

○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13年10月31日)

(医薬審発第1466号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬局審査管理課長通知)

平成12年4月14日厚生省告示第208号、平成12年10月17日厚生省告示第337号、平成13年1月22日厚生労働省告示第7号及び平成13年4月9日厚生労働省告示第184号をもって行われた再評価指定については、それぞれ平成12年7月14日、平成13年1月17日、平成13年4月23日及び平成13年7月9日が再評価申請期限であったところであるが、今般、このうち別紙製剤につき、公的溶出試験(案)を別添1、標準製剤等を別添2、標準的な溶出試験条件を別添3のとおりとすることとしたので、貴管下関係業者に対し周知徹底方よろしく御配慮願いたい。

なお、今般、公的溶出試験(案)が示されたことに伴い、当該製剤に係る再評価申請者が平成10年9月9日医薬審第790号審査管理課長通知「医療用医薬品の品質再評価に伴う溶出試験の設定に係る承認事項一部変更承認申請等の取扱いについて」による溶出試験一変申請を行う場合には、平成14年1月31日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

別紙

塩酸トリメタジジン(1%細粒、3mg錠)  
塩酸セフェタメトピボキシル(250mg錠)  
塩酸バカンピシリン(25%顆粒、250mg錠)  
リン酸ジソピラミド(150mg徐放錠)  
ペミロラストカリウム(5mg錠、10mg錠、0.5%ドライシロップ)  
アセメタシン(30mgカプセル)  
ナプロキセン(100mg錠、300mgカプセル)  
塩酸シプロフロキサシン(100mg錠、200mg錠)  
シロスタゾール(50mg錠、100mg錠)  
クロラゼブ酸ニカリウム(7.5mgカプセル)  
フルトプラゼパム(0.2%細粒、2mg錠)  
ペントバルビタールカルシウム(50mg錠)  
ロラゼパム(0.5mg錠、1mg錠)  
ナブメトン(400mg錠)  
プラノプロフェン(75mg錠)  
メフェナム酸(50%散、98.5%細粒)  
セファトリジンプロピレングリコール(10%ドライシロップ、25%ドライシロップ)  
クラリスロマイシン(50mg錠、200mg錠、10%ドライシロップ)  
ロキタマイシン(100mg錠)  
ダナゾール(100mg錠、200mg錠)  
塩酸アミオダロン(100mg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。)

塩酸トリメタジジン10mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸トリメタジジン( $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$ )約3mg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 $0.45\mu m$ 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3mLを正確に量り、 $0.1mol/L$ 塩酸試液3mLを正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸トリメタジジン標準品(別途水分を測定しておく)約0.03gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。更に、この液3mLを正確に量り、 $0.1mol/L$ 塩酸試液3mL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、塩酸トリメタジジンのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸トリメタジジン( $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$ )の表示量に対する溶出率(%)

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

$W_S$ : 脱水物に換算した塩酸トリメタジジン標準品の量(mg)

$W_T$ : 塩酸トリメタジジン細粒の秤取量(g)

$C$ : 1g中の塩酸トリメタジジン( $C_{14}H_{22}N_2O_3 \cdot 2HCl$ )の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 230nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に $5\mu m$ の液体クロマトグラフ用オクタデシルシ

リル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40℃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/メタノール混液(17:3)

流量：塩酸トリメタジジンの保持時間が約7分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、塩酸トリメタジジンのピークのシンメトリー係数は1.5以下で、理論段数は5000以上である。

システムの再現性：標準溶液50μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、塩酸トリメタジジンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

塩酸トリメタジジン標準品 塩酸トリメタジジン(日局)。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、塩酸トリメタジジン(C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・2HCl)99.0%以上を含むもの。

塩酸トリメタジジン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0.45μm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、0.1mol/L塩酸試液3mLを正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸トリメタジジン標準品(別途水分を測定しておく)約0.03gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。更に、この液3mLを正確に量り、0.1mol/L塩酸試液3mLを正確に加え、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、塩酸トリメタジジンのピーク面積A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>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。

塩酸トリメタジジン(C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・2HCl)の表示量に対する溶出率(%)

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

W<sub>S</sub>：脱水物に換算した塩酸トリメタジジン標準品の量(mg)

C：1錠中の塩酸トリメタジジン(C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・2HCl)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：230nm)

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：pH3.0の0.05mol/Lリン酸二水素カリウム試液/メタノール混液(17:3)

流量：塩酸トリメタジジンの保持時間が約7分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液50μLにつき、上記の条件で操作するとき、塩酸トリメタジジンのピークのシンメトリー係数は1.5以下で、理論段数は5000以上である。

システムの再現性：標準溶液50μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、塩酸トリメタジジンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

塩酸トリメタジジン標準品 塩酸トリメタジジン(日局)。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、塩酸トリメタジジン(C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・2HCl)99.0%以上を含むもの。

