

○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14年8月2日)

(医薬審発第0802001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9年2月24日厚生省告示第18号、平成12年1月12日厚生省告示第2号、平成12年7月14日厚生省告示第283号、平成13年1月22日厚生労働省告示第7号、平成13年4月9日厚生労働省告示第184号、平成13年7月16日厚生労働省告示第243号及び平成13年10月15日厚生労働省告示第355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9年12月24日、平成12年4月12日、平成12年10月16日、平成13年4月23日、平成13年7月9日、平成13年10月16日及び平成14年1月15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11月7日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

別紙

塩酸アゼラスチン (0.5mg錠、1mg錠)
イブジラスト (10mg徐放カプセル)
塩酸プロピペリン (10mg錠、20mg錠)
ジクロフェナクナトリウム (37.5mg徐放錠、25mgカプセル、37.5mg徐放カプセル)
硝酸イソソルビド (20mg徐放カプセル)
ニソルジピン (5mg錠、10mg錠)
テガフル・ウラシル (200mg/g・448mg/g腸溶顆粒、100mg・224mgカプセル)
フェノバルビタール (30mg錠)
ロベンザリットニナトリウム (40mg錠、80mg錠)
塩酸プロカテロール (0.1mg/g顆粒、0.025mg錠、0.05mg錠、0.1mg/gドライシロップ)
塩酸ピリドキシン (10mg/g散、100mg/g散、30mg錠)
パンテチン (200mg/g散、200mg/g細粒、500mg/g細粒、30mg錠、60mg錠、100mg錠、200mg錠)
リン酸ピリドキサルカルシウム (100mg/g散)
カルバマゼピン (500mg/g細粒、100mg錠、200mg錠)
バルプロ酸ナトリウム (400mg/g徐放顆粒、100mg錠、200mg錠、100mg徐放錠、200mg徐放錠)
プリミドン (995mg/g細粒、250mg錠)
ジゴキシン (1mg/g散)
チオプロニン (100mg錠)
塩酸チザニジン (2mg/g顆粒、1mg錠)
塩酸トルペリゾン (100mg/g顆粒、50mg錠、100mg錠)
塩酸ピペリドレート (50mg錠)
臭化チメピジウム (60mg/g細粒、30mg錠、30mgカプセル)
ヨウ化チエモニウム (40mg錠)
塩酸メクロフェノキサート (100mg錠)
γ-アミノ酪酸 (250mg錠)
メチル硫酸アメジニウム (10mg錠)
サイクロセリン (250mgカプセル)
テオフィリン (200mg/g徐放性ドライシロップ)
酢酸メドロキシプロゲステロン (2.5mg錠、5mg錠、200mg錠)
バルプロ酸ナトリウム (200mg/g細粒、400mg/g細粒)

別添1

塩酸アゼラスチン0.5mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液にpH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液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。別に塩酸アゼラスチン標準品を105℃で2時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に100mLとする。更にこの液4mLを正確に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝

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、アゼラスチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の45分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

塩酸アゼラスチン($C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$)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 : 塩酸アゼラスチン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸アゼラスチン($C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$)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: 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: アセトニトリル/ラウリル硫酸ナトリウムの薄めた酢酸(100)(1 \rightarrow 250)溶液(1 \rightarrow 500)混液(11:9)

流量: アゼラスチンの保持時間が約6分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アゼラスチ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、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、アゼラスチンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸アゼラスチン標準品 $C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$: 418.36 (±) -4-(4-クロロベンジル)-2-(ヘキサヒドロ-1-メチル-1H-アゼピン-4-イル)-1(2H)-フタラジノン塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

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2930 cm^{-1} , 1655 cm^{-1} , 1590 cm^{-1} 及び1490 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品0.05gを移動相100mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試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、試料溶液のアゼラスチン以外の各々のピーク面積は、標準溶液のアゼラスチンのピーク面積の10%より大きくない。また、試料溶液のアゼラスチン以外のピークの合計面積は、標準溶液のアゼラスチンのピーク面積の50%より大きくない。

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に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: 35 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/過塩素酸混液(660:340:1)

流量: アゼラスチンの保持時間が約10分になるように調整する。

面積測定範囲: 溶媒ピークの後ろからアゼラスチンの保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 標準溶液5mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50mLとする。この液10 μ Lから得たアゼラスチンのピーク面積が、標準溶液のアゼラスチンのピーク面積の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、アゼラスチ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、1.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アゼラスチンのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

乾燥減量 1.0%以下(1g, 105 $^{\circ}$ C, 2時間)。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.6gを精密に量り、ギ酸5mLに溶かした後、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=41.84mg $C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$

0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.0 酢酸(100)3.0gに水を加えて1000mLとする。この液に酢酸ナトリウム三水和物3.4gを水に溶かして500mLとした液を加え、pH4.0に調整する。

塩酸アゼラスチン1mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液にpH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液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 μm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、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸アゼラスチン標準品を105℃で2時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に100mLとする。更にこの液4mLを正確に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム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50 μL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、アゼラスチンのピーク面積 A_T 及び A_S 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。

塩酸アゼラスチン($C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$)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 : 塩酸アゼラスチン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸アゼラスチン($C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$)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 μm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: アセトニトリル/ラウリル硫酸ナトリウムの薄めた酢酸(100)(1→250)溶液(1→500)混液(11:9)

流量: アゼラスチンの保持時間が約6分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液50 μLにつき、上記の条件で操作するとき、アゼラスチ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、1.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液50 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アゼラスチンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸アゼラスチン標準品 $C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$: 418.36(±)-4-(4-クロロベンジル)-2-(ヘキサヒドロ-1-メチル-1H-アゼピン-4-イル)-1(2H)-フタラジノン塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

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 2930cm^{-1} 、 1655cm^{-1} 、 1590cm^{-1} 及び 1490cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品0.05gを移動相100mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL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、試料溶液のアゼラスチン以外の各々のピーク面積は、標準溶液のアゼラスチンのピーク面積の10%より大きくない。また、試料溶液のアゼラスチン以外のピークの合計面積は、標準溶液のアゼラスチンのピーク面積の50%より大きくない。

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に5 μm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: 35℃付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/過塩素酸混液(660:340:1)

流量: アゼラスチンの保持時間が約10分になるように調整する。

面積測定範囲: 溶媒ピークの後ろからアゼラスチンの保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 標準溶液5mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50mLとする。この液10 μLから得たアゼラスチンのピーク面積が、標準溶液のアゼラスチンのピーク面積の5~15%になることを確認する。

