 長さ 25cm のステンレス管に 3 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: リン酸二水素ナトリウム 0.5g を水 500mL に溶かした液にアセトニトリル 500mL を加え, 薄めたリン酸 (1 : 5) で pH3.5 に調整する.

流量: グリメピリドの保持時間が約 20 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 10 μL につき, 上記の条件で操作するとき,

グリメピリドのピークの理論段数は，10000 段以上である．
検出感度：標準溶液 10 μ L から得たグリメピリドのピーク高さがフルスケールの 5～15% 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グリメピリドの保持時間の約 1.5 倍の範囲．

第 2 法 本品 0.020g をジクロロメタン 10mL に溶かし，試料溶液とする．この液 3mL を正確に量り，ジクロロメタンを加えて正確に 500mL 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，試料溶液のグリメピリド以外のピークの合計面積は，標準溶液のグリメピリ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：235nm）
カラム：内径 3mm，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ヒドロキシプロピルシリル化シリカゲルを充てんする．
カラム温度：25 付近の一定温度
移動相：ヘキサン/クロロホルム/エタノール（99.5）/酢酸（100）混液（863：128：8：1）
流量：グリメピリドの保持時間が約 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：グリメピリド及びカラム選定用シス体 5mg ずつにジクロロメタンを加えて 50mL とする．この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，シス体，グリメピリドの順に溶出し，その分離度は 1.6 以上である．

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たグリメピリドのピーク高さがフルスケールの 5～15% 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グリメピリドの保持時間の約 1.5 倍の範囲．

含量 99.0%以上

定量法 本品約 0.3g を精密に量り，*N,N*-ジメチルホルムアミド 55mL 及びメタノール 5mL を加えて溶かし，0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する（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 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL
=49.06mg C₂₄H₃₄N₄O₅S

試薬及び試液

本品は定量するとき、グリメピリドのシス体($C_{24}H_{34}N_4O_5S$: 490.62)97.0%以上を含む。

精製法 必要に応じて、本品を水/エタノール(99.5)混液に水酸化ナトリウムで溶解させ、ろ過後、ろ液を硝酸酸性として析出させ、更に80の水で洗浄して精製する。

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 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 3404cm^{-1} , 3385cm^{-1} , 3310cm^{-1} , 1699cm^{-1} , 1682cm^{-1} , 1357cm^{-1} 及び 1157cm^{-1} 付近に吸収を認める。

定量法 本品 0.1g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 55mL 及びメタノール液 5mL を加えて溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する(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 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL
=49.06mg $C_{24}H_{34}N_4O_5S$

容量分析用標準液

0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液

1000mL 中テトラブチルアンモニウムヒドロキシド [(C_4H_9)₄NOH : 259.48] 25.948g を含む。

調製 用時、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド 26.0g に対応する量の 10%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール試液をとり、メタノールを加えて 1000mL とし、次の標定を行う。

標定 安息香酸をデシケーター(シリカゲル)で 24 時間乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、アセトン 50mL に溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する(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 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL
=12.212mg C_6H_5COOH

注意：密栓して保存する。長く保存したものは標定し直して用いる。

グリメピリド 3mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 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 0.45 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 7mL を正確に量り，pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 20mL とし，試料溶液とする．別にグリメピリド標準品約 0.022g を精密に量り，アセトニトリルを加えて正確に 100mL とする．この液 2mL を正確に量り，アセトニトリル 8mL を正確に加えた後，pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 200mL とする．この液 10mL を正確に量り，pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 20mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 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，グリメピリドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 60 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする．

グリメピリド ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{90}{7}$$

W_S : グリメピリド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のグリメピリド ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) の表示量 (mg)

試験条件：

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：228nm)

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：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.5g を水 500mL に溶かした液にアセトニトリル 500mL を加え，薄めたリン酸 (1 : 5) で pH3.5 に調整する．

流量：グリメピリドの保持時間が約 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 50 μL につき，上記の条件で操作するとき，グリメピリド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 3000 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，グリメピリドのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である．

グリメピリド標準品 次の規格に適合するもので、必要ならば下記の方法で精製する。

精製法 本品を水/エタノール(99.5)混液に水酸化ナトリウムで溶解させ、ろ過後、硝酸酸性として析出させ、更に80℃の水で洗浄して精製する。

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

(1) 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 3369cm^{-1} 、 3289cm^{-1} 、 1707cm^{-1} 、 1675cm^{-1} 、 1346cm^{-1} 、 1155cm^{-1} 及び 617cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2) 本品 0.02g を重水素化ジメチルスルホキシド 0.5mL に溶かし、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを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、2.0ppm 付近及び 4.2ppm 付近に単一線のシグナル A 及び B を、7.8ppm 付近に二重線のシグナル C を示し、各シグナルの面積強度比 A:B:C は、ほぼ 3 : 2 : 2 である。

純度試験

第1法 本品 0.010g を薄めたアセトニトリル(9 : 10) 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(9 : 10)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 10 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、試料溶液のスルホンアミド体(グリメピリドに対する相対保持時間は約 0.3)のピーク面積は標準溶液のグリメピリドのピーク面積の 5/4 倍より大きくない。また、試料溶液のグリメピリド及びスルホンアミド体以外のピークの合計面積は標準溶液のグリメピリ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：228nm)

カラム：内径 4mm、長さ 25cm のステンレス管に 3 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：リン酸二水素ナトリウム 0.5g を水 500mL に溶かした液にアセトニトリル 500mL を加え、薄めたリン酸(1 : 5)で pH3.5 に調整する。

流量：グリメピリドの保持時間が約 20 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 10 μL につき、上記の条件で操作するとき、グリメピリドのピークの理論段数は、10000 段以上である。

検出感度：標準溶液 10 μL から得たグリメピリドのピーク高さがフルスケールの 5 ~ 15% 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グリメピリドの保持時間の約 1.5 倍の範囲。

第 2 法 本品 0.020g をジクロロメタン 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 3mL を正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に 500mL 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、試料溶液のグリメピリド以外のピークの合計面積は、標準溶液のグリメピリ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：235nm）

カラム：内径 3mm，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ヒドロキシプロピルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：ヘキサン/クロロホルム/エタノール（99.5）/酢酸（100）混液（863：128：8：1）

流量：グリメピリドの保持時間が約 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：グリメピリド及びカラム選定用シス体 5mg ずつにジクロロメタンを加えて 50mL とする。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シス体、グリメピリドの順に溶出し、その分離度は 1.6 以上である。

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たグリメピリドのピーク高さがフルスケールの 5～15% 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グリメピリドの保持時間の約 1.5 倍の範囲。

含量 99.0%以上

定量法 本品約 0.3g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 55mL 及びメタノール 5mL を加えて溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する（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 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL
=49.06mg $C_{24}H_{34}N_4O_5S$

試薬及び試液

本品は定量するとき、グリメピリドのシス体($C_{24}H_{34}N_4O_5S$: 490.62)97.0% 以上を含む。

精製法 必要に応じて、本品を水/エタノール（99.5）混液に水酸化ナトリウ

ムで溶解させ、ろ過後、ろ液を硝酸酸性として析出させ、更に 80 の水で洗淨して精製する。

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 3404cm^{-1} 、 3385cm^{-1} 、 3310cm^{-1} 、 1699cm^{-1} 、 1682cm^{-1} 、 1357cm^{-1} 及び 1157cm^{-1} 付近に吸収を認める。

定量法 本品 0.1g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 55mL 及びメタノール液 5mL を加えて溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する（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 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL
=49.06mg $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$

容量分析用標準液

0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液

1000mL 中テトラブチルアンモニウムヒドロキシド [(C_4H_9)₄NOH : 259.48] 25.948g を含む。

調製 用時、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド 26.0g に対応する量の 10%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール試液をとり、メタノールを加えて 1000mL とし、次の標定を行う。

標定 安息香酸をデシケーター（シリカゲル）で 24 時間乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、アセトン 50mL に溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する（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 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL
=12.212mg $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$

注意：密栓して保存する。長く保存したものは標定し直して用いる。

塩化カリウム 600mg 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，120 分及び 8 時間後，溶出液 20mL をとり，直ちに水 20mL を注意して補う．溶出液は，孔径 0.5 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過し，初めのろ液 10mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に，塩化カリウム標準品を 130 で 2 時間乾燥し，その約 0.017g を精密に量り，水に溶かし，正確に 25mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 10 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，それぞれの液のカリウムのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び $A_{S(n)}$ を測定する．

本品の 60 分間，120 分間及び 8 時間の溶出率が，それぞれ 15～45%，40～70% 及び 85% 以上のときは適合とする．

n 回目の溶出液採取時における塩化カリウム (KCl) の表示量に対する溶出率 (%)

(n = 1, 2, 3)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_{S(n)}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_{S(i)}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C} \times 3600$$

W_S : 塩化カリウム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩化カリウム (KCl) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：電気伝導度検出器

カラム：内径 5.0mm，長さ 15cm のステンレス管に 10 μ m のポリスチレン-ジビニルベンゼン共重合体にスルホン酸基を結合した液体クロマトグラフ用強酸性イオン交換樹脂を充てんする．

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相：薄めた硝酸 (1 : 3140)

流量：カリウムの保持時間が約 7 分になるように調整する．

システム適合性

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，カリ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，800 段以上，2.5 以下である．

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，カリウムのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である．

塩化カリウム標準品 塩化カリウム (日局)

d-マレイン酸クロルフェニラミン 10 mg/g 散

溶出試験 本品約 0.2 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 10 mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品を 65 で 4 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，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 *d*-クロルフェニラミンのピーク面積 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．

d-マレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品の量 (mg)

W_T : *d*-マレイン酸クロルフェニラミン散の秤取量 (g)

C : 1 g 中の *d*-マレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：262 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：10 mmol/L ラウリル硫酸ナトリウムを含む薄めたリン酸（1 : 1000） / アセトニトリル混液（1 : 1）

流量：*d*-クロルフェニラミンの保持時間が約 7 分になるように調整する．

システム適合性

システムの性能：標準溶液 100 μL につき，上記の条件で操作するとき，*d*-クロルフェニラ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 100 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，*d*-クロルフェニラミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

***d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品** *d*-マレイン酸クロルフェニラミン（日局）．

d-マレイン酸クロルフェニラミン 2 mg 錠剤

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，次のろ液を試料溶液とする．別に *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品を 65 で 4 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，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 *d*-クロルフェニラミンのピーク面積 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．

d-マレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の *d*-マレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：262 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：10 mmol/L ラウリル硫酸ナトリウムを含む薄めたリン酸（1 : 1000） / アセトニトリル混液（1 : 1）

流量：*d*-クロルフェニラミンの保持時間が約 7 分になるように調整する．

システム適合性

システムの性能：標準溶液 100 μL につき，上記の条件で操作するとき，*d*-クロルフェニラ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 100 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，*d*-クロルフェニラミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

***d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品** *d*-マレイン酸クロルフェニラミン（日局）．

d-マレイン酸クロルフェニラミン2mg/gドライシロップ

溶出試験法 本品の表示量に従い *d*-マレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$)約 2m g に対応する量を精密に量り，試験液に水 900m L 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 20m L 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 10m L を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品を 65 °C で 4 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 200m L とする．この液 2m L を正確に量り，水を加えて正確に 100m L とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 100 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，それぞれの液の *d*-クロルフェニラミンのピーク面積 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．

d-マレイン酸クロルフェニラミン($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$)の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : *d*-マレイン酸クロルフェニラミン($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$)標準品の量 (m g)

W_T : ポララミンドライシロップの秤取量 (g)

C : 1 g 中の*d*-マレイン酸クロルフェニラミン($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$)の表示量 (m g)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：262 nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 15 cm のステンレスカラム管に 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 °C 付近の一定温度

移動相：10mmol/L ラウリル硫酸ナトリウムを含む薄めたリン酸 (1:1000) / アセトニトリル混液 (1:1)

流量：*d*-クロルフェニラミンの保持時間が約 7 分になるように調整する．

システム適合性

システムの性能：標準溶液 100 μ L につき，上記の条件で操作するとき，*d*-クロルフェニラ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 100 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，*d*-クロルフェニラミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

d-マレイン酸クロルフェニラミン標準品 *d*-マレイン酸クロルフェニラミン
(日局).