塩酸セフェタメトピボキシル250mg(力価)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120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5mLを正確に量り、崩壊試験法の第1液を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別に常用標準セフェタメトピボキシル約0.04g(力価)に対応する量を精密に量り、崩壊試験法の第1液に溶かし、正確に50mLとする。この液2mLを正確に量り、崩壊試験法の第1液を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長263nmにおける吸光度A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>を測定する。

本品の120分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

セフェタメトピボキシルの表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (511.57 / 548.03) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 720$$

W<sub>S</sub>：常用標準セフェタメトピボキシルの量[mg(力価)]

C：1錠中のセフェタメトピボキシルの表示量[mg(力価)]

常用標準セフェタメトピボキシル 日本抗生物質医薬品基準を準用する。

塩酸バカンピシリン250mg(力価)/g顆粒

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸バカンピシリン約250mg(力価)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90分後、溶出液10mL以上をとり、ポリエステル繊維を積層したフィルターでろ過した後、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5mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸バカンピシリン標準品約45mg(力価)に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとする。この液6mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。試

料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長256nmにおける吸光度 $A_{T1}$ 及び $A_{S1}$ 並びに波長275nmにおける吸光度 $A_{T2}$ 及び $A_{S2}$ を測定する。

本品の90分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

塩酸バカンピシリンの表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times ((A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2})) \times (1 / C) \times 540$$

$W_S$ : 塩酸バカンピシリン標準品の量 [mg(力価)]

$W_T$ : 塩酸バカンピシリン顆粒の秤取量 (g)

$C$ : 1g中の塩酸バカンピシリンの表示量 [mg(力価)]

塩酸バカンピシリン標準品 塩酸バカンピシリン標準品(日局)。

塩酸バカンピシリン250mg(力価)錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液10mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ 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。別に塩酸バカンピシリン標準品約45mg(力価)に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとする。この液6mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長256nmにおける吸光度 $A_{T1}$ 及び $A_{S1}$ 並びに波長275nmにおける吸光度 $A_{T2}$ 及び $A_{S2}$ を測定する。

本品の30分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

塩酸バカンピシリンの表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times ((A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2})) \times (1 / C) \times 540$$

$W_S$ : 塩酸バカンピシリン標準品の量 [mg(力価)]

$C$ : 1錠中の塩酸バカンピシリンの表示量 [mg(力価)]

塩酸バカンピシリン標準品 塩酸バカンピシリン標準品(日局)。

リン酸ジソピラミド150mg徐放錠

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、3時間及び10時間後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ Cに加熱した水20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径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、水を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別にリン酸ジソピラミド標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約0.020g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20mL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261nmにおける吸光度 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の60分間、3時間及び10時間の溶出率が、それぞれ15~45%、35~65%及び70%以上のときは適合とする。

n回目の溶出液採取時におけるリン酸ジソピラミド( $C_{21}H_{29}N_3O \cdot H_3PO_4$ )の表示量に対する溶出率(%) (n=1, 2, 3)

画像1 (9KB)

$W_S$ : リン酸ジソピラミド標準品の量 (mg)

$C$ : 1錠中のリン酸ジソピラミド( $C_{21}H_{29}N_3O \cdot H_3PO_4$ )の表示量 (mg)

リン酸ジソピラミド標準品 日本薬局方外医薬品規格「リン酸ジソピラミド」。ただし、乾燥したものを定量するとき、リン酸ジソピラミド( $C_{21}H_{29}N_3O \cdot H_3PO_4$ )99.0%以上を含むもの。

ペミロラストカリウム5mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液にpH5.0のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始45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2mLを除き、次のろ液4mLを正確に量り、薄めた水酸化カリウム試液(1 $\rightarrow$ 10)2mLを正確に加え、試料溶液とする。別にペミロラストカリウム標準品(別途水分を測定しておく)約0.02g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200mLとする。次に、この液4mLを正確に量り、薄めた水酸化カリウム試液(1 $\rightarrow$ 10)2mLを正確に加え、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357nmにおける吸光度 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の45分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

ペミロラストカリウム( $C_{10}H_7KN_6O$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (45 / 2)$$

$W_S$ : 脱水物に換算したペミロラストカリウム標準品の量 (mg)

$C$ : 1錠中のペミロラストカリウム( $C_{10}H_7KN_6O$ )の表示量 (mg)

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 pH5.0 無水リン酸水素二ナトリウム7.1gを水に溶かし、1000mLとする。この液に、クエン酸一水和物5.25gを水に溶かして1000mLとした液を加えてpH5.0に調整する。

ペミロラストカリウム標準品  $C_{10}H_7KN_6O$ : 266.30 9-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オンカリウム塩で、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で精製する。

