

○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16年8月16日)

(薬食審査発第0816001号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

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号及び平成15年7月25日厚生労働省告示第265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15年5月2日、平成15年7月22日及び平成15年10月27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16年11月16日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

別紙

リン酸ジヒドロコデイン・dl-塩酸メチルエフェドリン・マレイン酸クロルフェニラミン

(10mg/g・20mg/g・4mg/g散、3mg・7mg・1.5mg錠)

塩酸テトラサイクリン(50mgカプセル、250mgカプセル)

エトドラク(100mg錠a、200mg錠a)

エトドラク(100mg錠b、200mg錠b)

モフェゾラク(75mg錠)

ドカルパミン(750mg/g顆粒)

塩酸ベバントロール(25mg錠、50mg錠、100mg錠)

一硝酸イソソルビド(10mg錠、20mg錠)

エカベトナトリウム(667mg/g顆粒)

ナフトピジル(25mg錠a、50mg錠a)

ナフトピジル(25mg錠b、50mg錠b)

塩酸トリエンチン(250mgカプセル)

エパルレスタット(50mg錠)

アルベンダゾール(200mg錠)

アスコルビン酸(250mg/g顆粒)

塩酸クリンダマイシン(75mgカプセル、150mgカプセル)

塩酸リンコマイシン(250mgカプセル)

硝酸チアミン・塩酸ピリドキシン・酢酸ヒドロキシコバラミン(10mg・100mg・1.044mg錠)

リボフラビン・塩酸ピリドキシン(5mg・10mg錠)

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。)

リン酸ジヒドロコデイン10mg/g・dl-塩酸メチルエフェドリン20mg/g・マレイン酸クロルフェニラミン4mg/g散

溶出試験 本品約1g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(ただし、試料は試験液に分散するように投入する)。溶出試験開始15分後及び60分後、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 $0.45 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にリン酸ジヒドロコデイン標準品(別途リン酸ジヒドロコデイン(日局)と同様の条件で乾燥減量を測定しておく)約0.022gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとし、標準原液Aとする。また、dl-塩酸メチルエフェドリン標準品を 105°C 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とし、標準原液Bとする。また、マレイン酸クロルフェニラミン標準品を 105°C 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とし、標準原液Cとする。標準原液A5mL、標準原液B10mL及び標準原液C2mL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 $50 \mu\text{L}$ 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、ジヒドロコデインのピーク面積 A_{T_a} 及び A_{S_a} 、dl-メチルエフェドリンのピーク面積 A_{T_b} 及び A_{S_b} 並びにクロルフェニラミンのピーク面積 $A_{T_c(n)}$ 及び A_{S_c} を測定する。

本品の15分間のリン酸ジヒドロコデイン及びdl-塩酸メチルエフェドリンの溶出率並びに60分間のマレイン酸クロルフェニラミンの溶出率がそれぞれ70%以上、75%以上及び70%以上のときは適合とする。

1回目の溶出液採取時におけるリン酸ジヒドロコデイン($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$)の表示量に対する

溶出率(%) = $(W_{Sa}/W_T) \times (A_{Ta}/A_{Sa}) \times (1/C_a) \times 45$

1回目の溶出液採取時におけるdl-塩酸メチルエフェドリン($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$)の表示量に対する

溶出率(%) = $(W_{Sb}/W_T) \times (A_{Tb}/A_{Sb}) \times (1/C_b) \times 90$

n回目の溶出液採取時における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(%) (n=1, 2)

画像1 (5KB)

W_{Sa} : 乾燥物に換算したリン酸ジヒドロコデイン標準品の量(mg)

W_{Sb} : dl-塩酸メチルエフェドリン標準品の量(mg)

W_{Sc} : マレイン酸クロルフェニラミン標準品の量(mg)

W_T : リン酸ジヒドロコデイン・dl-塩酸メチルエフェドリン・マレイン酸クロルフェニラミン散の秤取量(g)

C_a : 1g中のリン酸ジヒドロコデイン($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$)の表示量(mg)

C_b : 1g中のdl-塩酸メチルエフェドリン($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$)の表示量(mg)

C_c : 1g中の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: 254nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ10cm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: 1-オクタンスルホン酸ナトリウムの薄めたリン酸(1 \rightarrow 1000)溶液(3 \rightarrow 1000)/アセトニトリル混液(2:1)

流量: dl-メチルエフェドリンの保持時間が約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 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン, クロルフェニラミンの順に溶出し, それぞれのピークは完全に分離する。また, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン及び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50 μ Lにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン及びクロルフェニラミンそれぞれのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

リン酸ジヒドロコデイン標準品 リン酸ジヒドロコデイン(日局)。ただし, 定量するとき, 換算した乾燥物に対し, リン酸ジヒドロコデイン($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$)99.0%以上を含むもの。

dl-塩酸メチルエフェドリン標準品 dl-塩酸メチルエフェドリン(日局)。

マレイン酸クロルフェニラミン標準品 マレイン酸クロルフェニラミン標準品(日局)。

リン酸ジヒドロコデイン3mg・dl-塩酸メチルエフェドリン7mg・マレイン酸クロルフェニラミン1.5mg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。別にリン酸ジヒドロコデイン標準品(別途リン酸ジヒドロコデイン(日局)と同様の条件で乾燥減量を測定しておく)約0.021g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, 標準原液Aとする。また, dl-塩酸メチルエフェドリン標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し, その約0.019gを精密に量り, 水に溶かし, 正確に100mLとし, 標準原液Bとする。また, マレイン酸クロルフェニラミン標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し, その約0.021g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25mLとし, 標準原液Cとする。標準原液A5mL, 標準原液B2mL及び標準原液C5mL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, ジヒドロコデインのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} , dl-メチルエフェドリンのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} 並びにクロルフェニラミンのピーク面積 A_{Tc} 及び A_{Sc} を測定する。

本品の15分間のリン酸ジヒドロコデイン, dl-塩酸メチルエフェドリン及びマレイン酸クロルフェニラミンの溶出率がそれぞれ75%以上のときは適合とする。

リン酸ジヒドロコデイン($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_{Sa} \times (A_{Ta}/A_{Sa}) \times (1/C_a) \times (72/5)$

dl-塩酸メチルエフェドリン($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_{Sb} \times (A_{Tb}/A_{Sb}) \times (1/C_b) \times 36$