シルニジピン 5mg 錠 (a)

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に 0.1w/v% ポリソルベート 80 を添加した薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 75 回転で試験を行う。溶出試験開始 90 分後、溶出液 20mL 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 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にシルニジピン標準品を 60°C で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.025g を精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 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、それぞれの液のシルニジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

シルニジピン ($C_{27}H_{28}N_2O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : シルニジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のシルニジピン ($C_{27}H_{28}N_2O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：240nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 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°C 付近の一定温度

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 3.58g に水 1000mL を加えて溶かし、リン酸を加えて pH6.0 に調整する。この液 400mL をとり、アセトニトリル 600mL を加える。

流量：シルニジピンの保持時間が約 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 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シルニジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 2000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シルニジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

シルニジピン標準品 $C_{27}H_{28}N_2O_7$: 492.52 (±) -1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-メトキシエチルエステル 3-フェニル-2 (E)-プロペニルエステルで、下記の規格に適合するもの。

精製法 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。シルニジピン 10g にメタノール 70mL を加え、50°C に加温して溶かし、常温までかき混ぜながら冷却する。析出した結晶をろ取り、メタノール少量で洗う。同様の操作を更に 2 回繰り返す、得られた結晶を 5 時間減圧乾燥する。

性状 本品は淡黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

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} ， 1698cm^{-1} ， 1524cm^{-1} ， 1348cm^{-1} ， 1203cm^{-1} ， 964cm^{-1} 及び 745cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 $108 \sim 112^{\circ}\text{C}$

純度試験 類縁物質 本操作は直射日光を避け，遮光した容器を用いて行う。本品 0.25g をメタノール 50mL に溶かし，試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $10\mu\text{L}$ 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，試料溶液のシルニジピン以外のピークの合計面積は，標準溶液のシルニジピンのピーク面積より大きくない。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長： 240nm ）

カラム：内径約 6mm ，長さ約 30cm のステンレス管に $5\mu\text{m}$ の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度： 40°C 付近の一定温度

移動相：リン酸一水素ナトリウム 3.58g を水 1000mL に溶かす。この液にリン酸を加えて $\text{pH}6.0$ に調整した後，孔径 $0.45\mu\text{m}$ のメンブランフィルターを用いてろ過する。ろ液 400mL をとり，アセトニトリル 600mL を加える。

流量：シルニジピンの保持時間が約 23 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 10mg 及び $4,4'$ -ジフルオロベンゾフェノン 20mg をメタノール 100mL に溶かす。この液 $10\mu\text{L}$ につき，上記の条件で操作するとき， $4,4'$ -ジフルオロベンゾフェノン，シルニジピンの順に溶出し，その分離度が 15 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 $10\mu\text{L}$ から得たシルニジピンのピークの高さが $2 \sim 6\text{mm}$ 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シルニジピンの保持時間の約 2 倍の範囲。

シルニジピン 5mg錠 (b)

溶出試験 本品1個をとり、試験液に0.1w/v%ポリソルベート80を添加した薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1-2)900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分75回転で試験を行う。溶出試験を開始90分後、溶出液20mL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10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にシルニジピン標準品を60 $^{\circ}$ Cで3時間減圧乾燥し、その約0.025gを精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、試験液を加えて正確に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、それぞれの液のシルニジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の90分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

シルニジピン ($C_{27}H_{28}N_2O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : シルニジピン標準品の量 (mg)

C : 1錠中のシルニジピン ($C_{27}H_{28}N_2O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：240nm)

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

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物3.58gに水1000mLを加えて溶かし、リン酸を加えてpH6.0に調整する。この液400mLをとり、アセトニトリル600mLを加える。

流量：シルニジピンの保持時間が約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 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、シルニジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2000段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、シルニジピンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

シルニジピン標準品 $C_{27}H_{28}N_2O_7$: 492.52 (\pm)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-メトキシエチルエステル 3-フェニル-2(E)-プロペニルエステルで、下記の規格に適合するもの。

精製法 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。シルニジピ

ン 10g にメタノール 70mL を加え，50°C に加温して溶かし，常温までかき混ぜながら冷却する．析出した結晶をろ取り，メタノール少量で洗う．同様の操作を更に 2 回繰り返す，得られた結晶を 5 時間減圧乾燥する．

性状 本品は淡黄色の結晶性の粉末で，におい及び味はない．

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} ， 1698cm^{-1} ， 1524cm^{-1} ， 1348cm^{-1} ， 1203cm^{-1} ， 964cm^{-1} 及び 745cm^{-1} 付近に吸収を認める．

融点 108 ~ 112°C

純度試験 類縁物質 本操作は直射日光を避け，遮光した容器を用いて行う．本品 0.25g をメタノール 50mL に溶かし，試料溶液とする．この液 2mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 50mL とする．この液 5mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 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，試料溶液のシルニジピン以外のピークの合計面積は，標準溶液のシルニジピンのピーク面積より大きくない．

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：240nm）

カラム：内径約 6mm，長さ約 30cm 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°C 付近の一定温度

移動相：リン酸一水素ナトリウム 3.58g を水 1000mL に溶かす．この液にリン酸を加えて pH6.0 に調整した後，孔径 0.45 μ m のメンブランフィルターを用いてろ過する．ろ液 400mL をとり，アセトニトリル 600mL を加える．

流量：シルニジピンの保持時間が約 23 分になるように調整する．

カラムの選定：本品 10mg 及び 4,4'-ジフルオロベンゾフェノン 20mg をメタノール 100mL に溶かす．この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，4,4'-ジフルオロベンゾフェノン，シルニジピンの順に溶出し，その分離度が 15 以上のものを用いる．

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たシルニジピンのピークの高さが 2~6mm 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シルニジピンの保持時間の約 2 倍の範囲．

シルニジピン 10mg 錠 (a)

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に 0.1w/v% ポリソルベート 80 を添加した薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 75 回転で試験を行う。溶出試験開始 90 分後、溶出液 20mL 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 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。別にシルニジピン標準品を 60 $^{\circ}$ C で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.025g を精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 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、それぞれの液のシルニジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

シルニジピン ($C_{27}H_{28}N_2O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : シルニジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のシルニジピン ($C_{27}H_{28}N_2O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：240nm)

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

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 3.58g に水 1000mL を加えて溶かし、リン酸を加えて pH6.0 に調整する。この液 400mL をとり、アセトニトリル 600mL を加える。

流量：シルニジピンの保持時間が約 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 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シルニジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 2000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シルニジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

シルニジピン標準品 $C_{27}H_{28}N_2O_7$: 492.52 (±)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-メトキシエチルエステル 3-フェニル-2 (E)-プロペニルエステルで、下記の規格に適合するもの。

精製法 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。シルニジピン 10g にメタノール 70mL を加え、50 $^{\circ}$ C に加温して溶かし、常温までかき混ぜながら冷却する。析出した結晶をろ取し、メタノール少量で洗う。同様の操作を更に 2 回繰り返し、得られた結晶を 5 時間減圧乾燥する。

性状 本品は淡黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

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} 、 1698cm^{-1} 、 1524cm^{-1} 、 1348cm^{-1} 、 1203cm^{-1} 、 964cm^{-1} 及び 745cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 $108\sim 112^{\circ}\text{C}$

純度試験 類縁物質 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品 0.25g をメタノール 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $10\mu\text{L}$ 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、試料溶液のシルニジピン以外のピークの合計面積は、標準溶液のシルニジピンのピーク面積より大きくない。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長： 240nm ）

カラム：内径約 6mm 、長さ約 30cm のステンレス管に $5\mu\text{m}$ の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度： 40°C 付近の一定温度

移動相：リン酸一水素ナトリウム 3.58g を水 1000mL に溶かす。この液にリン酸を加えて $\text{pH}6.0$ に調整した後、孔径 $0.45\mu\text{m}$ のメンブランフィルターを用いてろ過する。ろ液 400mL をとり、アセトニトリル 600mL を加える。

流量：シルニジピンの保持時間が約 23 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 10mg 及び $4,4'$ -ジフルオロベンゾフェノン 20mg をメタノール 100mL に溶かす。この液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、 $4,4'$ -ジフルオロベンゾフェノン、シルニジピンの順に溶出し、その分離度が 15 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 $10\mu\text{L}$ から得たシルニジピンのピークの高さが $2\sim 6\text{mm}$ 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シルニジピンの保持時間の約 2 倍の範囲。

シルニジピン 10mg 錠 (b)

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に 0.1w/v%ポリソルベート 80 を添加した薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 75 回転で試験を行う。溶出試験を開始 90 分後、溶出液 20mL 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 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。別にシルニジピン標準品を 60 $^{\circ}$ C で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.025g を精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 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、それぞれの液のシルニジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

シルニジピン ($C_{27}H_{28}N_2O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : シルニジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のシルニジピン ($C_{27}H_{28}N_2O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：240nm)

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

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 3.58g に水 1000mL を加えて溶かし、リン酸を加えて pH6.0 に調整する。この液 400mL をとり、アセトニトリル 600mL を加える。

流量：シルニジピンの保持時間が約 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 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シルニジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 2000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シルニジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

シルニジピン標準品 $C_{27}H_{28}N_2O_7$: 492.52 (\pm)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-メトキシエチルエステル 3-フェニル-2(E)-プロペニルエステルで、下記の規格に適合するもの。

精製法 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。シルニジピン 10g にメタノール 70mL を加え、50 $^{\circ}$ C に加温して溶かし、常温までかき混ぜながら冷却する。析出した結晶をろ取し、メタノール少量で洗う。同様の操作を更に 2 回繰り返し、得られた結晶を 5 時間減圧乾燥する。

性状 本品は淡黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

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} 、 1698cm^{-1} 、 1524cm^{-1} 、 1348cm^{-1} 、 1203cm^{-1} 、 964cm^{-1} 及び 745cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 $108\sim 112^{\circ}\text{C}$

純度試験 類縁物質 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品 0.25g をメタノール 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $10\mu\text{L}$ 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、試料溶液のシルニジピン以外のピークの合計面積は、標準溶液のシルニジピンのピーク面積より大きくない。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長： 240nm ）

カラム：内径約 6mm 、長さ約 30cm のステンレス管に $5\mu\text{m}$ の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度： 40°C 付近の一定温度

移動相：リン酸一水素ナトリウム 3.58g を水 1000mL に溶かす。この液にリン酸を加えて $\text{pH}6.0$ に調整した後、孔径 $0.45\mu\text{m}$ のメンブランフィルターを用いてろ過する。ろ液 400mL をとり、アセトニトリル 600mL を加える。

流量：シルニジピンの保持時間が約 23 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 10mg 及び $4,4'$ -ジフルオロベンゾフェノン 20mg をメタノール 100mL に溶かす。この液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、 $4,4'$ -ジフルオロベンゾフェノン、シルニジピンの順に溶出し、その分離度が 15 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 $10\mu\text{L}$ から得たシルニジピンのピークの高さが $2\sim 6\text{mm}$ 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シルニジピンの保持時間の約 2 倍の範囲。

塩酸キナプリル5.4mg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75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 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、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸キナプリル標準品(別途本品0.5gにつき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により水分を測定しておく)約0.024gを精密に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)に溶かし、正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)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、それぞれの液のキナ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。

塩酸キナプリル($C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : 脱水物に換算した塩酸キナプリル標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸キナプリル($C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 214nm)

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: リン酸二水素カリウム13.61gを水に溶かし、1000mLとする。この液を25 以上に保ちながら過塩素酸でpHを2.0に調整する。この液1000mLに液体クロマトグラフ用アセトニトリル1500mLを加える。

流量: キナプリルの保持時間が約7分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、キナ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2000段以上、2.0%以下である。

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、キナプリルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸キナプリル標準品 $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$: 474.98 (+)-(S)-2-[(S)-N-[(S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]アラニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン]-3-カルボン酸一塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法により精製する。

精製法 塩酸キナプリル 80 g にアセトニトリル 1600mL を加え、加温して溶かした後、ろ過する。ろ液を冷暗所で 24 時間放置した後、析出した結晶をガラスろ過器 (G3) を用いて吸引ろ取し、約 5 ℃ に冷却したアセトニトリル 50mL ずつで 3 回洗う。この結晶を 50 ℃ で 1 時間減圧乾燥した後、めノウ乳鉢を用いて粉碎する。これを 50 ℃ で 24 時間減圧乾燥した後、再びめノウ乳鉢を用いて粉碎し、更に 50 ℃ で 24 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の無晶性の粉末である。

確認試験

- (1) 本品のメタノール溶液 (1 : 2000) 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 256 ~ 260nm, 262 ~ 266nm 及び 269 ~ 273nm に吸収の極大を示す。
- (2) 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 1737 cm^{-1} , 1648 cm^{-1} , 1452 cm^{-1} , 1208 cm^{-1} 及び 749 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +14.4 ~ +16.0 ° (0.5 g, メタノール, 25mL, 100mm)

純度試験

- (1) 類縁物質 本品 0.050 g を pH7.0 のリン酸塩緩衝液 / 液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液 (1 : 1) 50mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 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。各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりキナプリル以外の物質の量を求めるとき、キナプリルとの保持時間比約 0.5 及び約 2.0 の物質はそれぞれ 0.3% 以下、保持時間比約 1.7, 約 3.0 及びその他の物質はそれぞれ 0.1% 以下であり、また、それらの総量は 1.0% 以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：214nm)

カラム：内径 6 mm, 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：リン酸二水素カリウム 13.61 g を水に溶かし, 1000mL とする。

この液を 25 ℃ 以上に保ちながら過塩素酸で pH を 2.0 に調整する。

この液 1000mL に液体クロマトグラフ用アセトニトリル 1000mL を加える。

流量：キナプリルの保持時間が約 7 分になるように調整する。

面積測定範囲：キナ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：試料溶液 1 mL を正確に量り，pH7.0 のリン酸塩緩衝液 / 液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）を加えて正確に 200mL とし，システム適合性試験用溶液とする．システム適合性試験用溶液 5 mL を正確に量り，pH7.0 のリン酸塩緩衝液 / 液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）を加えて正確に 50mL とする．この液 10 μ L から得たキナプリルのピーク面積が，システム適合性試験用溶液 10 μ L から得たキナプリルのピーク面積の 5 ~ 15% になることを確認する．

