

○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14年2月28日)

(医薬審発第0228001号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬局審査管理課長通知)

平成12年4月14日厚生省告示第208号、平成13年1月22日厚生労働省告示第7号、平成13年4月9日厚生労働省告示第184号及び平成13年7月16日厚生労働省告示第243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12年7月14日、平成13年4月23日、平成13年7月9日及び平成13年10月16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14年5月28日までにを行うよう、併せて御指導願いたい。

別紙

塩酸ジルチアゼム(100mg徐放カプセル、200mg徐放カプセル)
アンピロキシカム(13.5mgカプセル、27mgカプセル)
テノキシカム(10mg錠、20mg錠)
セフィキシム(5%細粒)
セフジニル(10%細粒)
ベンズブロマロン(25mg錠、50mg錠)
オキサゾラム(10%散、10%細粒、5mg錠、10mg錠、20mg錠)
クロキサゾラム(1%散、1mg錠、2mg錠)
フルジアゼパム(0.1%細粒、0.25mg錠)
メキサゾラム(0.1%細粒、0.5mg錠、1mg錠)
塩酸メトホルミン(250mg錠)
リン酸エストラムスチンナトリウム(156.7mgカプセル)
塩酸ツロブテロール(1mg錠、0.1%ドライシロップ)
塩酸メトキシフェナミン(100mg錠)
テオフィリン(50mg徐放錠)
硫酸テルブタリン(1%細粒、2mg錠)
エトスクシミド(50%散)
トリメタジオン(66.7%散)
アミノフィリン(100mg錠)
ジプロフィリン(100%末)
プロキシフィリン(100%末、100mg錠)
ベスナリノン(60mg錠)
アミノエチルスルホン酸(98%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。)

塩酸ジルチアゼム100mg徐放カプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法(ただし、シンカーを用いる)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始2時間、6時間及び24時間後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に加温した水20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.5\mu\text{m}$ 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5mLを正確に量り、移動相を加えて正確に25mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ジルチアゼム標準品を 105°C で2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、移動相を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $20\mu\text{L}$ 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、ジルチアゼムのピーク面積 $A_{\text{T}(n)}$ 及び A_{S} を測定する。

本品の2時間、6時間及び24時間の溶出率が、それぞれ5~30%、25~55%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酸ジルチアゼム($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$)の表示量に対する溶出率(%) ($n=1, 2, 3$)

画像1 (8KB)

W_{S} : 塩酸ジルチアゼム標準品の量(mg)

C : 1カプセル中の塩酸ジルチアゼム($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：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℃付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム6.8gを水1000mLに溶かし、リン酸を用いてpH3.0に調整する。

この液650mLにアセトニトリル350mL及び1-ペンタンスルホン酸ナトリウム1gを加える。

流量：ジルチアゼムの保持時間が約5分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：塩酸ジルチアゼム0.01g及びd-3-ヒドロキシ-cis-2, 3-ジヒドロ-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-(p-メトキシフェニル)-1, 5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン塩酸塩(以下、脱アセチル体という)0.01gを水に溶かし、100mLとする。この液5mLを量り、移動相を加えて25mLとする。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、脱アセチル体、ジルチアゼムの順に溶出し、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 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ジルチアゼムのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

塩酸ジルチアゼム標準品 塩酸ジルチアゼム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸ジルチアゼム($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$) 99.0%以上を含むもの。

塩酸ジルチアゼム200mg徐放カプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法(ただし、シンカーを用いる)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始2時間、6時間及び24時間後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに37 $\pm$ 0.5℃に加温した水20mLを正確に注意して補う。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、移動相を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ジルチアゼム標準品を105℃で2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、移動相を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 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、ジルチアゼムのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する。

本品の2時間、6時間及び24時間の溶出率が、それぞれ5～30%、25～55%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酸ジルチアゼム($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%) ($n=1, 2, 3$)

画像2 (7KB)

W_S ：塩酸ジルチアゼム標準品の量(mg)

C ：1カプセル中の塩酸ジルチアゼム($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：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℃付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム6.8gを水1000mLに溶かし、リン酸を用いてpH3.0に調整する。

この液650mLにアセトニトリル350mL及び1-ペンタンスルホン酸ナトリウム1gを加える。

流量：ジルチアゼムの保持時間が約5分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：塩酸ジルチアゼム0.01g及びd-3-ヒドロキシ-cis-2, 3-ジヒドロ-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-(p-メトキシフェニル)-1, 5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン塩酸塩(以下、脱アセチル体という)0.01gを水に溶かし、100mLとする。この液5mLを量り、移動相を加えて25mLとする。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、脱アセチル体、ジルチアゼムの順に溶出し、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 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ジルチアゼムのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

塩酸ジルチアゼム標準品 塩酸ジルチアゼム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸ジルチアゼム($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$) 99.0%以上を含むもの。

アンピロキシカム13.5mgカプセル

溶出試験 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(ただし、シンカーを用いる)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始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。別にアンピロキシカム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.03gを精密に量り、アセトニトリル5mLに溶かし、崩壊試験法の第1液を加えて正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、崩壊試験法の第1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320nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

アンピロキシカム($C_{20}H_{21}N_3O_7S$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 45$$

