

医薬発 第 121 号
平成 12 年 2 月 16 日

各都道府県知事 殿

厚生省医薬安全局長

日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について

日本薬局方外医薬品規格第三部については、平成 11 年 3 月 23 日医薬発第 343 号厚生省医薬安全局長通知により定めたところであるが、今般、その一部を改正し、追加収載を行う溶出試験を（別添）としてとりまとめたので、貴管下関係業者に対し周知方ご配慮願いたい。

(別添)

塩酸チクロピジン細粒 Ticlopidine Hydrochloride Fine Granules

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸チクロピジン ($C_{14}H_{14}ClNS \cdot HCl$) 約 100 mg に対応する量を精密に量り、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。(ただし、試料は試験液に分散するように投入する) 溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 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 V mL を正確に量り、表示量に従い 1 mL 中に塩酸チクロピジン ($C_{14}H_{14}ClNS \cdot HCl$) 約 10 μg を含む液となるように水を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別に塩酸チクロピジン標準品を脱水物に換算し、その約 0.05 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 500 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 20 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 233 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

塩酸チクロピジン ($C_{14}H_{14}ClNS \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 脱水物に換算した塩酸チクロピジン標準品の量 (mg)

W_T : 塩酸チクロピジン細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中の塩酸チクロピジン ($C_{14}H_{14}ClNS \cdot HCl$) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg/g	90 分	70% 以上

塩酸チクロピジン標準品 塩酸チクロピジン (日局)。

塩酸チクロピジン錠

Ticlopidine Hydrochloride Tablets

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900 mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20 mL以上をとり、孔径0.45 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V mLを正確に量り、表示量に従い1 mL中に塩酸チクロピジン(C₁₄H₁₄CINS・HCl)約10 μgを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に塩酸チクロピジン標準品を脱水物に換算し、その約0.05 gを精密に量り、水に溶かし、正確に500 mLとする。この液2 mLを正確に量り、水を加えて正確に20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長233 nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

塩酸チクロピジン(C₁₄H₁₄CINS・HCl)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_s : 脱水物に換算した塩酸チクロピジン標準品の量 (mg)

C : 1錠中の塩酸チクロピジン(C₁₄H₁₄CINS・HCl)の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg	35分	85%以上

塩酸チクロピジン標準品 塩酸チクロピジン(日局)。

グリベンクラミド錠

Glibenclamide Tablets

溶出試験 本品1個をとり、試験液に pH 7.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20 mL を正確にとり、直ちに 37 ± 0.5 に加温した pH 7.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 20 mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 2 mL を正確に量り、メタノール 2 mL を正確に加え、試料溶液とする。別にグリベンクラミド標準品を 105 で 4 時間乾燥し、表示量の 30 倍量を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 250 mL とする。更に、この液 2 mL を正確に量り、pH 7.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 2 mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 30 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、グリベンクラミドのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する。
 本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時におけるグリベンクラミド ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$) の表示量に対する溶出率 (%) ($n = 1, 2$)

$$= W_s \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C} \times \frac{18}{5}$$

W_s : グリベンクラミド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のグリベンクラミド ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：230nm)

カラム：内径約 4 mm、長さ約 15 cm のステンレス管に約 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル・0.1 mol/L リン酸二水素カリウム溶液混液 (11 : 9)

流量：グリベンクラミドの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 30 μL につき、上記の条件で操作するとき、グリベンクラミドのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で、理論段数が 4000 以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液 30 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、グリベンクラミドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
1.25mg	5 分	50% 以下
	60 分	75% 以上
2.5mg	5 分	50% 以下
	60 分	75% 以上

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH 7.8 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 pH 7.8 に調整する。

グリベンクラミド標準品 グリベンクラミド (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、グリベンクラミド ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$) 99.0% 以上を含むもの。

ジピリダモール散

Dipyridamole Powder

溶出試験 本品の表示量に従いジピリダモール ($C_{24}H_{40}N_8O_4$) 約 25 mg に対応する量を精密に量り、試験液に pH 4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20 mL 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 10 mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、表示量に従い 1 mL 中にジピリダモール ($C_{24}H_{40}N_8O_4$) 約 7 μ g を含む液となるように pH 4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にジピリダモール標準品を 105 で 3 時間乾燥し、その約 0.014 g を精密に量り、pH 4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、pH 4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* 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、吸光度測定法により試験を行い、波長 284 nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 350 nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ジピリダモール ($C_{24}H_{40}N_8O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 45$$

W_S : ジピリダモール標準品の量 (mg)

W_T : ジピリダモール散の秤取量 (g)

C : 1g 中のジピリダモール ($C_{24}H_{40}N_8O_4$) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
125mg/g	30 分	85% 以上