**精製法** ペミロラストカリウム3gに水20mLを加え、加熱して溶かし、温時ろ過し、ろ液を2-プロパノール200mL中に滴加する。析出した結晶をろ取りし、2-プロパノール100mLで洗浄後、105°Cで3時間乾燥する。

**性状** 本品は淡黄色の粉末である。

**確認試験** 本品を105°Cで3時間乾燥し、その約1mgをとり、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3075 $\text{cm}^{-1}$ 、1690 $\text{cm}^{-1}$ 、1310 $\text{cm}^{-1}$ 及び785 $\text{cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める。

**純度試験** 類縁物質 本品0.10gをとり、メタノールを加えて溶かし、正確に20mL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各20 $\mu\text{L}$ ずつを、薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次に、メタノール/ジオキサン/アンモニア水(28)混液(5:5:2)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは標準溶液から得たスポットより濃くない。

**水分** 0.5%以下(0.1g, 電量滴定法)。

**含量** 換算した脱水物に対し99.0%以上。

**定量法** 本品約0.2gを精密に量り、水150mLに溶かし、0.1mol/L塩酸で滴定する(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塩酸1mL=26.630mg  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{KN}_6\text{O}$

**貯法** 遮光した気密容器。

ペミロラストカリウム10mg錠

**溶出試験** 本品1個をとり、試験液にpH5.0のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始60分後、溶出液10mL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2mLを除き、次のろ液4mLを正確に量り、薄めた水酸化カリウム試液(1→10)2mLを正確に加え、試料溶液とする。別にペミロラストカリウム標準品(別途水分を測定しておく)約0.02g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。次に、この液4mLを正確に量り、薄めた水酸化カリウム試液(1→10)2mLを正確に加え、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357nm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70%以上のときは適合とする。

ペミロラストカリウム( $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{KN}_6\text{O}$ )の表示量に対する溶出率(%)

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

$W_S$ : 脱水物に換算したペミロラストカリウム標準品の量(mg)

$C$ : 1錠中のペミロラストカリウム( $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{KN}_6\text{O}$ )の表示量(mg)

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH5.0 無水リン酸水素二ナトリウム7.1gを水に溶かし、1000mLとする。この液に、クエン酸一水和物5.25gを水に溶かして1000mLとした液を加えてpH5.0に調整する。

ペミロラストカリウム標準品  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{KN}_6\text{O}$ : 266.30 9—メチル—3—(1H—テトラゾール—5—イル)—4H—ピリド [1, 2—a] ピリミジン—4—オンカリウム塩で、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で精製する。

**精製法** ペミロラストカリウム3gに水20mLを加え、加熱して溶かし、温時ろ過し、ろ液を2-プロパノール200mL中に滴加する。析出した結晶をろ取りし、2-プロパノール100mLで洗浄後、105°Cで3時間乾燥する。

**性状** 本品は淡黄色の粉末である。

**確認試験** 本品を105°Cで3時間乾燥し、その約1mgをとり、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3075 $\text{cm}^{-1}$ 、1690 $\text{cm}^{-1}$ 、1310 $\text{cm}^{-1}$ 及び785 $\text{cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める。

**純度試験** 類縁物質 本品0.10gをとり、メタノールを加えて溶かし、正確に20mL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各20 $\mu\text{L}$ ずつを、薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次に、メタノール/ジオキサン/アンモニア水(28)混液(5:5:2)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは標準溶液から得たスポットより濃くない。

**水分** 0.5%以下(0.1g, 電量滴定法)。

**含量** 換算した脱水物に対し99.0%以上。

**定量法** 本品約0.2gを精密に量り、水150mLに溶かし、0.1mol/L塩酸で滴定する(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塩酸1mL=26.630mg C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>KN<sub>6</sub>O

貯法 遮光した気密容器。

ペミロラストカリウム5mg/gドライシロップ

溶出試験 本品の表示量に従いペミロラストカリウム(C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>KN<sub>6</sub>O)約5mgに対応する量を精密に量り、試験液にpH5.0のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液10mL以上をとり、孔径0.45μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液2mLを除き、次のろ液4mLを正確に量り、薄めた水酸化カリウム試液(1→10)2mLを正確に加え、試料溶液とする。別にペミロラストカリウム標準品(別途水分を測定しておく)約0.02g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200mLとする。次に、この液4mLを正確に量り、薄めた水酸化カリウム試液(1→10)2mLを正確に加え、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357nmにおける吸光度A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>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。

ペミロラストカリウム(C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>KN<sub>6</sub>O)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (45 / 2)$$

W<sub>S</sub>: 脱水物に換算したペミロラストカリウム標準品の量(mg)

W<sub>T</sub>: ペミロラストカリウムドライシロップの秤取量(g)

C: 1g中のペミロラストカリウム(C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>KN<sub>6</sub>O)の表示量(mg)

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH5.0 無水リン酸水素二ナトリウム7.1gを水に溶かし、1000mLとする。この液に、クエン酸一水和物5.25gを水に溶かして1000mLとした液を加えてpH5.0に調整する。