W_S : アンピロキシカム標準品の量(mg)

C : 1カプセル中のアンピロキシカム($C_{20}H_{21}N_3O_7S$)の表示量(mg)

アンピロキシカム標準品 $C_{20}H_{21}N_3O_7S$: 447.46 (±)4 — [1-(エトキシカルボニルオキシ)

エトキシ] - 2-メチル-N-2-ピリジル-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド

1,1-ジオキシドで、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 アンピロキシカムをアセトン/水混液で3回再結晶し、得られた結晶を乾燥する。

性状 白色～帯黄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ペースト法により測定するとき、波数3380 cm^{-1} 、1755 cm^{-1} 、1673 cm^{-1} 、1526 cm^{-1} 、1350 cm^{-1} 、1277 cm^{-1} 及び1260 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品0.050gをとり、アセトニトリルに溶かし、正確に50mLとし、試料溶液とする。別にデヒドロピロキシカム0.010gをとり、アセトニトリルに溶かし、正確に50mLとする。この液1mLを正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に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。試料溶液及び標準溶液のデヒドロピロキシカムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定するとき、 A_T は A_S より大きくない(0.20%以下)。

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 254nm)

カラム: 内径4mm、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: 薄めた酢酸(100)(3→500)/メタノール/アセトニトリル混液(5:3:2)

流量: アンピロキシカムの保持時間が約9分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 本品及びデヒドロピロキシカム5mgずつをアセトニトリル50mLに溶かし、

この液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、デヒドロピロキシカム、アンピロキシカムの順に溶出し、その分離度が2.0以上のものを用いる。

システムの再現性: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、デヒドロピロキシカム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(1g, 105℃, 3時間)

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.22gを精密に量り、酢酸(100)50mLに溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$$0.1\text{mol/L過塩素酸}1\text{mL} = 44.75\text{mg } C_{20}H_{21}N_3O_7S$$

デヒドロピロキシカム $C_{15}H_{11}N_3O_3S$ 6-メチル-6H-7-オキソ-ピリド [1',2'-3,2]

ピリミド [5,4-C] 1,2-ベンゾチアジン5,5-ジオキシド

製法 アンピロキシカム標準品より、次の方法で合成する。

アンピロキシカム標準品に2-ブタノンを加え、還流した後、冷却し、析出した結晶をろ取する。この結晶を2-ブタノンで洗浄した後、乾燥する。

性状 白色～黄褐色の粉末である。

類縁物質 本品0.020gをアセトニトリル10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に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スポットする。次にアセトニトリル/ジクロロメタン/ギ酸混液(16:3:1)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは標準溶液から得られたスポットより濃くない。

アンピロキシカム27mgカプセル

溶出試験 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(ただし、シンカーを用いる)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始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5mLを正確に量り、崩壊試験法の第1液を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にアンピロキシカム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.03gを精密に量り、アセトニトリル5mLに溶かし、崩壊試験法の第1液を加えて正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、崩壊試験法の第1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320nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

アンピロキシカム($C_{20}H_{21}N_3O_7S$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 90$$

W_S : アンピロキシカム標準品の量(mg)

C : 1カプセル中のアンピロキシカム($C_{20}H_{21}N_3O_7S$)の表示量(mg)

アンピロキシカム標準品 $C_{20}H_{21}N_3O_7S$: 447.46 (±) 4 — [1-(エトキシカルボニルオキシ)エトキシ] — 2-メチル-N-2-ピリジル-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシドで、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 アンピロキシカムをアセトン／水混液で3回再結晶し、得られた結晶を乾燥する。

性状 白色～帯黄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ペースト法により測定するとき、波数 3380cm^{-1} , 1755cm^{-1} , 1673cm^{-1} , 1526cm^{-1} , 1350cm^{-1} , 1277cm^{-1} 及び 1260cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品0.050gをとり、アセトニトリルに溶かし、正確に50mLとし、試料溶液とする。別にデヒドロピロキシカム0.010gをとり、アセトニトリルに溶かし、正確に50mLとする。この液1mLを正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に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。試料溶液及び標準溶液のデヒドロピロキシカムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定するとき、 A_T は A_S より大きくない(0.20%以下)。

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254nm)

カラム: 内径4mm, 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: 薄めた酢酸(100)(3→500)／メタノール／アセトニトリル混液(5:3:2)

流量: アンピロキシカムの保持時間が約9分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 本品及びデヒドロピロキシカム5mgずつをアセトニトリル50mLに溶かし、

この液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、デヒドロピロキシカム、アンピロキシカムの順に溶出し、その分離度が2.0以上のものを用いる。

システムの再現性: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、デヒドロピロキシカム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(1g, 105℃, 3時間)

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.22gを精密に量り、酢酸(100)50mLに溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$$0.1\text{mol/L過塩素酸}1\text{mL} = 44.75\text{mg } C_{20}H_{21}N_3O_7S$$

デヒドロピロキシカム $C_{15}H_{11}N_3O_3S$ 6-メチル-6H-7-オキソ-ピリド [1',2'-3,2]ピリミド [5,4-C] 1,2-ベンゾチアジン5,5-ジオキシド

