

○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

(平成一三年二月一六日)

(医薬審発第九九号)

(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)

平成一一年三月二五日厚生省告示第五〇号、平成一二年一月一二日厚生省告示第二号、平成一二年四月一四日厚生省告示第二〇八号及び平成一二年七月一四日厚生省告示第二八三号をもって行われた再評価指定については、それぞれ平成一一年六月二五日、平成一二年四月一二日、平成一二年七月一四日及び平成一二年一〇月一六日が再評価申請期限であったところであるが、今般、このうち下記製剤につき、公的溶出試験(案)を別添一、標準製剤等を別添二、標準的な溶出試験条件を別添三のとおりとするので、貴管下関係業者に対し周知徹底方よろしくご配慮願いたい。

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一〇年九月九日医薬審第七九〇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、平成一三年五月一六日までに行うよう、併せてご指導願いたい。

記

リシノプリル(五mg錠、一〇mg錠、二〇mg錠)

ホパンテン酸カルシウム(一〇〇%散剤)

チオクト酸アミド(三%細粒、一〇%細粒、三%顆粒)

塩酸アセプトロール(一〇〇mgカプセル、二〇〇mgカプセル)

塩酸ブフェトロール(五mg錠)

メシル酸ジヒドロエルゴタミン(一mg錠)

塩酸ベニジピン(二mg錠、四mg錠、八mg錠)

ニフェジピン(一〇mg錠)

ナリジクス酸(二五〇mg錠、五〇〇mg錠)

塩酸アンブロキシール(一.五%細粒、三%細粒、一五mg錠、四五mg徐放カプセル、

一.五%ドライシロップ、三%ドライシロップ)

メトクロプラミド(一.五三五%散剤、一.五三五%細粒、一.五三五%顆粒、三.八四mg錠、七.六七mg錠)

塩酸リトドリン(五mg錠)

ブスルファン(一%散剤)

別添1

公的溶出試験(案)について

(別に規定するもの他、日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。)

リシノプリル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60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。別にリシノプリル標準品(別途水分を測定しておく)表示量の3倍量を精密に量り、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50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50μL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い、リシノプリルのピーク面積AT及びASを求める。

本品の60分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

リシノプリル無水物(C21H31N3O5)の表示量に対する溶出率(%)=WS×(AT/AS)×(1/C)×36

WS: 脱水物に換算したリシノプリル標準品の量(mg)

C: 1錠中のリシノプリル無水物(C21H31N3O5)の表示量(mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 215nm)

カラム: 内径約4mm、長さ約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: 60℃付近の一定温度

移動相: 0.025mol/Lのリン酸二水素ナトリウム溶液/アセトニトリル混液(19:1)

流量: リシノプリルの保持時間が約7分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、リシノプリルのピークのシンメトリー係数及び理論段数はそれぞれ1.5以下及び1000段以上である。

試験の再現性: 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、リシノプリルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

0.025mol/Lのリン酸二水素ナトリウム溶液 リン酸二水素ナトリウム二水和物3.9gに水を加えて溶かし、1000mLとする。

リシノプリル標準品 [USP24]

リシノプリル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90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。別にリシノプリル標準品（別途水分を測定しておく）表示量の3倍量を精密に量り、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50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50μL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い、リシノプリルのピーク面積AT及びASを求める。

本品の90分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

リシノプリル無水物 (C21H31N3O5) の表示量に対する溶出率(%) =  $WS \times (AT/AS) \times (1/C) \times 36$

WS: 脱水物に換算したリシノプリル標準品の量(mg)

C: 1錠中のリシノプリル無水物 (C21H31N3O5) の表示量(mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 215nm)

カラム: 内径約4mm, 長さ約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: 60℃付近の一定温度

移動相: 0.025mol/Lのリン酸二水素ナトリウム溶液/アセトニトリル混液(19:1)

流量: リシノプリルの保持時間が約7分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、リシノプリルのピークのシンメトリー係数及び理論段数はそれぞれ1.5以下及び1000段以上である。

試験の再現性: 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、リシノプリルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

0.025mol/Lのリン酸二水素ナトリウム溶液 リン酸二水素ナトリウム二水和物3.9gに水を加えて溶かし、1000mLとする。

リシノプリル標準品 [USP24]

リシノプリル20mg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90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。別にリシノプリル標準品（別途水分を測定しておく）表示量の3倍量を精密に量り、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50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50μL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い、リシノプリルのピーク面積AT及びASを求める。

本品の90分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

リシノプリル無水物 (C21H31N3O5) の表示量に対する溶出率(%) =  $WS (AT/AS) \times (1/C) \times 36$

WS: 脱水物に換算したリシノプリル標準品の量(mg)

C: 1錠中のリシノプリル無水物 (C21H31N3O5) の表示量(mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 215nm)

カラム: 内径約4mm, 長さ約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: 60℃付近の一定温度

移動相: 0.025mol/Lのリン酸二水素ナトリウム溶液/アセトニトリル混液(19:1)

流量: リシノプリルの保持時間が約7分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、リシノプリルのピークのシンメトリー係数及び理論段数はそれぞれ1.5以下及び1000段以上である。

試験の再現性: 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、リシノプリルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

0.025mol/Lのリン酸二水素ナトリウム溶液 リン酸二水素ナトリウム二水和物3.9gに水を加えて溶かし、1000mLとする。

リシノプリル標準品 [USP24]

ホパンテン酸カルシウム1g/g散

溶出試験 本品の表示量に従いホパンテン酸カルシウム (C20H36CaN2O10 · 1/2H2O) 約0.5g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。別にホパンテン酸カルシウム標準品（別途水分を測定しておく）約0.05gを精密に量り、水に溶かし、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、吸光度測定法により試験を行い、波長225nmにおける吸光度AT及びAS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。