システムの性能：本品及びベンゾフェノン 5 mg ずつを pH7.0 のリン酸塩緩衝液 / 液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）200mL に溶かす．この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，キナプリル，ベンゾフェノンの順に溶出し，その分離度が 14 以上のものを用いる．

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，キナプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

- (2) アセトニトリル及びアセトン 本品 0.50 g をとり，ジメチルホルムアミドに溶かし，正確に 10mL とし，試料溶液とする．別にアセトニトリル及びアセトンそれぞれ 2.5mL を正確に量り，ジメチルホルムアミドを加えて正確に 200mL とする．この液 2.5mL を正確に量り，ジメチルホルムアミドを加えて正確に 50mL とする．更にこの液 5 mL を正確に量り，ジメチルホルムアミドを加えて正確に 20mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 5 μ L につき，次の条件でガスクロマトグラフ法により試験を行う．それぞれの液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積を自動積分法により測定するとき，試料溶液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積は，標準溶液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積の 2/5 より大きくない．

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3 mm，長さ 2 m のガラス管にガスクロマトグラフ用ポリエチレングリコール 6000 を 150 ~ 180 μ m のガスクロマトグラフ用ケイソウ土に 25% の割合で被覆したものを充てんする．

カラム温度：90 付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：アセトニトリルの保持時間が約 9 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 5 mL を正確に量り，ジメチルホルムアミドを加えて 25mL とする．この液 5 μ L から得たアセトニトリルのピーク面積が標準溶液のアセトニトリルのピーク面積の 10 ~ 30% になることを確認する．

システムの性能：標準溶液 5 μ L につき，上記の条件で操作するとき，アセトン，アセトニトリルの順に流出し，その分離度が 8 以上のものを用いる．

システムの再現性：標準溶液 5 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，アセトニトリルのピーク面積の相対標準偏差は

2.0%以下である。

水分 1.0%以下(0.5g)

含量 99.5%以上(脱水物換算) 定量法 本品約0.5gを精密に量り、酢酸(100)70mLに溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。ただし、本操作は本品を溶かした後、速やかに行う。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 = 47.50mg $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$

塩酸キナプリル10.8mg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75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 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、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別に塩酸キナプリル標準品(別途本品0.5gにつき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により水分を測定しておく)約0.024gを精密に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)に溶かし、正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)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、それぞれの液のキナ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。

塩酸キナプリル($C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : 脱水物に換算した塩酸キナプリル標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸キナプリル($C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 214nm)

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: リン酸二水素カリウム13.61gを水に溶かし、1000mLとする。この液を25 以上に保ちながら過塩素酸でpHを2.0に調整する。この液1000mLに液体クロマトグラフ用アセトニトリル1500mLを加える。

流量: キナプリルの保持時間が約7分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、キナ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2000段以上、2.0%以下である。

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、キナプリルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸キナプリル標準品 $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$: 474.98 (+)-(S)-2-[(S)-N-[(S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]アラニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン]-3-カルボン酸一塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法により精製する。

精製法 塩酸キナプリル 80 g にアセトニトリル 1600mL を加え、加温して溶かした後、ろ過する。ろ液を冷暗所で 24 時間放置した後、析出した結晶をガラスろ過器 (G3) を用いて吸引ろ取し、約 5 ℃ に冷却したアセトニトリル 50mL ずつで 3 回洗う。この結晶を 50 ℃ で 1 時間減圧乾燥した後、めノウ乳鉢を用いて粉碎する。これを 50 ℃ で 24 時間減圧乾燥した後、再びめノウ乳鉢を用いて粉碎し、更に 50 ℃ で 24 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の無晶性の粉末である。

確認試験

- (1) 本品のメタノール溶液 (1 : 2000) 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 256 ~ 260nm, 262 ~ 266nm 及び 269 ~ 273nm に吸収の極大を示す。
- (2) 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 1737 cm^{-1} , 1648 cm^{-1} , 1452 cm^{-1} , 1208 cm^{-1} 及び 749 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +14.4 ~ +16.0 ° (0.5 g, メタノール, 25mL, 100mm)

純度試験

- (1) 類縁物質 本品 0.050 g を pH7.0 のリン酸塩緩衝液 / 液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液 (1 : 1) 50mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 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。各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりキナプリル以外の物質の量を求めるとき、キナプリルとの保持時間比約 0.5 及び約 2.0 の物質はそれぞれ 0.3% 以下、保持時間比約 1.7, 約 3.0 及びその他の物質はそれぞれ 0.1% 以下であり、また、それらの総量は 1.0% 以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：214nm)

カラム：内径 6 mm, 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：リン酸二水素カリウム 13.61 g を水に溶かし, 1000mL とする。

この液を 25 ℃ 以上に保ちながら過塩素酸で pH を 2.0 に調整する。

この液 1000mL に液体クロマトグラフ用アセトニトリル 1000mL を加える。

流量：キナプリルの保持時間が約 7 分になるように調整する。

面積測定範囲：キナ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：試料溶液 1 mL を正確に量り，pH7.0 のリン酸塩緩衝液 / 液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）を加えて正確に 200mL とし，システム適合性試験用溶液とする．システム適合性試験用溶液 5 mL を正確に量り，pH7.0 のリン酸塩緩衝液 / 液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）を加えて正確に 50mL とする．この液 10 μ L から得たキナプリルのピーク面積が，システム適合性試験用溶液 10 μ L から得たキナプリルのピーク面積の 5 ~ 15% になることを確認する．

システムの性能：本品及びベンゾフェノン 5 mg ずつを pH7.0 のリン酸塩緩衝液 / 液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）200mL に溶かす．この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，キナプリル，ベンゾフェノンの順に溶出し，その分離度が 14 以上のものを用いる．

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，キナプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

- (2) アセトニトリル及びアセトン 本品 0.50 g をとり，ジメチルホルムアミドに溶かし，正確に 10mL とし，試料溶液とする．別にアセトニトリル及びアセトンそれぞれ 2.5mL を正確に量り，ジメチルホルムアミドを加えて正確に 200mL とする．この液 2.5mL を正確に量り，ジメチルホルムアミドを加えて正確に 50mL とする．更にこの液 5 mL を正確に量り，ジメチルホルムアミドを加えて正確に 20mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 5 μ L につき，次の条件でガスクロマトグラフ法により試験を行う．それぞれの液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積を自動積分法により測定するとき，試料溶液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積は，標準溶液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積の 2/5 より大きくない．

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3 mm，長さ 2 m のガラス管にガスクロマトグラフ用ポリエチレングリコール 6000 を 150 ~ 180 μ m のガスクロマトグラフ用ケイソウ土に 25% の割合で被覆したものを充てんする．

カラム温度：90 付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：アセトニトリルの保持時間が約 9 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 5 mL を正確に量り，ジメチルホルムアミドを加えて 25mL とする．この液 5 μ L から得たアセトニトリルのピーク面積が標準溶液のアセトニトリルのピーク面積の 10 ~ 30% になることを確認する．

システムの性能：標準溶液 5 μ L につき，上記の条件で操作するとき，アセトン，アセトニトリルの順に流出し，その分離度が 8 以上のものを用いる．

システムの再現性：標準溶液 5 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，アセトニトリルのピーク面積の相対標準偏差は

2.0%以下である。

水分 1.0%以下(0.5g)

含量 99.5%以上(脱水物換算) 定量法 本品約0.5gを精密に量り、酢酸(100)70mLに溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。ただし、本操作は本品を溶かした後、速やかに行う。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 = 47.50mg $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$

塩酸キナプリル21.7mg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75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 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1mLを正確に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別に塩酸キナプリル標準品(別途本品0.5gにつき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により水分を測定しておく)約0.024gを精密に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)に溶かし、正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)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、それぞれの液のキナ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。

塩酸キナプリル($C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : 脱水物に換算した塩酸キナプリル標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸キナプリル($C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 214nm)

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: リン酸二水素カリウム13.61gを水に溶かし、1000mLとする。この液を25 以上に保ちながら過塩素酸でpHを2.0に調整する。この液1000mLに液体クロマトグラフ用アセトニトリル1500mLを加える。

流量: キナプリルの保持時間が約7分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、キナ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2000段以上、2.0%以下である。

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、キナプリルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸キナプリル標準品 $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$: 474.98 (+)-(S)-2-[(S)-N-[(S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]アラニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン]-3-カルボン酸一塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法により精製する。

精製法 塩酸キナプリル 80 g にアセトニトリル 1600mL を加え、加温して溶かした後、ろ過する。ろ液を冷暗所で 24 時間放置した後、析出した結晶をガラスろ過器 (G3) を用いて吸引ろ取し、約 5 ℃ に冷却したアセトニトリル 50mL ずつで 3 回洗う。この結晶を 50 ℃ で 1 時間減圧乾燥した後、めノウ乳鉢を用いて粉碎する。これを 50 ℃ で 24 時間減圧乾燥した後、再びめノウ乳鉢を用いて粉碎し、更に 50 ℃ で 24 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の無晶性の粉末である。

確認試験

- (1) 本品のメタノール溶液 (1 : 2000) 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 256 ~ 260nm, 262 ~ 266nm 及び 269 ~ 273nm に吸収の極大を示す。
- (2) 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 1737 cm^{-1} , 1648 cm^{-1} , 1452 cm^{-1} , 1208 cm^{-1} 及び 749 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +14.4 ~ +16.0 ° (0.5 g, メタノール, 25mL, 100mm)

純度試験

- (1) 類縁物質 本品 0.050 g を pH7.0 のリン酸塩緩衝液 / 液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液 (1 : 1) 50mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 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。各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりキナプリル以外の物質の量を求めるとき、キナプリルとの保持時間比約 0.5 及び約 2.0 の物質はそれぞれ 0.3% 以下、保持時間比約 1.7, 約 3.0 及びその他の物質はそれぞれ 0.1% 以下であり、また、それらの総量は 1.0% 以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：214nm)

カラム：内径 6 mm, 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：リン酸二水素カリウム 13.61 g を水に溶かし, 1000mL とする。

この液を 25 ℃ 以上に保ちながら過塩素酸で pH を 2.0 に調整する。

この液 1000mL に液体クロマトグラフ用アセトニトリル 1000mL を加える。

流量：キナプリルの保持時間が約 7 分になるように調整する。

面積測定範囲：キナ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：試料溶液 1 mL を正確に量り，pH7.0 のリン酸塩緩衝液 / 液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）を加えて正確に 200mL とし，システム適合性試験用溶液とする．システム適合性試験用溶液 5 mL を正確に量り，pH7.0 のリン酸塩緩衝液 / 液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）を加えて正確に 50mL とする．この液 10 μ L から得たキナプリルのピーク面積が，システム適合性試験用溶液 10 μ L から得たキナプリルのピーク面積の 5 ~ 15% になることを確認する．

システムの性能：本品及びベンゾフェノン 5 mg ずつを pH7.0 のリン酸塩緩衝液 / 液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）200mL に溶かす．この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，キナプリル，ベンゾフェノンの順に溶出し，その分離度が 14 以上のものを用いる．

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，キナプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

- (2) アセトニトリル及びアセトン 本品 0.50 g をとり，ジメチルホルムアミドに溶かし，正確に 10mL とし，試料溶液とする．別にアセトニトリル及びアセトンそれぞれ 2.5mL を正確に量り，ジメチルホルムアミドを加えて正確に 200mL とする．この液 2.5mL を正確に量り，ジメチルホルムアミドを加えて正確に 50mL とする．更にこの液 5 mL を正確に量り，ジメチルホルムアミドを加えて正確に 20mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 5 μ L につき，次の条件でガスクロマトグラフ法により試験を行う．それぞれの液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積を自動積分法により測定するとき，試料溶液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積は，標準溶液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積の 2/5 より大きくない．

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3 mm，長さ 2 m のガラス管にガスクロマトグラフ用ポリエチレングリコール 6000 を 150 ~ 180 μ m のガスクロマトグラフ用ケイソウ土に 25% の割合で被覆したものを充てんする．

カラム温度：90 付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：アセトニトリルの保持時間が約 9 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 5 mL を正確に量り，ジメチルホルムアミドを加えて 25mL とする．この液 5 μ L から得たアセトニトリルのピーク面積が標準溶液のアセトニトリルのピーク面積の 10 ~ 30% になることを確認する．

システムの性能：標準溶液 5 μ L につき，上記の条件で操作するとき，アセトン，アセトニトリルの順に流出し，その分離度が 8 以上のものを用いる．

システムの再現性：標準溶液 5 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，アセトニトリルのピーク面積の相対標準偏差は

2.0%以下である。

水分 1.0%以下(0.5g)

含量 99.5%以上(脱水物換算) 定量法 本品約0.5gを精密に量り、酢酸(100)70mLに溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。ただし、本操作は本品を溶かした後、速やかに行う。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 = 47.50mg $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$