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(%) = $W_{Sc} \times (A_{Tc}/A_{Sc}) \times (1/C_c) \times (36/5)$

W_{Sa} : 乾燥物に換算したリン酸ジヒドロコデイン標準品の量(mg)

W_{Sb} : dl-塩酸メチルエフェドリン標準品の量(mg)

W_{Sc} : マレイン酸クロルフェニラミン標準品の量(mg)

C_a: 1錠中のリン酸ジヒドロコデイン(C₁₈H₂₃NO₃・H₃PO₄)の表示量(mg)
C_b: 1錠中のdl-塩酸メチルエフェドリン(C₁₁H₁₇NO・HCl)の表示量(mg)
C_c: 1錠中のマレイン酸クロルフェニラミン(C₁₆H₁₉ClN₂・C₄H₄O₄)の表示量(mg)

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10cm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: 1-オクタンスルホン酸ナトリウムの薄めたリン酸(1→1000)溶液(3→1000) / アセトニトリル混液(2:1)

流量: dl-メチルエフェドリンの保持時間が約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100μLにつき, 上記の条件で操作するとき, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン, クロルフェニラミンの順に溶出し, それぞれのピークは完全に分離する。また, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン及び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100μLにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン及びクロルフェニラミンそれぞれのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

リン酸ジヒドロコデイン標準品 リン酸ジヒドロコデイン(日局)。ただし, 定量するとき, 換算した乾燥物に対し, リン酸ジヒドロコデイン(C₁₈H₂₃NO₃・H₃PO₄)99.0%以上を含むもの。

dl-塩酸メチルエフェドリン標準品 dl-塩酸メチルエフェドリン(日局)。

マレイン酸クロルフェニラミン標準品 マレイン酸クロルフェニラミン標準品(日局)。

塩酸テトラサイクリン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(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0.45μm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6mLを正確に量り, 水を加えて正確に20mLとし試料溶液とする。別に塩酸テトラサイクリン標準品約0.017g(力価)に対応する量を精密に量り, 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につき, 紫外可視吸光度測定法により試験を行い, 波長276nm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。

塩酸テトラサイクリンの表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 300$

W_S: 塩酸テトラサイクリン標準品の量 [mg(力価)]

C: 1カプセル中の塩酸テトラサイクリンの表示量 [mg(力価)]

塩酸テトラサイクリン標準品 塩酸テトラサイクリン標準品(日局)。

塩酸テトラサイクリン250mg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0.45μm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3mLを正確に量り水を加えて正確に50mLとし, 試料溶液とする。別に塩酸テトラサイクリン標準品約0.017g(力価)に対応する量を精密に量り, 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につき, 紫外可視吸光度測定法により試験を行い, 波長276nm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。

塩酸テトラサイクリンの表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 1500$

W_S: 塩酸テトラサイクリン標準品の量 [mg(力価)]

C: 1カプセル中の塩酸テトラサイクリンの表示量 [mg(力価)]

塩酸テトラサイクリン標準品 塩酸テトラサイクリン標準品(日局)。

エトドラク100mg錠(a)

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4mL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20mLとし, 試料溶液とする。別にエトドラク標準品を60℃, 減圧で4時間乾燥し, その約0.022gを精密に量り, メタノール10mLに溶かした後, 薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に200mLとする。この液4mL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20mL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pH6.8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279nm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。

エトドラク ($C_{17}H_{21}NO_3$) の表示量に対する溶出率 (%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 450$

W_S : エトドラク標準品の量 (mg)

C : 1錠中のエトドラク ($C_{17}H_{21}NO_3$) の表示量 (mg)

エトドラク標準品 $C_{17}H_{21}NO_3$: 287.35 (±) —1, 8—ジエチル—1, 3, 4, 9—テトラヒドロピラノ [3, 4—b] インドール—1—酢酸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 エトドラク1gをとり、薄めたメタノール(7→10)10mLを加えて加熱して溶かし、熱時ろ過する。ろ液をかき混ぜながら徐冷し、結晶を析出させる。析出した結晶をろ取り、60°C、減圧で5時間乾燥する。

性状 本品は白色～微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3350 cm^{-1} 、2970 cm^{-1} 、1746 cm^{-1} 、1413 cm^{-1} 、1035 cm^{-1} 、及び749 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gをとり、メタノール10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に200mL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。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を、L—アスコルビン酸0.5gをメタノール/水混液(4:1)100mLに溶かした液を2cmの高さまで入れた展開槽に入れ、下部から3cmの高さまで展開した後、30分間風乾する。この薄層板の下部から2.5cmの位置に試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを速やかにスポットし、直ちに、トルエン/1, 4—ジオキサン/酢酸(100)混液(60:17:3)を展開溶媒として約15cm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、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 0.5%以下(1g、減圧、60°C、4時間)。

含量 99.0%以上 定量法 本品を乾燥し、その約0.3gを精密に量り、エタノール(99.5)50mLに溶かし、0.1mol/L水酸化ナト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。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液1mL = 28.735mg $C_{17}H_{21}NO_3$

エトドラク100mg錠(b)

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4mL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20mLとし、試料溶液とする。別にエトドラク標準品を60°C、減圧で4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、メタノール10mLに溶かした後、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に200mLとする。この液4mL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20mL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pH6.8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279nm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。

エトドラク ($C_{17}H_{21}NO_3$) の表示量に対する溶出率 (%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 450$

W_S : エトドラク標準品の量 (mg)

C : 1錠中のエトドラク ($C_{17}H_{21}NO_3$) の表示量 (mg)

エトドラク標準品 $C_{17}H_{21}NO_3$: 287.35 (±) —1, 8—ジエチル—1, 3, 4, 9—テトラヒドロピラノ [3, 4—b] インドール—1—酢酸で、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 エトドラク1gをとり、薄めたメタノール(7→10)10mLを加えて加熱して溶かし、熱時ろ過する。ろ液をかき混ぜながら徐冷し、結晶を析出させる。析出した結晶をろ取り、60°C、減圧で5時間乾燥する。