ホパンテン酸カルシウム(C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>CaN<sub>2</sub>O<sub>10</sub>・1/2H<sub>2</sub>O)の表示量に対する溶出率(%) = (WS/WT) × (AT/AS) × (1/C) × (9/10) × 1.0179

WS: 脱水物に換算したホパンテン酸カルシウム標準品の量(mg)

WT: ホパンテン酸カルシウム散の秤取量(g)

C: 1g中のホパンテン酸カルシウム(C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>CaN<sub>2</sub>O<sub>10</sub>・1/2H<sub>2</sub>O)の表示量(g)

ホパンテン酸カルシウム標準品 日本薬局方外医薬品規格「ホパンテン酸カルシウム」。

ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、ホパンテン酸(C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 233.26) 91.1~93.9%及びカルシウム(Ca: 40.08) 7.8~8.1%を含むもの。

チオクト酸アミド30mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従いチオクト酸アミド(C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NOS<sub>2</sub>)約30mg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15mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にチオクト酸アミド標準品を105℃で4時間乾燥し、その約0.033gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に10mL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、チオクト酸アミドのピーク面積AT及びASを測定する。

本品の15分後の溶出率が80%以上のときは適合とする。

チオクト酸アミド(C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NOS<sub>2</sub>)の表示量に対する溶出率(%) = (WS/WT) × (AT/AS) × (90/C)

WS: チオクト酸アミド標準品の量(mg)

WT: チオクト酸アミド細粒の秤取量(g)

C: 1g中のチオクト酸アミド(C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NOS<sub>2</sub>)の表示量(mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 220nm)

カラム: 内径約4mm, 長さ約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: リン酸二水素カリウム1.36gを水に溶かして1000mLとした液550mLに、メタノール450mLを加える。

流量: チオクト酸アミドの保持時間が約7分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、チオクト酸アミドのピークのシンメトリー係数が1.5以下で、理論段数が5000以上のものを用いる。

試験の再現性: 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、チオクト酸アミドのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

チオクト酸アミド標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

チオクト酸アミド100mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従いチオクト酸アミド(C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NOS<sub>2</sub>)約30mg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15mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にチオクト酸アミド標準品を105℃で4時間乾燥し、その約0.033gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に10mL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、チオクト酸アミドのピーク面積AT及びASを測定する。

本品の15分後の溶出率が75%以上のときは適合とする。

チオクト酸アミド(C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NOS<sub>2</sub>)の表示量に対する溶出率(%) = (WS/WT) × (AT/AS) × (90/C)

WS: チオクト酸アミド標準品の量(mg)

WT: チオクト酸アミド細粒の秤取量(g)

C: 1g中のチオクト酸アミド(C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NOS<sub>2</sub>)の表示量(mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 220nm)

カラム: 内径約4mm, 長さ約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: リン酸二水素カリウム1.36gを水に溶かして1000mLとした液550mLに、メタノール450mLを加える。

流量: チオクト酸アミドの保持時間が約7分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、チオクト酸アミドのピークのシンメトリー係数が1.5以下で、理論段数が5000以上のものを用いる。

試験の再現性: 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、チオクト酸アミド

ドのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

チオクト酸アミド標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

チオクト酸アミド30mg/g顆粒

溶出試験 本品の表示量に従いチオクト酸アミド(C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NOS<sub>2</sub>)約30mg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15mL以上を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にチオクト酸アミド標準品を105°Cで4時間乾燥し、その約0.033gを精密に量り、メタノールに溶かし正確に10mL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、チオクト酸アミドのピーク面積AT及びASを測定する。

本品の30分後の溶出率が85%以上のときは適合とする。

チオクト酸アミド(C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NOS<sub>2</sub>)の表示量に対する溶出率(%) = (WS/WT) × (AT/AS) × (90/C)

WS: チオクト酸アミド標準品の量(mg)

WT: チオクト酸アミド顆粒の秤取量(g)

C: 1g中のチオクト酸アミド(C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NOS<sub>2</sub>)の表示量(mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 220nm)

カラム: 内径約4mm, 長さ約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°C付近の一定温度。

移動相: リン酸二水素カリウム1.36gを水に溶かして1000mLとした液550mLに、メタノール450mLを加える。

流量: チオクト酸アミドの保持時間が約7分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液50μLにつき、上記条件で操作するとき、チオクト酸アミドのピークのシンメトリー係数が1.5以下で、理論段数が5000以上のものを用いる。

試験の再現性: 標準溶液50μLにつき上記条件で試験を6回繰り返すとき、チオクト酸アミドのピーク面積の相対標準偏差は、1.5%以下である。

チオクト酸アミド標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

塩酸アセプトロール100mg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30分後、溶出液10mL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5mLを除き、次のろ液2mLを正確に量り、水を加えて正確に25mLとし、試料溶液とする。別に塩酸アセプトロール標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約0.02gを精密に量り、水を加えて正確に100mLとする。さらに、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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長232nmにおける吸光度AT及びAS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。

アセプトロール(C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)の表示量に対する溶出率(%) = WS × (AT/AS) × (25/2) × (1/C) × (100/111) × 45

WS: 塩酸アセプトロール標準品の量(mg)

C: 1カプセル中のアセプトロール(C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)の表示量(mg)

塩酸アセプトロール標準品 塩酸アセプトロール(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸アセプトロール(C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · HCl) 99.0%以上を含むもの。

塩酸アセプトロール200mg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30分後、溶出液10mL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5mL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。別に塩酸アセプトロール標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約0.02gを精密に量り、水を加えて正確に100mLとする。さらに、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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長232nmにおける吸光度AT及びAS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。