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* , pH 4.0 酢酸 (100) 3.0 g を水に溶かして 1000 mL とした液に、酢酸ナトリウム三水和物 3.4 g を水に溶かして 500 mL とした液を pH 4.0 になるまで加える (容量比約 4 : 1)。

ジピリダモール細粒

Dipyridamole Fine Granules

溶出試験 本品の表示量に従いジピリダモール (C₂₄H₄₀N₈O₄) 約 25 mg に対応する量を精密に量り、試験液に pH 4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20 mL 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 10 mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、表示量に従い 1 mL 中にジピリダモール (C₂₄H₄₀N₈O₄) 約 7 μ g を含む液となるように pH 4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にジピリダモール標準品を 105 で 3 時間乾燥し、その約 0.014 g を精密に量り、pH 4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、pH 4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* 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、吸光度測定法により試験を行い、波長 284 nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 350 nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ジピリダモール (C₂₄H₄₀N₈O₄) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 45$$

W_S : ジピリダモール標準品の量 (mg)

W_T : ジピリダモール細粒の秤取量 (g)

C : 1 g 中のジピリダモール (C₂₄H₄₀N₈O₄) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
125mg/g	15 分	85% 以上

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液*, pH 4.0 酢酸 (100) 3.0 g を水に溶かして 1000 mL とした液に、酢酸ナトリウム三水和物 3.4 g を水に溶かして 500 mL とした液を pH 4.0 になるまで加える (容量比約 4 : 1)。

ジピリダモール錠

Dipyridamole Tablets

溶出試験 本品1個をとり、試験液に pH 4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* 900 mL を用い、溶出試験法第2法により毎分 50 回転（ただし、100 mg 錠は毎分 75 回転）で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.5 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、表示量に従い 1 mL 中にジピリダモール (C₂₄H₄₀N₈O₄) 約 7 μg を含む液となるように pH 4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にジピリダモール標準品を 105 で 3 時間乾燥し、その約 0.014 g を精密に量り、pH 4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、pH 4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* 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、次の第1法又は第2法により試験を行う。
本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

第1法 吸光度測定法

試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 284 nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長 350 nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} を測定する。

ジピリダモール (C₂₄H₄₀N₈O₄) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 45$$

W_s : ジピリダモール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のジピリダモール (C₂₄H₄₀N₈O₄) の表示量 (mg)

第2法 液体クロマトグラフ法

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い、ジピリダモールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

ジピリダモール (C₂₄H₄₀N₈O₄) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : ジピリダモール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のジピリダモール (C₂₄H₄₀N₈O₄) の表示量 (mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 280nm)

カラム: 内径約 4 mm, 長さ約 15 cm のステンレス管に約 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 30 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 3.58 g を水 250 mL に溶かし、薄めたリン酸 (1 : 10) を加えて pH 4.6 に調整する。この液にメタノール 750 mL を加える。

流量: ジピリダモールの保持時間が約 4 分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、ジピリダモールのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で、理論段数が 2000 以上のものを用いる。

試験の再現性: 標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ジピリダモールのピーク面積の相対標準偏差は、1.0% 以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
12.5mg	60 分	75% 以上
25mg	60 分	75% 以上
100mg	90 分	70% 以上

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液*, pH 4.0 酢酸 (100) 3.0 g を水に溶かして 1000 mL とした液に、酢酸ナトリウム三水和物 3.4 g を水に溶かして 500 mL とした液を pH 4.0 になるまで加える (容量比約 4 : 1)。

テオフィリン徐放顆粒

Theophylline Extended-release Granules

溶出試験 本品の表示量に従いテオフィリン (C₇H₈N₄O₂) 約 200 mg に対応する量を精密に量り、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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20 mL を正確にとり、直ちに 37 ± 0.5 に加温した薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) 20 mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 0.8 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、表示量に従い 1 mL 中にテオフィリン (C₇H₈N₄O₂) 約 10 μ g を含む液となるように薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) を加えて正確に V mL とし、試料溶液とする。別にテオフィリン標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.05 g を精密に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 1 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 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 271 nm における吸光度 A_{T(n)} 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時におけるテオフィリン (C₇H₈N₄O₂) の表示量に対する溶出率 (%) (n = 1, 2, 3)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_S : テオフィリン標準品の量 (mg)

W_T : テオフィリン徐放顆粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のテオフィリン (C₇H₈N₄O₂) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
200mg/g	30 分	20 ~ 50%
	60 分	40 ~ 70%
	4 時間	75% 以上
500mg/g	3 時間	15 ~ 45%
	5 時間	40 ~ 70%
	10 時間	75% 以上

