

○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17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7月25日厚生労働省告示第265号及び平成16年1月21日厚生労働省告示第12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10月27日及び平成16年4月20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17年11月16日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

別紙

塩酸シプロヘプタジン(10mg/g散、4mg錠)
タンニン酸ジフェンヒドラミン(100mg/g散)
メキタジン(3mg錠)
メトロニダゾール(250mg錠)
マレイン酸セチプチリン(1mg錠)
リスペリドン(10mg/g細粒、1mg錠、2mg錠、3mg錠)
レピリナスト(150mg錠)
塩酸テモカプリル(1mg錠、2mg錠、4mg錠)
エグアレンナトリウム(25mg/g顆粒)

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。)

塩酸シプロヘプタジン10mg/g散

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸シプロヘプタジン無水物($C_{21}H_{21}N \cdot HCl$)約4mg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。規定時間後、溶出液20mL以上をとり、その一部を遠心分離し、その上清を試料溶液とし、ポリプロピレン製の液体クロマトグラフ用バイアルに移す。別に塩酸シプロヘプタジン標準品を100°C(減圧・0.67kPa以下)で5時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、移動相に溶かし、正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100mLとする。この液10mL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、それぞれの液のシプロヘプタジンのピーク面積 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。

塩酸シプロヘプタジン無水物($C_{21}H_{21}N \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%) = $(W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (18 / C)$

W_S : 塩酸シプロヘプタジン標準品の量(mg)

W_T : 塩酸シプロヘプタジン10mg/g散の秤取量(g)

C : 1g中の塩酸シプロヘプタジン無水物($C_{21}H_{21}N \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 285nm)

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: 30°C付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/メタノール/メタンсульホン酸混液(520:240:240:1)

流量: シプロヘプタジンの保持時間が約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: 標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、シプロヘプタジ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段以上及び1.5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、シプロヘプタジンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

塩酸シプロヘプタジン標準品: 塩酸シプロヘプタジン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、99.0%以上を含むもの。

塩酸シプロヘプタジン4mg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。規定時間後、溶出液20mL以上をとり、その一部を遠心分離し、その上清を試料溶液とし、ガラス製の液体クロマトグラフ用バイアルに移す。別に塩酸シプロヘプタジン標準品を100℃(減圧・0.67kPa以下)で5時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、移動相に溶かし、正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100mLとする。この液10mL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、それぞれの液のシプロヘプタジンのピーク面積 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。

塩酸シプロヘプタジン無水物($C_{21}H_{21}N \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (18 / C)$

W_S : 塩酸シプロヘプタジン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸シプロヘプタジン無水物($C_{21}H_{21}N \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 285nm)

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: 30℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/メタノール/メタンスルホン酸混液(520:240:240:1)

流量: シプロヘプタジンの保持時間が約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: 標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、シプロヘプタジ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段以上及び1.5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、シプロヘプタジンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

塩酸シプロヘプタジン標準品: 塩酸シプロヘプタジン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、99.0%以上を含むもの。

タンニン酸ジフェンヒドラミン100mg/g散

溶出試験 本品の約1gを精密に量り、試験液にpH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)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し、初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に、塩酸ジフェンヒドラミン標準品を105℃で3時間乾燥し、その約30mgを精密に量り、pH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、pH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)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ない、それぞれの液のジフェンヒドラミンのピーク面積 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。

ジフェンヒドラミン($C_{17}H_{21}NO$)の表示量に対する溶出率(%) = $(W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 90 \times 0.875$

W_S : 塩酸ジフェンヒドラミン標準品の量(mg)

W_T : タンニン酸ジフェンヒドラミン散の秤取量(g)

C : 1g中のジフェンヒドラミンの表示量(mg)(ジフェンヒドラミンとして30mg/g)

0.875: 塩酸ジフェンヒドラミンのジフェンヒドラミンへの分子量補正係数

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 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: pH3.0の0.05mol/Lリン酸二水素ナトリウム試液900mLに

薄めたトリメチルアミン溶液(3→10)3mL及びアセトニトリル600mLを加える。

移動相流量: ジフェンヒドラミンの保持時間が約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、上記条件で操作するとき、ジフェンヒド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、ジフェンヒドラミンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

(注)塩酸ジフェンヒドラミン標準品 塩酸ジフェンヒドラミン(日局)。ただし、乾燥したものを定量したとき、塩酸ジフェンヒドラミン($C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$)99.0%以上含むものを塩酸ジフェンヒドラミン標準品とする。

