

○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12月13日)

(医薬審発第1642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11年3月25日厚生省告示第50号、平成12年4月14日厚生省告示第208号、平成12年7月14日厚生省告示第283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11年6月25日、平成12年7月14日、平成12年10月16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、このうち下記製剤につき、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3月13日までにを行うよう、併せて御指導願いたい。

記

メチクラン(150mg錠)

塩酸オクスプレノロール(20mg錠、40mg錠)

メルファラン(2mg錠)

エスタゾラム(1%散、1mg錠、2mg錠)

塩酸リルマザホン(1mg錠、2mg錠)

トリアゾラム(0.125mg錠、0.25mg錠)

ニメタゼパム(3mg錠、5mg錠)

フルタゾラム(1%細粒、4mg錠)

プロチゾラム(0.25mg錠)

ロルメタゼパム(1mg錠)

プラノプロフェン(75mgカプセル)

カルモフル(20%細粒、100mg錠)

塩酸シプロフロキサシン(20%細粒)

ピンドロール(20mg徐放錠、5mg徐放カプセル、15mg徐放カプセル)

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。)

メチクラン150mg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75回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.5μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にメチクラン標準品を105℃で4時間乾燥し、その約0.017gを精密に量り、アセトニトリル10mLに溶かし、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、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273nm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75%以上のときは適合とする。

メチクラン($C_{10}H_{13}NO_4S_2$)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 : メチクラン標準品の量(mg)

C : 1錠中のメチクラン($C_{10}H_{13}NO_4S_2$)の表示量(mg)

メチクラン標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

塩酸オクスプレノロール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(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、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸オクスプレノロール標準品を80℃で3時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液4mL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20μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、オクスプレノロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸オクスプレノロール($C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 72$

W_S : 塩酸オクスプレノロール標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸オクスプレノロール($C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 273nm)

カラム：内径4.6mm，長さ15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル／トリエチルアミン混液(800：200：1)にリン酸を加えて，pHを3.0に調整する。

流量：オクスプレノロールの保持時間が約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20 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，オクスプレノロールのピークのシンメトリー係数は2.0以下で，理論段数は3000以上である。

システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，オクスプレノロールのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸オクスプレノロール標準品 塩酸オクスプレノロール(日局)。ただし，乾燥したものを定量するとき，塩酸オクスプレノロール($C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$)99.0%以上を含むもの。

塩酸オクスプレノロール40mg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(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 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。別に塩酸オクスプレノロール標準品を80℃で3時間乾燥し，その約0.056g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50mLとし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μ Lずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い，オクスプレノロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸オクスプレノロール($C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 72$

W_S ：塩酸オクスプレノロール標準品の量(mg)

C ：1錠中の塩酸オクスプレノロール($C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：273nm)

カラム：内径4.6mm，長さ15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル／トリエチルアミン混液(800：200：1)にリン酸を加えて，pHを3.0に調整する。

流量：オクスプレノロールの保持時間が約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20 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，オクスプレノロールのピークのシンメトリー係数は2.0以下で，理論段数は3000以上である。

システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，オクスプレノロールのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸オクスプレノロール標準品 塩酸オクスプレノロール(日局)。ただし，乾燥したものを定量するとき，塩酸オクスプレノロール($C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$)99.0%以上を含むもの。

メルファラン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法により，毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始60分後，溶出液20mL以上をとり，孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き，次のろ液を試料溶液とする。別にメルファラン標準品(別途メルファラン(日局)と同様の条件で乾燥減量を測定しておく)約0.02gを精密に量り，メタノール／酢酸(100)混液(24:1)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200mL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260nm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。

メルファラン($C_{13}H_{18}C_{12}N_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 9$

W_S ：乾燥物に換算したメルファラン標準品の量(mg)

C ：1錠中のメルファラン($C_{13}H_{18}C_{12}N_2O_2$)の表示量(mg)

メルファラン標準品 メルファラン(日局)。ただし，定量するとき，換算した乾燥物に対し，メルファラン($C_{13}H_{18}C_{12}N_2O_2$)99.0%以上を含むもの。