システムの性能: 標準溶液10 μLにつき、上記の条件で操作するとき、アゼラスチ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、1.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液10 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アゼラスチンのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

乾燥減量1.0%以下(1g, 105℃, 2時間)。

含量 99.0%以上。定量法本品を乾燥し、その約0.6gを精密に量り、ギ酸5mLに溶かした後、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。

$$0.1\text{mol/L}\text{過塩素酸}1\text{mL}=41.84\text{mgC}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}\cdot\text{HCl}$$

0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.0酢酸(100)3.0gに水を加えて1000mLとする。この液に酢酸ナトリウム三水和物3.4gを水に溶かして500mLとした液を加え, pH4.0に調整する。

イブジラスト10mg徐放カプセル

溶出試験

[試験液: pH1.2] 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0.8 μ m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。別にイブジラスト標準品を減圧で4時間乾燥し, その約0.02gを精密に量り, メタノールを加えて溶かし, 正確に10mL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とする。この液5mLを正確に量り, 崩壊試験法の第1液を加えて正確に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319nmにおける吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに360nmにおける吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} を測定する。

本品の120分間の溶出率が5~15%のときは適合とする。

イブジラスト($C_{14}H_{18}N_2O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times ((A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2})) \times 1 / C \times 9$$

W_s : イブジラスト標準品の量(mg)

C : 1カプセル中のイブジラスト($C_{14}H_{18}N_2O$)の表示量(mg)

[試験液: pH6.8] 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120分, 240分及び600分後, 溶出液20mLを正確にとり, 直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加熱した薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)20mLを正確に注意して補う。溶出液を孔径0.8 μ m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。別にイブジラスト標準品を減圧で4時間乾燥し, その約0.02gを精密に量り, メタノールを加えて溶かし, 正確に10mLとする。この液1mL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200mL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319nmにおける吸光度 $A_{T1(n)}$ 及び A_{S1} 並びに360nmにおける吸光度 $A_{T2(n)}$ 及び A_{S2} を測定する。

本品の120分間, 240分間及び600分間の溶出率が, それぞれ10~40%, 40~70%及び75%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イブジラスト($C_{14}H_{18}N_2O$)の表示量に対する溶出率(%) ($n=1, 2, 3$)

画像1 (11KB)

W_s : イブジラスト標準品の量(mg)

C : 1カプセル中のイブジラスト($C_{14}H_{18}N_2O$)の表示量(mg)

イブジラスト標準品 $C_{14}H_{18}N_2O$: 230.31 3-イソブチリル-2-イソプロピルピラゾロ [1,5-a]ピリジンで, 下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

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測定法により測定するとき, 波数2930 cm^{-1} , 1643 cm^{-1} , 1504 cm^{-1} , 1362 cm^{-1} 及び1190 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 $54 \sim 58^\circ\text{C}$

純度試験 類縁物質 本品0.050gを移動相50mLに溶かし, 試料溶液とする。この液1mLを正確に量り, 移動相を加えて正確に50mLとする。この液1mLを正確に量り, 移動相を加えて正確に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, 試料溶液のイブジラスト以外の各々のピーク面積は, 標準溶液のイブジラストのピーク面積より大きくなく(それぞれ0.10%以下), 試料溶液のイブジラスト以外のピークの合計面積は, 標準溶液のイブジラストのピーク面積の3倍より大きくない(0.30%以下)。

操作条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長292nm)

カラム: 内径約2.6mm, 長さ約15cmのステンレス管に5 μ mの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: ヘキサン/酢酸エチル混液(50:1)

流量: イブジラストの保持時間が約9分になるように調整する。

カラムの選定: 3-n-ブチリル-2-イソプロピルピラゾロ [1,5-a]ピリジン5mgを移動相に溶かし, 試料溶液5mL及び移動相を加えて50mLとする。この液2mLをとり, 移動相を加えて20mLとする。この液10 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, イブジラスト, 3-n-ブチリル-2-イソプロピルピラゾロ [1,5-a]ピリジンの順に溶出し, その分離度が2.0以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液10 μ Lから得たイブジラストのピーク高さが約5mmになるように調整する。

面積測定範囲：イブジラストの保持時間の約4倍の範囲

乾燥減量 0.30%以下(1g, 減圧, 4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50mLに溶かし, 0.1mol/L過塩素酸で滴定する(電位差滴定法). 同様の方法で空試験を行い補正する.

0.1mol/L過塩素酸 1mL=23.031mg C₁₄H₁₈N₂O

試薬・試液

3-n-ブチリル-2-イソプロピルピラゾロ [1,5-a] ピリジン C₁₄H₁₈N₂O

本品を乾燥したものは定量するとき, 3-n-ブチリル-2-イソプロピルピラゾロ [1,5-a] ピリジン(C₁₄H₁₈N₂O)99.0%以上を含む.

性状 本品は白色の結晶性の粉末で, においはない.

融点 86~89°C

純度試験 類縁物質 本品0.010gを移動相10mLに溶かし, 試料溶液とする. この液1mLを正確に量り, 移動相を加えて正確に100mLとし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液10 μ Lにつき, イブジラスト標準品の純度試験の類縁物質の操作条件に従い, 液体クロマトグラフ法により試験を行う. 主ピークの保持時間の約3倍の範囲について, 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3-n-ブチリル-2-イソプロピルピラゾロ [1,5-a] ピリジン以外のピークの合計面積は, 標準溶液の3-n-ブチリル-2-イソプロピルピラゾロ [1,5-a] ピリジンのピーク面積より大きくない.

乾燥減量 0.10%以下(1g, 減圧, 1時間).

定量法 本品を乾燥し, その約0.2gを精密に量り, 無水酢酸50mLに溶かし, 0.1mol/L過塩素酸で滴定する(電位差滴定法). 同様の方法で空試験を行い補正する.

0.1mol/L過塩素酸 1mL=23.031mgC₁₄H₁₈N₂O

塩酸プロピペリン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45分後, 溶出液20mL以上をとり, 遠心分離を行う. 上澄み15mLを正確に量り, 0.1mol/L塩酸試液2mLを正確に加え, 試料溶液とする. 別に塩酸プロピペリン標準品を105°Cで1時間乾燥し, その約0.022g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とする. 更に, この液15mLを正確に量り, 0.1mol/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20 μ Lにつき, 次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い, プロピペリンのピーク面積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.

塩酸プロピペリン(C₂₃H₂₉NO₃·HCl)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: 塩酸プロピペリン標準品の量(mg)

C: 1錠中の塩酸プロピペリン(C₂₃H₂₉NO₃·HCl)の表示量(mg)

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填する.