メキタジン3mg錠

溶出試験 本操作は遮光下で行う。本品1個をとり、試験液にpH6.8の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(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。溶出試験を開始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。別にメキタジン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として60°Cで3時間減圧乾燥し、その約0.015gを精密に量り、メタノール50mLに溶かし、pH6.8の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)を加え正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、pH6.8の日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)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につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長253nm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。

メキタジン($C_{20}H_{22}N_2S$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (45 / 2)$

W_S : メキタジン標準品の量(mg)

C : 1錠中のメキタジン($C_{20}H_{22}N_2S$)の表示量(mg)

メキタジン標準品: メキタジン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、メキタジン($C_{20}H_{22}N_2S$)99.0%以上を含むもの。

メトロニダゾール錠250mg

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90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50mLとし、試料溶液とする。別にメトロニダゾール標準品をデシケーター(減圧、シリカゲル)で24時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、水に溶かし、正確に200mL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320nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の90分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

メトロニダゾール($C_6H_9N_3O_3$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 1125$

W_S : メトロニダゾール標準品の量(mg)

C : 1錠中のメトロニダゾール($C_6H_9N_3O_3$)の表示量(mg)

メトロニダゾール標準品: メトロニダゾール(日局)。

マレイン酸セチプチリン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、希釈液10mLを正確に加え、試料溶液とする。別にマレイン酸セチプチリン標準品を105°Cで1時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、移動相に溶かし、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100mLとする。更にこの液5mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとする。更にこの液5mLを正確に量り、希釈液10mLを正確に加え、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、それぞれの液のセチプチリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

マレイン酸セチプチリン($C_{19}H_{19}N \cdot C_4H_4O_4$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (18 / 5)$

W_S : マレイン酸セチプチリン標準品の量(mg)

C : 1錠中のマレイン酸セチプチリン($C_{19}H_{19}N \cdot C_4H_4O_4$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 262nm)

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°C付近の一定温度

移動相: メタノール/2.5mmol/Lリン酸アンモニウム緩衝液(pH7.5)混液(3:1)

流量: セチプチリンの保持時間が約8分と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、セチプチリ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、セチプチリンのピーク面積の相対標準偏差は2%以下である。

2.5mmol/Lリン酸アンモニウム緩衝液(pH7.5): リン酸水素ニアンモニウム0.33gを水に溶かし1000mLとした液に、リン酸二水素アンモニウム0.29gを水に溶かし1000mLとした液を加え、pH7.5に調整する。

希釈液: メタノール/0.15mol/Lリン酸アンモニウム緩衝液(pH7.5)混液(1:1)

0.15mol/Lリン酸アンモニウム緩衝液(pH7.5): リン酸水素ニアンモニウム19.8gを水に溶かし1000mLとした液に、リン酸二水素アンモニウム17.3gを水に溶かし1000mLとした液を加え、

pH7.5に調整する。

マレイン酸セチプチリン標準品 本品を乾燥したものは定量するとき、マレイン酸セチプチリン($C_{19}H_{19}N \cdot C_4H_4O_4$)99.0%以上を含有する。必要な場合には次に示す方法で製する。

製法 マレイン酸セチプチリン2gにエタノール(99.5)20mLを加え、加温して溶かし、熱時ろ過する。ろ液を冷却し、析出した結晶をろ取り、氷冷したエタノール(99.5)少量で洗う。得られた結晶を風乾した後、60℃、減圧で3時間乾燥する。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。本品は酢酸(100)又はクロロホルムに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水又は酢酸エチルに溶けにくく、エーテルに極めて溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

確認試験

- (1) 本品の水溶液(1→2500)5mLにドラーゲンドルフ試液3滴を加えるとき、液はだいたい色の沈殿を生じる。
- (2) 本品0.06gに重クロム酸カリウム・硫酸試液10mLを加えて、水浴中で10分間加熱するとき、液は青緑色を呈する。
- (3) 本品のメタノール溶液(1→40000)につき、日本薬局方一般試験法の紫外可視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261～263nmに吸収の極大を示す。

吸光度 [画像1 \(2KB\)](#)

(262nm) : 330～340(乾燥後, 0.025g, メタノール, 2000mL)

融点 155～158℃

純度試験 類縁物質 本品0.10gをとり、メタノール5mLを正確に加えて溶かし、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50mL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、日本薬局方一般試験法の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、試料溶液から得たセチプチリン(Rf値約0.45)及びマレイン酸(Rf値約0.60)のスポット以外のスポットは標準溶液から得たセチプチリンのスポットより濃くない。