アセプトロール(C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)の表示量に対する溶出率(%) = WS × (AT/AS) × (50/2) × (1/C) × (100/111) × 45

WS: 塩酸アセプトロール標準品の量(mg)

C: 1カプセル中のアセプトロール(C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)の表示量(mg)

塩酸アセプトロール標準品 塩酸アセプトロール(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸アセプトロール(C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · HCl) 99.0%以上を含むもの。

塩酸プフェトロール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 $\mu$ 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。別に塩酸ブフェトロール標準品を105 $^{\circ}$ Cで4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100 $\mu$ 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い、ブフェトロールのピーク面積AT及びAS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。

塩酸ブフェトロール(C18H29NO4 $\cdot$ HCl)の表示量に対する溶出率(%) =  $WS \times (AT/AS) \times (9/50) \times (1/C) \times 100$

WS: 塩酸ブフェトロール標準品の量(mg)

C: 1錠中の塩酸ブフェトロール(C18H29NO4 $\cdot$ HCl)の表示量(mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 273nm)

カラム: 内径約4mm, 長さ約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: 25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: pH3.0の0.05mol/Lリン酸二水素カリウム試液/アセトニトリル混液(3:1)

流量: ブフェトロールの保持時間が約7.5分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液100 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ブフェトロールのピークのシンメトリー係数が2.5以下で、理論段数が2000以上のものを用いる。

試験の再現性: 標準溶液100 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ブフェトロールのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸ブフェトロール標準品 塩酸ブフェトロール(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸ブフェトロール(C18H29NO4 $\cdot$ HCl)99.0%以上を含むもの。

メシル酸ジヒドロエルゴタミン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0.8 $\mu$ 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。別にメシル酸ジヒドロエルゴタミン標準品(別途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200mLとする。この液25mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとする。更にこの液8mL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、標準溶液及び水につき、蛍光光度法により試験を行い、励起の波長276nm, 蛍光の波長356nmにおける蛍光の強さFT, FS及びFB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。

メシル酸ジヒドロエルゴタミン(C33H37N5O5 $\cdot$ CH4O3S)の表示量に対する溶出率(%) =  $WS \times ((FT-FB)/(FS-FB)) \times (1/C) \times (9/2)$

WS: 乾燥物に換算したメシル酸ジヒドロエルゴタミン標準品の量(mg)

C: 1錠中のメシル酸ジヒドロエルゴタミン(C33H37N5O5 $\cdot$ CH4O3S)の表示量(mg)

メシル酸ジヒドロエルゴタミン標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

塩酸ベニジピン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(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0.5 $\mu$ 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2.5mLを正確に量り、移動相を加えて正確に5mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ベニジピン標準品を105 $^{\circ}$ Cで2時間乾燥し、その約0.011gを精密に量り、移動相に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100mLとする。更にこの液5mLを正確に量り、崩壊試験法の第1液を加えて正確に10mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 $\mu$ 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、ベニジピンのピーク面積AT及びAs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。

塩酸ベニジピン(C28H31N3O6 $\cdot$ HCl)の表示量に対する溶出率(%) =  $WS \times (AT/AS) \times (1/C) \times 18$

C: 1錠中の塩酸ベニジピン(C28H31N3O6 $\cdot$ HCl)の表示量(mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 237nm)

カラム: 内径約4mm, 長さ約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: 25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 0.05mol/Lリン酸二水素カリウム試液(pH3.0)/アセトニトリル混液(11:9)

流量: ベニジピンの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ベニジピンのピークのシ

ンメトリー係数が2.0以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ベニジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

塩酸ベニジピン標準品 C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>·HCl：542.03(±)—(R\*)—3— [(R\*)—1ベンジル—3—ピペリジル]メチル1, 4—ジヒドロ—2, 6—ジメチル—4—(m—ニトロフェニル)—3, 5—ピリジンニカルボン酸塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は黄色の結晶性の粉末である。

#### 確認試験

- (1) 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1664cm<sup>-1</sup>, 1534cm<sup>-1</sup>, 1492cm<sup>-1</sup>, 1349cm<sup>-1</sup>, 1300cm<sup>-1</sup>, 1219cm<sup>-1</sup>, 及び1117cm<sup>-1</sup>付近に吸収を認める。
- (2) 本品0.5gに水5mLを加え、振り混ぜた後、アンモニア試液5mLを加え、水浴上で5分間加熱し、冷後、ろ過する。ろ液に希硝酸を加えて酸性とした液は塩化物の定性反応(2)を呈する。

#### 純度試験

##### (1) 重金属

本品1.0gをとり、第2法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液2.0mLを加える。(20ppm以下)。

##### (2) ヒ素

本品1.0gをとり、第3法により検液を調製し、装置Bを用いる方法により試験を行う(2ppm以下)。

##### (3) 類縁物質

本品0.02gをとり、水/メタノール混液(1:1)を加えて溶かし、正確に100mLとし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、水/メタノール混液(1:1)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 $\mu$ 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、試料溶液のベニジピン以外のピークの合計面積は標準溶液のベニジピンのピーク面積の1/2より大きくない。

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：237nm)

カラム：内径約4mm、長さ約10cmのステンレス管に3 $\mu$ m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：0.05mol/Lリン酸塩緩衝液(pH3.0)/メタノール/テトラヒドロフラン混液(65:27:8)

流量：ベニジピンの保持時間が約20分になるように調整する。

カラムの選定：本品6mg及びベンゾイン5mgを水/メタノール混液(1:1)200mLに溶かす。この液10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ベンゾイン、ベニジピンの順に溶出し、その分離度が8以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液10 $\mu$ Lから得たベニジピンのピーク高さがフルスケールの約5%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ベニジピンの保持時間の約2倍の範囲