製法 アンピロキシカム標準品より、次の方法で合成する。

アンピロキシカム標準品に2-ブタノンを加え、還流した後、冷却し、析出した結晶をろ取する。この結晶を2-ブタノンで洗浄した後、乾燥する。

性状 白色～黄褐色の粉末である。

類縁物質 本品0.020gをアセトニトリル10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に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スポットする。次にアセトニトリル／ジクロロメタン／ギ酸混液(16:3:1)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは標準溶液から得られたスポットより濃くない。

テノキシカム10mg錠

溶出試験 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。別にテノキシカム標準品を105℃で4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)に溶かし、正確に200mL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368nmにおける吸光度 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。

テノキシカム($C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 45$$

W_S : テノキシカム標準品の量 (mg)

C : 1錠中のテノキシカム ($C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$) の表示量 (mg)

テノキシカム標準品 $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$: 337.37 4-ヒドロキシ2-メチル-N-(2-ピリジル)-2H-チエノ[2,3-e]-1,2-チアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシドで、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 本品を水酸化ナトリウム溶液・エタノール(95)混液で溶かし、脱色ろ過した後、ろ液に塩酸を加えることにより沈殿した結晶をろ取し、105℃で4時間乾燥する。

性状 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3090 cm^{-1} 、1637 cm^{-1} 、1597 cm^{-1} 、1556 cm^{-1} 、1427 cm^{-1} 、1326 cm^{-1} 及び1149 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品0.050gをジクロロメタン10mLに溶かし、試料溶液とする。この液2mLを正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に50mLとする。更にこの液2mLを正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に20mLとし、標準溶液(1)とする。次に標準溶液(1)15mLを正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に25mLとし、標準溶液(2)とする。別に2-アミノピリジン0.025gをとり、ジクロロメタンを加えて溶かし、正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に100mLとし、標準溶液(3)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。薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調整した薄層板に、pH6.0の0.2mol/Lリン酸塩緩衝液を噴霧し、熱風で30分間乾燥した後、105℃で1時間乾燥する。この薄層板に試料溶液及び標準溶液20 μ Lずつをスポットする。次にクロロホルム/アセトン/ギ酸混液(35:15:2)を展開溶媒として約12cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、主スポット以外のスポットは認めない。

乾燥減量 0.5%以下(1g, 105℃, 4時間)

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.2gを精密に量り、アセトン60mL及び酢酸(100)90mLを加えて溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$$0.1\text{mol/L過塩素酸}1\text{mL}=33.738\text{mgC}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$$

2-アミノピリジン

性状 無色～ごくわずかに灰色を帯びた結晶で、特異なにおいがある。

融点 56～60℃

純度試験 本品0.050gをジクロロメタン20.0mLに溶かし試料溶液とする。試料溶液につきテノキシカム標準品の規格及び試験方法の純度試験に従って操作するとき、主スポット以外のスポットは認めない。

0.2mol/Lリン酸塩緩衝液, pH6.0 リン酸水素二ナトリウム十二水和物0.881g及びリン酸二水素ナトリウム二水和物2.736gに水を加えて溶かし、100mLとする。

テノキシカム20mg錠

溶出試験 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45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、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)5mLを正確に加え、試料溶液とする。別にテノキシカム標準品を105℃で4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)に溶かし、正確に200mL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368nm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85%以上のときは適合とする。

テノキシカム($C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 90$$

W_S : テノキシカム標準品の量 (mg)

C : 1錠中のテノキシカム($C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$)の表示量 (mg)

テノキシカム標準品 $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$: 337.37 4-ヒドロキシ2-メチル-N-(2-ピリジル)-2H-チエノ[2,3-e]-1,2-チアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシドで、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 本品を水酸化ナトリウム溶液・エタノール(95)混液で溶かし、脱色ろ過した後、ろ液に塩酸を加えることにより沈殿した結晶をろ取し、105℃で4時間乾燥する。

性状 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3090 cm^{-1} 、1637 cm^{-1} 、1597 cm^{-1} 、1556 cm^{-1} 、1427 cm^{-1} 、1326 cm^{-1} 及び1149 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品0.050gをジクロロメタン10mLに溶かし、試料溶液とする。この液2mLを正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に50mLとする。更にこの液2mLを正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に20mLとし、標準溶液(1)とする。次に標準溶液(1)15mLを正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に25mLとし、標準溶液(2)とする。別に2-アミノピリジン0.025gをとり、ジクロロメタンを加えて溶かし、正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に100mLとし、標準溶液(3)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。薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調整した薄層板に、pH6.0の0.2mol/Lリン酸塩緩衝液を噴霧し、熱風で30分間乾燥した後、105℃で1時間乾燥する。この薄層板に試料溶液及び標準溶液20μLずつをスポットする。次にクロロホルム/アセトン/ギ酸混液(35:15:2)を展開溶媒として約12cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、主スポット以外のスポットは認めない。

乾燥減量 0.5%以下(1g, 105℃, 4時間)

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約0.2gを精密に量り、アセトン60mL及び酢酸(100)90mLを加えて溶かし、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=33.738mgC₁₃H₁₁N₃O₄S₂