乾燥減量 0.5%以下(1g, 105℃, 1時間)

定量法 本品を乾燥し、その約0.2gを精密に量り、酢酸(100)40mLを加えて溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(日本薬局方一般試験法の滴定終点検出法電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L過塩素酸 1mL=37.744mg $C_{19}H_{19}N \cdot C_4H_4O_4$

リスペリドン10mg/g細粒

溶出試験 本品約0.3gを精密に量り、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法(パドル法)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30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3mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→137)3mLを正確に加えて試料溶液とする。別に定量用リスペリドンを80℃(減圧)で4時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に50mLとする。この液15mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に25mLとする。この液2mLを正確に量り、試験液を加えて正確に200mLとし、この液3mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→137)3mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100μL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、それぞれの液のリスペリドンのピーク面積 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。

リスペリドン($C_{23}H_{27}FN_4O_2$)の表示量に対する溶出率(%) = $(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times (54/5)$

W_S : 定量用リスペリドンの量(mg)

W_T : リスペリドン細粒の秤取量(g)

C : 1g中のリスペリドン($C_{23}H_{27}FN_4O_2$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 237nm)

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: 25℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル混液(13:7)1000mLにトリフルオロ酢酸1mLを加えた後、アンモニア水(28)を使用して、約pH2.9とした後、水/アンモニア水(28)混液(1:1)を加えてpH3.0±0.1に調整する。

流量: リスペリドンの保持時間が約3分になるように調整する(1.0mL/min)。

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、リスペリド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3500段以上、2.5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、リスペリドンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

リスペリドン、定量用 $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ ：410.48 3— [2— [4— (6—フルオロ—1, 2—ベンズイソキサゾール—3—イル)ピペリジノ] エチル] —6, 7, 8, 9—テトラヒドロ—2—メチル—4H—ピリド [1, 2—a] ピリミジン—4—オンで、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 リスペリドン10gに水50mLを加え、10分間激しく振り混ぜる。この液をガラスろ過器(G3)でろ取し、残留物を乾燥する(減圧, 60 $^{\circ}$ C, 3時間)。得られた乾燥物にエタノール20mLを加え、水浴中で還流しながら更にエタノールを徐々に加えて完全に溶けるまで加える。約5分間還流させ、室温で一夜放置後、氷冷しながら、ガラスろ過器(G3)でろ取し、残留物を冷エタノールで3回洗浄し、乾燥する(減圧, 60 $^{\circ}$ C, 8時間)。

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。

類縁物質 本品0.1gを精密に量り、メタノールを加えて溶かし10mLとし、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5mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に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、試料溶液のリスペリドン以外のピーク面積は、いずれも標準溶液のリスペリドンのピーク面積より大きくなく、試料溶液のリスペリドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の1.5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：260nm)

カラム：内径4.6mm、長さ10cmのステンレス管に3 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：30 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相A：酢酸アンモニウム溶液(1 \rightarrow 200)

移動相B：メタノール

移動相の送液：移動相A及びBの混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後からの時間(分)	移動相A(%)	移動相B(%)
0~15	70 \rightarrow 30	30 \rightarrow 70
15~20	30	70
20~21	30 \rightarrow 70	70 \rightarrow 30

流量：毎分1.5mL

面積測定範囲：リスペリドンの保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液2mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20mLとする。この液10 μ Lから得られたリスペリドンのピーク面積が標準溶液のリスペリドンのピーク面積の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、リスペリド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5000段以上、2.0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、リスペリド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, 105 $^{\circ}$ C, 4時間)。

含量 換算した乾燥物に対して99.0%以上 定量法 本品約0.15gを精密に量り、2—ブタノン／酢酸(100)混液(7:1)70mL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=20.53mg $C_{23}H_{27}FN_4O_2$

別に規定するもののほか、規格及び試験方法は、日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法による。

リスペリドン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(パドル法)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後に溶出液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3mLを正確に量り、薄めた塩酸(1 \rightarrow 137)3mLを正確に加えて試料溶液とする。別に定量用リスペリドンを80 $^{\circ}$ C(減圧)で4時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に25mLとする。この液2mLを正確に量り、試験液を加えて正確に200mLとし、この液3mLを正確に量り、薄めた塩酸(1 \rightarrow 137)3mLを正確に加え、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、それぞれの液のリスペリドンのピーク面積 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。

リスペリドン($C_{23}H_{27}FN_4O_2$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times (18/5)$

W_S : 定量用リスペリドンの量(mg)