カラム温度: 25°C

移動相: 0.01mol/Lリン酸二水素カリウム溶液にリン酸を加えてpH2.0とした液560mLにアセトニトリル440mLを加える.

流量: プロピペリンの保持時間が約6分になるように調整する.

システム適合性

システムの性能: 標準溶液20 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, プロピペリンのピークの理論段数及びシンメトリー係数がそれぞれ4000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, プロピペリンのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である.

塩酸プロピペリン標準品 1-メチル-4-ピペリジルジフェニルプロポキシアセテート塩酸塩(C₂₈H₂₉NO₃·HCl: 403.94)で, 下記の規格に適合するもの. 次に示す方法で精製する.

精製法: 塩酸プロピペリン15gをエタノール(99.5)100mLに加温溶解し, メンブランフィルターでろ過する. ろ液を室温で一夜放置し, 析出した結晶を冷エタノール(99.5)で洗った後, 105°Cで1時間乾燥する.

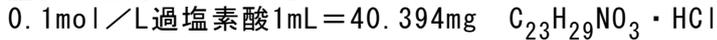
規格

純度試験 本品0.10gにクロロホルムを加えて溶かし正確に5mLとし, 試料溶液とする. 試料溶液1mLを正確に量り, クロロホルムを加えて正確に100mLとする. この液5mLを正確に量り, ク

クロロホルムを加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。これらの液につき、日本薬局方一般試験法薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(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/アセトン/アンモニア(28)混液(75:20:1)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を乾燥する。これを、ヨウ素蒸気にさらすとき、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。

含量 99.0%以上。

定量法 本品を105 $^{\circ}$ Cで1時間乾燥し、その約0.4gを精密に量り、酢酸(100)20mLを加えて溶かし、無水酢酸40mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(指示薬:塩化メチルロザニリン試液2滴)。ただし、滴定の終点は液の紫色が、緑色を経て黄緑色に変わる時とする。同様の方法で空試験を行い補正する。



塩酸プロピペリン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15分後、溶出液20mL以上をとり、遠心分離を行う。上澄み15mLを正確に量り、0.1mol/L塩酸試液2mLを正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸プロピペリン標準品を105 $^{\circ}$ Cで1時間乾燥し、その約0.022g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25mLとする。更に、この液15mLを正確に量り、0.1mol/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20 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、プロピペリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸プロピペリン($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : 塩酸プロピペリン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸プロピペリン($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$)の表示量(mg)

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填する。

カラム温度: 25 $^{\circ}$ C

移動相: 0.01mol/Lリン酸二水素カリウム溶液にリン酸を加えてpH2.0とした液560mLにアセトニトリル440mLを加える。

流量: プロピペリンの保持時間が約6分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、プロピペリンのピークの理論段数及びシンメトリー係数がそれぞれ4000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、プロピペリンのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

塩酸プロピペリン標準品 1-メチル-4-ピペリジルジフェニルプロポキシアセテート塩酸塩($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$: 403.94)で、下記の規格に適合するもの。次に示す方法で精製する。

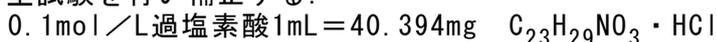
精製法: 塩酸プロピペリン15gをエタノール(99.5)100mLに加温溶解し、メンブランフィルターでろ過する。ろ液を室温で一夜放置し、析出した結晶を冷エタノール(99.5)で洗った後、105 $^{\circ}$ Cで1時間乾燥する。

規格

純度試験 本品0.10gにクロロホルムを加えて溶かし正確に5mLとし、試料溶液とする。試料溶液1mLを正確に量り、クロロホルムを加えて正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、クロロホルムを加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。これらの液につき、日本薬局方一般試験法薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(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/アセトン/アンモニア(28)混液(75:20:1)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を乾燥する。これを、ヨウ素蒸気にさらすとき、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。

含量 99.0%以上。

定量法 本品を105 $^{\circ}$ Cで1時間乾燥し、その約0.4gを精密に量り、酢酸(100)20mLを加えて溶かし、無水酢酸40mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(指示薬:塩化メチルロザニリン試液2滴)。ただし、滴定の終点は液の紫色が、緑色を経て黄緑色に変わる時とする。同様の方法で空試験を行い補正する。



ジクロフェナクナトリウム37.5mg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30分、60分及び4時間後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに37±0.5℃に加温した水20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径0.45µm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液4mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にジクロフェナクナトリウム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.021gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液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につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長276nmにおける吸光度 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する。

本品の30分、60分及び240分の溶出率がそれぞれ15～45%、30～60%及び75%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ジクロフェナクナトリウム($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$)の表示量に対する溶出率(%) ($n=1, 2, 3$)

画像2 (7KB)

W_S : ジクロフェナクナトリウム標準品の量(mg)

C : 1カプセル中のジクロフェナクナトリウム($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$)の表示量(mg)

ジクロフェナクナトリウム標準品 ジクロフェナクナトリウム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ジクロフェナクナトリウム($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$)99.0%以上を含むもの。

ジクロフェナクナトリウム25mg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。溶出試験を開始し、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10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に、ジクロフェナクナトリウム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.025g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276nm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70%以上のときは適合とする。

ジクロフェナクナトリウム($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : ジクロフェナクナトリウム標準品の量(mg)

C : 1カプセル中のジクロフェナクナトリウム($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$)の表示量(mg)

ジクロフェナクナトリウム標準品 ジクロフェナクナトリウム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ジクロフェナクナトリウム($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$)99.0%以上を含むもの。

ジクロフェナクナトリウム37.5mg徐放カプセル

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、70分及び6時間後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに37±0.5℃に加温した薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径0.45µm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液4mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にジクロフェナクナトリウム標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.021g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50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長276nmにおける吸光度 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する。

本品の30分、70分及び360分の溶出率がそれぞれ15～45%、35～65%及び80%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ジクロフェナクナトリウム($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$)の表示量に対する溶出率(%) ($n=1, 2, 3$)

画像3 (7KB)

W_S : ジクロフェナクナトリウム標準品の量(mg)

C : 1カプセル中のジクロフェナクナトリウム($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$)の表示量(mg)

ジクロフェナクナトリウム標準品 ジクロフェナクナトリウム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ジクロフェナクナトリウム($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$)99.0%以上を含むもの。

硝酸イソソルビド20mg徐放カプセル

溶出試験 本品1個をとり、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75回転で試験を行う。溶出試験開始2時間、4時間及び8時間後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに37±0.5℃に加温した水20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径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