イノシン プラノベクス 400mg 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 90 分後，溶出液 20mL 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 10mL を除き，次のろ液 2mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL とし，試料溶液とする．別にイノシン プラノベクス標準品約 0.022g を精密に量り，水を加えて溶かし，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 50mL 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 258nm における吸光度 A_T 及び A_S を求める．

本品の 90 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする．

イノシン プラノベクスの表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : 脱水物に換算したイノシン プラノベクス標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のイノシン プラノベクスの表示量 (mg)

イノシン プラノベクス標準品

$C_{10}H_{12}N_4O_5 \cdot 3(C_9H_9NO_3 \cdot C_5H_{13}NO)$: 1115.25 inosine -2-hydroxypropyldimethylammonium 4-acetamidobenzoate(1:3) 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

- (1) 本品の水溶液(1 : 1600)3mL にオルシンのエタノール溶液(1 : 10)0.2mL を加え，ついで硫酸第二鉄アンモニウムの塩酸溶液(1 : 1000)3mL を加え，水浴中で 10 分間加熱するとき，液は緑色を呈する．
- (2) 本品 0.02g に塩酸 1mL を加え，水浴中で 5 分間加熱した後，水 9mL を加えて振り混ぜる．この液 1mL を氷水で冷却しながら 5% 亜硝酸ナトリウム溶液を 1 滴加え，約 10 秒間振り混ぜる．さらに 2-ナフトール試液 5 滴及び 8 mol/L 水酸化ナトリウム試液 1mL を加えるとき，液は橙赤色を呈する．
- (3) 本品 0.02g にクエン酸の無水酢酸溶液(1 : 50)0.5mL を加え，水浴中で 5 分間加熱するとき，液は赤紫色を呈する．
- (4) 本品の水溶液(1 : 80000)の吸収スペクトルを測定するとき，波長 256 ~ 260nm に吸収の極大を示す．
- (5) 本品 2mg 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， 3140cm^{-1} ， 1690cm^{-1} ， 1600cm^{-1} ， 1520cm^{-1} ， 1260cm^{-1} 及び 1160cm^{-1} に吸収を認める．

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -11 ~ -15° (脱水物換算 1.0g，水，20mL，100mm)

類縁物質 本品 0.025g をとり、移動相を加えて 50mL とし、試料溶液とする。
別に p-アミノ安息香酸 0.02g をとり、移動相を加えて 100mL とする。この液 3mL に移動相を加えて 50mL とし、さらに 2.5mL をとり移動相を加えて 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 μ L につき、定量の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行うとき、試料溶液のイノシン及び p-アセトアミノ安息香酸以外のピークは標準溶液の p-アミノ安息香酸のピークより高くない。

水分 0.5%以下 (0.5g)

強熱残分 0.1%以下 (1g)

含量 換算した脱水物に対して、イノシン ($C_{10}H_{12}N_4O_5$) 23.5 ~ 25.5%、p-アセトアミノ安息香酸 ($C_9H_9NO_3$) 47.5 ~ 49.5%及びジメチルアミノ-2-プロパノール ($C_5H_{13}NO$) 26.5 ~ 28.5%を含む。

定量法

- (1) イノシン プラノベクス中のイノシン及び p-アセトアミノ安息香酸
本品約 0.05g を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、内標準溶液 20mL を正確に加え、移動相を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別にイノシン標準品を 105 で 3 時間乾燥し、その約 0.025g を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に 100mL とする。次に p-アセトアミノ安息香酸標準品約 0.025g を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に 100mL とする。イノシン溶液 5mL 及び p-アセトアミノ安息香酸溶液 10mL を正確に量り、内標準溶液 20mL を正確に加え、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 5 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法によって試験を行い、内標準物質のピーク高さに対するイノシン及び p-アセトアミノ安息香酸のピーク高さの比 Q_{TI} 、 Q_{TP} 、 Q_{SI} 及び Q_{SP} を求める。

イノシン ($C_{10}H_{12}N_4O_5$) の量 (mg)

$$= \text{イノシン標準品の量 (mg)} \times \frac{Q_{TI}}{Q_{SI}} \times \frac{1}{2}$$

p-アセトアミノ安息香酸 ($C_9H_9NO_3$) の量 (mg)

$$= \text{p-アセトアミノ安息香酸標準品の量 (mg)} \times \frac{Q_{TP}}{Q_{SP}}$$

内標準溶液 フタル酸の移動相溶液 (1 : 2000)

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 4.6mm、長さ約 15cm のステンレス管に、5 μ m の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：リン酸二水素ナトリウム 15.6g に水を加えて溶かし 1000mL とする。この液 930mL にアセトニトリル 70mL を加える。

液量：p-アセトアミノ安息香酸の保持時間が約 12 分となるように調整する。

カラムの選定：イノシン 0.02g 及びフタル酸 0.09g をとり移動相 100mL に溶かす。この液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、イノシン、フタル酸の順に溶出し、その分離度が 10 以上のものを用いる。

- (2) ジメチルアミノ-2-プロパノール

本品約 0.1g を精密に量り、水 1mL を正確に加え、移動相を加えて溶かし、内標準溶液

9mL を正確に加え，試料溶液とする．別にジメチルアミノ-2-プロパノール標準品約 0.3g を精密に量り，水を加えて正確に 10mL とする．この液 1mL を正確に量り，内標準溶液 9mL を正確に加え，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 2 μ L につき，次の条件でガスクロマトグラフ法により試験を行う．それぞれの液の面積を自動積分法によって測定し，内標準物質のピーク面積に対するジメチルアミノ-2-プロパノールのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める．

ジメチルアミノ-2-プロパノール ($C_5H_{13}NO$) の量 (mg)

$$= \text{脱水物に換算したジメチルアミノ-2-プロパノール標準品の量(mg)} \\ \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{1}{10}$$

操作条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3mm，長さ 200cm のガラス管に 149 ~ 177 μ m のクロモソルブ G (酸及びシラン処理したもの) に Carbowax4000 を 10% 及び水酸化カリウムを 3% の割合で被覆したものを充填する．

カラム温度：110 付近の一定温度

キャリアーガス及び流量：窒素，ジメチルアミノ-2-プロパノールの保持時間が約 4 分となる一定流量

内標準溶液：n-アミルアルコール約 0.6g にアセトンを加えて 200mL とする．

カラムの選定：標準溶液 2 μ L につき，上記の条件で操作し，ジメチルアミノ-2-プロパノールと n-アミルアルコールとの分離度を求め，5 以上のものを用いる．

イノシン標準品 イノシン．ただし，乾燥したものを定量するとき，イノシン 99.0%以上を含むもの．

p-アセトアミノ安息香酸標準品

性状 本品は白色の結晶性の粉末である．

確認試験 本品 2mg 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，3300 cm^{-1} ，1690 cm^{-1} ，1520 cm^{-1} ，1425 cm^{-1} ，1260 cm^{-1} 及び 1180 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

融点 256 ~ 260

純度試験 本品約 0.025g を精密に量り，移動相を加えて溶かし 100mL とし，試料溶液とする．別に試料溶液 2mL をとり，移動相を加えて 100mL とし，この液 5mL をとり，移動相を加えて 50mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 5 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．試料溶液の p-アセトアミノ安息香酸以外のピークは，標準溶液のピークより高くない．

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 4.6mm，長さ約 15cm のステンレス管に，5 μ m の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：リン酸二水素ナトリウム 15.6g に水を加えて溶かし 1000mL とする．この液 930mL にアセトニトリル 70mL を加える．

流量：p-アセトアミノ安息香酸の保持時間が約 12 分となるように調整する。

カラムの選定：イノシン 0.02g 及びフタル酸 0.09g をとり，移動相を加えて溶かし，100mL とする。この液 5 μ L につき，上記の条件で操作するとき，イノシン，フタル酸の順で溶出し，その分離度が 10 以上のものを用いる。

含量 99.0%以上

定量法 本品約 0.3g を精密に量り，エタノール 50mL を加えて溶かし，0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する（指示薬：フェノールフタレイン試液 3 滴）。同様の方法で空試験を行う。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL
= 17.918mg $C_9H_9NO_3$

ジメチルアミノ-2-プロパノール標準品

性状 本品は無色澄明の液体で，特異なおいがある。

確認試験 本品 1～2 滴をとり，赤外吸収スペクトル測定法の液膜法によって測定するとき，2780 cm^{-1} ，1460 cm^{-1} ，1260 cm^{-1} ，1040 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

沸点 120～124

比重 d_{20}^{20} ：0.849～0.853

純度試験 本品 0.4 μ L につき，次の条件でガスクロマトグラフ法の面積百分率法によって試験を行い，得たクロマトグラフから各ピーク面積を自動積分法によって求めるとき，主ピーク以外のピーク面積は 1%以下である。

ガスクロマトグラフ操作条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3mm，長さ 200cm のガラス管に 149～177 μ m のクロモソルブ G（酸及びシラン処理したもの）に Carbowax4000 を 10%及び水酸化カリウムを 3%の割合で被覆したものを充填する。

カラム温度：約 110 付近の一定温度

キャリアーガス及び流量：窒素，ジメチルアミノ-2-プロパノールの保持時間が約 4 分となる一定流量

カラムの選定：ジメチルアミノ-2-プロパノール 0.3g 及び n-アミルアルコール 0.3g をとり，アセトン 100mL を加えて溶かす。この液 2 μ L につき，上記の条件で操作し，分離度を求め 5 以上のものを用いる。

水分 2.0%以下（1g）

含量 99.0%以上（脱水物換算）

定量法 本品約 2.0g を精密に量り，水 50mL を加え 1mol/L 塩酸で滴定する（指示薬：プロムクレゾールグリーン・メチルレッド試液 3 滴）。

1 mol/L 塩酸 1mL = 103.16mg $C_5H_{13}NO$

塩化レボカルニチン 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 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 2mL を正確に量り，薄めたリン酸（57 25000）2mL を正確に加え，試料溶液とする．別に塩化レボカルニチン標準品をシリカゲルを乾燥剤として 80 ℃ で 4 時間減圧乾燥し，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 10mL を正確に量り，薄めたリン酸（57 25000）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 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，それぞれの液のレボカルニチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する．
本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする．

塩化レボカルニチン（ $C_7H_{16}ClNO_3$ ）の表示量に対する溶出率（%）

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

W_s ：塩化レボカルニチン標準品の量（mg）

C ：1 錠中の塩化レボカルニチン（ $C_7H_{16}ClNO_3$ ）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 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-オクタンスルホン酸ナトリウム 3.03g を pH2.5 の 0.05mol/L リン酸塩緩衝液に溶かして 1000mL とする．この液 950mL にアセトニトリル 50mL を加える．

pH2.5 の 0.05mol/L リン酸塩緩衝液 0.05mol/L リン酸二水素ナトリウム 1000mL に 0.05mol/L リン酸を加えて pH2.5 に調整する．

0.05mol/L リン酸 リン酸 3.41mL を水 1000mL に溶かす．

0.05mol/L リン酸二水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム・二水和物 7.8g を水 1000mL に溶かす．

流量：レボカルニチンの保持時間が約 11 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，レボカルニチ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 5000

段以上，2.0 以下である．

システムの再現性：標準溶液 100 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，レボカルニチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

塩化レボカルニチン標準品 $C_7H_{16}ClNO_3$ ：197.66 塩化(-)-(R)-(3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)トリメチルアンモニウムで，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

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 1723cm^{-1} ， 1475cm^{-1} ， 1401cm^{-1} ， 1189cm^{-1} 及び 1089cm^{-1} 付近に吸収を認める．

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -22.7 ~ -24.0° (乾燥後，1g，水，50mL，100mm)

融点 137 ~ 141

純度試験

(1) λ -塩化カルニチンニトリル

本品 0.50g に水酸化ナトリウム試液 2.5mL，水 10mL 及びリン酸三ナトリウム水溶液(1/4) 2mL を加えて溶かし，ライネッケ塩試液 2mL を正確に加え，更に水を加えて正確に 25mL とする．遮光してときどき振り混ぜながら氷水中に 50 分間放置し，乾燥ろ紙を用いてろ過する．初めのろ液 10mL を除き，次のろ液を約 30 秒の水中で室温まで加温する．この液につき，波長 522nm における吸光度を測定するとき，次の比較液の吸光度より小さくない．

比較液： λ -塩化カルニチンニトリルを乾燥(105℃，2時間)し，その 100mg を正確に量り，水を加えて溶かし正確に 100mL とする．その液 1.5mL をとり水 10mL 及びリン酸三ナトリウム水溶液(1/4) 2mL を加え，ライネッケ塩試液 2mL を正確に加え，更に水を加えて正確に 25mL とする．以下同様に吸光度を測定する(0.3%以下)．

(2) 塩化クロトンベタイン

本品 0.9g を水 10mL に溶かし，希硫酸 3mL 及び 0.02mol/L 過マンガン酸カリウム液 2.5mL を加えて振り混ぜるとき，1 分間以内に過マンガン酸カリウムの紅色が消失しない(0.5%以下)．

乾燥減量 5.0%以下(0.5g，減圧，シリカゲル，80℃，4時間)．

含量 99.0%以上． 定量法 本品を乾燥し，その約 0.5 g を精密に量り，水 30 mL を加えて溶かし，0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する(指示薬：フェノールフタレイン試液 2 滴)．