性状 本品は白色～微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3350 cm^{-1} 、2970 cm^{-1} 、1746 cm^{-1} 、1413 cm^{-1} 、1035 cm^{-1} 、及び749 cm^{-1} 、付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gをとり、メタノール10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に200mL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。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を、L—アスコルビン酸0.5gをメタノール/水混液(4:1)100mLに溶かした液を2cmの高さまで入れた展開槽に入れ、下部から3cmの高さまで展開した後、30分間風乾する。この薄層板の下部から2.5cmの位置に試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを速やかにスポットし、直ちに、トルエン/1, 4—ジオキサン/酢酸(100)混液(60:17:3)を展開溶媒として約15cm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、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 0.5%以下(1g, 減圧, 60°C, 4時間)

定量法 本品を乾燥し、その約0.3gを精密に量り、エタノール(99.5)50mLに溶かし、0.1mol/L水酸化ナト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。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液1mL=28.735mg $C_{17}H_{21}NO_3$

エトドラク200mg錠(a)

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2mL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20mLとし、試料溶液とする。別にエトドラク標準品を60°C、減圧で4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、メタノール10mLに溶かした後、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に200mLとする。この液4mL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20mL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pH6.8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279nm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。

エトドラク($C_{17}H_{21}NO_3$)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 : エトドラク標準品の量(mg)

C : 1錠中のエトドラク($C_{17}H_{21}NO_3$)の表示量(mg)

エトドラク標準品 $C_{17}H_{21}NO_3$: 287.35(±)—1, 8—ジエチル—1, 3, 4, 9—テトラヒドロピラノ [3, 4—b] インドール—1—酢酸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 エトドラク1gをとり、薄めたメタノール(7→10)10mLを加えて加熱して溶かし、熱時ろ過する。ろ液をかき混ぜながら徐冷し、結晶を析出させる。析出した結晶をろ取り、60°C、減圧で5時間乾燥する。

性状 本品は白色～微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3350 cm^{-1} 、2970 cm^{-1} 、1746 cm^{-1} 、1413 cm^{-1} 、1035 cm^{-1} 、及び749 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gをとり、メタノール10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に200mL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。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を、L—アスコルビン酸0.5gをメタノール/水混液(4:1)100mLに溶かした液を2cmの高さまで入れた展開槽に入れ、下部から3cmの高さまで展開した後、30分間風乾する。この薄層板の下部から2.5cmの位置に試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを速やかにスポットし、直ちに、トルエン/1, 4—ジオキサン/酢酸(100)混液(60:17:3)を展開溶媒として約15cm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、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 0.5%以下(1g, 減圧, 60°C, 4時間)。

含量 99.0%以上 定量法 本品を乾燥し、その約0.3gを精密に量り、エタノール(99.5)50mLに溶かし、0.1mol/L水酸化ナト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。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液1mL=28.735mg $C_{17}H_{21}NO_3$

エトドラク200mg錠(b)

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2mL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20mLとし試料溶液とする。別にエトドラク標準品を60°C、減圧で4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、メタノール10mLに溶かした後、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に200mLとする。この液4mL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20mL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pH6.8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279nm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。

エトドラク($C_{17}H_{21}NO_3$)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 : エトドラク標準品の量(mg)

C: 1錠中のエトドラク(C₁₇H₂₁NO₃)の表示量(mg)

エトドラク標準品 C₁₇H₂₁NO₃: 287.35(±) —1, 8—ジエチル—1, 3, 4, 9テトラヒドロピラノ[3, 4—b]インドル—1酢酸で、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 エトドラク1gをとり、薄めたメタノール(7→10)10mLを加えて加熱して溶かし、熱時ろ過する。ろ液をかき混ぜながら徐冷し、結晶を析出させる。析出した結晶をろ取り、60℃、減圧で5時間乾燥する。

性状 本品は白色～微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3350cm⁻¹、2970cm⁻¹、1746cm⁻¹、1413cm⁻¹、1035cm⁻¹、及び749cm⁻¹、付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gをとり、メタノール10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に200mL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。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を、L—アスコルビン酸0.5gをメタノール/水混液(4:1)100mLに溶かした液を2cmの高さまで入れた展開槽に入れ、下部から3cmの高さまで展開した後、30分間風乾する。この薄層板の下部から2.5cmの位置に試料溶液及び標準溶液10μLずつを速やかにスポットし、直ちに、トルエン/1, 4—ジオキサン/酢酸(100)混液(60:17:3)を展開溶媒として約15cm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、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 0.5%以下(1g, 減圧, 60℃, 4時間)

含量 99.0%以上 定量法 本品を乾燥し、その約0.3gを精密に量り、エタノール(99.5)50mLに溶かし、0.1mol/L水酸化ナト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。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液1mL=28.735mg C₁₇H₂₁NO₃

モフェゾラク75mg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15分後に溶出液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2mL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20mLとし、試料溶液とする。別にモフェゾラク標準品(別途本品0.1g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0.021g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4mL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、薄めたpH6.8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235nm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。

モフェゾラク(C₁₉H₁₇NO₅)の表示量に対する溶出率(%) = W_S × (A_T/A_S) × (1/C) × 360

W_S: 脱水物に換算したモフェゾラク標準品の量(mg)

C: 1錠中のモフェゾラク(C₁₉H₁₇NO₅)の表示量(mg)

モフェゾラク標準品 C₁₉H₁₇NO₅: 339.34 [3.4—ジ(4—メトキシフェニル)—5—イソキサゾリル]—酢酸で、下記の規格に適合するもの。必要な場合は次に示す方法により精製する。

精製法 モフェゾラク20.0gを水酸化ナトリウム溶液(59→25000)1000mLに溶かした後、減圧濃縮する。結晶が大部分析出したとき、少量のアセトンを加え、濃縮乾固する。得られた結晶にクロロホルム/メタノール/水混液(12:6:1)95mLを加え、ゆるく加熱して溶かし、冷後、結晶をろ取する。これを水800mLに溶かし、かき混ぜながら薄めた塩酸(27→200)140mLを約1時間かけて滴加し、析出した結晶をろ取する。得られた結晶を遮光減圧下で、1日乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を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、波長1731cm⁻¹、1611cm⁻¹、1514cm⁻¹、1434cm⁻¹、1251cm⁻¹及び833cm⁻¹付近に吸収を認める。

