

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二部及び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。また、これに伴い日本薬局方外医薬品規格第二部各条中の「クエン酸タモキシフェン錠」に係る溶出試験を削除することとするので、貴管下関係業者に対し周知方ご配慮願いたい。

(別添)

インダパミド錠 Indapamide 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、次のろ液を試料溶液とする。別にインダパミド標準品を酸化リン()を乾燥剤として 110 , 減圧・ 0.67 kPa 以下で 2 時間乾燥し、表示量の 20 倍量を精密に量り、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、水を加えて正確に 100 mL とする。更に、この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 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、インダパミドのピーク面積 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。

インダパミド ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{374.85}{365.84} \times \frac{9}{2}$$

W_s : インダパミド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のインダパミド ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 287 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 : 40 付近の一定温度

移動相 : 薄めたリン酸 (1 : 1000) ・ アセトニトリル ・ メタノール混液 (6 : 3 : 1)

流量 : インダパ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 50 μL につき、上記の条件で操作するとき、インダパ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 3500 以上のものを用いる。

試験の再現性 : 標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、インダパミドのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
1mg	45分	70% 以上
2mg	90分	70% 以上

ウラピジル徐放カプセル

Urapidil Extended-release Capsules

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（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 に加温した水 20 mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 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 中にウラピジル ($\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$) 約 $13 \mu\text{g}$ 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。別にウラピジル標準品を 105 で 3 時間乾燥し、その約 0.03 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 25 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 268 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ウラピジル ($\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$) の
表示量に対する溶出率 (%) ($n = 1, 2, 3$)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 36$$

W_S : ウラピジル標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のウラピジル ($\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
15mg	2時間	15 ~ 45%
	4時間	35 ~ 65%
	10時間	75% 以上
30mg	90分	15 ~ 45%
	3時間	35 ~ 65%
	10時間	80% 以上

ウラピジル標準品 $C_{20}H_{29}N_3O_3$: 387.48 6-[[3-[4-(*o*-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル]アミノ]-1,3-ジメチルウラシルで，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 本品をエタノール(95)を用いて再結晶を 3 回繰り返す，105 ℃ で 3 時間乾燥する．

性状 本品は白色～微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 3210 cm^{-1} ， 2943 cm^{-1} ， 1687 cm^{-1} ， 1655 cm^{-1} ， 1500 cm^{-1} 及び 1240 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

融点 157～161

純度試験 類縁物質 本品 0.040 g をエタノール(95) 5 mL に溶かし，試料溶液とする．この液につき，薄層クロマトグラフ法により試験を行う．試料溶液 5 μ L を薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする．次に酢酸エチル・エタノール(95)・アンモニア水(28)混液(22 : 13 : 1) を展開溶媒として約 15 cm 展開した後，薄層板を風乾する．これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射するとき，主スポット以外のスポットは認めない．

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 0.07 g を精密に量り，酢酸(100) 80 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 = 12.916 mg $C_{20}H_{29}N_3O_3$

塩酸アモスラロール錠

Amosulalol 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 0.5 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 中に塩酸アモスラロール (C₁₈H₂₄N₂O₅S · HCl) 約 5.5 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。別に塩酸アモスラロール標準品を脱水物に換算し、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 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、アモスラロールのピーク面積 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。

塩酸アモスラロール (C₁₈H₂₄N₂O₅S · HCl) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{45}{2}$$

W_s : 脱水物に換算した塩酸アモスラロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸アモスラロール (C₁₈H₂₄N₂O₅S · HCl) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：272 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：30 付近の一定温度

移動相：pH 5.7 の 0.01 mol/L リン酸塩緩衝液・アセトニトリル混液 (67 : 33)

流量：アモスラロールの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 50 μL につき、上記の条件で操作するとき、アモスラロールのピークのシンメトリー係数が 1.7 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 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アモスラロ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
10mg	30分	75% 以上
20mg	30分	80% 以上

塩酸アモスラロール標準品 「塩酸アモスラロール」。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、塩酸アモスラロール (C₁₈H₂₄N₂O₅S · HCl) 99.0% 以上を含むもの。

塩酸プロプラノロール錠

Propranolol 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 中に塩酸プロプラノロール ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$) 約 $10 \mu\text{g}$ 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。別に塩酸プロプラノロール標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.05 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 50 mL とする。この液 1 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、吸光度測定法により試験を行い、波長 290 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。

塩酸プロプラノロール ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$) 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 : 塩酸プロプラノロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸プロプラノロール ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
10mg	15分	80% 以上
20mg	15分	80% 以上