に硝酸イソソルビド標準品(別途硝酸イソソルビド(日局)と同様な方法で水分を測定しておく)約0.02g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、硝酸イソソルビドのピーク面積 A_T ⁽ⁿ⁾及び A_S を測定する。

本品の2時間、4時間及び8時間後の溶出率が、10~40%、40~70%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硝酸イソソルビド($C_6H_8N_2O_8$)の表示量に対する溶出率(%) (n=1, 2, 3)

画像4 (7KB)

W_S : 脱水物に換算した硝酸イソソルビド標準品の量(mg)

C: 1カプセル中の硝酸イソソルビド($C_6H_8N_2O_8$)の表示量(mg)

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 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 水/メタノール混液(11:9)

流量: 硝酸イソソルビドの保持時間が約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、硝酸イソソルビドのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2000段以上、1.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、硝酸イソソルビドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

硝酸イソソルビド標準品 硝酸イソソルビド(日局)。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、硝酸イソソルビド($C_6H_8N_2O_8$)99.0%以上を含むもの。

ニソルジピン5mg錠

溶出試験 本操作は光を避けて行う。本品1個をとり、試験液にポリソルベート80を添加した水(1 \rightarrow 2000)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25mL以上をとり、孔径0.45 μ m相当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、次のろ液を試料溶液とする。別にニソルジピン標準品(別途乾燥減量を測定しておく)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50mLとし、更にこの液10mL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、ニソルジピンのピーク面積 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。

ニソルジピン($C_{20}H_{24}N_2O_6$)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 : 乾燥物に換算したニソルジピン標準品の量(mg)

C: 1錠中のニソルジピン($C_{20}H_{24}N_2O_6$)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 μ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 水, メタノール及びテトラヒドロフラン混液(9:9:2)

流量: ニソルジピンの保持時間が約7.5分になるように調整する。

システムの適合性

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、ニソルジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数がそれぞれ4000段以上、1.5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、ニソルジピンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

ニソルジピン標準品($C_{20}H_{24}N_2O_6$: 388.42) ニソルジピン(化学名1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸イソブチル、メチルエステル)を次の方法で精製したもので、下記の規格に適合するもの。

精製法 以下の操作はすべて遮光して行う。ニソルジピンをシクロヘキサン/酢酸エチル混液(3:2)を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。得られた結晶をメタノールから再結晶した後、乾燥する。

性状 本品は黄色の結晶性の粉末で、においはない。

確認試験 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 3320cm^{-1} 、 1706cm^{-1} 、 1655cm^{-1} 、 1531cm^{-1} 、 1348cm^{-1} 及び 1215cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験

類縁物質 ニフェジピン(日局)、1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸ジイソブチルエステル(以下ジイソブチルエステル体と略す)、2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸イソブチルエステル、メチルエステル(以下ニトロピリジン体と略す)、及び2,6-ジメチル-4-(2-ニトロソフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸イソブチルエステル、メチルエステル(以下ニトロソピリジン体と略す)

以下の操作はすべて遮光して行う。

本品 0.05g をとり、酢酸エチル 25mL を正確に加えて溶かし、試料溶液とする。この液 5mL を正確に量り、酢酸エチルを加えて正確に 50mL とする。更に、この液 2mL を正確に量り、酢酸エチルを加えて正確に 100mL 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 $50\mu\text{L}$ ずつを薄層クロマトグラム用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にシクロヘキサン・酢酸エチル混液(3:2)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、試料溶液から得たニソルジピン(R_f 値約 0.21)のスポット以外のニフェジピン(R_f 値約 0.13)、ジイソブチルエステル体(R_f 値約 0.25)、ニトロピリジン体(R_f 値約 0.29)、ニトロソピリジン体(R_f 値約 0.33)のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない(それぞれ 0.2% 以下)。

乾燥減量 0.2% 以下(1g 、 105°C 、2時間、遮光)乾燥減量法により試験を行う。

含量 99.0% 以上

定量法

以下の操作はすべて遮光して行う。

本品約 0.39g を精密に量り、ジメチルスルホキシド 50mL を加えて溶かし、窒素を通じながら 0.1mol/L 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液 $1\text{mL} = 38.842\text{mgC}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$

0.1mol/L 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液

調製 水酸化カリウム約 6.5g をメタノール 40mL に溶かし、ジメチルスルホキシドを加えて 1000mL とし、ろ過する。

標定 チモール約 0.1g を精密に量り、ジメチルスルホキシド 50mL を加えて溶かし、窒素を通じながら 0.1mol/L 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正し、規定度係数を計算する。

0.1mol/L 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液 $1\text{mL} = 15.022\text{mgC}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$

ニソルジピン 10mg 錠

溶出試験 本操作は光を避けて行う。本品1個をとり、試験液にポリソルベート80を添加した水(1→1000) 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 25mL 以上をとり、孔径 $0.45\mu\text{m}$ 相当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、次のろ液を試料溶液とする。別にニソルジピン標準品(別途乾燥減量を測定しておく)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 50mL とし、更にこの液 10mL 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 $20\mu\text{L}$ ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、ニソルジピンのピーク面積 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。

ニソルジピン($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$)の表示量に対する溶出率($\%$)

$= W_S \times A_T / A_S \times 1 / C \times 36$

W_S : 乾燥物に換算したニソルジピン標準品の量(mg)

C : 1錠中のニソルジピン($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$)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 $5\mu\text{m}$ 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°C 付近の一定温度

移動相: 水、メタノール及びテトラヒドロフラン混液(9:9:2)

流量: ニソルジピンの保持時間が約7.5分になるように調整する。

システムの適合性

システムの性能: 標準溶液 $20\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ニソルジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数がそれぞれ 4000 段以上、 1.5 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、ニソルジピンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

ニソルジピン標準品(C₂₀H₂₄N₂O₆：388.42) ニソルジピン(化学名1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸イソブチル、メチルエステル)を次の方法で精製したもので、下記の規格に適合するもの。

精製法 以下の操作はすべて遮光して行う。ニソルジピンをシクロヘキサン/酢酸エチル混液(3：2)を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。得られた結晶をメタノールから再結晶した後、乾燥する。

性状 本品は黄色の結晶性の粉末で、においはない。

確認試験 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3320cm⁻¹、1706cm⁻¹、1655cm⁻¹、1531cm⁻¹、1348cm⁻¹及び1215cm⁻¹付近に吸収を認める。