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 19.766mg $C_7H_{16}ClNO_3$

塩化レボカルニチン 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 0.45 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 2mL を正確に量り、水 4mL を正確に加える。この液に薄めたリン酸 (57 25000) 6mL を正確に加え、試料溶液とする。別に塩化レボカルニチン標準品をシリカゲルを乾燥剤として 80 ℃ で 4 時間減圧乾燥し、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 10mL を正確に量り、薄めたリン酸 (57 25000) 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 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、それぞれの液のレボカルニチンのピーク面積 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。

塩化レボカルニチン ($C_7H_{16}ClNO_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 1350$$

W_s : 塩化レボカルニチン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩化レボカルニチン ($C_7H_{16}ClNO_3$) 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 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-オクタンスルホン酸ナトリウム 3.03g を pH2.5 の 0.05mol/L リン酸塩緩衝液に溶かして 1000mL とする。この液 950mL にアセトニトリル 50mL を加える。

pH2.5 の 0.05mol/L リン酸塩緩衝液 0.05mol/L リン酸二水素ナトリウム 1000mL に 0.05mol/L リン酸を加えて pH2.5 に調整する。

0.05mol/L リン酸 リン酸 3.41mL を水 1000mL に溶かす。

0.05mol/L リン酸二水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム・二水和物 7.8g を水 1000mL に溶かす。

流量：レボカルニチンの保持時間が約 11 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、レ

ボカルニチ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 5000 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、レボカルニチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

塩化レボカルニチン標準品 $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$: 197.66 塩化(-)-(R)-(3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)トリメチルアンモニウムで、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

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 1723cm^{-1} 、 1475cm^{-1} 、 1401cm^{-1} 、 1189cm^{-1} 及び 1089cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ $-22.7 \sim -24.0^\circ$ (乾燥後、1g、水、50mL、100mm)

融点 137 ~ 141

純度試験

(1) λ -塩化カルニチンニトリル

本品 0.50g に水酸化ナトリウム試液 2.5mL、水 10mL 及びリン酸三ナトリウム水溶液(1 : 4) 2mL を加えて溶かし、ライネッケ塩試液 2mL を正確に加え、更に水を加えて正確に 25mL とする。遮光してときどき振り混ぜながら氷水中に 50 分間放置し、乾燥ろ紙を用いてろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を約 30 の水中で室温まで加温する。この液につき、波長 522nm における吸光度を測定するとき、次の比較液の吸光度より小さくない。

比較液： λ -塩化カルニチンニトリルを乾燥(105 $^\circ\text{C}$ 、2 時間)し、その 100mg を正確に量り、水を加えて溶かし正確に 100mL とする。その液 1.5mL をとり水 10mL 及びリン酸三ナトリウム水溶液(1 : 4) 2mL を加え、ライネッケ塩試液 2mL を正確に加え、更に水を加えて正確に 25mL とする。以下同様に吸光度を測定する(0.3%以下)。

(2) 塩化クロトンベタイン

本品 0.9g を水 10mL に溶かし、希硫酸 3mL 及び 0.02mol/L 過マンガン酸カリウム液 2.5mL を加えて振り混ぜるとき、1 分間以内に過マンガン酸カリウムの紅色が消失しない(0.5%以下)。

乾燥減量 5.0%以下(0.5g、減圧、シリカゲル、80 $^\circ\text{C}$ 、4 時間)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.5 g を精密に量り、水 30 mL を加えて溶かし、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する(指示薬：フェノールフタレイン試液 2 滴)。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 19.766mg $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$

塩酸ファドロゾール 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 0.5 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，0.1mol/L 塩酸試液 2mL を正確に加えて試料溶液とする．別に塩酸ファドロゾール水和物標準品（別途 105□で 4 時間乾燥し，乾燥減量を測定しておく）約 0.029g を精密に量り，0.1mol/L 塩酸試液に溶かし，正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 100mL とする．更にこの液 4mL を正確に量り，0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 50mL とする．この液 10mL を正確に量り，水 10mL 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 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，それぞれの液のファドロゾールのピーク面積 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．

塩酸ファドロゾール ($C_{14}H_{13}N_3 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{18}{5}$$

W_S : 乾燥物に換算した塩酸ファドロゾール水和物標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ファドロゾール ($C_{14}H_{13}N_3 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：229nm）

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：40 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 2g と 1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム 0.94g を水に溶かし，1000mL とする．この液にリン酸を加えて pH2.5 に調整する．この液 800mL をとり，アセトニトリル 200mL を加える．

流量：ファドロゾールの保持時間が約 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 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ファドロゾ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，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，ファドロゾールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

塩酸ファドロゾール水和物標準品 $C_{14}H_{13}N_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$: 268.74 (±) 4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-*a*]ピリジン-5-イル)ベンゾニトリル一塩酸 1/2 水和物で次の規格に適合するもの．必要な場合は次に示す方法で精製する．

精製法 塩酸ファドロゾール水和物にアセトン / 水混液 (9 : 1) を加え，加温して溶かす．熱時ろ過し，ろ液を冷暗所に一夜放置する．析出した結晶をろ

取し、少量のアセトンで洗う。得られた結晶を粉末とし、50℃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ある。

確認試験 (1)本品を赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定するとき、波数 2230cm^{-1} 、 1607cm^{-1} 、 1535cm^{-1} 、 1308cm^{-1} 及び 845cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2)本品 0.03g を核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタノール 0.5mL に溶かし、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、5.7ppm 付近に四重線のシグナル A を、7.4ppm 付近に二重線のシグナル B を、7.5ppm 付近に二重線のシグナル C を、7.8ppm 付近に二重線のシグナル D を、また、8.6ppm 付近に二重線のシグナル E を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D : E は 1 : 1 : 2 : 2 : 1 である。

融点 213~216 (乾燥後)。

純度試験 本品 0.025g をとり、移動相に溶かし、正確に 50mL 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 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。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、試料溶液のファドロゾール以外のピークの合計面積は、標準溶液のファドロゾールのピーク面積の 3/10 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：230nm)

カラム：内径 4.0mm、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：リン酸二水素カリウム 2g と 1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム 0.94g を水に溶かし、1000mL とする。この液にリン酸を加えて pH2.5 に調整する。この液 800mL をとり、アセトニトリル 200mL を加える。

流量：ファドロゾールの保持時間が約 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ファドロゾールの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20mL とする。この液 20 μL から得たファドロゾールのピーク面積が、標準溶液のファドロゾールのピーク面積の 7~13% になることを確認する。

システムの性能：本品 3mg 及びパラオキシ安息香酸メチル 0.01g を移動相に溶かして 50mL とする。この液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、ファドロゾール、パラオキシ安息香酸メチルの順に溶出し、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、ファドロゾー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 3.0~3.8% (1g、105℃、4時間)。

含量 99.5%以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.4g を精密に量り、無水酢酸/酢酸 (100) 混液 (7 : 3) 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 = 25.973mg $C_{14}H_{13}N_3 \cdot HCl$

塩酸エピナスチン 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 0.45 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。別に塩酸エピナスチン標準品を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 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 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、それぞれの液のエピナスチンのピーク面積 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。

塩酸エピナスチン ($C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : 塩酸エピナスチン標準品の量 (mg)

C : 1錠中の塩酸エピナスチン ($C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：220 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：30 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0.5 gを正確に量り、水680 mLに溶かし、リン酸 (1 10) を加えてpH3.2に調整する。この液にアセトニトリル320 mLを加える。

流量：エピナスチンの保持時間が約 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、エピナスチンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、エピナスチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

塩酸エピナスチン標準品 $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$: 285.77 (±)-3-amino-9,

13b-dihydro-1*H*-dibenz [*c,f*] imidazo [1,5-*a*] azepine hydrochloride 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 本品を約 110 ~ 130 でジメチルホルムアミドに溶かす。この液をろ過し、10 以下に冷却する。得られた結晶をジメチルホルムアミドおよび酢酸エチルで洗浄した後、125 以下で減圧乾燥する。

性状 本品は白色 ~ 微黄色の粉末である。

確認試験

- (1) 本品の 0.01mol/L 塩酸試験溶液 (1 : 5000) 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 261 ~ 265 nm 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 1662 cm^{-1} , 1588 cm^{-1} , 1554 cm^{-1} , 774 cm^{-1} 及び 760 cm^{-1} 付近に吸収を認める.

純度試験 類縁物質 本品 0.020 g を移動相 100 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 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, 試料溶液のエピナスチン以外のピークの合計面積は, 標準溶液のエピナスチンのピーク面積の 1/2 より大きくない.

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 220 nm).

カラム: 内径 4 mm, 長さ 12.5 cm のステンレス管に 7 μ m 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: 30 付近の一定温度

移動相: 0.05 mol/L 酢酸トリエチルアンモニウム溶液¹⁾ に酢酸 (100) を加えて pH を 5.6 に調整する. この液 740 mL にアセトニトリル 260 mL を加える.

流量: エピナスチンの保持時間が約 6 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エピナスチンの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 標準溶液 2 mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に 20 mL とする. この液 50 μ L から得たエピナスチンのピーク面積が, 標準溶液のエピナスチンのピーク面積の 5 ~ 15% になることを確認する.

システムの性能: パラオキシ安息香酸エチル 20 mg を量り, 試料溶液 50 mL を加えて溶かす. この液 1 mL を量り, 移動相を加えて 20 mL とする. この液 50 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, エピナスチン, パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し, その分離度は 2.0 以上である.

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, エピナスチン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 0.3 g を精密に量り, 無水酢酸・酢酸 (100) 混液 (7:3) 70 mL 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 = 28.577 mg $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$

試薬・試液

1) 0.05mol/L 酢酸トリエチルアンモニウム溶液

酢酸(100) 120.1 g をとり, 約 500 mL の水を加える. この液にトリエチルアミン 202.4 g を 30 以下に保ちながら徐々に加え, 更に水を加えて 1000 mL とする. この液 25 mL に水を加えて 1000 mL とする.

塩酸エピナスチン 20mg 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 0.45 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。別に塩酸エピナスチン標準品を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 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 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、それぞれの液のエピナスチンのピーク面積 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。

塩酸エピナスチン ($C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : 塩酸エピナスチン標準品の量 (mg)

C : 1錠中の塩酸エピナスチン ($C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：220 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：30 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0.5 gを正確に量り、水680 mLに溶かし、リン酸 (1 10) を加えてpH3.2に調整する。この液にアセトニトリル320 mLを加える。

流量：エピナスチンの保持時間が約 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、エピナスチンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、エピナスチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

塩酸エピナスチン標準品 $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$: 285.77 (±)-3-amino-9,

13b-dihydro-1*H*-dibenz [*c,f*] imidazo [1,5-*a*] azepine hydrochloride 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 本品を約 110 ~ 130 でジメチルホルムアミドに溶かす。この液をろ過し、10 以下に冷却する。得られた結晶をジメチルホルムアミドおよび酢酸エチルで洗浄した後、125 以下で減圧乾燥する。

性状 本品は白色 ~ 微黄色の粉末である。

確認試験

- (1) 本品の 0.01mol/L 塩酸試験溶液 (1 : 5000) 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 261 ~ 265 nm 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 1662 cm^{-1} , 1588 cm^{-1} , 1554 cm^{-1} , 774 cm^{-1} 及び 760 cm^{-1} 付近に吸収を認める.

純度試験 類縁物質 本品 0.020 g を移動相 100 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 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, 試料溶液のエピナスチン以外のピークの合計面積は, 標準溶液のエピナスチンのピーク面積の 1/2 より大きくない.

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 220 nm).

カラム: 内径 4 mm, 長さ 12.5 cm のステンレス管に 7 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: 30 付近の一定温度

移動相: 0.05 mol/L 酢酸トリエチルアンモニウム溶液¹⁾ に酢酸 (100) を加えて pH を 5.6 に調整する. この液 740 mL にアセトニトリル 260 mL を加える.

流量: エピナスチンの保持時間が約 6 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エピナスチンの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 標準溶液 2 mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に 20 mL とする. この液 50 μL から得たエピナスチンのピーク面積が, 標準溶液のエピナスチンのピーク面積の 5 ~ 15% になることを確認する.

システムの性能: パラオキシ安息香酸エチル 20 mg を量り, 試料溶液 50 mL を加えて溶かす. この液 1 mL を量り, 移動相を加えて 20 mL とする. この液 50 μL につき, 上記の条件で操作するとき, エピナスチン, パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し, その分離度は 2.0 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, エピナスチン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 0.3 g を精密に量り, 無水酢酸・酢酸 (100) 混液 (7:3) 70 mL 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 = 28.577 mg $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$

試薬・試液

1) 0.05mol/L 酢酸トリエチルアンモニウム溶液

酢酸(100) 120.1 g をとり, 約 500 mL の水を加える. この液にトリエチルアミン 202.4 g を 30 以下に保ちながら徐々に加え, 更に水を加えて 1000 mL とする. この液 25 mL に水を加えて 1000 mL とする.