ペミロラストカリウム標準品 C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>KN<sub>6</sub>O: 266.30 9-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オンカリウム塩で、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で精製する。

精製法 ペミロラストカリウム3gに水20mLを加え、加熱して溶かし、温時ろ過し、ろ液を2-プロパノール200mL中に滴加する。析出した結晶をろ取り、2-プロパノール100mLで洗浄後、105°Cで3時間乾燥する。

性状 本品は淡黄色の粉末である。

確認試験 本品を105°Cで3時間乾燥し、その約1mgをとり、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3075cm<sup>-1</sup>, 1690cm<sup>-1</sup>, 1310cm<sup>-1</sup>及び785cm<sup>-1</sup>付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品0.10gをとり、メタノールを加えて溶かし、正確に20mL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各20μL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、メタノール/ジオキサン/アンモニア水(28)混液(5:5:2)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは標準溶液から得たスポットより濃くない。

水分 0.5%以下(0.1g, 電量滴定法)。

含量 換算した脱水物に対し99.0%以上。

定量法 本品約0.2gを精密に量り、水150mLに溶かし、0.1mol/L塩酸で滴定する(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塩酸1mL=26.630mg C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>KN<sub>6</sub>O

貯法 遮光した気密容器。

アセメタシン30mgカプセル

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(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15mL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。別にアセメタシン標準品を105°Cで2時間乾燥し、その約0.03gを精密に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)に溶かし、正確に1000mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長319nmにおける吸光度A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>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。

アセメタシン(C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>6</sub>)の表示量に対する溶出率(%)

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

W<sub>S</sub>: アセメタシン標準品の量(mg)

C: 1カプセル中のアセメタシン(C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>6</sub>)の表示量(mg)

アセメタシン標準品 日本薬局方外医薬品規格「アセメタシン」。ただし、乾燥したものを定

量するとき、アセメタシン(C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>6</sub>)99.5%以上を含むもの。

ナプロキセン100mg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5mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に25mLとし、試料溶液とする。別にナプロキセン標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約0.01g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100mLとする。この液10mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長272nmにおける吸光度A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>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。

ナプロキセン(C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>)の表示量に対する溶出率(%)

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

W<sub>S</sub>: ナプロキセン標準品の量(mg)

C: 1錠中のナプロキセン(C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>)の表示量(mg)

ナプロキセン標準品 ナプロキセン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ナプロキセン(C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>)99.0%以上を含むもの。

ナプロキセン300mgカプセル

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(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0.5μm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3mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。別にナプロキセン標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約0.01g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100mLとする。この液10mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長272nmにおける吸光度A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>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。

ナプロキセン(C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>)の表示量に対する溶出率(%)

$$=W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 3000$$

W<sub>S</sub>: ナプロキセン標準品の量(mg)

C: 1カプセル中のナプロキセン(C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>)の表示量(mg)

ナプロキセン標準品 ナプロキセン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ナプロキセン(C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>)99.0%以上を含むもの。

塩酸シプロフロキサシン100mg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5mLを正確に量り、水を加えて正確に25mLとし、試料溶液とする。別に塩酸シプロフロキサシン標準品(別途水分を測定しておく)約0.058gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、水を加えて正確に250mL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316nmにおける吸光度A<sub>T1</sub>及びA<sub>S1</sub>並びに波長420nmにおける吸光度A<sub>T2</sub>及びA<sub>S2</sub>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。

シプロフロキサシン(C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)の表示量に対する溶出率(%)

$$=W_S \times 0.901 \times ((A_{T1}-A_{T2})/(A_{S1}-A_{S2})) \times (1/C) \times 180$$

W<sub>S</sub>: 脱水物に換算した塩酸シプロフロキサシン標準品の量(mg)

C: 1錠中のシプロフロキサシン(C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)の表示量(mg)

塩酸シプロフロキサシン標準品 C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O: 385.82 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)キノリン-3-カルボン酸・塩酸塩・一水和物で、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で精製する。

精製法 塩酸シプロフロキサシンを水/エタノール混液(3:2)から再結晶する。

性状 本品は白色~微黄色の結晶性の粉末である。

確認試験

- (1) 赤外吸収スペクトル 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試験を行うとき、波数3535cm<sup>-1</sup>、1710cm<sup>-1</sup>、1627cm<sup>-1</sup>、1497cm<sup>-1</sup>、1470cm<sup>-1</sup>及び1274cm<sup>-1</sup>付近に吸収を認める。
- (2) <sup>1</sup>H-NMRスペクトル 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素トリフルオロ酢酸溶液(1→50)につき、テトラメチルシランを基準物質として核磁気共鳴スペクトル法(<sup>1</sup>H)により測定するとき、δ3.8ppm付近に多重線のシグナルAを、δ4.1ppm付近に多重線のシグナルB