2-アミノピリジン

性状 無色～ごくわずかに灰色を帯びた結晶で、特異なにおいがある。

融点 56～60℃

純度試験 本品0.050gをジクロロメタン20.0mLに溶かし試料溶液とする。試料溶液につきテノキシカム標準品の規格及び試験方法の純度試験に従って操作するとき、主スポット以外のスポットは認めない。

0.2mol/Lリン酸塩緩衝液, pH6.0 リン酸水素二ナトリウム十二水和物0.881g及びリン酸二水素ナトリウム二水和物2.736gに水を加えて溶かし、100mLとする。

セフィキシム50mg(力価)/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従いセフィキシム約0.1g(力価)に対応する量を精密に量り、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30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.5μm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。別にセフィキシム標準品約0.11g(力価)に対応する量を精密に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)に溶かし、正確に1000mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、セフィキシムのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

本品の30分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

セフィキシムの表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 90$$

W_S: セフィキシム標準品の量 [mg(力価)]

W_T: セフィキシム細粒の秤取量(g)

C: 1g中のセフィキシムの表示量 [mg(力価)]

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254nm)

カラム: 内径4mm, 長さ12.5cmのステンレス管に4μm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: テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液溶液(10→13)25mLに水を加えて1000mLとし、この液に薄めたリン酸(1→10)を加えてpHを6.5に調整する。この液300mLにアセトニトリル100mLを加える。

流量: セフィキシムの保持時間が約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20μLにつき、上記の条件で操作するとき、セフィキシ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4000段以上、2.0以下である。

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

セフィキシム標準品 セフィキシム標準品(日局)。

セフジニル100mg(力価)/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従いセフジニル約0.1g(力価)に対応する量を精密に量り、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30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.5μm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。別にセフジニル標準品約0.11g(力価)に対応する量を精密に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)に溶かし、

正確に1000mL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、セフジニルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

セフジニルの表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 90$$

W_S : セフジニル標準品の量 [mg(力価)]

W_T : セフジニル細粒の秤取量(g)

C : 1g中のセフジニルの表示量 [mg(力価)]

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254nm)

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: pH5.5のテトラメチルアンモニウムヒドロキシド試液1000mLに0.1mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液0.4mLを加える。この液900mLに液体クロマトグラフ用アセトニトリル60mL及びメタノール40mLを加える。

流量: セフジニルの保持時間が約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20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、セフジニ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20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、セフジニルのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

セフジニル標準品 セフジニル標準品(日局)。

ベンズブロマロン25mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液にpH8.0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75回転で試験を行う。溶出試験開始45分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 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、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25mLとし、試料溶液とする。別にベンズブロマロン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として50℃で4時間減圧乾燥し、その約0.028gを精密に量り、エタノール(99.5)に溶かし、正確に20mLとする。この液2mL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100mLとする。更にこの液5mL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25mL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357nm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。

ベンズブロマロン($C_{17}H_{12}Br_2O_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 90$$

W_S : ベンズブロマロン標準品の量(mg)

C : 1錠中のベンズブロマロン($C_{17}H_{12}Br_2O_3$)の表示量(mg)

ベンズブロマロン標準品 ベンズブロマロン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ベンズブロマロン($C_{17}H_{12}Br_2O_3$)99.0%以上を含むもの。

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7.1gを水に溶かし、1000mLとする。この液に、クエン酸一水和物5.3gを水に溶かして1000mLとした液を加えてpH8.0に調整する。

ベンズブロマロン50mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液にpH8.0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75回転で試験を行う。溶出試験開始45分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 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、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25mLとし、試料溶液とする。別にベンズブロマロン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として50℃で4時間減圧乾燥し、その約0.056gを精密に量り、エタノール(99.5)に溶かし、正確に20mLとする。この液2mL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100mLとする。更にこの液5mL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25mL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357nm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70%以上のときは適合とする。

ベンズブロマロン($C_{17}H_{12}Br_2O_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 90$$

W_S : ベンズブロマロン標準品の量(mg)

C : 1錠中のベンズブロマロン($C_{17}H_{12}Br_2O_3$)の表示量(mg)
ベンズブロマロン標準品 ベンズブロマロン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ベンズブロマロン($C_{17}H_{12}Br_2O_3$)99.0%以上を含むもの。
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7.1gを水に溶かし、1000mLとする。この液に、クエン酸一水和物5.3gを水に溶かして1000mLとした液を加えてpH8.0に調整する。

オキサゾラム100mg/g散

溶出試験 本品の表示量に従いオキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$)約0.02gに対応する量を精密に量り、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15分後、溶出液20mL以上をとり、孔径 $0.45\mu m$ 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、崩壊試験法の第1液を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別にオキサゾラム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.05g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10mLを正確に量り、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、崩壊試験法の第1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 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、オキサゾラム及びその分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のピーク面積 A_{T1} 及び A_{T2} 、並びに A_{S1} 及び A_{S2} 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。

オキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S/W_T) \times ((A_{T1} + (A_{T2}/0.68)) / (A_{S1} + (A_{S2}/0.68))) \times (1/C) \times 36$$

W_S : オキサゾラム標準品の量(mg)

W_T : オキサゾラム散の秤取量(g)

C : 1g中のオキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$)の表示量(mg)

0.68 : 分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のオキサゾラムに対する相対感度比

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 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 : 水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(700 : 300 : 1)