エスタゾラム10mg/g散

溶出試験 本品の表示量に従いエスタゾラム($C_{16}H_{11}ClN_4$)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30分後，溶出液20mL以上をとり，孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き，次のろ液を試料溶液とする。別にエスタゾラム標準品を105℃で4時間乾燥

し、その約0.044gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に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、エスタゾラムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

エスタゾラム($C_{16}H_{11}ClN_4$)の表示量に対する溶出率(%) = $(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 4.5$

W_S : エスタゾラム標準品の量(mg)

W_T : エスタゾラム散剤の秤取量(g)

C : 1g中のエスタゾラム($C_{16}H_{11}ClN_4$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 223nm)

カラム: 内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 25℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル混液(3:2)

流量: エスタゾラムの保持時間が約5分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、エスタゾラムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、1.8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、エスタゾラムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

エスタゾラム標準品 エスタゾラム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、エスタゾラム($C_{16}H_{11}ClN_4$) 99.0%以上を含むもの。

エスタゾラム1mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始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。別にエスタゾラム標準品を105℃で4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に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、エスタゾラムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

エスタゾラム($C_{16}H_{11}ClN_4$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 4.5$

W_S : エスタゾラム標準品の量(mg)

C : 1錠中のエスタゾラム($C_{16}H_{11}ClN_4$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 223nm)

カラム: 内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 25℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル混液(3:2)

流量: エスタゾラムの保持時間が約5分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、エスタゾラムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、1.8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、エスタゾラムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

エスタゾラム標準品 エスタゾラム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、エスタゾラム($C_{16}H_{11}ClN_4$) 99.0%以上を含むもの。

エスタゾラム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。別にエスタゾラム標準品を105℃で4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に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、エスタゾラムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

エスタゾラム($C_{16}H_{11}ClN_4$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 9$

W_S : エスタゾラム標準品の量(mg)

C : 1錠中のエスタゾラム($C_{16}H_{11}ClN_4$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 223nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 25℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル混液(3:2)

流量: エスタゾラムの保持時間が約5分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液50 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, エスタゾラムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ3000段以上, 1.8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, エスタゾラムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

エスタゾラム標準品 エスタゾラム(日局)。ただし, 乾燥したものを定量するとき, エスタゾラム($C_{16}H_{11}ClN_4$)99.0%以上を含むもの。

塩酸リルマザホン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, 次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸リルマザホン標準品(別途水分を測定しておく)約0.012gを精密に量り, 水に溶かし, 正確に200mL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, リルマザホンのピーク面積 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。

塩酸リルマザホン($C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (547.82/511.79) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 9$

W_S : 脱水物に換算した塩酸リルマザホン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸リルマザホン($C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$)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: ヘプタンスルホン酸試液/アセトニトリル混液(5:3)

流量: リルマザホンの保持時間が約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, リルマザホ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50 μ Lにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, リルマザホンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸リルマザホン標準品 $C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$: 547.82 5—[(2-アミノアセトアミド)メチル]—1—[4-クロロ-2-(0-クロロベンゾイル)フェニル]—N, N-ジメチル—1H—s-トリアゾール—3-カルボキシアミド塩酸塩二水和物で, 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 原薬1gにメタノール0.5mL, 水0.5mL及び酢酸エチル0.5mLを順次加え, 加熱して溶かした後, 酢酸エチル4mLを加え, 放冷する。析出した結晶をろ取り, デシケーター(シリカゲル)で1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3280 cm^{-1} , 1689 cm^{-1} , 1631 cm^{-1} , 及び1489 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品0.50g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, 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 μ Lずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/メタノール/酢酸エチル/水混液(10:6:2:1)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(0.1%以下)。

水分 5.5~7.5%(0.2g, 容量滴定法, 逆滴定)

含量 換算した脱水物に対し、99.0%以上。

本品約0.25gを精密に量り、酢酸(100)20mLに溶かし、0.05mol/L過塩素酸15mLを正確に加え、5分間煮沸する。冷後、酢酸(100)15mLを加え、過量の過塩素酸を0.05mol/Lフタル酸水素カ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う。

0.05mol/Lフタル酸水素カリウム液1mL=25.590mg $C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl$