乾燥減量 1.0%以下(0.5g, 105°C, 2時間)。

強熱残分 0.10%以下(1g)

含量 99.5%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.7gを精密に量り、ギ酸10mLに溶かし、無水酢酸70mLを加え、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=54.20mgC<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>·HCl

#### 試薬及び試液

##### ベンゾイン(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

本品は白色～微黄色の結晶又は粉末である。

本品はアセトン、熱水又は熱エタノールに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

融点：132～137°C

純度試験：本品は液体クロマトグラフ用カラム選定物質としての使用条件で、測定の障害となるピークを認めない。

##### 0.05mol/Lリン酸塩緩衝液(pH3.0)

0.05mol/Lリン酸二水素カリウム試液適量に0.05mol/Lリン酸を加えてpH3.0に調整する。

##### 塩酸ベニジピン4mg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(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0.5 $\mu$ 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2.5mLを正確に量り、移動相5mLを加え、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。別に塩酸ベニジピン標準品を105℃で2時間乾燥し、その約0.011gを精密に量り、移動相に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100mLとする。更にこの液5mLを正確に量り、崩壊試験法の第1液を加えて正確に10mL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、ベニジピンのピーク面積AT及びAs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。

塩酸ベニジピン(C28H31N3O6·HCl)の表示量に対する溶出率(%) =  $WS \times (AT/AS) \times (1/C) \times 36$

WS：塩酸ベニジピン標準品の量(mg)

C：1錠中の塩酸ベニジピン(C28H31N3O6·HCl)の表示量(mg)

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：237nm)

カラム：内径約4mm、長さ約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：0.05mol/Lリン酸二水素カリウム試液(pH3.0)/アセトニトリル混液(11：9)

流量：ベニジピンの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、ベニジピ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以上のものを用いる。

試験の再現性：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、ベニジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

塩酸ベニジピン標準品 C28H31N3O6·HCl：542.03(±)—(R\*)—3— [(R\*)—1—ベンジル—3—ピペリジル]メチル1, 4—ジヒドロ—2, 6—ジメチル—4—(m—ニトロフェニル)—3, 5—ピリジンニカルボン酸塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は黄色の結晶性の粉末である。

#### 確認試験

- (1) 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1664cm<sup>-1</sup>、1534cm<sup>-1</sup>、1492cm<sup>-1</sup>、1349cm<sup>-1</sup>、1300cm<sup>-1</sup>、1219cm<sup>-1</sup>及び1117cm<sup>-1</sup>付近に吸収を認める。
- (2) 本品0.5gに水5mLを加え、振り混ぜた後、アンモニア試液5mLを加え、水浴上で5分間加熱し、冷後、ろ過する。ろ液に希硝酸を加えて酸性とした液は塩化物の定性反応(2)を呈する。

#### 純度試験

##### (1) 重金属

本品1.0gをとり、第2法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液2.0mLを加える。(20ppm以下)。

##### (2) ヒ素

本品1.0gをとり、第3法により検液を調製し、装置Bを用いる方法により試験を行う(2ppm以下)。

##### (3) 類縁物質

本品0.02gをとり、水/メタノール混液(1：1)を加えて溶かし、正確に100mLとし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、水/メタノール混液(1：1)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。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、試料溶液のベニジピン以外のピークの合計面積は標準溶液のベニジピンのピーク面積の1/2より大きくない。

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：237nm)

カラム：内径約4mm、長さ約10cmのステンレス管に3μm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℃付近の一定温度

移動相：0.05mol/Lリン酸塩緩衝液(pH3.0)/メタノール/テトラヒドロフラン混液(65：27：8)

流量：ベニジピンの保持時間が約20分になるように調整する。

カラムの選定：本品6mg及びベンゾイン5mgを水/メタノール混液(1：1)200mLに溶かす。この液10μLにつき、上記の条件で操作するとき、ベンゾイン、ベニジピンの順に溶出し、その分離度が8以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液10μLから得たベニジピンのピーク高さがフルスケールの約5%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ベニジピンの保持時間の約2倍の範囲

乾燥減量 1.0%以下(0.5g, 105°C, 2時間)。

強熱残分 0.10%以下(1g)

含量 99.5%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.7gを精密に量り、ギ酸10mLに溶かし、無水酢酸70mLを加え、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=54.20mgC<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>・HCl

試薬及び試液

ベンゾイン(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

本品は白色～微黄色の結晶又は粉末である。

本品はアセトン、熱水又は熱エタノールに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

融点：132～137°C

純度試験：本品は液体クロマトグラフ用カラム選定物質としての使用条件で、測定の障害となるピークを認めない。

0.05mol/Lリン酸塩緩衝液(pH3.0)

0.05mol/Lリン酸二水素カリウム試液適当量に0.05mol/Lリン酸を加えてpH3.0に調整する。

塩酸ベニジピン8mg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(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45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2.5mLを正確に量り、移動相10mLを加え、崩壊試験法の第1液を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ベニジピン標準品を105°Cで2時間乾燥し、その約0.011gを精密に量り、移動相に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100mLとする。更にこの液5mLを正確に量り、崩壊試験法の第1液を加えて正確に10mL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、ベニジピンのピーク面積AT及びAs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。

塩酸ベニジピン(C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>・HCl)の表示量に対する溶出率(%)=WS×(AT/AS)×(1/C)×72

WS：塩酸ベニジピン標準品の量(mg)

C：1錠中の塩酸ベニジピン(C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>・HCl)の表示量(mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：237nm)