流量 : オキサゾラムの保持時間が約3分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液20 μL につき、上記の条件で操作するとき、オキサゾラムのピークのシンメトリー係数は2.0以下で、理論段数は1500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、オキサゾラムのピーク面積と補正した分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のピーク面積の和の相対標準偏差は2.0%以下である。

オキサゾラム標準品 オキサゾラム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、オキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$)99.0%以上を含むもの。

オキサゾラム100mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従いオキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$)約0.02gに対応する量を精密に量り、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45分後、溶出液20mL以上をとり、孔径 $0.45\mu m$ 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、崩壊試験法の第1液を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別にオキサゾラム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.05g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10mLを正確に量り、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、崩壊試験法の第1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 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、オキサゾラム及びその分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のピーク面積 A_{T1} 及び A_{T2} 、並びに A_{S1} 及び A_{S2} 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。

オキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S/W_T) \times ((A_{T1} + (A_{T2}/0.68)) / (A_{S1} + (A_{S2}/0.68))) \times (1/C) \times 36$$

W_S : オキサゾラム標準品の量(mg)

W_T : オキサゾラム細粒の秤取量(g)

C : 1g中のオキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$)の表示量(mg)

0.68 : 分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のオキサゾラムに対する相対感度比

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℃付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル／トリフルオロ酢酸混液(700：300：1)

流量：オキサゾラムの保持時間が約3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、オキサゾラムのピークのシンメトリー係数は2.0以下で、理論段数は1500以上である。

システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、オキサゾラムのピーク面積と補正した分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のピーク面積の和の相対標準偏差は2.0%以下である。

オキサゾラム標準品 オキサゾラム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、オキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$) 99.0%以上を含むもの。

オキサゾラム5mg錠

溶出試験 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10mLを正確に量り、崩壊試験法の第1液を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。別にオキサゾラム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.05g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10mLを正確に量り、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、崩壊試験法の第1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、オキサゾラム及びその分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のピーク面積 A_{T1} 及び A_{T2} 、並びに A_{S1} 及び A_{S2} を測定する。

本品の30分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

オキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times ((A_{T1} + (A_{T2} / 0.68)) / (A_{S1} + (A_{S2} / 0.68))) \times (1 / C) \times 9$$

W_s ：オキサゾラム標準品の量(mg)

C ：1錠中のオキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$)の表示量(mg)

0.68：分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のオキサゾラムに対する相対感度比

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℃付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル／トリフルオロ酢酸混液(700：300：1)

流量：オキサゾラムの保持時間が約3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、オキサゾラムのピークのシンメトリー係数は2.0以下で、理論段数は1500以上である。

システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、オキサゾラムのピーク面積と補正した分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のピーク面積の和の相対標準偏差は2.0%以下である。

オキサゾラム標準品 オキサゾラム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、オキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$) 99.0%以上を含むもの。

オキサゾラム錠10mg

溶出試験 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5mLを正確に量り、崩壊試験法の第1液を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。別にオキサゾラム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.05g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10mLを正確に量り、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、崩壊試験法の第1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、オキサゾラム及びその分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のピーク面積 A_{T1} 及び A_{T2} 、並びに A_{S1} 及び A_{S2} を測定する。

本品の30分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

オキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=W_S \times ((A_{T1} + (A_{T2} / 0.68)) / (A_{S1} + (A_{S2} / 0.68))) \times (1 / C) \times 18$$

W_S : オキサゾラム標準品の量(mg)

C : 1錠中のオキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$)の表示量(mg)

0.68: 分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のオキサゾラムに対する相対感度比

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℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(700:300:1)

流量: オキサゾラムの保持時間が約3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, オキサゾラムのピークのシンメトリー係数は2.0以下で, 理論段数は1500以上である.

システムの再現性: 標準溶液20 μ Lにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, オキサゾラムのピーク面積と補正した分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のピーク面積の和の相対標準偏差は2.0%以下である.

オキサゾラム標準品 オキサゾラム(日局). ただし, 乾燥したものを定量するとき, オキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$) 99.0%以上を含むもの.

オキサゾラム20mg錠

溶出試験 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5mLを正確に量り, 崩壊試験法の第1液を加えて正確に100mLとし, 試料溶液とする. 別にオキサゾラム標準品を105℃で3時間乾燥し, その約0.05g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10mLを正確に量り, 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, 崩壊試験法の第1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, オキサゾラム及びその分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のピーク面積 A_{T1} 及び A_{T2} , 並びに A_{S1} 及び A_{S2} 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.

オキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=W_S \times ((A_{T1} + (A_{T2} / 0.68)) / (A_{S1} + (A_{S2} / 0.68))) \times (1 / C) \times 36$$

W_S : オキサゾラム標準品の量(mg)

C : 1錠中のオキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$)の表示量(mg)

0.68: 分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のオキサゾラムに対する相対感度比

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℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(700:300:1)

流量: オキサゾラムの保持時間が約3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, オキサゾラムのピークのシンメトリー係数は2.0以下で, 理論段数は1500以上である.