C : 1錠中のリスペリドン($C_{23}H_{27}FN_4O_2$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 237nm)

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の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/アセトニトリル混液(13:7)1000mLにトリフルオロ酢酸1mLを加えた後, アンモニア水(28)を使用して, 約pH2.9とした後, 水/アンモニア水(28)混液(1:1)を加えてpH3.0 \pm 0.1に調整する。

流量: リスペリドンの保持時間が約3分になるように調整する(1.0mL/min)。

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, リスペリド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3500段以上, 2.5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, リスペリドンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

リスペリドン, 定量用 $C_{23}H_{27}FN_4O_2$: 410.48 3— [2— [4—(6—フルオロ—1, 2—ベンズイソキサゾール—3—イル)ピペリジノ] エチル] —6, 7, 8, 9—テトラヒドロ—2—メチル—4H—ピリド [1, 2—a] ピリミジン—4—オンで, 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 リスペリドン10gに水50mLを加え, 10分間激しく振り混ぜる。この液をガラスろ過器(G3)でろ取し, 残留物を乾燥する(減圧, 60 $^{\circ}$ C, 3時間)。得られた乾燥物にエタノール20mLを加え, 水浴中で還流しながら更にエタノールを徐々に加えて完全に溶けるまで加える。約5分間還流させ, 室温で一夜放置後, 氷冷しながら, ガラスろ過器(G3)でろ取し, 残留物を冷エタノールで3回洗浄し, 乾燥する(減圧, 60 $^{\circ}$ C, 8時間)。

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。

類縁物質 本品0.1gを精密に量り, メタノールを加えて溶かし10mLとし, 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5mLを正確に量り, メタノールを加えて正確に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, 試料溶液のリスペリドン以外のピークの面積は, いずれも標準溶液のリスペリドンのピーク面積より大きくなく, 試料溶液のリスペリドン以外のピークの合計面積は, 標準溶液のリスペリドンのピーク面積の1.5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: 260nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ10cmのステンレス管に3 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: 30 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相A: 酢酸アンモニウム溶液(1 \rightarrow 200)

移動相B: メタノール

移動相の送液: 移動相A及びBの混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後からの時間(分)	移動相A(%)	移動相B(%)
0~15	70 \rightarrow 30	30 \rightarrow 70
15~20	30	70
20~21	30 \rightarrow 70	70 \rightarrow 30

流量: 毎分1.5mL

面積測定範囲: リスペリドンの保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 標準溶液2mLを正確に量り, メタノールを加えて正確に20mLとする。この液10 μ Lから得られたリスペリドンのピーク面積が標準溶液のリスペリドンのピーク面積の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, リスペリド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5000段以上, 2.0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, リスペリド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, 105 $^{\circ}$ C, 4時間)。

含量 換算した乾燥物に対して99.0%以上 定量法 本品約0.15gを精密に量り、2—ブタノン／酢酸(100)混液(7:1)70mL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=20.53mg $C_{23}H_{27}FN_4O_2$

別に規定するもののほか、規格及び試験方法は、日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法による。

リスペリドン2mg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(パドル法)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後に溶出液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3mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→137)3mLを正確に加えて試料溶液とする。別に定量用リスペリドンを80°C(減圧)で4時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に50mLとする。この液10mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に25mLとする。この液2mLを正確に量り、試験液を加えて正確に200mLとし、この液3mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→137)3mLを正確に加えて標準溶液とする。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、それぞれの液のリスペリドンのピーク面積 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。

リスペリドン($C_{23}H_{27}FN_4O_2$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times (36/5)$

W_S : 定量用リスペリドンの量(mg)

C : 1錠中のリスペリドン($C_{23}H_{27}FN_4O_2$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 237nm)

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の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°C付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル混液(13:7)1000mLにトリフルオロ酢酸1mLを加えた後、アンモニア水(28)を使用して、約pH2.9とした後、水/アンモニア水(28)混液(1:1)を加えてpH3.0 \pm 0.1に調整する。

流量: リスペリドンの保持時間が約3分になるように調整する(1.0mL/min)。

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、リスペリド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3500段以上、2.5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、リスペリドンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