テオフィリン徐放錠 Theophylline Extended-release Tablets

溶出試験 a 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．溶出試験を開始し，規定時間後，溶出液 20 mL を正確にとり，直ちに 37 ± 0.5 に加温した薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) 20 mL を正確に注意して補う．溶出液は孔径 0.8 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 10 mL を除き，次のろ液 V mL を正確に量り，表示量に従い 1mL 中にテオフィリン ($C_7H_8N_4O_2$) 約 10 μ g を含む液となるように薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) を加えて正確に V' mL とし，試料溶液とする．別にテオフィリン標準品を 105 で 4 時間乾燥し，その約 0.05 g を精密に量り，薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) に溶かし，正確に 100 mL とする．この液 1 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 50 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，波長 271 nm における吸光度 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する．

本品が溶出規格 a を満たすときは適合とする．

n 回目の溶出液採取時におけるテオフィリン ($C_7H_8N_4O_2$) の
表示量に対する溶出率 (%) ($n = 1, 2, 3$)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_S : テオフィリン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のテオフィリン ($C_7H_8N_4O_2$) の表示量 (mg)

溶出規格 a

表示量	規定時間	溶出率
100mg	2 時間	15 ~ 45%
	4 時間	35 ~ 65%
	10 時間	75% 以上
200mg	2 時間	10 ~ 40%
	5 時間	40 ~ 70%
	10 時間	70% 以上

溶出試験 b 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．溶出試験を開始し，規定時間後，溶出液 20 mL を正確にとり，直ちに 37 ± 0.5 に加温した薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) 20 mL を正確に注意して補う．溶出液は孔径 $0.8 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 10mL を除き，次のろ液 $V\text{mL}$ を正確に量り，表示量に従い 1 mL 中にテオフィリン ($\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$) 約 $10 \mu\text{g}$ を含む液となるように薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) を加えて正確に $V'\text{mL}$ とし，試料溶液とする．別にテオフィリン標準品を 105 で 4 時間乾燥し，その約 0.05g を精密に量り，薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) に溶かし，正確に 100mL とする．この液 1mL 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 50mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，波長 271nm における吸光度 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する．

本品が溶出規格 b を満たすときは適合とする．

n 回目の溶出液採取時におけるテオフィリン ($\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$) の表示量に対する溶出率 (%) ($n = 1, 2, 3$)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_S : テオフィリン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のテオフィリン ($\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$) の表示量 (mg)

溶出規格 b

表示量	規定時間	溶出率
100mg	90 分	15 ~ 45%
	6 時間	35 ~ 65%
	24 時間	85% 以上
200mg	3 時間	10 ~ 40%
	6 時間	30 ~ 60%
	24 時間	85% 以上

テオフィリン徐放カプセル

Theophylline Extended-release Capsules

溶出試験 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(ただし，シンカーを用いる)により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験を開始し，規定時間後，溶出液 20 mL を正確にとり，直ちに 37 ± 0.5 に加温した薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) 20 mL を正確に注意して補う．溶出液は孔径 $0.8 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 10 mL を除き，次のろ液 V mL を正確に量り，表示量に従い 1 mL 中にテオフィリン ($\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$) 約 $10 \mu\text{g}$ を含む液となるように薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) を加えて正確に V' mL とし，試料溶液とする．別にテオフィリン標準品を 105 で 4 時間乾燥し，その約 0.05 g を精密に量り，薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 2) に溶かし，正確に 100 mL とする．この液 1 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 50 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，波長 271 nm における吸光度 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する．
本品が溶出規格を満たすときは適合とする．

n 回目の溶出液採取時におけるテオフィリン ($\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$) の表示量に対する溶出率 (%) ($n = 1, 2, 3$)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_S : テオフィリン標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のテオフィリン ($\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg	90 分	15 ~ 45%
	3 時間	35 ~ 65%
	10 時間	75% 以上
200mg	90 分	15 ~ 45%
	3 時間	35 ~ 65%
	10 時間	75% 以上

ニセルゴリン散

Nicergoline Powder

溶出試験 本品の表示量に従いニセルゴリン ($C_{24}H_{26}BrN_3O_3$) 約 5 mg に対応する量を精密に量り、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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20 mL 以上をとり、ポリエステル繊維を積層した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。別にニセルゴリン標準品を 60 で 2 時間減圧乾燥し、その約 0.05 g を精密に量り、0.1 mol/L 塩酸試液に溶かし、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 とする。更に、この液 10 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、吸光度測定法により試験を行い、波長 225 nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに 250 nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ニセルゴリン ($C_{24}H_{26}BrN_3O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 9$$

W_S : ニセルゴリン標準品の量 (mg)

W_T : ニセルゴリン散の秤取量 (g)

C : 1g 中のニセルゴリン ($C_{24}H_{26}BrN_3O_3$) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
10mg/g	15 分	80% 以上