システムの再現性: 標準溶液20 μ Lにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, オキサゾラムのピーク面積と補正した分解生成物(オキサゾラムに対する相対保持時間約2.2)のピーク面積の和の相対標準偏差は2.0%以下である.

オキサゾラム標準品 オキサゾラム(日局). ただし, 乾燥したものを定量するとき, オキサゾラム($C_{18}H_{17}ClN_2O_2$) 99.0%以上を含むもの.

クロキサゾラム10mg/g散

溶出試験 本品の表示量に従いクロキサゾラム($C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$)約2mgに対応する量を精密に量り, 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45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. 別にクロキサゾラム標準品を105℃で3時間乾燥し, その約0.04gを精密に量り, アセトニトリル50mLに溶かし, 崩壊試験法の第1液を加えて正確に200mLとする. この液2mLを正確に量り, 崩壊試験法の第1液を加えて正確に200mLとし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液50 μ L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、クロキサゾラム及びその分解生成物(クロキサゾラムに対する相対保持時間約3.3)のピーク面積 A_{T1} 及び A_{T2} 、並びに A_{S1} 及び A_{S2} 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。

クロキサゾラム($C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times ((A_{T1} + (A_{T2} / 0.78)) / (A_{S1} + (A_{S2} / 0.78))) \times (1 / C) \times (9 / 2)$$

W_S : クロキサゾラム標準品の量(mg)

W_T : クロキサゾラム散の秤取量(g)

C : 1g中のクロキサゾラム($C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$)の表示量(mg)

0.78: 分解生成物(クロキサゾラムに対する相対保持時間約3.3)のクロキサゾラムに対する相対感度比

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℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(700:300:1)

流量: クロキサゾラムの保持時間が約3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、クロキサゾラムのピークのシンメトリー係数は2.0以下で、理論段数は2500段以上である。

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、クロキサゾラムのピーク面積と補正した分解生成物(クロキサゾラムに対する相対保持時間約3.3)のピーク面積の和の相対標準偏差は1.5%以下である。

クロキサゾラム標準品 クロキサゾラム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、クロキサゾラム($C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$)99.0%以上を含むもの。

クロキサゾラム1mg錠

溶出試験 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45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。別にクロキサゾラム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.02gを精密に量り、アセトニトリル50mLに溶かし、崩壊試験法の第1液を加えて正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、崩壊試験法の第1液を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 μ L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、クロキサゾラム及びその分解生成物(クロキサゾラムに対する相対保持時間約3.3)のピーク面積 A_{T1} 及び A_{T2} 、並びに A_{S1} 及び A_{S2} 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。

クロキサゾラム($C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times ((A_{T1} + (A_{T2} / 0.78)) / (A_{S1} + (A_{S2} / 0.78))) \times (1 / C) \times (9 / 2)$$

W_S : クロキサゾラム標準品の量(mg)

C : 1錠中のクロキサゾラム($C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$)の表示量(mg)

0.78: 分解生成物(クロキサゾラムに対する相対保持時間約3.3)のクロキサゾラムに対する相対感度比

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℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(700:300:1)

流量: クロキサゾラムの保持時間が約3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、クロキサゾラムのピークのシンメトリー係数は2.0以下で、理論段数は2500段以上である。

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、クロキサゾラムのピーク面積と補正した分解生成物(クロキサゾラムに対する相対保持時間約3.3)のピーク面積の和の相対標準偏差は1.5%以下である。

クロキサゾラム標準品 クロキサゾラム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、クロキサゾラム($C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$)99.0%以上を含むもの。

クロキサゾラム2mg錠

溶出試験 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45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。別にクロキサゾラム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.04gを精密に量り、アセトニトリル50mLに溶かし、崩壊試験法の第1液を加えて正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、崩壊試験法の第1液を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50μL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、クロキサゾラム及びその分解生成物(クロキサゾラムに対する相対保持時間約3.3)のピーク面積 A_{T1} 及び A_{T2} 、並びに A_{S1} 及び A_{S2} 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。

クロキサゾラム($C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times ((A_{T1} + (A_{T2} \div 0.78)) \div (A_{S1} + (A_{S2} \div 0.78))) \times (1 \div C) \times (9 \div 2)$$

W_S : クロキサゾラム標準品の量(mg)

C : 1錠中のクロキサゾラム($C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$)の表示量(mg)

0.78: 分解生成物(クロキサゾラムに対する相対保持時間約3.3)のクロキサゾラムに対する相対感度比

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5μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(700:300:1)

流量: クロキサゾラムの保持時間が約3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50μLにつき、上記の条件で操作するとき、クロキサゾラムのピークのシンメトリー係数は2.0以下で、理論段数は2500段以上である。

システムの再現性: 標準溶液50μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、クロキサゾラムのピーク面積と補正した分解生成物(クロキサゾラムに対する相対保持時間約3.3)のピーク面積の和の相対標準偏差は1.5%以下である。

クロキサゾラム標準品 クロキサゾラム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、クロキサゾラム($C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$)99.0%以上を含むもの。

フルジアゼパム1mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従いフルジアゼパム($C_{16}H_{12}ClFN_2O$)約0.25mg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0.45μm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。別にフルジアゼパム標準品を60℃で3時間減圧乾燥し、その約0.02gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとする。更にこの液5mL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50μL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、フルジアゼパムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