カラム：内径約4mm、長さ約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°C付近の一定の温度

移動相：0.05mol/Lリン酸二水素カリウム試液(pH3.0)/アセトニトリル混液(11:9)

流量：ベニジピンの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、ベニジピ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以上のものを用いる。

試験の再現性：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、ベニジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

塩酸ベニジピン標準品 C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>・HCl：542.03(±)—(R\*)—3— [(R\*)—1—ベンジル—3—ピペリジル]メチル1, 4—ジヒドロ—2, 6—ジメチル—4(m—ニトロフェニル)—3, 5—ピリジンニカルボン酸塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は黄色の結晶性の粉末である。

確認試験

(1) 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1664cm<sup>-1</sup>, 1534cm<sup>-1</sup>, 1492cm<sup>-1</sup>, 1349cm<sup>-1</sup>, 1300cm<sup>-1</sup>, 1219cm<sup>-1</sup>及び1117cm<sup>-1</sup>付近に吸収を認める。

(2) 本品0.5gに水5mLを加え、振り混ぜた後、アンモニア試液5mLを加え、水浴上で5分間加熱し、冷後、ろ過する。ろ液に希硝酸を加えて酸性とした液は塩化物の定性反応(2)を呈する。

純度試験

(1) 重金属

本品1.0gをとり、第2法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液2.0mLを加える。(20ppm以下)。

(2) ヒ素

本品1.0gをとり、第3法により検液を調製し、装置Bを用いる方法により試験を行う(2ppm以下)。

(3) 類縁物質

本品0.02gをとり、水/メタノール混液(1:1)を加えて溶かし、正確に100mLとし、試料溶



液とする。この液1mLを正確に量り、水／メタノール混液(1：1)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 $\mu$ 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、試料溶液のベニジピン以外のピークの合計面積は標準溶液のベニジピンのピーク面積の1/2より大きくない。

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：237nm)

カラム：内径約4mm、長さ約10cmのステンレス管に3 $\mu$ m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：0.05mol/Lリン酸塩緩衝液(pH3.0)／メタノール／テトラヒドロフラン混液(65：27：8)

流量：ベニジピンの保持時間が約20分になるように調整する。

カラムの選定：本品6mg及びベンゾイン5mgを水／メタノール混液(1：1)200mLに溶かす。この液10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ベンゾイン、ベニジピンの順に溶出し、その分離度が8以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液10 $\mu$ Lから得たベニジピンのピーク高さがフルスケールの約5%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ベニジピンの保持時間の約2倍の範囲

乾燥減量 1.0%以下(0.5g, 105 $^{\circ}$ C, 2時間)。

強熱残分 0.10%以下(1g)

含量 99.5%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.7gを精密に量り、ギ酸10mLに溶かし、無水酢酸70mLを加え、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=54.20mgC<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>·HCl

#### 試薬及び試液

ベンゾイン(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(OH)CO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

本品は白色～微黄色の結晶又は粉末である。

本品はアセトン、熱水又は熱エタノールに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

融点：132～137 $^{\circ}$ C

純度試験：本品は液体クロマトグラフ用カラム選定物質としての使用条件で、測定の障害となるピークを認めない。

0.05mol/Lリン酸塩緩衝液(pH3.0)

0.05mol/Lリン酸二水素カリウム試液適当量に0.05mol/Lリン酸を加えてpH3.0に調整する。

ニフェジピン10mg錠

溶出試験 本操作は光を避けて行う。本品1個をとり、試験液に水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 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液5mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にニフェジピン標準品を105 $^{\circ}$ Cで2時間乾燥し、その約0.050g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8mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。更に、この液25mL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 $\mu$ 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、ニフェジピンのピーク面積AT及びAs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。

ニフェジピン(C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>)の表示量に対する溶出率(%)=WS×(AT/AS)×(18/C)

WS：ニフェジピン標準品の量(mg)

C：1錠中のニフェジピン(C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>)の表示量(mg)

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：230nm)

カラム：内径約4mm、長さ約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付近の一定の温度

移動相：メタノール・0.01mol/Lリン酸一水素ナトリウム試液(55：45)にリン酸を加えてpH6.1にする。

流量：ニフェジピンの保持時間が約6分になるように調整する。

注入量：50 $\mu$ L

カラムの選定：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ニフェジピンのピークのシンメトリー係数が1.5以下で、理論段数が4000以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

ニフェジピン標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

#### ナリジクス酸250mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液にpH7.8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50回転で試験を行う。溶出試験開始90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、pH7.8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50mLとし、試料溶液とする。別にナリジクス酸標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.056gを精密に量り、pH7.8のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、pH7.8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とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長335nmにおける吸光度AT及びAsを測定する。

本品の90分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

ナリジクス酸(C12H12N2O3)の表示量に対する溶出率(%) =  $WS \times (AT/AS) \times (1/C) \times 450$

WS: ナリジクス酸標準品の量(mg)

C: 1錠中のナリジクス酸(C12H12N2O3)の表示量(mg)

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH7.8 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pH7.8に調整する。

ナリジクス酸標準品 ナリジクス酸(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ナリジクス酸(C12H12N2O3)99.0%以上を含むもの。

#### ナリジクス酸500mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液にpH7.8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50回転で試験を行う。溶出試験開始90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、pH7.8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とし、試料溶液とする。別にナリジクス酸標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.056gを精密に量り、pH7.8のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、pH7.8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とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長335nmにおける吸光度AT及びAsを測定する。

本品の90分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

ナリジクス酸(C12H12N2O3)の表示量に対する溶出率(%) =  $WS \times (AT/AS) \times (1/C) \times 900$

WS: ナリジクス酸標準品の量(mg)

C: 1錠中のナリジクス酸(C12H12N2O3)の表示量(mg)