融点 144~150℃

類縁物質 本品0.05gをクロロホルム5mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液1mLを正確に量り、クロロホルムを加えて正確に20mLとする。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10μL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p—キシレン/ギ酸エチル/ギ酸混液(20:16:1)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)を照射し、観察するとき、試料溶液から得たモフェゾラク以外のスポットは、標

準溶液から得たスポットより濃くない。

水分 2.0%以下(0.1g, 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0.7gを精密に量り, エタノール(99.5)50mLに溶かし, 0.1mol/L水酸化ナト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。

0.1mol/L水酸化ナトリウム1mL=33.934mg $C_{19}H_{17}NO_5$

p-キシレン $C_6H_4(CH_3)_2$ 無色透明の液体である。

比重 [画像2 \(1KB\)](#)

: 0.858~0.863

含量 98.0%以上

ギ酸エチル $HCOC_2H_5$ 無色透明の液体である。

比重 [画像3 \(1KB\)](#)

: 0.920~0.924

含量 97.0%以上

ドカルパミン750mg/g顆粒

溶出試験 本品約1g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45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4mL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10mLとし, 試験溶液とする。別にドカルパミン標準品をデシケーター(減圧, シリカゲル, 80°C)で3時間乾燥し, その約0.03gを精密に量り, エタノール(99.5)5mLに溶かした後, 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。試験溶液及び標準溶液につき, 薄めたpH6.8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264nm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。

ドカルパミン($C_{21}H_{30}N_2O_8S$)の表示量に対する溶出率(%) = $(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 2250$

W_S : ドカルパミン標準品の量(mg)

W_T : ドカルパミン顆粒の秤取量(g)

C : 1g中のドカルパミン($C_{21}H_{30}N_2O_8S$)の表示量(mg)

ドカルパミン標準品 $C_{21}H_{30}N_2O_8S$: 470.54(—)—(S)—2—アセタミド—N— [3, 4—ビス(エトキシカルボニルオキシ)フェネチル]—4—(メチルチオ)ブチルアミドで, 下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末又は粒である。

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3280 cm^{-1} , 1754 cm^{-1} , 1630 cm^{-1} 及び1273 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 105~108°C

類縁物質 本品0.12gを移動相20mLに溶かし, 試験溶液とする。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。試験溶液及び標準溶液20 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, 試験溶液のドカルパミン以外のピークの合計面積は, 標準溶液のドカルパミンのピーク面積の1/5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: 254nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ15cm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: リン酸二水素カリウム2.72gを水に溶かして1000mLとし, リン酸を加えてpHを2.5に調整する。この液600mLにアセトニトリル400mLを加える。

流量: ドカルパミンの保持時間が約8分になるように調整する。

面積測定範囲: 溶媒ピークの後からドカルパミンの保持時間の約2.5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10mLとする。この液20 μ Lから得たドカルパミンのピーク面積が標準溶液のドカルパミンのピーク面積の10~30%になることを確認する。

システムの性能: 本品0.075gをとり, パラオキシ安息香酸イソブチル0.012gを移動相に溶かし, 200mLとした液10mLを加えて溶かし, 更に移動相を加えて30mLとする。この液20 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, ドカルパミン, パラオキシ安息香酸イソブチルの順に溶出し, その分離度は6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, ドカルパミ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(1g, 減圧, シリカゲル, 80°C, 3時間)。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し, その約0.5gを精密に量り, アセトン10mLに溶かし, 水70mLを加え, 氷水中で5~10°Cに冷却し, この液に臭素試液を臭素の色が消えなくなるまで振り混ぜながら滴加した後, 更に1滴を加える。直ちにこの液にヨウ化カリウム溶液(1→2)2滴を加え, 次にチオ硫酸ナトリウム溶液(1→2)2滴を加えてヨウ素の色を消失させた後, 氷水中で5~10°Cに冷却しながら0.1mol/L水酸化ナトリウム液で滴定する(指示薬: ブロモチモールブルー試液2滴)。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=23.527mg $C_{21}H_{30}N_2O_8S$

塩酸ベバントロール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0.45 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。別に塩酸ベバントロール標準品を105°Cで2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277nm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。

塩酸ベバントロール($C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$)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 : 塩酸ベバントロール標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸ベバントロール($C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸ベバントロール標準品 $C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$: 381.89(±)1—[(3, 4—ジメトキシフェネチル)アミノ]—3—(m—トリロキシ)—2—プロパノール塩酸塩で, 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 塩酸ベバントロール10gを2—プロパノール/水混液(9:1)50mLに加温して溶かす。

熱しろ過し, ろ液を冷所に一夜静置後, 析出した結晶をろ取り, 2—プロパノール/水混液(9:1)少量で洗う。同様の操作を更に1回を行い, 得られた結晶をデシケーター(減圧, シリカゲル)で24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, においはない。

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3330 cm^{-1} , 2960 cm^{-1} , 1602 cm^{-1} , 1268 cm^{-1} , 1029 cm^{-1} , 及び819 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 138~141°C

類縁物質 本品0.10gをメタノール5mLに溶かし, 試料溶液とする。この液1mLを正確に量り, メタノールを加えて正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り, メタノールを加えて正確に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/エタノール(95)/ギ酸混液(20:4:1)を展開溶媒として約12cm展開した後, 薄層板を風乾する。これに噴霧用4—ジメチルアミノベンズアルデヒド試液を均等に噴霧し, 105°Cで15分間加熱するとき, 試料溶液から得られ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。

乾燥減量 1.0%以下(1g, 105°C, 2時間)

含量 99.0%以上。定量法 本品を105°Cで2時間乾燥し, その約0.12gを精密に量り, 酢酸(100)50mL及び非水滴定用酢酸水銀(II)試液2mLを加えて溶かし, 0.02mol/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。

0.02mol/L過塩素酸1mL=7.638mg $C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$

塩酸ベバントロール50mg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 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, 水5mLを正確に加え, 試料溶液とする。別に塩酸ベバントロール標準品を105°Cで2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277nm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75%以上のときは適合とする。