0.05mol/Lフタル酸水素カリウム液 用時、0.1mol/Lフタル酸水素カリウム液に酢酸(100)を加えて正確に2倍容量とする。

0.1mol/Lフタル酸水素カリウム液 フタル酸水素カリウムを105℃で4時間乾燥し、その20.4gをとり、酢酸(100)を加えて溶かし、1000mLとし、次の標定を行う。

標定

調製したフタル酸水素カリウム液10mLを正確に量り、酢酸(100)40mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定し(電位差滴定)、モル濃度係数を計算する。同様の方法で空試験を行い、補正する。

ヘプタンスルホン酸試液 1—ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.1gに水を加えて溶かし、1000mLとする。この液に酢酸(100)を加えてpH3.0に調整する。

塩酸リルマザホン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。別に塩酸リルマザホン標準品(別途水分を測定しておく)約0.024gを精密に量り、水に溶かし、正確に200mL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、リルマザホンのピーク面積 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。

塩酸リルマザホン($C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_S \times (547.82 / 511.79) \times (A_T / A_S) \times (f / C) \times 9$

W_S : 脱水物に換算した塩酸リルマザホン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸リルマザホン($C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$)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: ヘプタンスルホン酸試液/アセトニトリル混液(5:3)

流量: リルマザホンの保持時間が約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、リルマザホ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50 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、リルマザホンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸リルマザホン標準品 $C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$: 547.82 5—[(2—アミノアセトアミド)メチル]—1—[4—クロロ—2—(0—クロロベンゾイル)フェニル]—N,N—ジメチル—1H—s—トリアゾール—3—カルボキシアミド塩酸塩二水和物で、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 原薬1gにメタノール0.5mL、水0.5mL及び酢酸エチル0.5mLを順次加え、加熱して溶かした後、酢酸エチル4mLを加え、放冷する。析出した結晶をろ取り、デシケーター(シリカゲル)で1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3280 cm^{-1} 、1689 cm^{-1} 、1631 cm^{-1} 、及び1489 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品0.50g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、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 μ Lずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/メタノール/酢酸エチル/水混液(10:6:2:1)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(0.1%以下)。

水分 5.5～7.5%(0.2g、容量滴定法、逆滴定)

含量 換算した脱水物に対し、99.0%以上。

本品約0.25gを精密に量り、酢酸(100)20mLに溶かし、0.05mol/L過塩素酸15mLを正確に加

え、5分間煮沸する。冷後、酢酸(100)15mLを加え、過量の過塩素酸を0.05mol/Lフタル酸水素カ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う。

0.05mol/Lフタル酸水素カリウム液1mL=25.590mg $C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl$

0.05mol/Lフタル酸水素カリウム液 用時、0.1mol/Lフタル酸水素カリウム液に酢酸(100)を加えて正確に2倍容量とする。

0.1mol/Lフタル酸水素カリウム液 フタル酸水素カリウムを105℃で4時間乾燥し、その20.4gをとり、酢酸(100)を加えて溶かし、1000mLとし、次の標定を行う。

標定

調製したフタル酸水素カリウム液10mLを正確に量り、酢酸(100)40mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定し(電位差滴定)、モル濃度係数を計算する。同様の方法で空試験を行い、補正する。

ヘプタンスルホン酸試液 1—ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.1gに水を加えて溶かし、1000mLとする。この液に酢酸(100)を加えてpH3.0に調整する。

トリアゾラム0.125mg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。別にトリアゾラム標準品を105℃で4時間乾燥し、その約0.013g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、水を加えて正確に100mLとする。更にこの液1mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、トリアゾラムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

トリアゾラム($C_{17}H_{12}Cl_2N_4$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times (9/10)$

W_S : トリアゾラム標準品の量(mg)

C : 1錠中のトリアゾラム($C_{17}H_{12}Cl_2N_4$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 222nm)

カラム: 内径3.9mm、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: 水/アセトニトリル混液(3:2)

流量: トリアゾラムの保持時間が約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100 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、トリアゾラムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液100 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、トリアゾラムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

