レボフロキサシン細粒
Levofloxacin Fine Granules

溶出試験　本品の表示量に従いレボフロキサシン($C_{18}H_{20}FN_3O_4$・1/2H_2O)約 0.1gに対応する量を精密に量り，試験液に水 900mLを用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 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 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 5mLを正確に量り, 水を加えて正確に 100mLとし, 試料溶液とする．別にレボフロキサシン標準品(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 0.028gを精密に量り，水に溶かし，正確に 100mLとする．この液 2mLを正確に量り，水を加えて正確に 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 289nm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．

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

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360 \times 1.025$$

W_S：脱水物に換算したレボフロキサシン標準品の量(mg)

W_T：レボフロキサシン細粒の秤取量(g)

C　：1g中のレボフロキサシン($C_{18}H_{20}FN_3O_4$・1/2H_2O)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

レボフロキサシン標準品 $C_{18}H_{20}FN_3O_4$・1/2H_2O　：370.38　(3*S*)-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-7*H*-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 30g に酢酸エチル 1200mL を加えて 50～60℃で 1 時間攪拌する．熱時ろ過し，ろ液を 50～60℃で蒸発乾固する．残留物に水 72mL 及び塩酸 6mL を加え，40～50℃で 1 時間攪拌して溶解する．アセトン 225mL を加え，5℃以下で 2 時間放置した後，析出した結晶をろ取し，冷アセトン 69mL で洗い，40～50℃で 2 時間減圧乾燥する．以上の操作を 3 回繰り返し，結晶 60g を得る．この結晶を水 378mL に溶かした後，アンモニア水(28)を加えて pH7.2～7.5 に調整する．クロロホルム 450mL を加えて抽出した後，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 360mL を加えて洗った後，クロロホルム層を分取し，減圧で蒸発乾固する．残留物にエタノール(99.5)378mL を加えて 70～80℃に加温して溶かした後，活性炭 4.5g を加えて 30 分間攪拌し，熱時ろ過する．活性炭を温エタノール(99.5)180mL で洗う．ろ液及び洗液を合わせ，約 315mL になるまで減圧で濃縮した後，5℃以下で 2 時間放置する．析出した結晶をろ取し，5℃以下のエタノール(99.5)90mL で洗い，60～70℃で 12 時間以上減圧乾燥する．

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 3430cm^{-1}, 3040cm^{-1}, 2800cm^{-1}, 1724cm^{-1}, 1622cm^{-1}, 1521cm^{-1}, 1471cm^{-1}，1051cm^{-1}及び 803cm^{-1}付近に吸収を認める．

旋光度〔α〕$^{20}_{D}$ ：－90～－97°(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 10mg を水/アセトニトリル混液(6：1)50mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1mL 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 20mL とする．更にこの液 1mL 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 10mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 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ピークの面積は，標準溶液のレボフロキサシンのピーク面積の 2/5 倍より大きくなく，試料溶液の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 3/5 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：294nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 25cm のステンレス管に 5μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：45℃付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム 7.0g 及び酢酸アンモニウム 4.0g を水 1300mL に溶かし，リン酸を加えて pH2.2 に調整し，アセトニトリル 240mL 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 1mL 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 20mL とする．この液 10μL 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 0.5mL に，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)1mL を加え，更に水/アセトニトリル混液(6：1)を加えて 100mL とする．この液 10μL 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 10μL 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%(0.5g，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 0.30g を精密に量り，酢酸(100)100mL に溶かし，0.1mol/L 過塩素酸で滴定する(電位差滴定法).同様の方法で空試験を行い，補正する．

0.1 mol/L過塩素酸 1 mL＝36.14 mg $C_{18}H_{20}FN_3O_4$

レボフロキサシン錠
Levofloxacin Tablets

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．溶出試験を開始し，規定時間後，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VmLを正確に量り，表示量に従い 1mL中にレボフロキサシン($C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$)約 5.6μg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．別にレボフロキサシン標準品(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 0.028gを精密に量り，水に溶かし，正確に 100mLとする．この液 2mLを正確に量り，水を加えて正確に 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 289nm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．

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(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18 \times 1.025$$

W_S：脱水物に換算した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)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg	90 分	80%以上

レボフロキサシン標準品　$C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$　：370.38　(3*S*)-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-7*H*-ピリド[1,2,3-*de*]-1,4-ベンズオキサジン-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 30g に酢酸エチル 1200mL を加えて 50～60℃で 1 時間攪拌する．熱時ろ過し，ろ液を 50～60℃で蒸発乾固する．残留物に水 72mL 及び塩酸 6mL を加え，40～50℃で 1 時間攪拌して溶解する．アセトン 225mL を加え，5℃以下で 2 時間放置した後，析出した結晶をろ取し，冷アセトン 69mL で洗い，40～50℃で 2 時間減圧乾燥する．以上の操作を 3 回繰り返し，結晶 60g を得る．この結晶を水 378mL に溶かした後，アンモニア水(28)を加えて pH7.2～7.5 に調整する．クロロホルム 450mL を加えて抽出した後，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

360mL を加えて洗った後，クロロホルム層を分取し，減圧で蒸発乾固する．残留物にエタノール(99.5)378mL を加えて 70～80℃に加温して溶かした後，活性炭 4.5g を加えて 30 分間攪拌し，熱時ろ過する．活性炭を温エタノール(99.5)180mL で洗う．ろ液及び洗液を合わせ，約 315mL になるまで減圧で濃縮した後，5℃以下で 2 時間放置する．析出した結晶をろ取し，5℃以下のエタノール(99.5)90mL で洗い，60～70℃で 12 時間以上減圧乾燥する．

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 3430cm^{-1}, 3040cm^{-1}, 2800cm^{-1}, 1724cm^{-1}, 1622cm^{-1}, 1521cm^{-1}, 1471cm^{-1}，1051cm^{-1}及び 803cm^{-1}付近に吸収を認める．

旋光度〔α〕$^{20}_{D}$ ：－90～－97°(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 10mg を水/アセトニトリル混液(6：1)50mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1mL 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 20mL とする．更にこの液 1mL 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 10mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 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ピークの面積は，標準溶液のレボフロキサシンのピーク面積の 2/5 倍より大きくなく，試料溶液の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 3/5 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：294nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 25cm のステンレス管に 5μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：45℃付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム 7.0g 及び酢酸アンモニウム 4.0g を水 1300mL に溶かし，リン酸を加えて pH2.2 に調整し，アセトニトリル 240mL 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 1mL 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 20mL とする．この液 10μL 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 0.5mL に，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)1mL を加え，更に水/アセトニトリル混液(6：1)を加えて 100mL とする．この液 10μL 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 10μL 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%(0.5g，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 0.30g を精密に量り，酢酸(100)100mL に溶かし，0.1mol/L 過塩素酸で滴定する(電位差滴定法).同様の方法で空試験を行い，補正する．

0.1 mol/L過塩素酸 1 mL＝36.14 mg $C_{18}H_{20}FN_3O_4$