塩酸ベバントロール($C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 180$

W_S : 塩酸ベバントロール標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸ベバントロール($C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸ベバントロール標準品 $C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$: 381.89(±)1—[(3, 4—ジメトキシフェネチル)アミノ]—3—(m—トリロキシ)—2—プロパノール塩酸塩で, 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 塩酸ペバントロール10gを2-プロパノール/水混液(9:1)50mLに加温して溶かす。熱時ろ過し、ろ液を冷所に一夜静置後、析出した結晶をろ取り、2-プロパノール/水混液(9:1)少量で洗う。同様の操作を更に1回行い、得られた結晶をデシケーター(減圧, シリカゲル)で24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、においはない。

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 3330cm^{-1} 、 2960cm^{-1} 、 1602cm^{-1} 、 1268cm^{-1} 、 1029cm^{-1} 、及び 819cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 $138\sim 141^{\circ}\text{C}$

類縁物質 本品0.10gをメタノール5mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に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 $10\mu\text{L}$ 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/エタノール(95)/ギ酸混液(20:4:1)を展開溶媒として約12cm展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧用4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液を均等に噴霧し、 105°C で15分間加熱するとき、試料溶液から得られ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。

乾燥減量 1.0%以下(1g, 105°C , 2時間)

含量 99.0%以上。定量法 本品を 105°C で2時間乾燥し、その約0.12gを精密に量り、酢酸(100)50mL及び非水滴定用酢酸水銀(Ⅱ)試液2mLを加えて溶かし、 0.02mol/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。

0.02mol/L 過塩素酸 $1\text{mL}=7.638\text{mg}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$

塩酸ペバントロール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 $0.45\mu\text{m}$ 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、水を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ペバントロール標準品を 105°C で2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277nm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75%以上のときは適合とする。

塩酸ペバントロール($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$)の表示量に対する溶出率(%) $=W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 360$

W_S : 塩酸ペバントロール標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸ペバントロール($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$)の表示量(mg)

塩酸ペバントロール標準品 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$: 381.89(±)1—[(3, 4-ジメトキシフェネチル)アミノ]—3-(m-トリロキシ)—2-プロパノール塩酸塩で、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 塩酸ペバントロール10gを2-プロパノール/水混液(9:1)50mLに加温して溶かす。熱時ろ過し、ろ液を冷所に一夜静置後、析出した結晶をろ取り、2-プロパノール/水混液(9:1)少量で洗う。同様の操作を更に1回行い、得られた結晶をデシケーター(減圧, シリカゲル)で24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、においはない。

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 3330cm^{-1} 、 2960cm^{-1} 、 1602cm^{-1} 、 1268cm^{-1} 、 1029cm^{-1} 、及び 819cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 $138\sim 141^{\circ}\text{C}$

類縁物質 本品0.10gをメタノール5mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に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 $10\mu\text{L}$ 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/エタノール(95)/ギ酸混液(20:4:1)を展開溶媒として約12cm展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧用4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液を均等に噴霧し、 105°C で15分間加熱するとき、試料溶液から得られ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。

乾燥減量 1.0%以下(1g, 105°C , 2時間)

含量 99.0%以上。定量法 本品を 105°C で2時間乾燥し、その約0.12gを精密に量り、酢酸(100)50mL及び非水滴定用酢酸水銀(Ⅱ)試液2mLを加えて溶かし、 0.02mol/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。

0.02mol/L 過塩素酸 $1\text{mL}=7.638\text{mg}$ $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$

一硝酸イソソルビド10mg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。別に一硝酸イソソルビド標準品をシリカゲルを乾燥剤として4時間減圧乾燥し、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100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液15μL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、それぞれの液の一硝酸イソソルビドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

一硝酸イソソルビド($C_6H_9NO_6$)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 : 一硝酸イソソルビド標準品の量(mg)

C : 1錠中の一硝酸イソソルビド($C_6H_9NO_6$)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: 薄めたリン酸(1→1000)／メタノール混液(4:1)

流量: 一硝酸イソソルビドの保持時間が約4.5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: 標準溶液15μLにつき、上記の条件で操作するとき、一硝酸イソソルビド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、1.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液15μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、一硝酸イソソルビドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

一硝酸イソソルビド標準品 $C_6H_9NO_6$: 191.14 1, 4:3, 6—ジアンハイドロ—D—グルシトール5—ナイトレイトで、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 一硝酸イソソルビドに3倍量以上の酢酸エチルを加えて激しく振り混ぜた後、0.5μmのメンブランフィルターでろ過し、ろ液から酢酸エチルを水浴上で減圧留去する。残留物をクロロホルム／ヘキサン混液(3:1)で再結晶した後、シリカゲルを乾燥剤として4時間減圧乾燥する。

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って測定するとき、波数 $3230cm^{-1}$, $3000\sim 2880cm^{-1}$, $1647cm^{-1}$, $1633cm^{-1}$, $1452cm^{-1}$, $1282cm^{-1}$, $1090cm^{-1}$ 及び $849cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

融点 89~92℃

類縁物質

(1) 本品0.050gをとり、水を加えて溶かし、正確に5mLとし、試料溶液とする。試料溶液1mLを正確に量り、水を加えて正確に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10μL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。試料溶液の一硝酸イソソルビド以外のピーク面積 A_{T_i} 及び標準溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピーク面積 A_S を自動積分法により測定し、次式により個々の類縁物質の量を求めるとき、個々の量は0.1%以下であり、それらの総量は0.2%以下である。

個々の類縁物質の量(%)= $(A_{T_i} / A_S) \times f$

f: 感度補正係数 次の感度補正係数を用いる。

類縁物質	f	相対保持時間
一硝酸イソソルビド	1.00	1.0
1, 4:3, 6—ジアンハイドロ—D—グルシトール 2—ナイトレイト	1.00	約0.9
1, 4:3, 6—ジアンハイドロ—D—グルシトール ジナイトレイト	0.63	約4.0

その他の未知物質についてはf=1.00とする。

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 214nm)

カラム: 内径4mm, 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: 薄めたリン酸(1→1000)／メタノール混液(4:1)