塩酸プロプラノロール徐放カプセル

PropranololHydrochloride Extended-release Capsules

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（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 に加温した水 20 mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 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 中に塩酸プロプラノロール ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$) 約 $10 \mu\text{g}$ 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。別に塩酸プロプラノロール標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.05 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 50 mL とする。この液 1 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、吸光度測定法により試験を行い、波長 290 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塩酸プロプラノロール ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$) 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 : 塩酸プロプラノロール標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中の塩酸プロプラノロール ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
60mg	2.5時間	15 ~ 45%
	5時間	35 ~ 65%
	24時間	85% 以上

塩酸マニジピン錠

Manidipine Hydrochloride Tablets

溶出試験 本操作は光を避けて行う。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 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。別に塩酸マニジピン標準品を 105 で 4 時間乾燥し、表示量の 5 倍量を精密に量り、水・アセトニトリル混液(1:1)に溶かし、正確に 50 mL とする。この液 1 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 とする。この液 2 mL を正確に量り、メタノール 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 20 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、マニジピンのピーク面積 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。

塩酸マニジピン ($C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : 塩酸マニジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸マニジピン ($C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：228 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：25 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル・0.05 mol/L リン酸二水素カリウム混液(3:2)

流量：マニジピンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、マニジピンのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で、理論段数が 1500 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、マ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。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg	45分	75% 以上
10mg	45分	75% 以上
20mg	45分	75% 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)。

塩酸マニジピン標準品 $C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$: 683.62 (±)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]エチルエステル、メチルエステル二塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 塩酸マニジピン ($C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$) に 7 倍量の 95 vol% メタノールを加え、加熱還流下で溶解する。室温でゆっくりかき混ぜながら徐々に冷却し、更に、室温で 6 時間かき混ぜた後、一夜放置する。析出した結晶をろ取り、約 2 倍量の 95 vol% メタノールで洗浄し、室温で約 10 時間減圧乾燥した後、60~70℃ で約 20 時間乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

溶状 黄色澄明〔0.5 g、アセトニトリル・水混液(1:1)、10 mL〕

吸光度 (228 nm) : 460~490 (乾燥後、1 mg、メタノール、100 mL)

確認試験

(1) 本品のメタノール溶液(1/1000)2 mL に希塩酸 3 mL 及び亜鉛粉末 0.5 g を加え、5 分間放置した後、ろ過する。ろ液につき、芳香族第一アミンの定性反応を行うとき、液は赤紫色を呈する。

(2) 本品の水・メタノール混液(1:1)溶液(1/1000) 5 mL にドラージェンドルフ試液 2~3 滴を加えて振り混ぜるとき、だいたい色の沈殿を生じる。

(3) 本品のメタノール溶液(1/100000)につき、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 226~231 nm 及び 350~354 nm に吸収の極大を示す。

(4) 本品 3 mg をとり、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 3344cm^{-1} 、 2356cm^{-1} 、 1720cm^{-1} 、 1651cm^{-1} 、 1349cm^{-1} 、 1219cm^{-1} 、及び 706cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(5) 本品 0.1 g に水 10 mL を加え、激しく振り混ぜ、ろ過する。ろ液 3 mL にアンモニア試液 1 滴を加え、5 分間放置した後、ろ過する。ろ液に希硝酸 0.5 mL 及び硝酸銀試液 1 mL を加えるとき、白色の沈殿を生じる。沈殿を分取し、この一部に希硝酸を加えても溶けない。また、他の一部に過量のアンモニア試液を加えるとき、溶ける。

純度試験 類縁物質 次に示す液体クロマトグラフ法及び薄層クロマトグラフ法の 2 つの方法で試験を行うとき、いずれの試験にも適合する。

(i)液体クロマトグラフ法 総類縁物質 量 0.5% 以下

本品を乾燥し、その 0.10 g をアセトニトリル・水混液(1:1)に溶かし、正確に 50 mL とし、試料原液とする。試料原液 5 mL を正確に量り、アセトニトリル・水混液(1:1)を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とする。別に試料原液 1 mL を正確に量り、アセトニトリル・水混液(1:1)を加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、アセトニトリル・水混液(1:1)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 20 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液のマニジピン以外のピーク面積及び標準溶液のマニジピンのピーク面積を自動積分法により測定し、総類縁物質を求める。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：228 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：25℃ 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル・0.1 mol/L リン酸塩緩衝液、pH 4.6 混液 (51 : 49)