トリアゾラム標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

トリアゾラム0.25mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液5mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にトリアゾラム標準品を105℃で4時間乾燥し、その約0.013g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、水を加えて正確に100mLとする。更にこの液1mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、トリアゾラムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

トリアゾラム($C_{17}H_{12}Cl_2N_4$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times (9/5)$

W_S : トリアゾラム標準品の量(mg)

C : 1錠中のトリアゾラム($C_{17}H_{12}Cl_2N_4$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 222nm)

カラム: 内径3.9mm、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: 水/アセトニトリル混液(3:2)

流量: トリアゾラムの保持時間が約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100 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、トリアゾラムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液100 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、トリアゾラムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

トリアゾラム標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

ニメタゼパム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30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にニメタゼパム標準品を105℃で2時間乾燥し、その約0.017g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2mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、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260nm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。

ニメタゼパム($C_{16}H_{13}N_3O_3$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 18$

W_S ：ニメタゼパム標準品の量(mg)

C ：1錠中のニメタゼパム($C_{16}H_{13}N_3O_3$)の表示量(mg)

ニメタゼパム標準品 日本薬局方外医薬品規格「ニメタゼパム」。ただし、乾燥したものを定量するとき、ニメタゼパム($C_{16}H_{13}N_3O_3$)99.0%以上を含むもの。

ニメタゼパム5mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 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6mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にニメタゼパム標準品を105℃で2時間乾燥し、その約0.017g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2mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、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260nm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。

ニメタゼパム($C_{16}H_{13}N_3O_3$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 30$

W_S ：ニメタゼパム標準品の量(mg)

C ：1錠中のニメタゼパム($C_{16}H_{13}N_3O_3$)の表示量(mg)

ニメタゼパム標準品 日本薬局方外医薬品規格「ニメタゼパム」。ただし、乾燥したものを定量するとき、ニメタゼパム($C_{16}H_{13}N_3O_3$)99.0%以上を含むもの。

フルタゾラム10mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従いフルタゾラム($C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$)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。溶出試験開始30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。別にフルタゾラム標準品を105℃で2時間乾燥し、その約0.011gを精密に量り、エタノールに溶かし、正確に25mLとする。この液2mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、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252nmにおける吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長440nm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75%以上のときは適合とする。

フルタゾラム($C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$)の表示量に対する溶出率(%) = $(W_S / W_T) \times ((A_{T1} - A_{T2}) \times 1.67) / (A_{S1} - A_{S2}) \times (1 / C) \times 36$

W_S ：フルタゾラム標準品の量(mg)

W_T ：フルタゾラム細粒の秤取量(g)

C ：1g中のフルタゾラム($C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$)の表示量(mg)

フルタゾラム標準品 日本薬局方外医薬品規格「フルタゾラム」。ただし、乾燥したものを定量するとき、フルタゾラム($C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$)99.0%以上を含むもの。

フルタゾラム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。溶出試験開始30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。別にフルタゾラム標準品を105℃で2時間乾燥し、その約0.011gを精密に量り、エタノールに溶かし、正確に25mLとする。この液2mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、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252nmにおける吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長440nm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。

フルタゾラム($C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times ((A_{T1} - A_{T2}) \times 1.74) / (A_{S1} - A_{S2}) \times (1 / C) \times 36$

W_S : フルタゾラム標準品の量 (mg)

C : 1錠中のフルタゾラム ($C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$) の表示量 (mg)

フルタゾラム標準品 日本薬局方外医薬品規格「フルタゾラム」。ただし、乾燥したものを定量するとき、フルタゾラム ($C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$) 99.0%以上を含むもの。

ブロチゾラム 0.25mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.5 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。別にブロチゾラム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.025gを精密に量り、メタノール10mLに溶かし、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100mLとする。更にこの液5mL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、ブロチゾラムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

ブロチゾラム ($C_{15}H_{10}BrClN_4S$) の表示量に対する溶出率 (%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (9 / 10)$

W_S : ブロチゾラム標準品の量 (mg)

C : 1錠中のブロチゾラム ($C_{15}H_{10}BrClN_4S$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 240nm)

カラム : 内径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 : 30℃付近の一定温度

移動相 : 水/アセトニトリル混液 (63 : 37)