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH7.8 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pH7.8に調整する。

ナリジクス酸標準品 ナリジクス酸(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ナリジクス酸(C12H12N2O3)99.0%以上を含むもの。

#### 塩酸アンブロキソール15mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸アンブロキソール(C13H18Br2N2O $\cdot$ HCl)約15mg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0.5 $\mu$ 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5mLを正確に量り、0.02mol/L塩酸試液5mLを正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸アンブロキソール標準品を105℃で4時間乾燥し、その約0.033g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とする。更にこの液5mLを正確に量り、0.02mol/L塩酸試液5mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 $\mu$ 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、塩酸アンブロキソールのピーク面積AT及びAS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。

塩酸アンブロキソール(C13H18Br2N2O $\cdot$ HCl)の表示量に対する溶出率(%) =  $(WS/WT) \times (AT/AS) \times (1/C) \times 45$

WS: 塩酸アンブロキソール標準品の量(mg)

WT: 塩酸アンブロキソール細粒の秤取量(g)

C: 1g中の塩酸アンブロキソール(C13H18Br2N2O $\cdot$ HCl)の表示量(mg)

#### 操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 245nm)

カラム: 内径約4mm, 長さ約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℃付近の一定温度

移動相: 0.005mol/L1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム試液/アセトニトリル混液(7:3)

流量: 塩酸アンブロキソールの保持時間が約6分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、塩酸アンブロキソールのピークのシンメトリー係数が2.0以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、塩酸アンブロキソールのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸アンブロキソール標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸アンブロキソール」。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸アンブロキソール(C13H18Br2N2O $\cdot$ HCl)99.0%以上を含むもの。

0.005mol/L1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム試液 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.0gに酢酸(100)3.0g及び水を加えて正確に1000mLとする。

塩酸アンブロキソール30mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸アンブロキソール(C13H18Br2N2O $\cdot$ HCl)約15mg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0.5 $\mu$ 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5mLを正確に量り、0.02mol/L塩酸試液5mLを正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸アンブロキソール標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約0.033g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とする。更にこの液5mLを正確に量り、0.02mol/L塩酸試液5mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 $\mu$ 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、塩酸アンブロキソールのピーク面積AT及びAS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。

塩酸アンブロキソール(C13H18Br2N2O $\cdot$ HCl)の表示量に対する溶出率(%) =  $\times$  (WS/WT)  $\times$  (AT/AS)  $\times$  (1/C)  $\times$  45

WS：塩酸アンブロキソール標準品の量(mg)

WT：塩酸アンブロキソール細粒の秤取量(g)

C：1g中の塩酸アンブロキソール(C13H18Br2N2O $\cdot$ HCl)の表示量(mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：245nm)

カラム：内径約4mm、長さ約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填する。

カラム温度：40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：0.005mol/L1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム試液/アセトニトリル混液(7:3)

流量：塩酸アンブロキソールの保持時間が約6分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、塩酸アンブロキソールのピークのシンメトリー係数が2.0以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、塩酸アンブロキソールのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸アンブロキソール標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸アンブロキソール」。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸アンブロキソール(C13H18Br2N2O $\cdot$ HCl)99.0%以上含むもの。

0.005mol/L1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム試液 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.0gに酢酸(100)3.0g及び水を加えて正確に1000mLとする。

塩酸アンブロキソール15mg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20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5mLを正確に量り、0.02mol/L塩酸試液5mLを正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸アンブロキソール標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約0.033g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とする。この液5mLを正確に量り、0.02mol/L塩酸試液5mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 $\mu$ 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、塩酸アンブロキソールのピーク面積AT及びASを測定する。

本品の20分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

塩酸アンブロキソール(C13H18Br2N2O $\cdot$ HCl)の表示量に対する溶出率(%) = WS  $\times$  (AT/AS)  $\times$  (1/C)  $\times$  45

WS：塩酸アンブロキソール標準品の量(mg)

C：1錠中の塩酸アンブロキソール(C13H18Br2N2O $\cdot$ HCl)の表示量(mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：245nm)

カラム：内径約4mm、長さ約15cmのステンレスカラム管に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填する。

カラム温度：40 $^{\circ}$ C付近の一定温度。

移動相：0.005mol/L1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム試液・アセトニトリル混液(7:3)。

流量：塩酸アンブロキソールの保持時間が約6分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、塩酸アンブロキソールのピークのシンメトリー係数が2.0以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、塩酸アンブロキソールのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸アンブロキソール標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸アンブロキソール」。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸アンブロキソール(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl)99.0%以上含むもの。0.005mol/L1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム試液 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.0gに酢酸(100)3.0g及び水を加えて正確に1000mLとする。

塩酸アンブロキソール45mg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90分、120分及び300分後、溶出液10mLを正確にとり、直ちに37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ Cに加熱した水10mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径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5mLを除き、次のろ液2mLを正確に量り、0.02mol/L塩酸試液2mLを正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸アンブロキソール標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約0.050g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とする。この液2mLを正確に量り、0.02mol/L塩酸試液2mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 $\mu$ 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、塩酸アンブロキソールのピーク面積AT及びASを測定する。

本品の90分間、120分間及び300分間の溶出率が、それぞれ20~50%、30~60%及び80%以上のときは適合とする。

90分間における塩酸アンブロキソール(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl)の表示量に対する溶出率(%) =  $WS \times (A_{90}/AS) \times (1/C) \times 90$

120分間における塩酸アンブロキソール(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl)の表示量に対する溶出率(%) =  $WS(A_{90}/AS) \times (1/90) \times (A_{120}/AS) \times (1/C) \times 90$