流量：マニジピンの保持時間が約 10 分になるように調整する。

検出感度：標準溶液から得たマニジピンのピークの高さが 1.5~3 cm になるように調整する。

面積測定範囲：マニジピンの保持時間の約 3.5 倍の範囲

カラムの選定：本品 0.010 g をアセトニトリル・水混液 (1:1) 50 mL に溶かし、安息

香酸ブチルのアセトニトリル溶液 (7 : 1000) 5 mL を加えた後，アセトニトリル・水混液(1:1)を加えて 100 mL とする．この液 20 μ L につき，上記の条件で操作するとき，本品，安息香酸ブチルの順に溶出し，その分離度が 5 以上のものを用いる．

(ii) 薄層クロマトグラフ法

本品を乾燥し，その 0.10 g をアセトン・ジエチルアミン溶液 (1 : 20) 混液(9:1) 5 mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1 mL を正確に量り，アセトン・ジエチルアミン溶液 (1 : 20) 混液(9:1)を加えて正確に 200 mL とし，標準溶液とする．これらの液につき薄層クロマトグラフ法により試験を行う．試験溶液及び標準溶液 5 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて調製した薄層板にスポットする．次に酢酸エチル・ジエチルアミン混液 (200:1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後，薄層板を風乾する．これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射するとき，試料溶液から得た主スポット (マニジピンの R_f 値は約 0.5) 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．

乾燥減量 1.5%以下 (1 g, 105 $^{\circ}$ C, 4 時間)．

強熱残分 0.10%以下 (1 g)．

含量 99.5% 以上 定量法 本品を乾燥し，その約 0.6 g を精密に量り，希硫酸・酢酸(100)混液(1:1) 100 mL に溶かし，0.1 mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム () 液で滴定する (電位差滴定法)．同様の方法で空試験を行い，補正する．ただし，含量は得られた定量値 (%) から総類縁物質(i)液体クロマトグラフ法で得た類縁物質質量 (%) を減じた値とする．

0.1 mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム () 液 1 mL = 34.181 mg $C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$

試薬及び試液

安息香酸ブチル $C_{11}H_{14}O_2$ 無色～微黄色の粘稠性のある液体である．ジエチルエーテルに溶けやすく，水にほとんど溶けない．

0.1 mol/L リン酸塩緩衝液，pH 4.6 リン酸二水素カリウム 13.6 g を水に溶かし，1000 mL とした液に，薄めた水酸化カリウム試液 (1 : 10) を加えて pH を 4.6 に調整する．

クエン酸タモキシフェン錠

Tamoxifen Citrate Tablets

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に pH 3.0 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 以上をとり、孔径 0.8 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。別にクエン酸タモキシフェン標準品を 105 で 3 時間乾燥し、表示量の 3 倍量を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 10 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、pH 3.0 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、吸光度測定法により試験を行い、波長 275 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。

クエン酸タモキシフェン ($C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : クエン酸タモキシフェン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のクエン酸タモキシフェン ($C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
10mg	90分	75% 以上
20mg	90分	70% 以上

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH 3.0 クエン酸一水和物 5.3 g を水に溶かし、1000 mL とする。この液に、無水リン酸水素二ナトリウム 7.1 g を水に溶かして 1000 mL とした液を pH 3.0 になるまで加える。

酢酸グアナベンズ錠

Guanabenz Acetate Tablets

溶出試験 本操作は光を避けて行う。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、次のろ液を試料溶液とする。別に酢酸グアナベンズ標準品を酸化リン()を乾燥剤として 50 で 3 時間減圧乾燥し、表示量(グアナベンズとして)の 11 倍に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 10 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とする。更にこの液 10 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 40 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、グアナベンズのピーク面積 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。

グアナベンズ ($C_8H_8Cl_2N_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 9 \times 0.794$$

W_s : 酢酸グアナベンズ標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のグアナベンズ ($C_8H_8Cl_2N_4$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：271 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ヒ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：リン酸二水素アンモニウム 5.75 g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸 (1 2) を加えて pH を 3.0 に調整する。この液 700 mL に、アセトニトリル 220 mL 及びメタノール 80 mL を加える。

流量：グアナベンズの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 40 μL につき、上記の条件で操作するとき、グアナベンズのピークのシンメトリー係数が 2.0 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 40 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、グアナベンズ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
2mg	30分	70% 以上

グアナベンズとして

酢酸グアナベンズ標準品 酢酸グアナベンズ(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、酢酸グアナベンズ ($C_8H_8Cl_2N_4 \cdot C_2H_4O_2$) 99.0% 以上を含むもの。