を、 $\delta$  8.0ppm付近に二重線のシグナルCを、 $\delta$  9.4ppm付近に一重線のシグナルDを示し、各シグナルA : B : C : Dの面積強度比はほぼ4 : 1 : 1 : 1である。

#### 純度試験 類縁物質

- (1) 7—クロロ—1—シクロプロピル—6—フルオロ—1, 4—ジヒドロ—4—オキソキノリン—3—カルボン酸(以下フルオロキノリン酸と略す) 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品0.10gをとり、水10mLに溶かし、試料溶液とする。別にフルオロキノリン酸標準品0.01gをとり、アンモニア試液0.1mL及び水を加えて溶かし100mLとする。この液3mLをとり、水を加えて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5 $\mu$ Lずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。この薄層板をアンモニア蒸気中に約15分間放置する。次にジクロロメタン/メタノール/アンモニア水(25)/アセトニトリル混液(4 : 4 : 2 : 1)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、試料溶液から得たフルオロキノリン酸のスポットは標準溶液から得たスポットより濃くない(0.15%以下)。
- (2) 7—クロロ—1—シクロプロピル—1, 4—ジヒドロ—4—オキソ—6—(ピペラジン—1—イル)キノリン—3—カルボン酸(以下副生成物Aと略す) 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品約0.025gを精密に量り、移動相に溶かして正確に50mLとし、試料溶液とする。別にデスフルオロ体標準品約0.025gを精密に量り、アセトニトリル/移動相混液(2 : 3)を加えて溶かし、正確に50mLとする。また、副生成物A標準品及びエチレンジアミン体標準品約0.025gずつを精密に量り、移動相を加えて溶かし、それぞれ正確に50mLとする。これらの液を正確に2mLずつ量り混和し、移動相を加えて正確に20mLとする。更に、この液1mL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 $\mu$ 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、それぞれの液の類縁物質のピーク面積を測定する。次式により副生成物Aの量を求めるとき0.15%以下である。

副生成物Aの量(%) = 副生成物A標準品の量(mg)  $\times$  ( $A_T / (A_S \times W_T \times 5)$ )

$A_T$  : 試料溶液の副生成物Aのピーク面積

$A_S$  : 標準溶液の副生成物Aのピーク面積

$W_T$  : 本品の採取量(mg)

#### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 278nm)

カラム : 内径4mm, 長さ25cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相 : pH3.0の0.025mol/Lリン酸緩衝液/アセトニトリル混液(87 : 13)

流量 : シプロフロキサシンの保持時間が約7分になるように調整する。

面積測定範囲 : シプロフロキサシンのピーク保持時間の約2倍の範囲

#### システム適合性

システムの性能 : 標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、デスフルオロ体、エチレンジアミン体の順に溶出し、その分離度は1.3以上である。

検出の確認 : 標準溶液5mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20mLとする。この液50 $\mu$ Lから得たエチレンジアミン体のピーク面積が、標準溶液50 $\mu$ Lから得たエチレンジアミン体のピーク面積の15~35%になることを確認する。

- (3) 1—シクロプロピル—1, 4—ジヒドロ—4—オキソ—7—(ピペラジン—1—イル)キノリン—3—カルボン酸(以下デスフルオロ体と略す) (2)副生成物Aを準用する。次式によりデスフルオロ体の量を求めるとき、0.15%以下である。

デスフルオロ体の量(%) = デスフルオロ体標準品の量(mg)  $\times$  ( $A_T / (A_S \times W_T \times 5)$ )

$A_T$  : 試料溶液のデスフルオロ体のピーク面積

$A_S$  : 標準溶液のデスフルオロ体のピーク面積

$W_T$  : 本品の採取量(mg)

- (4) 7—[2—(アミノエチル)アミノ]—1—シクロプロピル—6—フルオロ—1, 4—ジヒドロ—4—オキソキノリン—3—カルボン酸(以下エチレンジアミン体と略す) (2)副生成物Aを準用する。次式によりエチレンジアミン体の量を求めるとき、0.15%以下である。

エチレンジアミン体の量(%) = エチレンジアミン体標準品の量(mg)  $\times$  ( $A_T / (A_S \times W_T \times 5)$ )

$A_T$  : 試料溶液のエチレンジアミン体のピーク面積

$A_S$  : 標準溶液のエチレンジアミン体のピーク面積

$W_T$  : 本品の採取量(mg)

- (5) その他の類縁物質 (2)副生成物Aを準用する。次式により個々のその他の類縁物質の量を求めるとき、最大量は0.15%以下である。

その他類縁物質の量(%) = エチレンジアミン体標準品の量(mg)  $\times$  ( $A_T / (A_S \times W_T \times 5)$ )

$A_T$  : 試料溶液の求めるその他の類縁物質のピーク面積

$A_S$  : 標準溶液のエチレンジアミン体のピーク面積

$W_T$  : 本品の採取量 (mg)