300分間における塩酸アンブロキソール(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl)の表示量に対する溶出率(%) =  $WS \times ((A_{90}/AS) \times (1/90) \times (A_{120}/AS) \times (1/90) \times (A_{300}/AS)) \times (1/C) \times 90$

WS：塩酸アンブロキソール標準品の量(mg)

C：1カプセル中の塩酸アンブロキソール(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl)の表示量(mg)

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：245nm)

カラム：内径約4mm、長さ約15cmのステンレスカラム管に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填する。

カラム温度：40 $^{\circ}$ C付近の一定温度。

移動相：0.005mol/L1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム試液・アセトニトリル混液(7：3)。

流量：塩酸アンブロキソールの保持時間が約6分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、塩酸アンブロキソールのピークのシンメトリー係数が2.0以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、塩酸アンブロキソールのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸アンブロキソール標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸アンブロキソール」。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸アンブロキソール(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl)99.0%以上含むもの。0.005mol/L1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム試液 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.0gに酢酸(100)3.0g及び水を加えて正確に1000mLとする。

塩酸アンブロキソール15mg/gドライシロップ

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸アンブロキソール(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl)約15mg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、0.02mol/L塩酸試液5mLを正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸アンブロキソール標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約0.033g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とする。更にこの液5mLを正確に量り、0.02mol/L塩酸試液5mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 $\mu$ 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、塩酸アンブロキソールのピーク面積AT及びAS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。

塩酸アンブロキソール(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl)の表示量に対する溶出率(%) =  $(WS/WT) \times (AT/AS) \times (45/C)$

WS：塩酸アンブロキソール標準品の量(mg)

WT：塩酸アンブロキソールドライシロップの秤取量(g)

C：1g中の塩酸アンブロキソール(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl)の表示量(mg)

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：245nm)

カラム：内径約4mm、長さ約15cmのステンレスカラム管に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℃付近の一定温度

移動相：0.005mol/L1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム試液・アセトニトリル混液(7：3)

流量：塩酸アンブロキシソールの保持時間が約6分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、塩酸アンブロキシソールのピークのシンメトリー係数が2.0以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、塩酸アンブロキシソールのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸アンブロキシソール標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸アンブロキシソール」。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸アンブロキシソール(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O·HCl)99.0%以上含むもの。0.005mol/L1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム試液 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.0gに酢酸(100)3.0g及び水を加えて正確に1000mLとする。

塩酸アンブロキシソール30mg/gドライシロップ

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸アンブロキシソール(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O·HCl)約15mg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、0.02mol/L塩酸試液5mLを正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸アンブロキシソール標準品を105℃で4時間乾燥し、その約0.033g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とする。更にこの液5mLを正確に量り、0.02mol/L塩酸試液5mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 $\mu$ 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、塩酸アンブロキシソールのピーク面積AT及びAS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。

塩酸アンブロキシソール(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O·HCl)の表示量に対する溶出率(%) = (WS/WT) × (AT/AS) × (45/C)

WS：塩酸アンブロキシソール標準品の量(mg)

WT：塩酸アンブロキシソールドライシロップの秤取量(g)

C：1g中の塩酸アンブロキシソール(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O·HCl)の表示量(mg)

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：245nm)

カラム：内径約4mm、長さ約15cmのステンレスカラム管に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℃付近の一定温度

移動相：0.005mol/L1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム試液・アセトニトリル混液(7：3)

流量：塩酸アンブロキシソールの保持時間が約6分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、塩酸アンブロキシソールのピークのシンメトリー係数が2.0以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、塩酸アンブロキシソールのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸アンブロキシソール標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸アンブロキシソール」。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸アンブロキシソール(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O·HCl)99.0%以上含むもの。0.005mol/L1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム試液 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.0gに酢酸(100)3.0g及び水を加えて正確に1000mLとする。

メトクロプラミド15.35mg/g散

溶出試験 本品の表示量に従いメトクロプラミド(C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)約7.67mg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。別にメトクロプラミド標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.038g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50 $\mu$ 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、メトクロプラミドのピーク面積ATおよびAS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。

メトクロプラミド(C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)の表示量に対する溶出率(%) = (WS/WT) × (AT/AS) × (1/C) × 18

WS：メトクロプラミド標準品の量(mg)

WT：メトクロプラミド散の秤取量(g)

C：1g中のメトクロプラミド(C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)の表示量(mg)

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：275nm)

カラム：内径約4mm，長さ約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：25℃付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム0.79gをとり，水550mLを加えて溶かした後，アセトニトリル450mL及び酢酸(100)0.3mLを加える。

流量：メトクロプラミドの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50 $\mu$ Lにつき，上記の条件で操作するとき，メトクロプラミドのピークのシンメトリー係数が1.5以下で，理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液50 $\mu$ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，メトクロプラミドのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

メトクロプラミド標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

メトクロプラミド15.35mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従いメトクロプラミド(C14H22ClN3O2)約7.67mg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 $\rightarrow$ 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0.5 $\mu$ 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。別にメトクロプラミド標準品を105℃で3時間乾燥し，その約0.038gを精密に量り，薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1 $\rightarrow$ 2)に溶かし，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 $\rightarrow$ 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50 $\mu$ 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，メトクロプラミドのピーク面積AT及びASを測定する。

本品の15分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

メトクロプラミド(C14H22ClN3O2)の表示量に対する溶出率(%) = (WS/WT)  $\times$  (AT/AS)  $\times$  (18/C)

WS：メトクロプラミド標準品の量(mg)

WT：メトクロプラミド顆粒の秤取量(g)

C：1g中のメトクロプラミド(C14H22ClN3O2)の表示量(mg)

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：275nm)