フルジアゼパム($C_{16}H_{12}ClFN_2O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S \div W_T) \times (A_T \div A_S) \times (1 \div C) \times (9 \div 8)$$

W_S : フルジアゼパム標準品の量(mg)

W_T : フルジアゼパム細粒の秤取量(g)

C : 1g中のフルジアゼパム($C_{16}H_{12}ClFN_2O$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 232nm)

カラム: 内径3.9mm, 長さ15cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 25℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル混液(1:1)

流量: フルジアゼパムの保持時間が約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50μLにつき、上記の条件で操作するとき、フルジアゼパムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.0以下である。

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

フルジアゼパム標準品 フルジアゼパム(日局)。

フルジアゼパム0.25mg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。溶出試験開始15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。別にフルジアゼパム標準品を60℃で3時間減圧乾燥し、その約0.02gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとする。更にこの液5mL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50μL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、フルジアゼパムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

フルジアゼパム($C_{16}H_{12}ClFN_2O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (9 / 8)$$

W_S : フルジアゼパム標準品の量(mg)

C : 1錠中のフルジアゼパム($C_{16}H_{12}ClFN_2O$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 232nm)

カラム: 内径3.9mm, 長さ15cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 25℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル混液(1:1)

流量: フルジアゼパムの保持時間が約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50μLにつき、上記の条件で操作するとき、フルジアゼパムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.0以下である。

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

フルジアゼパム標準品 フルジアゼパム(日局)。

メキサゾラム1mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従いメキサゾラム($C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2$)約1mg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0.45μm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。別にメキサゾラム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.1g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、アセトニトリルを加えて正確に100mLとする。更にこの液5mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液30μL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、メキサゾラムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

メキサゾラム($C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (9 / 10)$$

W_S : メキサゾラム標準品の量(mg)

W_T : メキサゾラム細粒の秤取量(g)

C : 1g中のメキサゾラム($C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2$)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5μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(700:300:1)

流量: メキサゾラムの保持時間が約3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30μLにつき、上記の条件で操作するとき、メキサゾラムのピークのシンメトリー係数は1.5以下で、理論段数は500以上である。

システムの再現性: 標準溶液30μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、メキサゾラムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

メキサゾラム標準品 日本薬局方外医薬品規格「メキサゾラム」。ただし、乾燥したものを定量するとき、メキサゾラム($C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2$)99.0%以上を含むもの。

メキサゾラム0.5mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30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。別にメキサゾラム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.05g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、アセトニトリルを加えて正確に100mLとする。更にこの液5mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶

液30 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、メキサゾラムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

メキサゾラム($C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times (9/10)$$

W_S : メキサゾラム標準品の量(mg)

C : 1錠中のメキサゾラム($C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2$)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℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(700:300:1)

流量: メキサゾラムの保持時間が約3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30 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、メキサゾラムのピークのシンメトリー係数は1.5以下で、理論段数は500以上である。

システムの再現性: 標準溶液30 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、メキサゾラムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

メキサゾラム標準品 日本薬局方外医薬品規格「メキサゾラム」。ただし、乾燥したものを定量するとき、メキサゾラム($C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2$)99.0%以上を含むもの。

メキサゾラム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。別にメキサゾラム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.1g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、アセトニトリルに溶かし、正確に100mLとする。更にこの液5mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液30 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、メキサゾラムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

メキサゾラム($C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times (9/10)$$

W_S : メキサゾラム標準品の量(mg)

C : 1錠中のメキサゾラム($C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2$)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℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液(700:300:1)

流量: メキサゾラムの保持時間が約3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30 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、メキサゾラムのピークのシンメトリー係数は1.5以下で、理論段数は500以上である。

システムの再現性: 標準溶液30 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、メキサゾラムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

メキサゾラム標準品 日本薬局方外医薬品規格「メキサゾラム」。ただし、乾燥したものを定量するとき、メキサゾラム($C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2$)99.0%以上を含むもの。

塩酸メトホルミン250mg錠

溶出試験a 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120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。別に塩酸メトホルミン標準品を105℃で3時間乾燥し、その約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233nm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85%以上のときは適合とする。

塩酸メトホルミン($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 900$$

W_S : 塩酸メトホルミン標準品の量(mg)

C: 1錠中の塩酸メトホルミン($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸メトホルミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸メトホルミン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸メトホルミン($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$) 99.0%以上を含むもの。

溶出試験b 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 $0.45 \mu m$ 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。別に塩酸メトホルミン標準品を $105^\circ C$ で3時間乾燥し、その約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233nm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。

塩酸メトホルミン($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 900$$

W_S : 塩酸メトホルミン標準品の量(mg)

C: 1錠中の塩酸メトホルミン($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸メトホルミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸メトホルミン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸メトホルミン($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$) 99.0%以上を含むもの。

リン酸エストラムスチンナトリウム156.7mgカプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法(ただし、シンカーを用いる)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液20mL以上をとり、孔径 $0.5 \mu m$ 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。別にリン酸エストラムスチンナトリウム標準品(別途水分を測定しておく)約0.035gを精密に量り、水に溶かし、正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $10 \mu L$ 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、リン酸エストラムスチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