ニルバジピン錠

Nilvadipine 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 0.5 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 10 mL を正確に量り、メタノール 1 mL を正確に加え、試料溶液とする。別にニルバジピン標準品を 105 で 2 時間乾燥し、表示量の 10 倍量を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL とする。更にこの液 1 mL を正確に量り、水 10 mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、ニルバジピンのピーク面積 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。

ニルバジピン ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : ニルバジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のニルバジピン ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：242nm）

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：25 付近の一定温度

移動相：pH 7.4 のリン酸塩緩衝液・メタノール・アセトニトリル混液（7：7：6）

流量：ニルバジピンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、ニルバジピンのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で、理論段数が 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、ニルバジピンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
2mg	30分	85% 以上
4mg	30分	85% 以上

ニルバジピン標準品 $C_{19}H_{19}N_3O_6$: 385.38 (±) 5-イソプロピル-3-メチル-2-シアノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(*m*-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボキシラートで、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 20 g をエタノール(99.5) 50 mL に加熱還流下かき混ぜながら溶かし、ろ過する。ろ紙は約 60 に加熱したエタノール(99.5) 10 mL で洗い、ろ液と洗液を合わせる。この液をかき混ぜながら徐々に冷却し、析出し始めた結晶を含む溶液を約 50 で 15 分間かき混ぜた後、約 2 時間かけて約 5 まで冷却する。析出した結晶をろ取し、得られた結晶を約 5 に冷却したエタノール(99.5) 30 mL で洗い、室温で 24 時間風乾し、ニルバジピン標準品を得る。

性状 本品は黄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 3350 cm^{-1} 、 2240 cm^{-1} 、 1710 cm^{-1} 、 1650 cm^{-1} 、 1525 cm^{-1} 、 1350 cm^{-1} 、 1215 cm^{-1} 及び 1100 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 167 ~ 171

純度試験 類縁物質 本品 0.02 g をアセトニトリル 20 mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 $5\text{ }\mu\text{L}$ 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。試料溶液の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、個々の類縁物質は 0.07% 以下であり、それらの合計は 0.1% 以下である。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：240 nm）

カラム：内径約 4 mm、長さ約 15 cm のステンレス管に $5\text{ }\mu\text{m}$ 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：25 付近の一定温度

移動相：pH 7.4 のリン酸塩緩衝液・メタノール・アセトニトリル混液 (32:27:18)

流量：ニルバジピンの保持時間が約 12 分になるように調整する。

カラムの選定：試料溶液 1 mL に、アセトニトリルを加えて 10 mL とする。この液 $5\text{ }\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作し、ニルバジピンのピークからカラムの理論段数を求めるとき 3300 段以上、シンメトリー係数を求めるとき 1.3 以下となるカラムを用いる。

検出感度：試料溶液 1 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 100 mL とする。この液 $5\text{ }\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ニルバジピンのピークの高さが 15 ~ 30 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ルバジピンの保持時間の約 2.5 倍の範囲。

乾燥減量 0.10% 以下 (1 g , 105 , 2 時間) 。

含量 99.0% 以上。 **定量法** 本品約 0.1 g をヨウ素瓶に精密に量り、酢酸(100) 20 mL に溶かし、希硫酸 20 mL を加え、更に 0.1 mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム()液 10 mL を正確に加え、密栓して時々振り混ぜながら 30 分間放置する。この液にヨウ化カリウム 1 g 及び水 50 mL を加え、遊離したヨウ素を 0.02 mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する。ただし、滴定の終点は、液が終点近くで淡黄色になったとき、デンプン試液 3 mL を加え、生じた青色が脱色するときとする。同様の方法で空試験を行う。

0.1 mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム()液 1 mL = 19.269 mg $C_{19}H_{19}N_3O_6$

硫酸ペンブトロール錠

Penbutolol Sulfate 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 0.8 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。別に硫酸ペンブトロール標準品を 105 で 3 時間乾燥し、表示量の 2 倍量を精密に量り、水に溶かし、正確に 20 mL とする。この液 1 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、ペンブトロールのピーク面積 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。

硫酸ペンブトロール [$(\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$] の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : 硫酸ペンブトロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の硫酸ペンブトロール [$(\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$] の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：272 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：25 付近の一定温度

移動相：メタノール・0.02 mol/L リン酸二水素アンモニウム・酢酸(100)混液 (300:100:1)

流量：ペンブトロールの保持時間が約 6 分となるように調整する。

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

試験の再現性：標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ペンブトロール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
10mg	15分	75% 以上
20mg	15分	75% 以上

硫酸ペンブトロール標準品 硫酸ペンブトロール (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、硫酸ペンブトロール [$(\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$] 99.0% 以上を含むもの。