カラム：内径約4mm，長さ約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：25℃付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム0.79gをとり，水550mLを加えて溶かした後，アセトニトリル450mL及び酢酸(100)0.3mLを加える。

流量：メトクロプラミドの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50 $\mu$ Lにつき，上記の条件で操作するとき，メトクロプラミドのピークのシンメトリー係数が1.5以下で，理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液50 $\mu$ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，メトクロプラミドのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

メトクロプラミド標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

メトクロプラミド15.35mg/g顆粒

溶出試験 本品の表示量に従いメトクロプラミド(C14H22ClN3O2)約7.67mg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 $\rightarrow$ 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0.5 $\mu$ 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。別にメトクロプラミド標準品を105℃で3時間乾燥し，その約0.038gを精密に量り，薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1 $\rightarrow$ 2)に溶かし，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 $\rightarrow$ 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50 $\mu$ 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，メトクロプラミドのピーク面積AT及びAS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。

メトクロプラミド(C14H22ClN3O2)の表示量に対する溶出率(%) = (WS/WT)  $\times$  (AT/AS)  $\times$  (1/C)  $\times$  18

WS：メトクロプラミド標準品の量(mg)

WT：メトクロプラミド顆粒の秤取量(g)

C：1g中のメトクロプラミド(C14H22ClN3O2)の表示量(mg)

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：275nm)

カラム：内径約4mm，長さ約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

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：ラウリル硫酸ナトリウム0.79gをとり、水550mLを加えて溶かした後、アセトニトリル450mL及び酢酸(100)0.3mLを加える。

流量：メトクロプラミドの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、メトクロプラミドのピークのシンメトリー係数が1.5以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性：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、メトクロプラミドのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

メトクロプラミド標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

メトクロプラミド3.84mg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0.5μm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。別にメトクロプラミド標準品を105℃で3時間乾燥し、表示量の5倍量を精密に量り、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、メトクロプラミドのピーク面積AT及びAS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。

メトクロプラミド(C14H22ClN3O2)の表示量に対する溶出率(%) =  $WS \times (\text{ } / \text{ } ) \times (AT / AS) \times (18 / C)$

WS：メトクロプラミド標準品の量(mg)

C：1錠中のメトクロプラミド(C14H22ClN3O2)の表示量(mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：275nm)

カラム：内径約4mm、長さ約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：ラウリル硫酸ナトリウム0.79gをとり、水550mLを加えて溶かした後、アセトニトリル450mL及び酢酸(100)0.3mLを加える。

流量：メトクロプラミドの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、メトクロプラミドのピークのシンメトリー係数が1.5以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性：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、メトクロプラミドのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

メトクロプラミド標準品：日本薬局方外医薬品規格を準用する。

メトクロプラミド7.67mg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、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。別にメトクロプラミド標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.038g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、メトクロプラミドのピーク面積AT及びAS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。

メトクロプラミド(C14H22ClN3O2)の表示量に対する溶出率(%) =  $WS \times (AT / AS) \times (1 / C) \times 18$

WS：メトクロプラミド標準品の量(mg)

C：1錠中のメトクロプラミド(C14H22ClN3O2)の表示量(mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：275nm)

カラム：内径約4mm、長さ約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：ラウリル硫酸ナトリウム0.79gを水550mLに溶かし、アセトニトリル450mL及び酢酸(100)0.3mLを加える。

流量：メトクロプラミドの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、メトクロプラミドのピークのシンメトリー係数が1.5以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性：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、メトクロプラ

ミドのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

メトクロピラミド標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

塩酸リトドリン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 $\mu$ 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。別に塩酸リトドリン標準品を105 $^{\circ}$ Cで2時間乾燥し、その約0.011g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80 $\mu$ 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、リトドリンのピーク面積AT及びAS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。

塩酸リトドリン(C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>·HCl)の表示量に対する溶出率(%) = WS × (AT/AS) × (1/C) × 45

WS: 塩酸リトドリン標準品の量(mg)

C: 1錠中の塩酸リトドリン(C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>·HCl)の表示量(mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 274nm)

カラム: 内径4mm, 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: 25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.1g及びリン酸水素ニアンモニウム6.6gを水700mLに溶かした後、メタノール300mLを加える。この液にリン酸を加えてpHを3.0に調整する。

流量: リトドリンの保持時間が約6分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液80 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、リトドリンのピークのシンメトリー係数が1.5以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性: 標準溶液80 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、リトドリンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

塩酸リトドリン標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

ブスルファン10mg/g散

溶出試験 本品の表示量に従いブスルファン(C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>)約2mg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30mL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20mLを除き、次のろ液10mLを正確に量り、アセトニトリル2mL及び酢酸エチル20mLを正確に加える。この液に、N, N-ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム三水和物溶液(3 $\rightarrow$ 25)2mLを加えて10分間振り混ぜた後、酢酸エチル層10mLを正確に量り、窒素気流下で蒸発乾固し、残留物に移動相2mLを正確に加えて溶かし、試料溶液とする。別にブスルファン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として60 $^{\circ}$ Cで4時間減圧乾燥し、その約0.02g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5mL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、水10mL及び酢酸エチル20mLを正確に加える。この液に、N, N-ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム三水和物溶液(3 $\rightarrow$ 25)2mLを加えて10分間振り混ぜる。以下試料溶液と同様に操作し、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100 $\mu$ 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、ブスルファンのN, N-ジエチルジチオカルバミン酸誘導体のピーク面積AT及びAS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。

ブスルファン(C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>)の表示量に対する溶出率(%) = (WS/WT) × (AT/AS) × (1/C) × 9

WS: ブスルファン標準品の量(mg)

WT: ブスルファン散の秤取量(g)

C: 1g中のブスルファン(C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>)の表示量(mg)