塩酸エピナスチン 20mg カプセル

溶出試験 本品約 1.0g 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 0.45 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。別に塩酸エピナスチン標準品を 105 で 3 時間乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、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 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、それぞれの液のエピナスチンのピーク面積 A_T 及び A_S を求める。

本品の 15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

塩酸エピナスチン ($C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 塩酸エピナスチン標準品の秤取量 (mg)

W_T : 塩酸エピナスチンカプセルの秤取量 (g)

C : 1g 中の塩酸エピナスチン ($C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 220nm)

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: 30 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 0.5g を正確に量り、水 680mL に溶かし、薄めたリン酸 (1 : 10) を加えて pH3.2 に調整する。この液にアセトニトリル 320mL を加える。

流量: エピナスチンの保持時間が約 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、エピナスチンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 2000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、エピナスチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

塩酸エピナスチン標準品 $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$: 285.77

(±)-3-amino-9, 13b-dihydro-1*H*-dibenz[*c,f*]imidazo[1,5-*a*]azepine hydrochloride 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

本品を約 110～130 でジメチルホルムアミドに溶かす。この液をろ過し、10 以下に冷却する。得られた結晶をジメチルホルムアミド及び酢酸エチルで洗浄した後、125 以下で減圧乾燥する。

性状

本品は白色～微黄色の粉末である。

確認試験

- (1) 本品の 0.01mol/L 塩酸試験溶液(1 5000)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 261～265 nm 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 1662 cm^{-1} 、1588 cm^{-1} 、1554 cm^{-1} 、774 cm^{-1} 及び 760 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験

類縁物質 本品 0.020 g を移動相 100 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 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、試料溶液のエピナスチン以外のピークの合計面積は、標準溶液のエピナスチンのピーク面積の 1/2 より大きくない。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220 nm)。

カラム：内径 4 mm、長さ 12.5 cm のステンレス管に 7 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：30 付近の一定温度

移動相：0.05 mol/L 酢酸トリエチルアンモニウム溶液¹⁾に酢酸(100)を加えて pH を 5.6 に調整する。この液 740 mL にアセトニトリル 260 mL を加える。

流量：エピナスチンの保持時間が約 6 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エピナスチンの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20 mL とする。この液 50 μL から得たエピナスチンのピーク面積が、標準溶液のエピナスチンのピーク面積の 5～15% になることを確認する。

システムの性能：パラオキシ安息香酸エチル 20 mg を量り、試料溶液 50 mL を加えて溶かす。この液 1 mL を量り、移動相を加えて 20 mL とする。この液 50 μL につき、上記の条件で操作するとき、エピナスチン、パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し、その分離度は 2.0 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、

エピナスチン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 0.3 g を精密に量り, 無水酢酸・酢酸(100)混液(7:3) 70 mL 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 = 28.577 mg $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$

試薬・試液

1) 0.05mol/L 酢酸トリエチルアンモニウム溶液

酢酸(100) 120.1 g をとり, 約 500 mL の水を加える。この液にトリエチルアミン 202.4 g を 30 分以下に保ちながら徐々に加え, 更に水を加えて 1000 mL とする。この液 25 mL に水を加えて 1000 mL とする。

トシル酸プラタスト 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 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．別にトシル酸プラタスト標準品（別途本品 0.5g につき，水分測定法の直接滴定法により，水分を測定しておく）約 0.028g 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 265 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 80% 以上のときは適合とする．

トシル酸プラタスト ($C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_s : 脱水物に換算したトシル酸プラタスト標準品の量(mg)

C : 1 カプセル中のトシル酸プラタスト ($C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$) の表示量(mg)

トシル酸プラタスト標準品 $C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$: 499.64 (RS)-[2-[4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル]-エチル]ジメチルスルホニウム *p*-トルエンスルホン酸塩で，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 トシル酸プラタスト 100g に，エタノール (99.5) 800mL を加えて溶かした後，イソプロピルエーテル 800mL を加え，氷冷下放置し，析出した結晶をろ取し，冷エタノール (99.5) で洗う．更に同様の操作を 2 回繰り返し，デシケーター（減圧，シリカゲル）中で 2 日間乾燥する．

性状 本品は白色の結晶性の粉末である．

確認試験 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素ジメチルスルホキシド溶液 (1 : 10) につき，核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 (1H) により測定するとき， $\delta 1.1$ ppm 付近に三重線のシグナル A を， $\delta 2.3$ ppm 付近に単一線のシグナル B を， $\delta 3.0$ ppm 付近に中央に鋭いシグナルがある多重線のシグナル C を， $\delta 3.5$ ppm 付近に多重線のシグナルを， $\delta 3.9$ ppm 付近に多重線のシグナル D を， $\delta 5.0$ ppm， $\delta 6.9$ ppm 及び $\delta 7.1$ ppm 付近に二重線のシグナル E，F 及び G を， $\delta 7.5$ ppm 付近に多重線のシグナル H を， $\delta 10.1$ ppm 付近に単一のシグナル I を示し，各シグナルの面積強度比 A : B : C : D : E : F : G : H : I は，ほぼ 3 : 3 : 8 : 3 : 1 : 2 : 2 : 4 : 1 である．

融点 86～90

類縁物質 本品 0.025g をとり，移動相を加えて溶かし 50mL 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 100mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液それぞれ 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 *p*-トルエンスルホン酸及びスプラタスト以外のピークの合計面積は，標準溶液のスプラタストのピーク面積の 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：225nm）

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フェニル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物 3.12g を水に溶かして 1000mL とし，リン酸を加えて pH2.0 に調整した液に 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 1.08g を溶解する．この液 740mL にアセトニトリル 200mL 及びメタノール 60mL を加える．

流量：スプラタストの保持時間が約 5 分になるように調整する．

面積測定範囲：スプラタストの保持時間の約 6 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 20mL とし，感度標準液とする．感度標準液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，スプラタストのピーク面積を検出することを確認する．

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，*p*-トルエンスルホン酸，スプラタストの順に溶出し，その分離度は 13 以上である．

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，スプラタストのピーク面積の相対標準偏差は 1.0%以下である．

水分 1.0%以下（0.5g，容量滴定法，直接滴定）

含量 換算した脱水物に対し 99.0%以上． 定量法 本品約 0.5g を精密に量り，新たに煮沸し冷却した水 50mL に溶かし，0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 30mL を正確に加えて，5 分間かき混ぜた後，過量の水酸化ナトリウムを 0.05mol/L 硫酸で滴定する（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 水酸化ナトリウム液 1mL = 49.964mg $C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$

トシル酸プラタスト 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 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 3mL を正確に加え，試料溶液とする．別にトシル酸プラタスト標準品（別途本品 0.5g につき，水分測定法の直接滴定法により，水分を測定しておく）約 0.028g 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 265 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．

トシル酸プラタスト ($C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_s : 脱水物に換算したトシル酸プラタスト標準品の量(mg)

C : 1 カプセル中のトシル酸プラタスト ($C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$) の表示量(mg)

トシル酸プラタスト標準品 $C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$: 499.64 (RS)-[2-[4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル]-エチル]ジメチルスルホニウム *p*-トルエンスルホン酸塩で，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 トシル酸プラタスト 100g に，エタノール (99.5) 800mL を加えて溶かした後，イソプロピルエーテル 800mL を加え，氷冷下放置し，析出した結晶をろ取し，冷エタノール (99.5) で洗う．更に同様の操作を 2 回繰り返し，デシケーター（減圧，シリカゲル）中で 2 日間乾燥する．

性状 本品は白色の結晶性の粉末である．

確認試験 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素ジメチルスルホキシド溶液 (1 : 10) 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， δ 1.1ppm 付近に三重線のシグナル A を， δ 2.3ppm 付近に単一線のシグナル B を， δ 3.0ppm 付近に中央に鋭いシグナルがある多重線のシグナル C を， δ 3.5ppm 付近に多重線のシグナルを， δ 3.9ppm 付近に多重線のシグナル D を， δ 5.0ppm， δ 6.9ppm 及び δ 7.1ppm 付近に二重線のシグナル E，F 及び G を， δ 7.5ppm 付近に多重線のシグナル H を， δ 10.1ppm 付近に単一のシグナル I を示し，各シグナルの面積強度比 A : B : C : D : E : F : G : H : I は，ほぼ 3 : 3 : 8 : 3 : 1 : 2 : 2 : 4 : 1 である．

融点 86～90

類縁物質 本品 0.025g をとり，移動相を加えて溶かし 50mL 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 100mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液それぞれ 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 *p*-トルエンスルホン酸及びスプラタスト以外のピークの合計面積は，標準溶液のスプラタストのピーク面積の 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：225nm）

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フェニル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物 3.12g を水に溶かして 1000mL とし，リン酸を加えて pH2.0 に調整した液に 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 1.08g を溶解する．この液 740mL にアセトニトリル 200mL 及びメタノール 60mL を加える．

流量：スプラタストの保持時間が約 5 分になるように調整する．

面積測定範囲：スプラタストの保持時間の約 6 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 20mL とし，感度標準液とする．感度標準液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，スプラタストのピーク面積を検出することを確認する．

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，*p*-トルエンスルホン酸，スプラタストの順に溶出し，その分離度は 13 以上である．

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，スプラタストのピーク面積の相対標準偏差は 1.0%以下である．

水分 1.0%以下（0.5g，容量滴定法，直接滴定）

含量 換算した脱水物に対し 99.0%以上． 定量法 本品約 0.5g を精密に量り，新たに煮沸し冷却した水 50mL に溶かし，0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 30mL を正確に加えて，5 分間かき混ぜた後，過量の水酸化ナトリウムを 0.05mol/L 硫酸で滴定する（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 水酸化ナトリウム液 1mL = 49.964mg $C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$

トシル酸プラタスト 50mg/g ドライシロップ

溶出試験 本品約 1g 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 0.45 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 10mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別にトシル酸プラタスト標準品（別途本品 0.5g につき，水分測定法の直接滴定法により，水分を測定しておく）約 0.028g 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 265 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．

トシル酸プラタスト ($C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_S : 脱水物に換算したトシル酸プラタスト標準品の量(mg)

W_T : トシル酸プラタストドライシロップの秤取量(g)

C : 1g 中のトシル酸プラタスト ($C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$) の表示量(mg)

トシル酸プラタスト標準品 $C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$: 499.64 (RS)-[2-[4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル]-エチル]ジメチルスルホニウム *p*-トルエンスルホン酸塩で，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 トシル酸プラタスト 100g に，エタノール (99.5) 800mL を加えて溶かした後，イソプロピルエーテル 800mL を加え，氷冷下放置し，析出した結晶をろ取し，冷エタノール (99.5) で洗う．更に同様の操作を 2 回を行い，デシケーター（減圧，シリカゲル）中で 2 日間乾燥する．

性状 本品は白色の結晶性の粉末である．

確認試験 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素ジメチルスルホキシド溶液 (1 : 10) につき，核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 (1H) により測定するとき， $\delta 1.1$ ppm 付近に三重線のシグナル A を， $\delta 2.3$ ppm 付近に単一線のシグナル B を， $\delta 3.0$ ppm 付近に中央に鋭いシグナルがある多重線のシグナル C を， $\delta 3.5$ ppm 付近に多重線のシグナルを， $\delta 3.9$ ppm 付近に多重線のシグナル D を， $\delta 5.0$ ppm， $\delta 6.9$ ppm 及び $\delta 7.1$ ppm 付近に二重線のシグナル E，F 及び G を， $\delta 7.5$ ppm 付近に多重線のシグナル H を， $\delta 10.1$ ppm 付近に単一のシグナル I を示し，各シグナルの面積強度比 A : B : C : D : E : F : G : H : I は，

ほぼ 3 : 3 : 8 : 3 : 1 : 2 : 2 : 4 : 1 である。

融点 86 ~ 90

類縁物質 本品 0.025g をとり，移動相を加えて溶かし 50mL 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 100mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液それぞれ 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 *p*-トルエンスルホン酸及びスプラタスト以外のピークの合計面積は，標準溶液のスプラタストのピーク面積の 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：225nm）

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フェニル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物 3.12g を水に溶かして 1000mL とし，リン酸を加えて pH2.0 に調整した液に 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 1.08g を溶解する。この液 740mL にアセトニトリル 200mL 及びメタノール 60mL を加える。

流量：スプラタストの保持時間が約 5 分になるように調整する。

面積測定範囲：スプラタストの保持時間の約 6 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 20mL とし，感度標準液とする。感度標準液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，スプラタストのピーク面積を検出することを確認する。

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，*p*-トルエンスルホン酸，スプラタストの順に溶出し，その分離度は 13 以上である。

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，スプラタストのピーク面積の相対標準偏差は 1.0%以下である。

水分 1.0%以下（0.5g，容量滴定法，直接滴定）

含量 換算した脱水物に対し 99.0%以上。定量法 本品約 0.5g を精密に量り，新たに煮沸し冷却した水 50mL に溶かし，0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 30mL を正確に加えて，5 分間かき混ぜた後，過量の水酸化ナトリウムを 0.05mol/L 硫酸で滴定する（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 水酸化ナトリウム液 1mL = 49.964mg C₁₆H₂₆NO₄S · C₇H₇O₃S

フレロキサシン 100mg 錠

溶出試験法： 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 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，水を加えて正確に 25 mL とし，試料溶液とする。別にフレロキサシン標準品を 105 で 2 時間乾燥し，その約 0.02 g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100 mL とする。この液 1 mL を正確に量り，水を加えて正確に 25 mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき，水を対照として紫外可視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_T 及び A_S を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