純度試験

類縁物質 ニフェジピン(日局)、1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸ジイソブチルエステル(以下ジイソブチルエステル体と略す)、2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸イソブチルエステル、メチルエステル(以下ニトロピリジン体と略す)、及び2,6-ジメチル-4-(2-ニトロソフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸イソブチルエステル、メチルエステル(以下ニトロソピリジン体と略す)

以下の操作はすべて遮光して行う。

本品0.05gをとり、酢酸エチル25mLを正確に加えて溶かし、試料溶液とする。この液5mLを正確に量り、酢酸エチルを加えて正確に50mLとする。更に、この液2mLを正確に量り、酢酸エチルを加えて正確に100mL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50 μ Lずつを薄層クロマトグラム用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にシクロヘキサン・酢酸エチル混液(3：2)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、試料溶液から得たニソルジピン(Rf値約0.21)のスポット以外のニフェジピン(Rf値約0.13)、ジイソブチルエステル体(Rf値約0.25)、ニトロピリジン体(Rf値約0.29)、ニトロソピリジン体(Rf値約0.33)のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない(それぞれ0.2%以下)。

乾燥減量 0.2%以下(1g、105 $^{\circ}$ C、2時間、遮光)乾燥減量法により試験を行う。

含量 99.0%以上

定量法

以下の操作はすべて遮光して行う。

本品約0.39gを精密に量り、ジメチルスルホキシド50mLを加えて溶かし、窒素を通じながら0.1mol/L水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液1mL=

38.842mgC₂₀H₂₄N₂O₆

0.1mol/L水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液

調製 水酸化カリウム約6.5gをメタノール40mLに溶かし、ジメチルスルホキシドを加えて1000mLとし、ろ過する。

標定 チモール約0.1gを精密に量り、ジメチルスルホキシド50mLを加えて溶かし、窒素を通じながら0.1mol/L水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正し、規定度係数を計算する。

0.1mol/L水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液1mL=15.022mgC₁₀H₁₄O

テガフル200mg/g・ウラシル448mg/g腸溶顆粒

溶出試験

[pH1.2] 本品約1gを精密に量り、試験液に崩壊試験法の第1液900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始60分後、溶出液20mL以上を正確にとり、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、崩壊試験法の第1液を加えて正確に200mLとし、テガフル試料溶液とする。別にテガフル標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、崩壊試験法の第1液に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、崩壊試験法の第1液を加えて正確に200mLとし、テガフル標準溶液とする。また、ウラシル標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約0.050gを精密に量り、崩壊試験法の第1液を加え、正確に100mLとし、この液5mLを正確に量り、崩壊試験法の第1液を加え、正確に200mLとし、ウラシル標準溶液とする。試料溶液、テガフル標準溶液及びウラシル標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長258nmにおける吸光度A_{T1}、A_{ST1}及びA_{SU1}、波長271nmにおける吸光度A_{T2}、A_{ST2}及びA_{SU2}並びに320nmにおける吸光度A_{T3}、A_{ST3}及びA_{SU3}を測定する。

本品の60分間の溶出率がテガフル5%以下のときは適合とする。

テガフル(C₈H₉FN₂O₃)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S / W_T \times \left((A_{SU2} - A_{SU3}) \times (A_{T1} - A_{T3}) - (A_{SU1} - A_{SU3}) \times (A_{T2} - A_{T3}) \right) / (A_{SU2} - A_{SU3}) \times (A_{ST1} - A_{ST3}) - (A_{SU1} - A_{SU3}) \times (A_{ST2} - A_{ST3}) \times 1 / C \times 900$$

W_S: テガフル標準品の量(mg)

W_T: テガフル・ウラシル腸溶顆粒の秤取量(g)

C: 1g中のテガフル(C₈H₉FN₂O₃)の表示量(200mg)

[pH6.8] 本品約1gを精密に量り、試験液に薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始45分後及び60分後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに37±0.5℃に加温した薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径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、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に200mLとし、ウラシル試料溶液及びテガフル試料溶液とする。別にテガフル標準品を105℃で4時間乾燥し、その約0.022g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200mLとし、テガフル標準溶液とする。また、ウラシル標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.050gを精密に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加え、正確に100mLとし、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、正確に200mLとし、ウラシル標準溶液とする。テガフル試料溶液、ウラシル試料溶液、テガフル標準溶液及びウラシル標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長258nmにおける吸光度A_{T1(n)}、A_{ST1}及びA_{SU1}、波長271nmにおける吸光度A_{T2(n)}、A_{ST2}及びA_{SU2}並びに320nmにおける吸光度A_{T3(n)}、A_{ST3}及びA_{SU3}を測定する。(n=1,2)本品の45分間の溶出率がウラシル80%以上かつ60分間の溶出率がテガフル85%以上のときは適合とする。

テガフル(C₈H₉FN₂O₃)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{S1} / W_T \times \left[\left((A_{SU2} - A_{SU3}) \times (A_{T1(2)} - A_{T3(2)}) - (A_{SU1} - A_{SU3}) \times (A_{T2(2)} - A_{T3(2)}) \right) / (A_{SU2} - A_{SU3}) \times (A_{ST1} - A_{ST3}) - (A_{SU1} - A_{SU3}) \times (A_{ST2} - A_{ST3}) + 1 / 45 \times \left((A_{SU2} - A_{SU3}) \times (A_{T1(1)} - A_{T3(1)}) - (A_{SU1} - A_{SU3}) \times (A_{T2(1)} - A_{T3(1)}) \right) / (A_{SU2} - A_{SU3}) \times (A_{ST1} - A_{ST3}) - (A_{SU1} - A_{SU3}) \times (A_{ST2} - A_{ST3}) \right] \times 1 / C_1 \times 900$$

ウラシル(C₄H₄N₂O₂)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{S2} / W_T \times \left((A_{ST2} - A_{ST3}) \times (A_{T1(1)} - A_{T3(1)}) - (A_{ST1} - A_{ST3}) \times (A_{T2(1)} - A_{T3(1)}) \right) / (A_{ST2} - A_{ST3}) \times (A_{SU1} - A_{SU3}) - (A_{ST1} - A_{ST3}) \times (A_{SU2} - A_{SU3}) \times 1 / C_2 \times 900$$

W_{S1}: テガフル標準品の量(mg)

W_{S2}: ウラシル標準品の量(mg)

W_T: テガフル・ウラシル腸溶顆粒の秤取量(g)

C₁: 1g中のテガフル(C₈H₉FN₂O₃)の表示量(200mg)

C₂: 1g中のウラシル(C₄H₄N₂O₂)の表示量(448mg)