流量: 一硝酸イソソルビドの保持時間が約4.5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一硝酸イソソルビドの保持時間の約5倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液2mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとする。この液10 μ Lから得た一硝酸イソソルビドのピーク面積が、標準溶液の一硝酸イソソルビドのピーク面積の5～15%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、一硝酸イソソルビド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、1.5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、一硝酸イソソルビドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

(2) 本品1.0gをとり、移動相を加えて溶かし、正確に10mLとし、試料溶液とする。試料溶液1mL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20 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。試料溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピークに対する相対保持時間約0.2のピーク面積は、標準溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピーク面積の1/5より大きくない。

試験条件

検出器：示差屈折計

カラム：内径4mm、長さ25cm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 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：水/メタノール混液(9:1)

流量：一硝酸イソソルビドの保持時間が約16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一硝酸イソソルビドの保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に10mLとする。この液20 μ Lから得た一硝酸イソソルビドのピーク面積が、標準溶液の一硝酸イソソルビドのピーク面積の15～25%になることを確認する。

システムの性能：メタノール0.05mL及びイソソルビド0.01gを量り、移動相10mLに溶かす。この液20 μ Lにつき上記の条件で操作するとき、メタノール、イソソルビドの順に溶出し、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20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、一硝酸イソソルビド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、減圧、シリカゲル、4時間)

強熱残分 0.1%以下(0.5g)

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、窒素定量法のケルダールフラスコに入れ、水10mLを加えて溶かし、デバルタ合金3g及び水40mLを加え、窒素定量法の蒸留装置に連結する。受器には0.05mol/L硫酸25mLを正確に量り、ブロムクレゾールグリーン・メチルレッド試液5滴を加え、冷却器の下端を浸す。漏斗から水酸化ナトリウム溶液(1 \rightarrow 2)15mLを加え、注意して水20mLで洗い込み、直ちにピンチコック付きゴム管のピンチコックを閉じ、徐々に水蒸気を通じて留液100mLを得るまで蒸留する。冷却器の下端を液面から離し、少量の水でその部分を洗い込み、0.1mol/L水酸化ナトリウム液で滴定する。ただし、滴定の終点は液の赤色が淡赤紫色を経て、淡青緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.05mol/L硫酸1mL=19.114mg $C_6H_9NO_6$

一硝酸イソソルビド錠20mg

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5mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし試料溶液とする。別に一硝酸イソソルビド標準品をシリカゲルを乾燥剤として4時間減圧乾燥し、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100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液15 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、それぞれの液の一硝酸イソソルビドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

一硝酸イソソルビド($C_6H_9NO_6$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_S \times (A_T/A_S) (1/C) \times 90$

W_S : 一硝酸イソソルビド標準品の量(mg)

C : 1錠中の一硝酸イソソルビド($C_6H_9NO_6$)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：40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：薄めたリン酸(1→1000)／メタノール混液(4：1)
 流量：一硝酸イソソルビドの保持時間が約4.5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：標準溶液15 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、一硝酸イソソルビド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、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液15 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、一硝酸イソソルビドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

一硝酸イソソルビド標準品 $C_8H_9NO_6$ ：191.14 1, 4:3, 6—ジアンハイドロ—D—グルシトール5—ナイトレイトで、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 一硝酸イソソルビドに3倍量以上の酢酸エチルを加えて激しく振り混ぜた後、0.5 μ mのメンブランフィルターでろ過し、ろ液から酢酸エチルを水浴上で減圧留去する。残留物をクロホルム／ヘキサン混液(3：1)で再結晶した後、シリカゲルを乾燥剤として4時間減圧乾燥する。

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って測定するとき、波数3230 cm^{-1} 、3000~2880 cm^{-1} 、1647 cm^{-1} 、1633 cm^{-1} 、1452 cm^{-1} 、1282 cm^{-1} 、1090 cm^{-1} 及び849 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 89~92 $^{\circ}C$

類縁物質

(1) 本品0.050gをとり、水を加えて溶かし、正確に5mLとし、試料溶液とする。試料溶液1mLを正確に量り、水を加えて正確に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。試料溶液の一硝酸イソソルビド以外のピーク面積 A_{Ti} 及び標準溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピーク面積 A_S を自動積分法により測定し、次式により個々の類縁物質の量を求めるとき、個々の量は0.1%以下であり、それらの総量は0.2%以下である。

$$\text{個々の類縁物質の量}(\%) = (A_{Ti} / A_S) \times f$$

f：感度補正係数 次の感度補正係数を用いる。

類縁物質	f	相対保持時間
一硝酸イソソルビド	1.00	1.0
1, 4:3, 6—ジアンハイドロ—D—グルシトール 2—ナイトレイト	1.00	約0.9
1, 4:3, 6—ジアンハイドロ—D—グルシトール ジナイトレイト	0.63	約4.0

その他の未知物質についてはf=1.00とする。

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 $^{\circ}C$ 付近の一定温度

移動相：薄めたリン酸(1→1000)／メタノール混液(4：1)

流量：一硝酸イソソルビドの保持時間が約4.5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一硝酸イソソルビドの保持時間の約5倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液2mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとする。この液10 μ Lから得た一硝酸イソソルビドのピーク面積が、標準溶液の一硝酸イソソルビドのピーク面積の5~15%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、一硝酸イソソルビド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、1.5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、一硝酸イソソルビドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

(2) 本品1.0gをとり、移動相を加えて溶かし、正確に10mLとし、試料溶液とする。試料溶液1mL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20 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。試料溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピークに対する相対保持時間約0.2のピーク面積は、標準溶液から得られた一硝酸イソソルビドのピーク面積の1/5より大きくない。

試験条件

検出器：示差屈折計

カラム：内径4mm、長さ25cm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

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／メタノール混液（9：1）

流量：一硝酸イソソルビドの保持時間が約16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一硝酸イソソルビドの保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に10mLとする。この液20μLから得た一硝酸イソソルビドのピーク面積が、標準溶液の一硝酸イソソルビドのピーク面積の15～25%になることを確認する。

システムの性能：メタノール0.05mL及びイソソルビド0.01gを量り、移動相10mLに溶かす。この液20μLにつき上記の条件で操作するとき、メタノール、イソソルビドの順に溶出し、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20μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、一硝酸イソソルビド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、減圧、シリカゲル、4時間）