フレロキサシン ($C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : フレロキサシン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のフレロキサシン ($C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$) の表示量 (mg)

フレロキサシン標準品 $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$: 369.34 6,8-ジフルオロ-1-(2-フルオロエチル)-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸で，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。

精製方法 フレロキサシンを酢酸溶液に溶かした後，ろ過する。ろ液を合成吸着剤（メタクリル酸エステル系重合体）を充てんしたカラムに入れ，流出させ，この流出液をろ過する。ろ液に水酸化ナトリウム溶液を滴加し，pH 約 6.8 として，冷却後，析出した結晶をろ取する。得られた結晶を 105 で減圧乾燥する。

性状 本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である。

融点：約 274 (分解). 265 の溶液中に挿入し，1 分間に約 3 上昇するように加熱を続ける。

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 3060 cm^{-1} , 2850 cm^{-1} , 1718 cm^{-1} , 1627 cm^{-1} , 1480 cm^{-1} 及び 1281 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本操作は直射日光を避け，遮光した容器を用いて行う。本品 0.010 g を薄めたリン酸 (1 : 1000) 50 mL に溶かし，試料溶液とする。この液 2 mL を正確に量り，薄めたリン酸 (1 : 1000) を加えて正確に 100 mL とし，更にこの液 3 mL を正確に量り，薄めたリン酸 (1 : 1000) 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 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，試料溶液のフレロキサシン以外の各々のピーク面積は，標準溶液のフレロキサシンのピーク面積より小さくなく（それぞれ 0.3 %以下），かつ，試料溶液のフレロキサシン以外のピークの合計面積は，標準溶液のフレロキサシンのピーク面積の 2 倍より大きくない（0.6 %以下）。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：288 nm）

カラム：内径 4 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：20 付近の一定温度

移動相：薄めたジエチルアミン（1 100）/薄めたリン酸（7 500）/テトラヒドロフラン混液（10：10：1）

流量：フレロキサシンの保持時間が約 10 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からフレロキサシンの保持時間の約 2.5 倍の範囲

システムの適合性

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 10 mL とする。この液 10 μL から得たフレロキサシンのピーク面積が，標準溶液のフレロキサシンのピーク面積の 40～60% になることを確認する。

システムの性能：本品 0.010 g をとり，薄めたリン酸（1 1000）に溶かして 50 mL とする。この液 0.3 mL 及び 4-アミノ安息香酸の薄めたリン酸（1 1000）溶液（1 10000）1 mL をとり，薄めたリン酸（1 1000）を加えて 100 mL とする。この液 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，4-アミノ安息香酸，フレロキサシンの順に溶出し，その分離度が 10 以上のものを用いる。

乾燥減量 0.5 %以下（1 g，105 ，2 時間）。

含量 99.0 %以上。 定量法 本品を乾燥し，その約 0.6 g を精密に量り，酢酸（100）60 mL に溶かし，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 = 36.934 mg $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$

フレロキサシン 150mg 錠

溶出試験法： 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 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 1 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．別にフレロキサシン標準品を 105 で 2 時間乾燥し，その約 0.02 g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100 mL とする．この液 1 mL を正確に量り，水を加えて正確に 25 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，水を対照として紫外可視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_T 及び A_S を測定する．

本品の 60 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする．

フレロキサシン ($C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 720$$

W_s : フレロキサシン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のフレロキサシン ($C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$) の表示量 (mg)

フレロキサシン標準品 $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$: 369.34 6,8-ジフルオロ-1-(2-フルオロエチル)-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸で，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．

精製方法 フレロキサシンを酢酸溶液に溶かした後，ろ過する．ろ液を合成吸着剤 (メタクリル酸エステル系重合体) を充てんしたカラムに入れ，流出させ，この流出液をろ過する．ろ液に水酸化ナトリウム溶液を滴加し，pH 約 6.8 として，冷却後，析出した結晶をろ取する．得られた結晶を 105 で減圧乾燥する．

性状 本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である．

融点：約 274 (分解) . 265 の浴液中に挿入し，1 分間に約 3 上昇するように加熱を続ける．

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 3060 cm^{-1} , 2850 cm^{-1} , 1718 cm^{-1} , 1627 cm^{-1} , 1480 cm^{-1} 及び 1281 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

純度試験 類縁物質 本操作は直射日光を避け，遮光した容器を用いて行う．本品 0.010 g を薄めたリン酸 (1 : 1000) 50 mL に溶かし，試料溶液とする．この液 2 mL を正確に量り，薄めたリン酸 (1 : 1000) を加えて正確に 100 mL とし，更にこの液 3 mL を正確に量り，薄めたリン酸 (1 : 1000) 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 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，試料溶液のフレロキサシン以外の各々のピーク面積は，標準溶液のフレロキサシンのピーク面積より小さくなく（それぞれ 0.3 %以下），かつ，試料溶液のフレロキサシン以外のピークの合計面積は，標準溶液のフレロキサシンのピーク面積の 2 倍より大きくない（0.6 %以下）。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：288 nm）

カラム：内径 4 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：20 付近の一定温度

移動相：薄めたジエチルアミン（1 100）/薄めたリン酸（7 500）/テトラヒドロフラン混液（10：10：1）

流量：フレロキサシンの保持時間が約 10 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からフレロキサシンの保持時間の約 2.5 倍の範囲

システムの適合性

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 10 mL とする。この液 10 μL から得たフレロキサシンのピーク面積が，標準溶液のフレロキサシンのピーク面積の 40～60% になることを確認する。

システムの性能：本品 0.010 g をとり，薄めたリン酸（1 1000）に溶かして 50 mL とする。この液 0.3 mL 及び 4-アミノ安息香酸の薄めたリン酸（1 1000）溶液（1 10000）1 mL をとり，薄めたリン酸（1 1000）を加えて 100 mL とする。この液 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，4-アミノ安息香酸，フレロキサシンの順に溶出し，その分離度が 10 以上のものを用いる。

乾燥減量 0.5 %以下（1 g，105 ，2 時間）。

含量 99.0 %以上。 定量法 本品を乾燥し，その約 0.6 g を精密に量り，酢酸（100）60 mL に溶かし，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 = 36.934 mg $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$

レボフロキサシン 100mg/g 細粒

溶出試験 本品約 1g 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 75 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 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 5 mL を正確に量り，水を加えて正確に 100 mL とし，試料溶液とする．別にレボフロキサシン標準品約 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，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 289 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 70%以上のときは適合とする．

レボフロキサシン($C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= \frac{W_s}{W_r} \times \frac{A_r}{A_s} \times \frac{1}{C} \times 360$$

WS：レボフロキサシン標準品の量(mg)

WT：レボフロキサシン 100mg/g 細粒の秤取量(g)

C：1 g 中のレボフロキサシン($C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$)の表示量(mg)

レボフロキサシン標準品 $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$: 370.38 (3S)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-オキソ-7H-ピリド [1,2,3-de]-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸 1/2 水和物で，下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 レボフロキサシン 30 g に酢酸エチル 1200 mL を加えて 50～60 で 1 時間攪拌する．熱時ろ過し，ろ液を 50～60 で濃縮乾固する．残留物に水 72 mL 及び塩酸 6 mL を加え，40～50 で 1 時間攪拌し溶解する．アセトン 225 mL を加え，5 以下で 2 時間放置後析出した結晶をろ取し，冷アセトン 69 mL で洗浄後 40～50 で 2 時間減圧乾燥する．以上の操作を 3 回繰り返し行い，結晶約 60 g を得る．得られた結晶を水 378 mL で溶解後，アンモニア水 (28) で pH7.2～7.5 に調整する．クロロホルム 450 mL を加え抽出後，クロロホルム層を分取する．更に同様な操作を 2 回繰り返す．クロロホルム層を合わせて水 360 mL を加え洗浄後，クロロホルム層を分取し，減圧で濃縮乾固する．残留物にエタノール (99.5) 378 mL を加え 70～80 にて溶解後，活性炭 4.5 g を加えて 30 分攪拌し，脱色処理する．脱色処理後，活性炭を熱時ろ過し，活性炭を温エタノール (99.5) 180 mL で洗浄する．ろ液及び洗浄液を合わせ 約 315 mL になるまで減圧濃縮する．濃縮後，5 以下で 2 時間放置する．析出した結晶をろ取し，5 以下の冷エタノール (99.5) 90 mL で洗浄し，60～70 で 12 時間以上減圧乾燥する．乾燥終

了後，室温，遮光で 24 時間以上放置する。

性状 本品は，淡黄白色～黄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 3430 cm^{-1} ， 3040 cm^{-1} ， 2800 cm^{-1} ， 1724 cm^{-1} ， 1622 cm^{-1} ， 1521 cm^{-1} ， 1471 cm^{-1} ， 1051 cm^{-1} 及び 803 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-90 \sim -97^\circ$ (0.1g，メタノール，10mL，100mm)

類縁物質 本操作は光を避けて行う。本品 10 mg を水/アセトニトリル混液 (6:1) 50 mL に溶かし，試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り，水/アセトニトリル混液 (6:1) を加えて正確に 20 mL とする。更にこの液 1 mL を正確に量り，水/アセトニトリル混液 (6:1) を加えて正確に 10 mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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，試料溶液のレボフロキサシン以外の各々のピーク面積は，標準溶液のレボフロキサシンのピーク面積の 0.4 倍より大きくなり，レボフロキサシン以外のピークの合計面積は，標準溶液のレボフロキサシンのピーク面積の 0.6 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：294 nm)

カラム：内径 4.6 mm，長さ 25 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：45 付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム 7.0 g 及び酢酸アンモニウム 4.0 g を水 1300 mL に溶かし，リン酸を加えて pH 2.2 に調整し，アセトニトリル 240 mL を加える。

流量：レボフロキサシンの保持時間が約 20 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レボフロキサシンの保持時間の約 1.8 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1 mL を正確に量り，水/アセトニトリル混液 (6:1) を加えて正確に 20 mL とする。この液 10 μL から得たレボフロキサシンのピーク面積が，標準溶液のレボフロキサシンのピーク面積の 4 ~ 6% になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 0.5 mL をとり，オフロキサシン脱メチル体の水/アセトニトリル混液 (6:1) 溶液 (1 : 20000) 1 mL を加え，更に水/アセトニトリル混液 (6:1) を加え，100 mL とする。この液 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，オフロキサシン脱メチル体，レボフロキサシンの順に溶出し，その分離度は 2.5 以上である。

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，レボフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以

下である．

水分 2.1～2.7% (0.5 g, 容量滴定法, 直接滴定)

含量 99.5～101.0% (換算した脱水物として). 定量法 本品約 0.30 g を精密に量り, 酢酸 (100) 100 mL に溶かし, 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 = 36.14 mg $C_{18}H_{20}FN_3O_4$

レボフロキサシン 100mg 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 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 5 mL を正確に量り，水を加えて正確に 100 mL とし，試料溶液とする．別にレボフロキサシン標準品約 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，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 289 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 80%以上のときは適合とする．

レボフロキサシン($C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_S : レボフロキサシン標準品の量(mg)

C : 1 錠中のレボフロキサシン($C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$)の表示量(mg)

レボフロキサシン標準品 $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$: 370.38 (3S)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-オキソ-7H-ピリド [1,2,3-*de*]-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸 1/2 水和物で，下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 レボフロキサシン 30 g に酢酸エチル 1200 mL を加えて 50 ~ 60 ° で 1 時間攪拌する．熱時ろ過し，ろ液を 50 ~ 60 ° で濃縮乾固する．残留物に水 72 mL 及び塩酸 6 mL を加え，40 ~ 50 ° で 1 時間攪拌し溶解する．アセトン 225 mL を加え，5 ° 以下で 2 時間放置後析出した結晶をろ取し，冷アセトン 69 mL で洗浄後 40 ~ 50 ° で 2 時間減圧乾燥する．以上の操作を 3 回繰り返し行い，結晶約 60 g を得る．得られた結晶を水 378 mL で溶解後，アンモニア水 (28) で pH7.2 ~ 7.5 に調整する．クロロホルム 450 mL を加え抽出後，クロロホルム層を分取する．更に同様な操作を 2 回繰り返す．クロロホルム層を合わせて水 360 mL を加え洗浄後，クロロホルム層を分取し，減圧で濃縮乾固する．残留物にエタノール (99.5) 378 mL を加え 70 ~ 80 ° にて溶解後，活性炭 4.5 g を加えて 30 分攪拌し，脱色処理する．脱色処理後，活性炭を熱時ろ過し，活性炭を温エタノール (99.5) 180 mL で洗浄する．ろ液及び洗浄液を合わせ 約 315 mL になるまで減圧濃縮する．濃縮後，5 ° 以下で 2 時間放置する．析出した結晶をろ取し，5 ° 以下の冷エタノール (99.5) 90 mL で洗浄し，60 ~ 70 ° で 12 時間以上減圧乾燥する．乾燥終了後，室温，遮光で 24 時間以上放置する．