リン酸エストラムスチンナトリウム($C_{23}H_{30}Cl_2NNa_2O_6P \cdot H_2O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 450 \times 1.032$$

W_S : 脱水物に換算したリン酸エストラムスチンナトリウム標準品の量(mg)

C: 1カプセル中のリン酸エストラムスチンナトリウム($C_{23}H_{30}Cl_2NNa_2O_6P \cdot H_2O$)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 $5 \mu m$ 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: メタノール/リン酸塩緩衝液混液(3: 2)

流量: リン酸エストラムスチンの保持時間が約12分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液 $10 \mu L$ につき、上記の条件で操作するとき、リン酸エストラムスチン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以上である。

システムの再現性: 標準溶液 $10 \mu L$ につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、リン酸エストラムスチンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

リン酸エストラムスチンナトリウム標準品 $C_{23}H_{30}Cl_2NNa_2O_6P \cdot H_2O$: 582.36 1,3,5(10) estratriene-3,17 β -diol3- [bis(2-chloroethyl) carbamate] 17-disodium phosphate hydrate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 リン酸エストラムスチンナトリウム1.0gに2-methoxyethanol 10mLを添加し室温で攪拌溶解後、水3mLを徐々に滴下する。滴下終了後水冷し、析出した結晶をろ過、少量の2-methoxyethanolで洗浄し、結晶を $40^\circ C$ で減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 $2920cm^{-1}$ 、 $1713cm^{-1}$ 、 $1467cm^{-1}$ 、 $1412cm^{-1}$ 、 $1231cm^{-1}$ 、 $1078cm^{-1}$ 及び $984cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品0.010gに移動相を加えて溶かし正確に10mLとし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $10 \mu L$ 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、試料溶液のリン酸エストラムスチン以外のピークの合計面積は、標準溶液のリン酸エストラムスチン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: 220nm)

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

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：メタノール／リン酸塩緩衝液混液(55：45)

流量：リン酸エストラムスチンの保持時間が約18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リン酸エストラムスチンの保持時間の約2倍の範囲
システム適合性

検出の確認：標準溶液10mLを正確に量り，移動相を加えて正確に50mLとする。この液10 μ Lから得たリン酸エストラムスチンのピーク面積が標準溶液のリン酸エストラムスチンのピーク面積の10～30%になることを確認する。

システムの性能：本品0.01gを移動相に溶かし，パラオキシ安息香酸プロピルの移動相溶液(1→4000)1mLを加えた後，移動相を加えて25mLとする。この液10 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，パラオキシ安息香酸プロピル，リン酸エストラムスチンの順に溶出し，その分離度は7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，リン酸エストラムスチンのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

水分 3.0～5.0%以下(0.2g)。

含量 99.0%以上。定量法 本品約0.5gを精密に量り，非水滴定用氷酢酸50mLを加えて溶かし，0.1mol/L過塩素酸で滴定する(電位差滴定)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L過塩素酸1mL=28.218mgC₂₃H₃₀Cl₂NNa₂O₆P

リン酸塩緩衝液，pH6.0 0.01mol/Lリン酸二水素カリウム溶液に0.01mol/Lリン酸水素二ナトリウム溶液を加えてpH6.0に調整する。

塩酸ツロブテロール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30分後，溶出液10mL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3mLを除き，次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸ツロブテロール標準品を60℃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1mLを正確に量り，水を加えて正確に100mLとし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100 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，ツロブテロールのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸ツロブテロール(C₁₂H₁₈ClNO·HCl)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (9 / 2)$$

W_S：塩酸ツロブテロール標準品の量(mg)

C：1錠中の塩酸ツロブテロール(C₁₂H₁₈ClNO·HCl)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：211nm)

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：1-オクタンスルホン酸ナトリウム3gを水900mLに溶かす。この液に薄めたリン酸(2→300)5mLを加えた液650mLにアセトニトリル350mLを加える。

流量：ツロブテロールの保持時間が約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100 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，ツロブテロールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ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，ツロブテロールのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸ツロブテロール標準品 塩酸ツロブテロール(日局)。ただし，乾燥したものを定量するとき，塩酸ツロブテロール(C₁₂H₁₈ClNO·HCl)99.0%以上を含むもの。

塩酸ツロブテロール1mg/gドライシロップ

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸ツロブテロール(C₁₂H₁₈ClNO·HCl)約1mg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50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後，溶出液10mL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3mLを除き，次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸ツロブテロール標準品を60℃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1mLを正確に量り，水を加えて正確に100mLとし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100 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，ツロブテロールのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸ツロブテロール(C₁₂H₁₈ClNO·HCl)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (9 / 2)$$

W_S : 塩酸ツロブテロール標準品の量 (mg)

W_T : 塩酸ツロブテロールドライシロップの秤取量 (g)

C : 1g中の塩酸ツロブテロール ($C_{12}H_{18}ClNO \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 211nm)

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 : 1-オクタンスルホン酸ナトリウム3gを水900mLに溶かす. この液に薄めたリン酸 (2 $\rightarrow$ 300) 5mLを加えた液650mLにアセトニトリル350mLを加える.

流量 : ツロブテロールの保持時間が約7分になるように調整する.