流量 : ブロチゾラムの保持時間が約7分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液100 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ブロチゾラムのピークのシンメトリー係数は2.0以下で、理論段数は2000以上である。

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、ブロチゾラムのピーク面積の相対標準偏差は、2.0%以下である。

ブロチゾラム標準品 $C_{15}H_{10}BrClN_4S$: 393.69 2—ブromo—4—(オルトクロロフェニル)—9—メチル—6H—チエノ [3, 2—f] —s—トリアゾロ [4, 3—a] [1, 4] ジアゼピンで、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 ブロチゾラム10gをとり、エタノール(95)200mLを加え、加温して溶かす。この液に活性炭4gを加え、5分間加温した後、ろ過し、ろ紙を加温したエタノール(95)10mLで洗う。洗液を先のろ液に合わせ50℃で約50mLまで濃縮した後、−15℃に冷却し、2時間静置する。析出した結晶を吸引ろ取し、結晶を−15℃に冷却した少量のエタノール(95)で洗い、80℃で恒量になるまで乾燥する。

性状 本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である。

確認試験 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1620 cm^{-1} 、1550 cm^{-1} 、1480 cm^{-1} 、1410 cm^{-1} 及び760 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品0.10gにジクロロメタン5mLを正確に加えて溶かし、試料溶液とする。試料溶液1mLを正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に10mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 μ Lずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(けい光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にアセトン・ジクロロメタン混液(7 : 3)を展開溶媒として約12cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長 : 254nm)を照射するとき、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, 105℃, 3時間)

含量 99.0%以上。

定量法 本品を乾燥し、その約0.2gを精密に量り、無水酢酸・酢酸(100)混液(2 : 1)60mL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 = 19.685mg $C_{15}H_{10}BrClN_4S$

ロルメタゼパム1mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にロルメタゼパム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.01gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に25mL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、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 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、ロルメタゼパムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

ロルメタゼパム($C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 9$

W_S : ロルメタゼパム標準品の量(mg)

C : 1錠中のロルメタゼパム($C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 231nm)

カラム: 内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 25℃付近の一定温度

移動相: メタノール/水混液(13:7)

流量: ロルメタゼパムの保持時間が約4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、ロルメタゼパムのピークのシンメトリー係数は2.0以下で、理論段数は2000以上である。

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

ロルメタゼパム標準品 $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$: 335.18 (±) —7—クロロ—5—(2—クロロフェニル)—3—ヒドロキシ—1—メチル—1H—1, 4—ベンゾジアゼピン—2(3H)—オンで、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 本品2gにエタノール(99.5)140mLを加え、加熱して溶かし、温時ろ過する。ろ液を室温で2時間放置し、析出した結晶をろ取し、エタノール(99.5)3mLで3回洗う。更に同様の再結晶操作を1回繰り返し、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3430 cm^{-1} 、1680 cm^{-1} 、1606 cm^{-1} 、1311 cm^{-1} 、1120 cm^{-1} 及び843 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

吸光度 [画像1 \(2KB\)](#)

(231nm): 971~1021(乾燥後、1mg、メタノール、200mL)。

純度試験 類縁物質 本品0.020gをメタノール100mLに溶かし、試料溶液とする。この液2mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のロルメタゼパム以外のピークの合計面積は、標準溶液のロルメタゼパムのピーク面積の1/8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: 231nm)

カラム: 内径4.6mm、長さ25cmのステンレス管に10 μ mのオクチ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: メタノール/水混液(11:9)

流量: ロルメタゼパムの保持時間が約10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ロルメタゼパムの保持時間の約4倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 標準溶液10 μ Lから得たロルメタゼパムのピーク高さが3.5~5.5mmになるように調整する。

システムの性能: 本品7.5mg及びキサントン5mgをメタノール30mLに溶かす。この液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ロルメタゼパム、キサントンの順に溶出し、その分離度は4.0以上である。

システムの再現性: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ロルメタゼパムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

乾燥減量 0.2%以下(0.5g, 105℃, 3時間)。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.03gを精密に量り、窒素定量法により試験を行う。