テガフル標準品 テガフル(日局)で含量が99.0%以上のものを用いる。

ウラシル標準品C₄H₄N₂O₂: 112.09 2,4(1H, 3H)-ピリミジンジオンで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品0.01gに1mol/L水酸化ナトリウム液1000mLを加えて溶かし、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273~277nmに吸収の極大を示す。

融点 約335℃(分解)

純度試験 類縁物質 本品0.06gに水30mLを加えて溶かし、試料溶液とする。試料溶液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液15μLをTLC用セルロース(ケイ光剤入り)を用いた薄層板にスポットする。次に、1-ブタノール/アセトン/酢酸(100)/水混液(5:4:1:1)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。薄層板に紫外線(主波長254nm)を照射するとき、単一のスポットを認める。

乾燥減量 0.3%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0.12gを精密に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液1mLを正確にとり、pH7.0のリン酸塩緩衝液を加えて正確に100mLとした液につき、pH7.0のリン酸塩緩衝液を対照として、波長260nmにおける吸光度Aを測定する。

秤取試料中のウラシル(C₄H₄N₂O₂)の量(mg)

$$= A \times \{ 112.09 / (8.2 \times 10^3) \} \times 20000$$

貯法 気密容器。

テガフル100mg・ウラシル224mg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、シンカーを用いない)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始30分及び45分後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに37±0.5℃に加温した水20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径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、水を加えて正確に100mLとし、テガフル試料溶液及びウラシル試料溶液とする。別にテガフル標準品を105℃で4時間乾燥し、その約0.022g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100mLとし、テガフル標準溶液とする。また、ウラシル標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.050gを精密に量り、水を加え、正確に200mLとし、この液5mLを正確に量り、水を加え、正確に100mLとし、ウラシル標準溶液とする。テガフル試料溶液、ウラシル試料溶液、テガフル標準溶液及びウラシル標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長258nmにおける吸光度 $A_{T1(n)}$ 、 A_{ST1} 及び A_{SU1} 、波長271nmにおける吸光度 $A_{T2(n)}$ 、 A_{ST2} 及び A_{SU2} 並びに320nmにおける吸光度 $A_{T3(n)}$ 、 A_{ST3} 及び A_{SU3} を測定する。(n=1, 2)

本品の30分間の溶出率がテガフル80%以上かつ45分間の溶出率がウラシル80%以上のときは適合とする。

テガフル($C_8H_9FN_2O_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{S1} \times (A_{SU2} - A_{SU3}) \times (A_{T1(1)} - A_{T3(1)}) - (A_{SU1} - A_{SU3}) \times (A_{T2(1)} - A_{T3(1)}) / (A_{SU2} - A_{SU3}) \times (A_{ST1} - A_{ST3}) - (A_{SU1} - A_{SU3}) \times (A_{ST2} - A_{ST3}) \times 1 / C_1 \times 450$$

ウラシル($C_4H_4N_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{S2} \times [(A_{ST2} - A_{ST3}) \times (A_{T1(2)} - A_{T3(2)}) - (A_{ST1} - A_{ST3}) \times (A_{T2(2)} - A_{T3(2)})] / (A_{ST2} - A_{ST3}) \times (A_{SU1} - A_{SU3}) - (A_{ST1} - A_{ST3}) \times (A_{SU2} - A_{SU3}) + 1 / 45 \times (A_{ST2} - A_{ST3}) \times (A_{T1(1)} - A_{T3(1)}) - (A_{ST1} - A_{ST3}) \times (A_{T2(1)} - A_{T3(1)}) / (A_{ST2} - A_{ST3}) \times (A_{SU1} - A_{SU3}) - (A_{ST1} - A_{ST3}) \times (A_{SU2} - A_{SU3}) \times 1 / C_2 \times 450$$

W_{S1} : テガフル標準品の量(mg)

W_{S2} : ウラシル標準品の量(mg)

C_1 : 1カプセル中のテガフル($C_8H_9FN_2O_3$)の表示量(mg)

C_2 : 1カプセル中のウラシル($C_4H_4N_2O_2$)の表示量(mg)

テガフル標準品 テガフル(日局)。ただし含量が99.0%以上のものを用いる。

ウラシル標準品 $C_4H_4N_2O_2$: 112.09 2,4(1H,3H)-ピリミジンジオンで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品0.01gに1mol/L水酸化ナトリウム液1000mLを加えて溶かし、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273~277nmに吸収の極大を示す。

融点 約335℃(分解)

純度試験 類縁物質 本品0.06gに水30mLを加えて溶かし、試料溶液とする。試料溶液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液15 μ LをTLC用セルロース(ケイ光剤入り)を用いた薄層板にスポットする。次に、1-ブタノール/アセトン/酢酸(100)/水混液(5:4:1:1)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。薄層板に紫外線(主波長254nm)を照射するとき、単一のスポットを認める。

乾燥減量 0.3%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0.12gを精密に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液1mLを正確にとり、pH7.0のリン酸塩緩衝液を加えて正確に100mLとした液につき、pH7.0のリン酸塩緩衝液を対照として、波長260nmにおける吸光度Aを測定する。

秤取試料中のウラシル($C_4H_4N_2O_2$)の量(mg)

$$= A \times \{112.09 / (8.2 \times 10^3)\} \times 20000$$

貯法 気密容器。

フェノバルビタール30mg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、pH9.6のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液10mLを正確に加え、試料溶液とする。別に、フェノバルビタール標準品を105℃で2時間乾燥し、その約0.02gを精密に量り、水に溶かし、正確に250mLとする。この液20mL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、pH9.6のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液10mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、pH9.6のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液/水混液(2:1)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240nm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。

フェノバルビタール($C_{12}H_{12}N_2O_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times A_T / A_S \times 1 / C \times 144$$

W_S : フェノバルビタール標準品の量(mg)

C : 1錠中のフェノバルビタールの表示量(mg)

ホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液, pH9.6(日本薬局方 試薬・試液) 緩衝液用 0.2mol/Lホウ酸・0.2mol/L塩化カリウム試液50mLに0.2mol/L水酸化ナトリウム液36.85mL及び水を加えて全量を200mLとする。

フェノバルビタール標準品 フェノバルビタール(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、フェノバルビタール(C₁₂H₁₂N₂O₃)99.0%以上を含むもの。

ロベンザリットニナトリウム40mg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50mLとし、試料溶液とする。別にロベンザリットニナトリウム標準品約0.023gを精密に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて溶かし、正確に50mLとする。この液2mLを正確に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に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298nm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。