性状 本品は，淡黄白色 ~ 黄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 3430 cm^{-1} ， 3040 cm^{-1} ， 2800 cm^{-1} ， 1724 cm^{-1} ， 1622 cm^{-1} ， 1521 cm^{-1} ， 1471 cm^{-1} ， 1051 cm^{-1} 及び 803 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-90 \sim -97^\circ$ (0.1g, メタノール, 10mL, 100mm)

類縁物質 本操作は光を避けて行う。本品 10 mg を水/アセトニトリル混液 (6:1) 50 mL に溶かし，試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り，水/アセトニトリル混液 (6:1) を加えて正確に 20 mL とする。更にこの液 1 mL を正確に量り，水/アセトニトリル混液 (6:1) を加えて正確に 10 mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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，試料溶液のレボフロキサシン以外の各々のピーク面積は，標準溶液のレボフロキサシンのピーク面積の 0.4 倍より大きくなり，レボフロキサシン以外のピークの合計面積は，標準溶液のレボフロキサシンのピーク面積の 0.6 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：294 nm)

カラム：内径 4.6 mm，長さ 25 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：45 付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム 7.0 g 及び酢酸アンモニウム 4.0 g を水 1300 mL に溶かし，リン酸を加えて pH 2.2 に調整し，アセトニトリル 240 mL を加える。

流量：レボフロキサシンの保持時間が約 20 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レボフロキサシンの保持時間の約 1.8 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1 mL を正確に量り，水/アセトニトリル混液 (6:1) を加えて正確に 20 mL とする。この液 10 μL から得たレボフロキサシンのピーク面積が，標準溶液のレボフロキサシンのピーク面積の 4 ~ 6% になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 0.5 mL をとり，オフロキサシン脱メチル体の水/アセトニトリル混液 (6:1) 溶液 (1 : 20000) 1 mL を加え，更に水/アセトニトリル混液 (6:1) を加え，100 mL とする。この液 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，オフロキサシン脱メチル体，レボフロキサシンの順に溶出し，その分離度は 2.5 以上である。

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，レボフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

水分 2.1 ~ 2.7% (0.5 g, 容量滴定法, 直接滴定)

含量 99.5 ~ 101.0% (換算した脱水物として). 定量法 本品約 0.30 g を精密に量り, 酢酸 (100) 100 mL に溶かし, 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 = 36.14 mg $C_{18}H_{20}FN_3O_4$

メチルメチオニンスルホニウムクロライド・メタケイ酸アルミン酸マグネシウム・沈降炭酸カルシウム・重質炭酸マグネシウム 50 mg/g , 400 mg/g , 200 mg/g , 150 mg/g 散

溶出試験 本品の表示量に従いメチルメチオニンスルホニウムクロライド ($C_6H_{14}ClNO_2S$) 約 50 mg に対応する量 (1.0 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. 溶出試験を開始 45 分後, 試験液 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し, 初めのろ液 10 mL 以上を除き, 試料溶液とする. 別に, メチルメチオニンスルホニウムクロライド標準品を, シリカゲルを乾燥剤として 3 時間減圧乾燥し, その約 0.028 g を精密に量り, 水に溶かし, 正確に 50 mL とする. この液 5mL 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 10 μL につき, 下記の試験条件で液体クロマトグラフ法により試験を行ない, それぞれの液のメチルメチオニンスルホニウムクロライドのピーク面積 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.

メチルメチオニンスルホニウムクロライド ($C_6H_{14}ClNO_2S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{5} \times 1000$$

W_S : メチルメチオニンスルホニウムクロライド標準品の量 (g)

W_T : 本品の秤取量 (g)

C : 本品 1 g 中メチルメチオニンスルホニウムクロライドの表示量 (mg)

分析条件

装置: 移動相及び反応試薬送液用の二つのポンプ, 試料導入部, カラム, 反応コイル, 検出器並びに記録装置よりなり, 反応コイルは恒温に保たれるものを用いる.

検出器: 蛍光光度計 (励起波長: 368 nm, 蛍光波長: 455 nm)

カラム: 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に平均粒子径 10 μm の液体クロマトグラフ用ベンゼンスルホニルプロピルシリル化シリカゲルを充填する.

カラム温度: 40 付近の一定温度

反応コイル: 内径 0.5 mm 長さ 1.5 m の管

化学反応槽温度: 40 付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム 13.6 g に水を加え 1000 mL にする.

反応液: 2-フタルアルデヒド 0.8 g をエタノール 10 mL に溶解し, これをあらかじめ 2-メルカプトエタノール 2 mL 及びブリッジ 35 1 g を溶かし

た pH 10.5 のホウ酸緩衝液 1000 mL に加えて混合する。

移動相流量：メチルメチオニンスルホニウムクロライドの保持時間が約 11 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 μ L につき，上記条件で操作するとき，メチルメチオニンスルホニウムクロライドのピークのシンメトリー係数及び理論段数は，それぞれ 2.0 以下,2000 段以上である。

システム再現性：標準溶液 10 μ L につき，上記条件で試験を 6 回繰り返すとき，メチルメチオニンスルホニウムクロライドのピーク面積の相対標準偏差は 3.0 % 以下である。

メチルメチオニンスルホニウムクロライド標準品（局外規）。

ただし，乾燥したものを定量したとき，メチルメチオニンスルホニウムクロライド（ $C_6H_{14}ClNO_2S$ ）99.0% 以上含むもの。

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	標準製剤提供者
トシル酸スルタミシリン	細粒剤	100mg/g	4008A	コナシン細粒小児用	239806	ファイザ- (株)
	錠剤	375mg	4008B	コナシン錠	339609A	
ハ°モ酸ピ°ランテル	錠剤	100mg	4924A	コンバ°ントリン錠	118606	テイカ製薬(株)
	シロップ°用剤	100mg/g	4924B	コンバ°ントリント°ライシロップ°	318701	
テ°プレノン	カ°セル剤	50mg	4952B	セルハ°ックスカフ°セル 50mg	31A23K	イーザ°イ(株)
サラゾ°スルファピ°リジ°ン	腸溶性錠剤	250mg	5115B	ソアレジ°ン錠 250mg	306901	大洋薬品工業(株)
		500mg	5115C	アザ°ルフィジ°ン EN 錠	5044950	ファイザ° (株)
メ°フェナム酸	カ°セル剤	125mg	5118A	ホ°ンタールカフ°セル 125mg	LN128	三共(株)
		250mg	5118B	ホ°ンタールカフ°セル 250mg	MK530	
オキシメタハ°ノール	錠剤	2mg	5225A	メタハ°ニール錠	040	三共(株)
ヨウ化カリウム	丸剤	50mg	5227A	ヨウ化カリウム丸	Z09	(株)廣昌堂
オメ°ラゾ°ール	腸溶性錠剤	20mg	5230A	オメ°ラール錠 20	11340	アストラセ°ネカ(株)
				オメ°ラゾ°ン錠 20mg	J145	三菱ウエルファーマ(株)
塩酸ヘ°ンタゾ°シン	フィルムコート錠	25mg	5304A	ヘ°ルタゾ°ン錠 25	3H02V	ケ°レラン製薬(株)
ケ°リミピ°リト°	錠剤	1mg	5321A	アマリール 1mg 錠	3A170A	アヘ°ンティスファーマ(株)
		3mg	5321B	アマリール 3mg 錠	3A078A	
塩化カリウム	徐放錠	600mg	5401A	スローケー	20370	日本チハ°カ°イキ° (株)
d-マレイン酸クロルフェ°ニラミン	散剤	10mg/g	5402A	ホ°ララミン散	C003H	シエリング°フ°ラウ(株)
	錠剤	2mg	5402B	ホ°ララミン錠 2mg	C020N	
	シロップ°用剤	2mg/g	5402C	ホ°ララミント°ライシロップ°	5401	
シルニシ°ピ°ン	錠剤	a: 5mg	5403A	アテック錠 5	F012	味の素(株)
		b: 5mg		シナロンク°錠 5	3924A	ユーシービ°-ジ°ャハ°ン(株)
		a: 10mg	5403B	アテック錠 10	H068	味の素(株)
		b: 10mg		シナロンク°錠 10	4157A	ユーシービ°-ジ°ャハ°ン(株)
塩酸キナプ°リル	錠剤	5mg	5404A	コナン錠 5mg	K073	三菱ウエルファーマ(株)
		10mg	5404B	コナン錠 10mg	K262	
		20mg	5404C	コナン錠 20mg	K081	
イノシン°プラハ°クス	錠剤	400mg	5405A	イソ°プリノシン錠	036	持田製薬(株)
塩化レホ°カルチン	錠剤	100mg	5406A	エルカルチン錠 100	3K76CB1	大塚製薬(株)
		300mg	5406B	エルカルチン錠 300	3K74CA1	
塩酸ファト°ロゾ°ール水和物	錠剤	1mg	5408A	ア°フェマ錠 1mg	P0001	日本チハ°カ°イキ° (株)
塩酸エビ°ナスチン	錠剤	10mg	5409A	アレジ°オン錠 10	389012	日本ヘ°-リンカ°-イン

		20mg	5409B	アレジオン錠 20	389060	ゲルハム(株)
	カプセル剤	20mg	5409C	アレジオン微粒状軟カ プセル 20(分包)	03005	森下仁丹(株)
トシル酸スプラタスト	カプセル剤	50mg	5410A	アイビ-テ-ィカプセル 50	4E76B	大鵬薬品工業(株)
		100mg	5410B	アイビ-テ-ィカプセル 100	3I91B	
	シロップ用 剤	50mg/g	5410C	アイビ-テ-ィト-ライシロッ プ 5%	4D74B	
フロキサシ	錠剤	100mg	5411A	メカロシン錠 100mg	BB27	杏林製薬(株)
		150mg	5411B	メカロシン錠 150mg	EF35	
レボフロキサシ	細粒剤	100mg/g	5412A	クラビット細粒	ROBAJ62	第一製薬(株)
	錠剤	100mg	5412B	クラビット錠	LUAAG77	
メチルメチオニンスルホニウ ムクロライド・メタケイ 酸アルミン酸マグネシ ウム・沈降炭酸カル シウム・重質炭酸マ グネシウム	散剤	50mg/g・ 400mg/g・ 200mg/g・ 150mg/g	5413A	キャベジンUコーワ散	FT4W	興和(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		
トシル酸スルタミシリン	細粒剤	100mg/g	4.0	1.2, 6.8, 水	50	4008A
	錠剤	375mg	4.0	1.2, 6.8, 水	50	4008B
パモ酸ピラシテール	錠剤	100mg	1.2	4.0, 6.8, 水	50	4924A
	シロップ用剤	100mg/g	1.2	4.0, 6.8, 水 0.01w/v%ホリソルベート 80 添加	100	4924B
テプレノン	加糖錠剤	50mg	6.8	1.2, 4.0, 水 5.0w/v%ラウリル硫酸ナトリ ウム添加	100	4952B
サラゾスルファピリジン	腸溶性錠剤	250mg	1.2, 6.8	6.0, 水	50	5115B
		500mg	1.2, 6.8	6.0, 水	50	5115C
メフェナム酸	加糖錠剤	125mg	6.8	1.2, 4.0, 水 2.0w/v%ラウリル硫酸ナトリ ウム添加	100	5118A
		250mg	6.8	1.2, 4.0, 水 4.0w/v%ラウリル硫酸ナトリ ウム添加	100	5118B
オキシメタノール	錠剤	2mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5225A
ヨウ化カルウム	丸剤	50mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5227A
オメプラゾール	腸溶性錠剤	20mg	1.2, 6.8	6.0, 水	50	5230A
塩酸ヘンタジン	錠剤	25mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5304A
グリセリド	錠剤	1mg	7.5	1.2, 6.8, 水	50	5321A
		3mg	7.5	1.2, 6.8, 水	50	5321B
塩化カルウム	徐放性錠剤	600mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5401A
d-メレイン酸クロルフェニラミン	散剤	10mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5402A
	錠剤	2mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5402B
	シロップ用剤	2mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5402C
シニジピン	錠剤	5mg	6.8	1.2, 4.0, 水 0.1w/v%ホリソルベート 80 添加	75	5403A
		10mg	6.8	1.2, 4.0, 水 0.1w/v%ホリソルベート 80 添加	75	5403B
塩酸キプロリル	錠剤	5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	75	5404A
		10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	75	5404B
		20mg	水	1.2, 4.0, 6.8	75	5404C
イソシプラハクス	錠剤	400mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5405A

塩化ホカニチン	錠剤	100mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5406A
		300mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5406B
塩酸アトロソール水和物	錠剤	1mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5408A
塩酸エナチン	錠剤	10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5409A
		20mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5409B
	加糖剤	20mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5409C
トシル酸スプラスタ	加糖剤	50mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5410A
		100mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5410B
	シロップ用剤	50mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5410C
フロキサシ	錠剤	100mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5411A
		150mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5411B
レボフロキサシ	細粒剤	100mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	75	5412A
	錠剤	100mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5412B
メチルメチオニルホニウムクロライド・ メタケイ酸アルミン酸マグネシウム・ 沈降炭酸カルシウム・ 重質炭酸マグネシウム	散剤	50mg/g・ 400mg/g・ 200mg/g・ 150mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5413A

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）

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日付医薬審第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。