強熱残分 0.1%以下（0.5g）

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、窒素定量法のケルダールフラスコに入れ、水10mLを加えて溶かし、デバルタ合金3g及び水40mLを加え、窒素定量法の蒸留装置に連結する。受器には0.05mol/L硫酸25mLを正確に量り、ブロムクレゾールグリーン・メチルレッド試液5滴を加え、冷却器の下端を浸す。漏斗から水酸化ナトリウム溶液（1→2）15mLを加え、注意して水20mLで洗い込み、直ちにピンチコック付きゴム管のピンチコックを閉じ、徐々に水蒸気を通じて留液100mLを得るまで蒸留する。冷却器の下端を液面から離し、少量の水でその部分を洗い込み、0.1mol/L水酸化ナトリウム液で滴定する。ただし、滴定の終点は液の赤色が淡赤紫色を経て、淡青緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.05mol/L硫酸1mL=19.114mg $C_6H_9NO_6$

エカベトナトリウム667mg/g顆粒

溶出試験 本品約1.5g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0.5μm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2mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にエカベトナトリウム標準品（別途本品0.2g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0.022gを精密に量り、メタノール1mLに溶かした後、水を加えて正確に20mLとする。この液5mL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、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長271nm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80%以上のときは適合とする。

エカベトナトリウム($C_{20}H_{27}NaO_5S \cdot 5H_2O$)の表示量に対する溶出率(%) = $(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 4500 \times 1.224$

W_S ：脱水物に換算したエカベトナトリウム標準品の量(mg)

W_T ：エカベトナトリウム顆粒の秤取量(g)

C：1g中のエカベトナトリウム($C_{20}H_{27}NaO_5S \cdot 5H_2O$)の表示量(mg)

エカベトナトリウム標準品 $C_{20}H_{27}NaO_5S \cdot 5H_2O$ ：492.56 (+)—(1R, 4aS, 10aR)—1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a—オクタヒドロ—1, 4a—ジメチル—7—(1—メチルエチル)—6—スルホ—1—フェナントレンカルボン酸6—ナトリウム塩五水和物で、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 エカベトナトリウム20gを水／テトラヒドロフラン混液（7：3）100mLに40～50℃で加温しながら溶かし、温時ろ過する。ろ液を10℃以下で放冷した後、析出した結晶をろ取する。この結晶10gを水200mLに加温しながら溶かし、温時ろ過する。ろ液を10℃以下で放冷した後、析出した結晶をろ取し、水で洗い、得られた結晶を60℃で5時間乾燥し、25℃/75%RHで48時間放置する。

性状 本品は白色の結晶である。

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 $3500cm^{-1}$ 、 $2950cm^{-1}$ 、 $1685cm^{-1}$ 及び $1195cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.010gを移動相10mLに溶かし、試料溶液とする。この液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20mLとする。更にこの液3mL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20μL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、試料溶液のエカベト以外のピークの合計面積は、標準溶液のエカベトのピーク面積の1/3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13.6gを水1000mLに溶かし，リン酸を加えてpHを3.0に調整する。この液730mLにアセトニトリル270mLを加える。

流量：エカベトの保持時間が約8分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からエカベトの保持時間の約2倍の範囲。

システム適合性

検出の確認：標準溶液2mLを正確に量り，移動相を加えて正確に10mLとする。この液20 μ Lから得たエカベトのピーク面積が標準溶液のエカベトのピーク面積の10～30%になることを確認する。

システムの性能：本品0.02gを移動相に溶かし，パラオキシ安息香酸エチルのメタノール溶液(1→75)2mLを加えた後，移動相を加えて10mLとする。この液1mLをとり，移動相を加えて20mLとする。この液20 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，エカベト，パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し，その分離度は6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，エカベトのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

水分 18.0～18.5% (0.2g，容量滴定法，直接滴定)。

含量 換算した脱水物に対しエカベトナトリウム(C₂₀H₂₇NaO₅S：402.48)99.0%以上。定量法 本品約1.2gを精密に量り，メタノール30mLに溶かした後，水30mLを加え，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4滴)。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=40.25mg C₂₀H₂₇NaO₅S

ナフトピジル25mg錠(a)

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0.5 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，次のろ液を試料溶液とする。別にナフトピジル標準品を105℃で3時間乾燥し，その約0.028gを精密に量り，メタノール50mL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50mL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283nm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。

ナフトピジル(C₂₄H₂₈N₂O₃)の表示量に対する溶出率(%)=W_S×(A_T/A_S)×(1/C)×90

W_S：ナフトピジル標準品の量(mg)

C：1錠中のナフトピジル(C₂₄H₂₈N₂O₃)の表示量(mg)

ナフトピジル標準品 C₂₄H₂₈N₂O₃：392.49 (±)1—[4—(2—メトキシフェニル)ピペラジニル]—3—(1—ナフチロキシ)プロパン—2—オ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 本品10gにエタノール(95)90mLを加えて加温して溶かし，ろ過する。ろ液を冷所に一夜放置後，析出した結晶をガラスろ過器(G2)を用いてろ取し，少量のエタノール(95)で洗う。必要に応じて同様の操作を繰り返して行い，得られた結晶を105℃で3時間乾燥する。

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1502cm⁻¹，1269cm⁻¹，1242cm⁻¹及び1104cm⁻¹付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gをメタノール60mLに溶かし，リン酸二水素カリウム6.80gを水900mLに溶かし，リン酸でpHを正確に2.0に調整し，水を加えて1000mLとした液を加えて100mLとし，試料溶液とする。この液1mLを正確に量り，メタノール/水混液(3：2)を加えて正確に100mLとし，標準溶液(1)とする。標準溶液(1)2mLを正確に量り，メタノール/水混液(3：2)を加えて正確に10mLとし，標準溶液(2)とする。試料溶液及び標準溶液(1)及び標準溶液(2)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，試料溶液のナフトピジル以外の各々のピーク面積は，標準溶液(2)のナフトピジルのピーク面積の1/2より大きくなく，かつ，試料溶液のナフトピジル以外のピークの合計面積は，標準溶液(1)のナフトピジルのピーク面積の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：283nm)