0.005mol/L硫酸1mL=1.6759mg $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$

プラノプロフェン75mg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45分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液5mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正

確に20mLとし、試料溶液とする。別にプラノプロフェン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として4時間減圧乾燥し、その約0.04gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、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275nm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。

プラノプロフェン($C_{15}H_{13}NO_3$)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 : プラノプロフェン標準品の量(mg)

C : 1カプセル中のプラノプロフェン($C_{15}H_{13}NO_3$)の表示量(mg)

プラノプロフェン標準品 プラノプロフェン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、プラノプロフェン($C_{15}H_{13}NO_3$) 99.0%以上を含むもの。

カルモフル200mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従いカルモフル($C_{11}H_{16}FN_3O_3$)約100mg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180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10mLを正確に量り、0.2mol/L塩酸試液を加えて正確に25mLとし、試料溶液とする。別にカルモフル標準品を50℃で3時間減圧乾燥し、その約0.089gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、0.2mol/L塩酸試液を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、0.2mol/L塩酸試液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長279nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の180分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

カルモフル($C_{11}H_{16}FN_3O_3$)の表示量に対する溶出率(%) = $(W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (225 / 2)$

W_S : カルモフル標準品の量(mg)

W_T : カルモフル細粒の秤取量(g)

C : 1g中のカルモフル($C_{11}H_{16}FN_3O_3$)の表示量(mg)

カルモフル標準品 カルモフル(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、カルモフル($C_{11}H_{16}FN_3O_3$) 99.0%以上を含むもの。

カルモフル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10mLを正確に量り、0.2mol/L塩酸試液を加えて正確に25mLとし、試料溶液とする。別にカルモフル標準品を50℃で3時間減圧乾燥し、その約0.089gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、0.2mol/L塩酸試液を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、0.2mol/L塩酸試液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長279nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の45分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

カルモフル($C_{11}H_{16}FN_3O_3$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (225 / 2)$

W_S : カルモフル標準品の量(mg)

C : 1錠中のカルモフル($C_{11}H_{16}FN_3O_3$)の表示量(mg)

カルモフル標準品 カルモフル(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、カルモフル($C_{11}H_{16}FN_3O_3$) 99.0%以上を含むもの。

塩酸シプロフロキサシン200mg/g細粒

溶出試験 本操作は光を避けて行う。本品の表示量に従いシプロフロキサシン($C_{17}H_{18}FN_3O_3$)約100mg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75回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液5mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にシプロフロキサシン約22 μ gを含む液となるように水を加えて正確に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_{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30分間の溶出率が70%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(%) = $(W_S / W_T) \times 0.901 \times ((A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2})) \times (1 / C) \times 180$

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)

W_T: 塩酸シプロフロキサシン細粒の秤取量(g)

C: 1g中のシプロフロキサシン(C₁₇H₁₈FN₃O₃)の表示量(mg)

塩酸シプロフロキサシン標準品 C₁₇H₁₈FN₃O₃・HCl・H₂O: 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⁻¹, 1710cm⁻¹, 1627cm⁻¹, 1497cm⁻¹, 1470cm⁻¹及び1274cm⁻¹付近に吸収を認める。
- (2) ¹H-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(¹H)により測定するとき、δ 3.8ppm付近に多重線のシグナルAを、δ 4.1ppm付近に多重線のシグナルBを、δ 8.0ppm付近に二重線のシグナルCを、δ 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5μL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、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) × (A_T / (A_S × W_T × 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0.025mol/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50μL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50μLから得たエチレンジアミン体のピーク面積が、標準溶液50μL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) × (A_T / (A_S × W_T × 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) × (A_T / (A_S × W_T × 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) × (A_T / (A_S × W_T × 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(C₁₇H₁₈FN₃O₃ · 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 C₁₇H₁₈FN₃O₃ · HCl

フルオロキノリン酸標準品 C₁₃H₉FCINO₃

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3099cm⁻¹, 1730cm⁻¹, 1613cm⁻¹, 1560cm⁻¹, 1494cm⁻¹, 1465cm⁻¹, 1341cm⁻¹及び1259cm⁻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)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。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: 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