ロベンザリットニナトリウム(C₁₄H₈ClNNa₂O₄)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: ロベンザリットニナトリウム標準品の量(mg)

C: 1錠中のロベンザリットニナトリウム(C₁₄H₈ClNNa₂O₄)の表示量(mg)

ロベンザリットニナトリウム標準品 C₁₄H₈ClNNa₂O₄: 335.65 4-クロロ-2,2'-イミノニ安息香酸ナトリウムで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験(元素分析) C, H, Nにつき測定するとき、それぞれの測定値は理論値の±0.3%(絶対値)以内である。

類縁物質 本品0.05gを水5mLに溶かし、試料溶液とする。この液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液5μL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。次にテトラヒドロフラン/水/トリエチルアミン混液(50:15:8)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、主スポット以外のスポットを認めない。

含量 99.0%以上。定量法 本品を105°Cで2時間乾燥し、その約0.1gを精密に量り、水40mLを加えて溶かし、更にジエチルエーテル/テトラヒドロフラン混液(1:1)60mLを加え、よく振り混ぜながら0.1mol/L塩酸で滴定する(指示薬: ブロモフェノールブルー試液10滴)。ただし、滴定の終点は水層の青色が持続する淡青緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$$0.1\text{mol/L塩酸}1\text{mL}=16.783\text{mgC}_{14}\text{H}_8\text{ClNNa}_2\text{O}_4$$

ロベンザリットニナトリウム80mg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50mLとし、試料溶液とする。別にロベンザリットニナトリウム標準品約0.023gを精密に量り、薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて溶かし、正確に50mL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200mL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298nm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。

ロベンザリットニナトリウム(C₁₄H₈ClNNa₂O₄)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times A_T / A_S \times 1 / C \times 360$$

W_S: ロベンザリットニナトリウム標準品の量(mg)

C: 1錠中のロベンザリットニナトリウム(C₁₄H₈ClNNa₂O₄)の表示量(mg)

ロベンザリットニナトリウム標準品 C₁₄H₈ClNNa₂O₄: 335.65 4-クロロ-2,2'-イミノニ安息香酸ナトリウムで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験(元素分析) C, H, Nにつき測定するとき、それぞれの測定値は理論値の±0.3%(絶対値)以内である。

類縁物質 本品0.05gを水5mLに溶かし、試料溶液とする。この液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液5μL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。次にテトラヒドロフラン/水/トリエチルアミン混液(50:15:8)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、主スポット以外のスポットを認めない。

含量 99.0%以上。定量法 本品を105℃で2時間乾燥し、その約0.1gを精密に量り、水40mLを加えて溶かし、更にジエチルエーテル/テトラヒドロフラン混液(1:1)60mLを加え、よく振り混ぜながら0.1mol/L塩酸で滴定する(指示薬: ブロモフェノールブルー試液10滴)。ただし、滴定の終点は水層の青色が持続する淡青緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L塩酸1mL=16.783mgC₁₄H₈ClNNa₂O₄

塩酸プロカテロール0.1mg/g顆粒

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸プロカテロール(C₁₆H₂₂N₂O₃・HCl・1/2H₂O)約50μg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9mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→25000)1mLを正確に加えて混合し、試料溶液とする。別に塩酸プロカテロール標準品(別途塩酸プロカテロール(日局)と同様の方法で水分を測定しておく)約0.025gを精密に量り、薄めたリン酸(57→250000)に溶かし、正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→250000)を加えて正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→250000)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、それぞれの液の塩酸プロカテロールのピーク面積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。

塩酸プロカテロール(C₁₆H₂₂N₂O₃・HCl・1/2H₂O)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S / W_T \times A_T / A_S \times 1 / C \times 1 / 5 \times 1.0276$$

W_S: 脱水物に換算した塩酸プロカテロール標準品の量(mg)

W_T: 塩酸プロカテロール顆粒の秤取量(g)

C: 1g中の塩酸プロカテロール(C₁₆H₂₂N₂O₃・HCl・1/2H₂O)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5μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40℃付近の一定温度

移動相: 1-ペンタンスルホン酸ナトリウム0.87gを水1000mLに溶かした液760mLにメタノール230mL及び酢酸(100)10mLを加える。

流量: 塩酸プロカテロールの保持時間が約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: 標準溶液100μLにつき、上記の条件で操作するとき、塩酸プロカテロール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100μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、塩酸プロカテロールのピークの相対標準偏差は2.5%以下である。

塩酸プロカテロール標準品 塩酸プロカテロール(日局)。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、塩酸プロカテロール(C₁₆H₂₂N₂O₃・HCl)99.0%以上を含むもの。

塩酸プロカテロール0.025mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液9mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→25000)1mLを正確に加えて混合し、試料溶液とする。別に塩酸プロカテロール標準品(別途塩酸プロカテロール(日局)と同様の方法で水分を測定しておく)約0.025gを精密に量り、薄めたリン酸(57→250000)に溶かし、正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→250000)を加えて正確に50mLとする。この液2mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→250000)を加えて正確に200mLとする。更にこの液5mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→250000)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、それぞれの液の塩酸プロカテロールのピーク面積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。

塩酸プロカテロール(C₁₆H₂₂N₂O₃・HCl・1/2H₂O)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times A_T / A_S \times 1 / C \times 1 / 5 \times 1.0276$$

W_S: 脱水物に換算した塩酸プロカテロール標準品の量(mg)

C: 1錠中の塩酸プロカテロール(C₁₆H₂₂N₂O₃・HCl・1/2H₂O)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：40℃付近の一定温度

移動相：1-ペンタンスルホン酸ナトリウム0.87gを水1000mLに溶かした液760mLにメタノール230mL及び酢酸(100)10mLを加える。

流量：塩酸プロカテロールの保持時間が約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：標準溶液100 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、塩酸プロカテロール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100 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、塩酸プロカテロールのピークの相対標準偏差は2.5%以下である。

塩酸プロカテロール標準品 塩酸プロカテロール(日局)。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、塩酸プロカテロール($C_{16}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$)99.0%以上を含むもの。

塩酸プロカテロール0.05mg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9mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→25000)1mLを正確に加えて混合し、試料溶液とする。別に塩酸プロカテロール標準品(別途塩酸プロカテロール(日局)と同様の方法で水分を測定しておく)約0.025gを精密に量り、薄めたリン酸(57→250000)に溶かし、正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→250000)を加えて正確に50mLとする。この液2mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→250000)を加えて正確に200mLとする。更にこの液5mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→250000)を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、塩酸プロカテロールのピーク面積 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。