リスペリドン、定量用 $C_{23}H_{27}FN_4O_2$: 410.48 3—[2—[4—(6—フルオロ—1, 2—ベンズイソキサゾール—3—イル)ピペリジン]エチル]—6, 7, 8, 9—テトラヒドロ—2—メチル—4H—ピリド [1, 2—a] ピリミジン—4—オンで、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 リスペリドン10gに水50mLを加え、10分間激しく振り混ぜる。この液をガラスろ過器(G3)でろ取し、残留物を乾燥する(減圧, 60°C, 3時間)。得られた乾燥物にエタノール20mLを加え、水浴中で還流しながら更にエタノールを徐々に加えて完全に溶けるまで加える。約5分間還流させ、室温で一夜放置後、氷冷しながら、ガラスろ過器(G3)でろ取し、残留物を冷エタノールで3回洗浄し、乾燥する(減圧, 60°C, 8時間)。

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。

類縁物質 本品0.1gを精密に量り、メタノールを加えて溶かし10mLとし、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5mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に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、試料溶液のリスペリドン以外のピークの面積は、いずれも標準溶液のリスペリドンのピーク面積より大きくなく、試料溶液のリスペリドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の1.5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: 260nm)

カラム: 内径4.6mm、長さ10cmのステンレス管に3 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: 30°C付近の一定温度

移動相A: 酢酸アンモニウム溶液(1→200)

移動相B: メタノール

移動相の送液: 移動相A及びBの混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後からの時間(分)	移動相A(%)	移動相B(%)
-------------	---------	---------

0~15	70→30	30→70
15~20	30	70
20~21	30→70	70→30

流量：毎分1.5mL

面積測定範囲：リスペリドンの保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液2mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20mLとする。この液10 μ Lから得られたリスペリドンのピーク面積が標準溶液のリスペリドンのピーク面積の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、リスペリド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5000段以上、2.0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、リスペリド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, 105 $^{\circ}$ C, 4時間)。

含量 換算した乾燥物に対して99.0%以上 定量法 本品約0.15gを精密に量り、2-ブタノン/酢酸(100)混液(7:1)70mL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=20.53mg C₂₃H₂₇FN₄O₂

別に規定するもののほか、規格及び試験方法は、日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法による。

リスペリドン3mg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(パドル法)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後に溶出液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3mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→137)3mLを正確に加えて試料溶液とする。別に定量用リスペリドンを80 $^{\circ}$ C(減圧)で4時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に50mLとする。この液15mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に25mLとする。この液2mLを正確に量り、試験液を加えて正確に200mLとし、この液3mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→137)3mLを正確に加え、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、それぞれの液のリスペリドンのピーク面積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。

リスペリドン(C₂₃H₂₇FN₄O₂)の表示量に対する溶出率(%)=W_S×(A_T/A_S)×(1/C)×(54/5)

W_S: 定量用リスペリドンの量(mg)

C: 1錠中のリスペリドン(C₂₃H₂₇FN₄O₂)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：237nm)

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の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/アセトニトリル混液(13:7)1000mLにトリフルオロ酢酸1mLを加えた後、アンモニア水(28)を使用して、約pH2.9とした後、水/アンモニア水(28)混液(1:1)を加えてpH3.0 \pm 0.1に調整する。

流量：リスペリドンの保持時間が約3分になるように調整する(1.0mL/min)。

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、リスペリド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3500段以上、2.5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、リスペリドンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

リスペリドン、定量用 C₂₃H₂₇FN₄O₂: 410.48 3-[2-[4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジン]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-4-オンで、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 リスペリドン10gに水50mLを加え、10分間激しく振り混ぜる。この液をガラスろ過器(G3)でろ取し、残留物を乾燥する(減圧, 60 $^{\circ}$ C, 3時間)。得られた乾燥物にエタノール20mLを加え、水浴中で還流しながら更にエタノールを徐々に加えて完全に溶けるまで加える。約5分間還流させ、室温で一夜放置後、氷冷しながら、ガラスろ過器(G3)でろ取し、残留物を冷エタノールで3回洗浄し、乾燥する(減圧, 60 $^{\circ}$ C, 8時間)。

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。

類縁物質 本品0.1gを精密に量り、メタノールを加えて溶かし10mLとし、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5mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に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、試料溶液のリスペリドン以外のピークの面積は、いずれも標準溶液のリスペリドンのピーク面積より大きくなく、試料溶液のリスペリドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の1.5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：260nm)

カラム：内径4.6mm、長さ10cmのステンレス管に3 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：30 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相A：酢酸アンモニウム溶液(1 \rightarrow 200)

移動相B：メタノール

移動相の送液：移動相A及びBの混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後からの時間(分)	移動相A(%)	移動相B(%)
0~15	70 \rightarrow 30	30 \rightarrow 70
15~20	30	70
20~21	30 \rightarrow 70	70 \rightarrow 30