(6) 類縁物質の総量 (1), (2), (3), (4) より求めた各類縁物質及び(5)より求めた個々のその他の類縁物質の総量は0.30%以下である。

水分 4.7~6.7% (0.2g, 直接滴定)

含量 塩酸シプロフロキサシン ( $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$  : 367.80) 99.0%以上 (脱水物換算)。

定量法 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品約0.3gを精密に量り、非水滴定用酢酸80mL及び酢酸水銀試液10mLを加えて溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。0.1mol/L過塩素酸1mL = 36.781mg  $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$

フルオロキノリン酸標準品  $C_{13}H_9FCIN_3O_3$

製造法 シプロフロキサシンの合成中間体であるフルオロキノリン酸を標準物質とする。

性状 本品は乳白色~褐色の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数3099 $cm^{-1}$ 、1730 $cm^{-1}$ 、1613 $cm^{-1}$ 、1560 $cm^{-1}$ 、1494 $cm^{-1}$ 、1465 $cm^{-1}$ 、1341 $cm^{-1}$ 及び1259 $cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

純度 本品のアセトニトリル溶液(1→1250)20 $\mu$ 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。全ピークの各々のピーク面積を測定し、主ピークを含む全ピーク面積の合計に対する主ピークのピーク面積の比(%)を純度とすると、96.0%以上である。

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 263nm)

カラム : 内径4mm、長さ12.5cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 40 $^{\circ}C$ 付近の一定温度

移動相 : 以下のグラジエント法に従う。

時間(分)	A(%)	B(%)
0	60	40
12	55	45
25	20	80
27	20	80
27.5	60	40
32	60	40

A : 薄めたリン酸(1→500)

B : メタノール

流量 : フルオロキノリン酸の保持時間が約10分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 本品のアセトニトリル溶液(1→1250)20 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、本品のシンメトリー係数は0.5~2.0で、理論段数は5000以上である。

副生成物A標準品  $C_{17}H_{18}ClN_3O_3$

製造法 フルオロキノリン酸とピペラジンを高温で反応させシプロフロキサシンを製する際に生じる副生成物Aを高速液体クロマトグラフィーにより、繰り返し分取・精製し、副生成物Aを塩酸塩として得る。

性状 本品は微黄白色の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数3549 $cm^{-1}$ 、2910 $cm^{-1}$ 、1716 $cm^{-1}$ 、1611 $cm^{-1}$ 、1457 $cm^{-1}$ 及び1243 $cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

純度 本品0.025gをリン酸(10)2mLに溶かした後、移動相を加えて50mLとし、試料溶液とする。試料溶液50 $\mu$ 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。全ピークの各々のピーク面積を測定し、主ピークを含む全ピーク面積の合計に対する主ピークのピーク面積の比(%)を純度とすると、90.0%以上である。

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 278nm)

カラム : 内径4mm、長さ25cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 40 $^{\circ}C$ 付近の一定温度

移動相 : pH3.0の0.025mol/Lリン酸緩衝液/アセトニトリル混液(87 : 13)

流量 : 副生成物Aの保持時間が約9分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : シプロフロキサシン標準品約0.05gに副生成物A標準品の移動相溶液(1→

2000) 1mL及び移動相を加えて溶かし100mLとした液10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、シプロフロキサシン、副生成物Aの順に溶出し、その分離度は2以上である。

デスフルオロ体標準品  $C_{17}H_{19}N_3O_3$

製造法 7-クロロ-1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸と過剰量のピペラジンを高温条件下反応させ、デスフルオロ体標準品を得る。

性状 本品は緑黄色の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数3417 $cm^{-1}$ 、3212 $cm^{-1}$ 、1680 $cm^{-1}$ 、1618 $cm^{-1}$ 、1463 $cm^{-1}$ 及び1250 $cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

純度 本品0.025gをリン酸(10)2mLに溶かした後、移動相を加えて50mLとし、試料溶液とする。試料溶液50 $\mu$ 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。全ピークの各々のピーク面積を測定し、主ピークを含む全ピーク面積の合計に対する主ピークのピーク面積の比(%)を純度とするとき、90.0%以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：278nm)

カラム：内径4mm、長さ25cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40 $^{\circ}C$ 付近の一定温度

移動相：pH3.0の0.025mol/Lリン酸緩衝液/アセトニトリル混液(87：13)

流量：デスフルオロ体の保持時間が約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：シプロフロキサシン標準品約0.05gにデスフルオロ体標準品の移動相溶液(1 $\rightarrow$ 2000)1mL及び移動相を加えて溶かし100mLとした液10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、デスフルオロ体、シプロフロキサシンの順に溶出し、その分離度は6以上である。