ニセルゴリン標準品 $C_{24}H_{26}BrN_3O_3$: 484.39 (+)-10-メトキシ-1,6-ジメチルエルゴリン-8
メタノール 5-プロモニコチン酸エステルで、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 ニセルゴリン 1 g に 20 mL のアセトニトリルを加えて直ちに溶解後、冷暗所に約 1.5 日放置し、結晶を析出させる。析出した結晶をろ取り、60 で 2 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色～淡黄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 2940 cm^{-1} 、 1719 cm^{-1} 、 1273 cm^{-1} 及び 746 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: + 19.0 ~ + 23.0° (乾燥後 0.1g, クロコホルム, 10 mL, 100 mm)。

純度試験 類縁物質 本品 0.012 g をとり、移動相 25 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1.5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のニセルゴリン以外のピークの合計面積は、標準溶液のニセルゴリンのピーク面積の 1 / 3 より大きくない (0.5 % 以下)。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：254 nm)

カラム：内径約 4 mm、長さ約 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：50 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素アンモニウム 1 g を水 500 mL に溶かし、アンモニア試液を加えて pH を 6.0 に調整する。この液 510 mL にアセトニトリル 300 mL 及びエタノール (99.5) 190 mL を加える。

流量：ニセルゴリンの保持時間が約 11 分になるように調整する。

検出感度：標準溶液 20 μL から得たニセルゴリンのピーク高さが 2 ~ 5 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ニセルゴリンの保持時間の約 2.5 倍の範囲

乾燥減量 0.5 % 以下 (2 g, 減圧, 60 , 2 時間)。

含量 99.0 % 以上。 **定量法** 本品を乾燥し、その約 0.4 g を精密に量り、無水酢酸 10 mL を加え、加温して溶かし、冷後、ニトロベンゼン 40 mL を加え、0.1 mol / L 過塩素酸で滴定する (指示薬：ニュートラルレッド試液 10 滴)。ただし、滴定の終点は液の赤色が青紫色を経て青緑色になるときとする。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 = 24.220 mg $C_{24}H_{26}BrNO_3$

ニセルゴリン錠

Nicergoline Tablets

溶出試験 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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20 mL 以上をとり、ポリエステル繊維を積層した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。別にニセルゴリン標準品を 60℃ で 2 時間減圧乾燥し、表示量の 10 倍量を精密に量り、0.1 mol/L 塩酸試液に溶かし、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 とする。更に、この液 10 mL 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 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 225 nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに 250nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} を測定する。
本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ニセルゴリン ($C_{24}H_{26}BrN_3O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 9$$

W_s : ニセルゴリン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のニセルゴリン ($C_{24}H_{26}BrN_3O_3$) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg	90 分	70% 以上

ニセルゴリン標準品 $C_{24}H_{26}BrN_3O_3$: 484.39 (+)-10-メトキシ-1,6-ジメチルエルゴリン-8
メタノール 5-プロモニコチン酸エステルで、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 ニセルゴリン 1 g に 20 mL のアセトニトリルを加えて直ちに溶解後、冷暗所に約 1.5 日放置し、結晶を析出させる。析出した結晶をろ取り、60 で 2 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色～淡黄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 2940 cm^{-1} 、 1719 cm^{-1} 、 1273 cm^{-1} 及び 746 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: + 19.0 ~ + 23.0° (乾燥後 0.1g, クロコホルム, 10 mL, 100 mm)。

純度試験 類縁物質 本品 0.012 g をとり、移動相 25 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1.5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のニセルゴリン以外のピークの合計面積は、標準溶液のニセルゴリンのピーク面積の 1 / 3 より大きくない (0.5 % 以下)。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：254 nm)

カラム：内径約 4 mm、長さ約 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：50 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素アンモニウム 1 g を水 500 mL に溶かし、アンモニア試液を加えて pH を 6.0 に調整する。この液 510 mL にアセトニトリル 300 mL 及びエタノール (99.5) 190 mL を加える。

流量：ニセルゴリンの保持時間が約 11 分になるように調整する。

検出感度：標準溶液 20 μL から得たニセルゴリンのピーク高さが 2 ~ 5 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ニセルゴリンの保持時間の約 2.5 倍の範囲

乾燥減量 0.5 % 以下 (2 g, 減圧, 60 , 2 時間)。

含量 99.0 % 以上。 **定量法** 本品を乾燥し、その約 0.4 g を精密に量り、無水酢酸 10 mL を加え、加温して溶かし、冷後、ニトロベンゼン 40 mL を加え、0.1 mol / L 過塩素酸で滴定する (指示薬：ニュートラルレッド試液 10 滴)。ただし、滴定の終点は液の赤色が青紫色を経て青緑色になるときとする。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 = 24.220 mg $C_{24}H_{26}BrNO_3$