塩酸プロカテロール($C_{16}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times A_T / A_S \times 1 / C \times 1 / 5 \times 1.0276$$

W_S : 脱水物に換算した塩酸プロカテロール標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸プロカテロール($C_{16}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$)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：40℃付近の一定温度

移動相：1-ペンタンスルホン酸ナトリウム0.87gを水1000mLに溶かした液760mLにメタノール230mL及び酢酸(100)10mLを加える。

流量：塩酸プロカテロールの保持時間が約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：標準溶液100 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、塩酸プロカテロール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100 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、塩酸プロカテロールのピークの相対標準偏差は2.5%以下である。

塩酸プロカテロール標準品 塩酸プロカテロール(日局)。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、塩酸プロカテロール($C_{16}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$)99.0%以上を含むもの。

塩酸プロカテロール0.1mg/gドライシロップ

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸プロカテロール($C_{16}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$)約0.05mg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 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9mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→25000)1mLを正確に加えて混合し、試料溶液とする。別に、塩酸プロカテロール標準品約0.025g(別途塩酸プロカテロール(日局)と同様の方法で水分を測定しておく)を精密に量り、薄めたリン酸(57→250000)に溶かし、正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→250000)を加えて正確に50mLとする。この液2mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→250000)を加えて正確に200mLとする。更にこの液5mLを正確に量り、薄めたリン酸(57→250000)を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、塩酸プロカテロールのピーク面積 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。

塩酸プロカテロール($C_{16}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S / W_T \times A_T / A_S \times 1 / C \times 1 / 5 \times 1.0276$$

W_S : 脱水物換算した塩酸プロカテロール標準品の量(mg)

W_T : 本品の秤取量(g)

C : 1g中の塩酸プロカテロール($C_{16}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$)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のオクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 1-ペンタンスルホン酸ナトリウム0.87gを水1000mLに溶かした液760mLにメタノール230mL及び酢酸(100)10mLを加える。(76:23:1)

流量: 塩酸プロカテロールの保持時間が約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: 標準溶液100 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, 塩酸プロカテロール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100 μ Lにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, 塩酸プロカテロールのピークの相対標準偏差は2.5%以下である。

塩酸プロカテロール標準品 塩酸プロカテロール(日局)。ただし, 定量するとき, 換算した脱水物に対し, 塩酸プロカテロール($C_{16}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$)99.0%以上を含むもの。

塩酸ピリドキシリン10mg/g散

溶出試験 本操作は光を避けて行う。本品の表示量に従い塩酸ピリドキシリン($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)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5mLを正確に量り, 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, 塩酸ピリドキシリン標準品をシリカゲルを乾燥剤として4時間減圧乾燥し, その約0.033g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100mLとする。この液5mLを正確に量り, 崩壊試験法の第1液を加えて正確に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291nm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70%以上のときは適合とする。

塩酸ピリドキシリン($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S / W_T \times A_T / A_S \times 1 / C \times 90$$

W_S : 塩酸ピリドキシリン標準品の量(mg)

W_T : 塩酸ピリドキシリン散の秤取量(g)

C : 1g中の塩酸ピリドキシリン($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸ピリドキシリン標準品 塩酸ピリドキシリン(日局)。ただし, 乾燥したものを定量するとき, 塩酸ピリドキシリン($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)99.0%以上を含むもの。

塩酸ピリドキシリン100mg/g散

溶出試験 本操作は光を避けて行う。本品の表示量に従い塩酸ピリドキシリン($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)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10mL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5mL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20mLとし, 試料溶液とする。別に, 塩酸ピリドキシリン標準品をシリカゲルを乾燥剤として4時間減圧乾燥し, その約0.033g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100mLとする。この液5mLを正確に量り, 崩壊試験法の第1液を加えて正確に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291nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸ピリドキシリン($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S / W_T \times A_T / A_S \times 1 / C \times 90$$

W_S : 塩酸ピリドキシリン標準品の量(mg)

W_T : 塩酸ピリドキシリン散の秤取量(g)

C : 1g中の塩酸ピリドキシリン($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸ピリドキシリン標準品 塩酸ピリドキシリン(日局)。ただし, 乾燥したものを定量するとき, 塩酸ピリドキシリン($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)99.0%以上を含むもの。

塩酸ピリドキシン30mg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、日本薬局方崩壊試験法の第1液を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ピリドキシン標準品をシリカゲルを用いて4時間減圧乾燥した後、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10mL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、崩壊試験法の第1液を加えて正確に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291nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間における溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸ピリドキシン($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : 塩酸ピリドキシン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸ピリドキシン($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸ピリドキシン標準品 塩酸ピリドキシン(日局)。

パンテチン200mg/g散

溶出試験 本品の表示量に従いパンテチン($C_{22}H_{42}N_4O_8S_2$)約200mg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、次のろ液を試料溶液とする。別にパンテチン標準品(別途パンテチン(日局)と同様の方法で水分を測定しておく)約0.069gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液20mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ L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、それぞれの液のパンテチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の45分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

パンテチン($C_{22}H_{42}N_4O_8S_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S / W_T \times A_T / A_S \times 1 / C \times 360$$

W_S : 脱水物に換算したパンテチン標準品の量(mg)

W_T : パンテチン散の秤取量(g)

C : 1g中のパンテチン($C_{22}H_{42}N_4O_8S_2$)の表示量(mg)

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 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム6.80gを水1000mLに溶かし、薄めたリン酸(1 \rightarrow 10)を加え、pH3.5に調整する。この液600mLに、アセトニトリル100mLを加える。

流量: パンテチンの保持時間が約13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10 μ Lにつき、上記条件で操作するとき、パンテチ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回繰り返し返すとき、パンテチンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

パンテチン標準品 パンテチン(日局)。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、パンテチン($C_{22}H_{42}N_4O_8S_2$)99.0%以上を含むもの。

パンテチン200mg/g細粒

溶出試験 本品の表示量に従いパンテチン($C_{22}H_{42}N_4O_8S_2$)約200mg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以上を正確にとり、孔径0.45 μ m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。別にパンテチン標準品を脱水物に換算し約0.055gを精密に量り、試験液に溶かし、正確に100mLとする。この液20mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつを正確にとり、以下の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のパンテチンのピーク面積 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。

パンテチン($C_{22}H_{42}N_4O_8S_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S / W_T \times A_T / A_S \times 1 / C \times 360$$

W_S : パンテチン標準品の量 (mg)

W_T : 本品の秤取量 (g)