エチレンジアミン体標準品  $C_{15}H_{16}FN_3O_3$

製造法 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸と過剰量のエチレンジアミンを高温条件下反応させ、粗エチレンジアミン体を製する。これを、希釈した塩酸から再結晶させ、エチレンジアミン体標準品を塩酸塩として得る。

性状 本品は緑黄色の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数3331 $cm^{-1}$ 、2827 $cm^{-1}$ 、1707 $cm^{-1}$ 、1636 $cm^{-1}$ 、1586 $cm^{-1}$ 、1528 $cm^{-1}$ 、1477 $cm^{-1}$ 及び1162 $cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

純度 本品0.025gをリン酸(10)2mLに溶かした後、移動相を加えて50mLとし、試料溶液とする。試料溶液50 $\mu$ 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。全ピークの各々のピーク面積を測定し、主ピークを含む全ピーク面積の合計に対する主ピークのピーク面積の比(%)を純度とするとき、90.0%以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：278nm)

カラム：内径4mm、長さ25cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40 $^{\circ}C$ 付近の一定温度

移動相：pH3.0の0.025mol/Lリン酸緩衝液/アセトニトリル混液(87：13)

流量：エチレンジアミン体の保持時間が約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：シプロフロキサシン標準品約0.05gにエチレンジアミン体標準品の移動相溶液(1 $\rightarrow$ 2000)1mL及び移動相を加えて溶かし100mLとした液10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、エチレンジアミン体、シプロフロキサシンの順に溶出し、その分離度は4以上である。

0.025mol/Lリン酸緩衝液、pH3.0 リン酸2.88gに水を加えて1000mLとする。この液にトリエチルアミンを加え、pH3.0に調整する。

酢酸水銀試液 酢酸水銀3.19gを酢酸(100)に溶かし、100mLとする。

リン酸(10) リン酸115gに水885gを加えて混合する。

塩酸シプロフロキサシン200mg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15mLを除き、次のろ液5mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、試料溶液とする。別に塩酸シプロフロキサシン標準品(別途水分を測定しておく)約0.058gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、水を加えて正確に250mL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316nmにおける吸光度 $A_{T1}$ 及び $A_{S1}$ 並びに波長420nmにおける吸光度 $A_{T2}$ 及び $A_{S2}$ を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

シプロフロキサシン( $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times 0.901 \times ((A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2})) \times (1 / C) \times 360$$

$W_S$ : 脱水物に換算した塩酸シプロフロキサシン標準品の量(mg)

$C$ : 1錠中のシプロフロキサシン( $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ )の表示量(mg)

塩酸シプロフロキサシン標準品  $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ : 385.82 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)キノリン-3-カルボン酸・塩酸塩・一水和物で、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で精製する。

精製法 塩酸シプロフロキサシンを水/エタノール混液(3:2)から再結晶する。

性状 本品は白色~微黄色の結晶性の粉末である。

確認試験

(1) 赤外吸収スペクトル 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試験を行うとき、波数 $3535\text{cm}^{-1}$ 、 $1710\text{cm}^{-1}$ 、 $1627\text{cm}^{-1}$ 、 $1497\text{cm}^{-1}$ 、 $1470\text{cm}^{-1}$ 及び $1274\text{cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める。

(2)  $^1\text{H}$ -NMRスペクトル 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素トリフルオロ酢酸溶液(1→50)につき、テトラメチルシランを基準物質として核磁気共鳴スペクトル法( $^1\text{H}$ )により測定するとき、 $\delta$ 3.8ppm付近に多重線のシグナルAを、 $\delta$ 4.1ppm付近に多重線のシグナルBを、 $\delta$ 8.0ppm付近に二重線のシグナルCを、 $\delta$ 9.4ppm付近に一重線のシグナルDを示し、各シグナルA:B:C:Dの面積強度比はほぼ4:1:1:1である。

純度試験 類縁物質

(1) 7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(以下フルオロキノリン酸と略す) 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品0.10gをとり、水10mLに溶かし、試料溶液とする。別にフルオロキノリン酸標準品0.01gをとり、アンモニア試液0.1mL及び水を加えて溶かし100mLとする。この液3mLをとり、水を加えて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 $5\mu\text{L}$ ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。この薄層板をアンモニア蒸気中に約15分間放置する。次にジクロロメタン/メタノール/アンモニア水(25)/アセトニトリル混液(4:4:2:1)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、試料溶液から得たフルオロキノリン酸のスポットは標準溶液から得たスポットより濃くない(0.15%以下)。