カラム：内径4.0mm，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6.80gを水900mLに溶かし，薄めたリン酸(1→10)でpHを正確に

4. 0に調整し、水を加えて1000mLとする。この液450mLにメタノール550mLを加える。

流量：ナフトピジルの保持時間が約10分と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ナフトピジルの保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液(1)2mLを正確に量り、メタノール・水混液(3:2)を加えて正確に20mLとする。この液10 μ Lから得たナフトピジルのピーク面積が標準溶液(1)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0.10g及び1-ナフトール0.03gをメタノール60mLに溶かし、リン酸二水素カリウム6.80gを水900mLに溶かし、リン酸でpHを正確に2.0に調整し、水を加えて1000mLとした液を加えて100mLとする。この液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、1-ナフトール及びナフトピジルの順に溶出し、その分離度は3以上である。

システムの再現性：標準溶液(2)10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ナフトピジルのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

乾燥減量 0.5%以下(1g, 105 $^{\circ}$ C, 3時間)

含量 99.5%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.2gを精密に量り、無水酢酸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。

0.1mol/L過塩素酸1mL=39.249mg $C_{24}H_{28}N_2O_3$

ナフトピジル25mg錠(b)

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0.5 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、次のろ液を試料溶液とする。別にナフトピジル標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、メタノール50mL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283nm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75%以上のときは適合とする。

ナフトピジル($C_{24}H_{28}N_2O_3$)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 : ナフトピジル標準品の量(mg)

C : 1錠中のナフトピジル($C_{24}H_{28}N_2O_3$)の表示量(mg)

ナフトピジル標準品 $C_{24}H_{28}N_2O_3$: 392.49 (±) —1— [4—(2—メトキシフェニル)ピペラジニル]—3—(1—ナフトチロキシ)プロパン—2—オ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 本品10gにエタノール(95)90mLを加えて加温して溶かし、ろ過する。ろ液を冷所に一夜放置後、析出した結晶をガラスろ過器(G2)を用いてろ取り、少量のエタノール(95)で洗う。必要に応じて同様の操作を繰り返して行い、得られた結晶を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥する。

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1502 cm^{-1} 、1269 cm^{-1} 、1242 cm^{-1} 及び1104 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gをメタノール60mLに溶かし、リン酸二水素カリウム6.80gを水900mLに溶かし、リン酸でpHを正確に2.0に調整し、水を加えて1000mLとした液を加えて100mLとし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、メタノール/水混液(3:2)を加えて正確に100mLとし、標準溶液(1)とする。標準溶液(1)2mLを正確に量り、メタノール/水混液(3:2)を加えて正確に10mLとし、標準溶液(2)とする。試料溶液及び標準溶液(1)及び標準溶液(2)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、試料溶液のナフトピジル以外の各々のピーク面積は、標準溶液(2)のナフトピジルのピーク面積の1/2より大きくなく、かつ、ピークの合計面積は、標準溶液(1)のナフトピジルのピーク面積の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：283nm)

カラム：内径4.0mm、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 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム6.80gを水900mLに溶かし、薄めたリン酸(1 \rightarrow 10)でpHを正確に4.0に調整し、水を加えて1000mLとする。この液450mLにメタノール550mLを加える。

流量：ナフトピジルの保持時間が約10分と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ナフトピジルの保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液(1)2mLを正確に量り、メタノール/水混液(3:2)を加えて正確に20mLとする。この液10 μ Lから得たナフトピジルのピーク面積が標準溶液(1)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0.10g及び1-ナフトール0.03gをメタノール60mLに溶かし、リン酸二水素カリウム6.80gを水900mLに溶かし、リン酸でpHを正確に2.0に調整し、水を加えて1000mLとした液を加えて100mLとする。この液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、1-ナフトール及びナフトピジルの順に溶出し、その分離度は3以上である。

システムの再現性：標準溶液(2)10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ナフトピジルのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

乾燥減量 0.5%以下(1g, 105 $^{\circ}$ C, 3時間)

含量 99.5%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.2gを精密に量り、無水酢酸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。

0.1mol/L過塩素酸1mL=39.249mg C₂₄H₂₈N₂O₃

ナフトピジル50mg錠(a)

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0.5 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、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。別にナフトピジル標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、メタノール50mL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50mL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283nm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。

ナフトピジル(C₂₄H₂₈N₂O₃)の表示量に対する溶出率(%)=W_S×(A_T/A_S)×(1/C)×180

W_S: ナフトピジル標準品の量(mg)

C: 1錠中のナフトピジル(C₂₄H₂₈N₂O₃)の表示量(mg)

ナフトピジル標準品 C₂₄H₂₈N₂O₃: 392.49 (±) —1— [4—(2—メトキシフェニル)ピペラジニル]—3—(1—ナフトチロキシ)プロパン—2—オ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 本品10gにエタノール(95)90mLを加えて加温して溶かし、ろ過する。ろ液を冷所に一夜放置後、析出した結晶をガラスろ過器(G2)を用いてろ取し、少量のエタノール(95)で洗う。必要に応じて同様の操作を繰り返して行い、得られた結晶を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥する。

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1502cm⁻¹、1269cm⁻¹、1242cm⁻¹及び1104cm⁻¹付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gをメタノール60mLに溶かし、リン酸二水素カリウム6.80gを水900mLに溶かし、リン酸でpHを正確に2.0に調整し、水を加えて1000mLとした液を加えて100mLとし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、メタノール/水混液(3:2)を加えて正確に100mLとし、標準溶液(1)とする。標準溶液(1)2mLを正確に量り、メタノール/水混液(3:2)を加えて正確に10mLとし、標準溶液(2)とする。試料溶液及び標準溶液(1)及び標準溶液(2)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、試料溶液のナフトピジル以外の各々のピーク面積は、標準溶液(2)のナフトピジルのピーク面積の1/2より大きくなく、かつ、試料溶液のナフトピジル以外のピークの合計面積は、標準溶液(1)のナフトピジルのピーク面積の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：283nm)

カラム：内径4.0mm、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 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム6.80gを水900mLに溶かし、薄めたリン酸(1→10)でpHを正確に4.0に調整し、水を加えて1000mLとする。この液450mLにメタノール550mLを加える。