(2) 7-クロロ-1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)キノリン-3-カルボン酸(以下副生成物Aと略す) 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品約0.025gを精密に量り、移動相に溶かして正確に50mLとし、試料溶液とする。別にデスフルオロ体標準品約0.025gを精密に量り、アセトニトリル/移動相混液(2:3)を加えて溶かし、正確に50mLとする。また、副生成物A標準品及びエチレンジアミン体標準品約0.025gずつを精密に量り、移動相を加えて溶かし、それぞれ正確に50mLとする。これらの液を正確に2mLずつ量り混和し、移動相を加えて正確に20mLとする。更に、この液1mL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 $50\mu\text{L}$ 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、それぞれの液の類縁物質のピーク面積を測定する。次式により副生成物Aの量を求めるとき0.15%以下である。

$$\text{副生成物Aの量(\%)} = \text{副生成物A標準品の量(mg)} \times (A_T / (A_S \times W_T \times 5))$$

$A_T$ : 試料溶液の副生成物Aのピーク面積

$A_S$ : 標準溶液の副生成物Aのピーク面積

$W_T$ : 本品の採取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 278nm)

カラム: 内径4mm、長さ25cmのステンレス管に $5\mu\text{m}$ 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:  $40^\circ\text{C}$ 付近の一定温度

移動相: pH3.0の0.025mol/Lリン酸緩衝液/アセトニトリル混液(87:13)

流量: シプロフロキサシンの保持時間が約7分になるように調整する。

面積測定範囲: シプロフロキサシンのピーク保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

システムの性能: 標準溶液 $50\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、デスフルオロ体、エチレンジアミン体の順に溶出し、その分離度は1.3以上である。

検出の確認: 標準溶液5mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20mLとする。この液 $50\mu\text{L}$

から得たエチレンジアミン体のピーク面積が、標準溶液50 $\mu$ Lから得たエチレンジアミン体のピーク面積の15~35%になることを確認する。

- (3) 1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)キノリン-3-カルボン酸(以下デスフルオロ体と略す) (2)副生成物Aを準用する。次式によりデスフルオロ体の量を求めるとき、0.15%以下である。

$$\text{デスフルオロ体の量}(\%) = \text{デスフルオロ体標準品の量}(\text{mg}) \times (A_T / (A_S \times W_T \times 5))$$

$A_T$ : 試料溶液のデスフルオロ体のピーク面積

$A_S$ : 標準溶液のデスフルオロ体のピーク面積

$W_T$ : 本品の採取量(mg)

- (4) 7-[2-(アミノエチル)アミノ]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(以下エチレンジアミン体と略す) (2)副生成物Aを準用する。次式によりエチレンジアミン体の量を求めるとき、0.15%以下である。

$$\text{エチレンジアミン体の量}(\%) = \text{エチレンジアミン体標準品の量}(\text{mg}) \times (A_T / (A_S \times W_T \times 5))$$

$A_T$ : 試料溶液のエチレンジアミン体のピーク面積

$A_S$ : 標準溶液のエチレンジアミン体のピーク面積

$W_T$ : 本品の採取量(mg)

- (5) その他の類縁物質 (2)副生成物Aを準用する。次式により個々のその他の類縁物質の量を求めるとき、最大量は0.15%以下である。

$$\text{その他類縁物質の量}(\%) = \text{エチレンジアミン体標準品の量}(\text{mg}) \times (A_T / (A_S \times W_T \times 5))$$

$A_T$ : 試料溶液の求めるその他の類縁物質のピーク面積

$A_S$ : 標準溶液のエチレンジアミン体のピーク面積

$W_T$ : 本品の採取量(mg)

- (6) 類縁物質の総量 (1), (2), (3), (4)より求めた各類縁物質及び(5)より求めた個々のその他の類縁物質の総量は0.30%以下である。

水分 4.7~6.7%(0.2g, 直接滴定)

含量 塩酸シプロフロキサシン( $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$ : 367.80) 99.0%以上(脱水物換

算)。定量法 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品約0.3gを精密に量り、非水滴定用酢酸80mL及び酢酸水銀試液10mLを加えて溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。0.1mol/L過塩素酸1mL=36.781mg $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$

フルオロキノリン酸標準品  $C_{13}H_9FCINO_3$

製造法 シプロフロキサシンの合成中間体であるフルオロキノリン酸を標準物質とする。

性状 本品は乳白色~褐色の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数3099 $cm^{-1}$ , 1730 $cm^{-1}$ , 1613 $cm^{-1}$ , 1560 $cm^{-1}$ , 1494 $cm^{-1}$ , 1465 $cm^{-1}$ , 1341 $cm^{-1}$ 及び1259 $cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

純度 本品のアセトニトリル溶液(1 $\rightarrow$ 1250)20 $\mu$ 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。全ピークの各々のピーク面積を測定し、主ピークを含む全ピーク面積の合計に対する主ピークのピーク面積の比(%)を純度とすると、96.0%以上である。

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 263nm)

カラム: 内径4mm, 長さ12.5cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40 $^{\circ}C$ 付近の一定温度

移動相: 以下のグラジエント法に従う。

時間(分)	A(%)	B(%)
0	60	40
12	55	45
25	20	80
27	20	80
27.5	60	40
32	60	40