

○日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について

(平成17年10月13日)

(薬食発第1013002号)

(各都道府県知事あて厚生労働省医薬食品局長通知)

日本薬局方外医薬品規格第三部については、平成13年12月25日医薬発第1411号厚生労働省医薬局長通知により定めたところであるが、今般、その一部を改正し、追加収載を行う溶出試験を(別紙)としてとりまとめたので、貴管下関係業者に対し周知方御配慮願いたい。

別紙

塩酸ミノサイクリン顆粒

Minocycline Hydrochloride Granules

溶出試験 本操作は、溶出液採取後はできる限りプラスチック製器具を用いて行う。本品の表示量に従い塩酸ミノサイクリン約20mg(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。溶出試験を開始し、規定時間後、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。別に塩酸ミノサイクリン標準品約22mg(力価)に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、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348nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

$$\text{塩酸ミノサイクリンの表示量に対する溶出率(\%)} = (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 90$$

W_S : 塩酸ミノサイクリン標準品の量 [mg(力価)]

W_T : 塩酸ミノサイクリン顆粒の秤取量 (g)

C : 1g中の塩酸ミノサイクリンの表示量 [mg(力価)]

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
20mg(力価)/g	15分	85%以上

酢酸フルドロコルチゾン錠

Fludrocortisone Acetate Tablets

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。溶出試験を開始し、規定時間後、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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中に酢酸フルドロコルチゾン($C_{23}H_{31}FO_6$)約0.1 μ gを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に酢酸フルドロコルチゾン標準品を100 $^{\circ}$ Cで2時間減圧乾燥し、その約0.028gを精密に量り、アセトニトリル50mLに溶かした後、水を加えて正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。更にこの液4mL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、それぞれの液の酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

$$\text{酢酸フルドロコルチゾン}(C_{23}H_{31}FO_6)\text{の表示量に対する溶出率(\%)} = W_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times (9 / 25)$$

W_S : 酢酸フルドロコルチゾン標準品の量 (mg)

C : 1錠中の酢酸フルドロコルチゾン($C_{23}H_{31}FO_6$)の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 245nm)

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 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル混液(11:9)

流量: 酢酸フルドロコルチゾンの保持時間が約2.5分になるよう調整する。

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、酢酸フルドロコルチゾ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1000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、酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率

0.1mg | 15分 | 70%以上

酢酸フルドロコルチゾン標準品 $C_{23}H_{31}FO_6$: 422.49 9—フルオロ—11 β , 17, 21トリヒドロキシプレグン—4—エン—3, 20—ジオン 21—酢酸エステルで, 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

- (1) 本品を乾燥し, 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 波数 3440cm^{-1} , 1736cm^{-1} , 1715cm^{-1} , 1652cm^{-1} , 1360cm^{-1} , 1273cm^{-1} , 1246cm^{-1} 及び 1041cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- (2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド溶液(1→50)につき, 核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法(^1H)により測定するとき, δ 0.8ppm付近に単一線のシグナルAを, δ 4.8ppm付近に二重線のシグナルBを, δ 5.5ppm付近に単一線のシグナルCを, δ 5.7ppm付近に単一線のシグナルDを示し, 各シグナルの面積強度比A : B : C : Dはほぼ3 : 1 : 1 : 1である。

類縁物質 本品0.020g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50mL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, 試料溶液の酢酸フルドロコルチゾン以外のピークの合計面積は, 標準溶液の酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積の $1/2$ 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20cm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 : 25°C 付近の一定温度

移動相 : 水/テトラヒドロフラン混液(13 : 7)

流量 : 酢酸フルドロコルチゾンの保持時間が約10分になるように調整する。

面積測定範囲 : 溶媒のピークの後から酢酸フルドロコルチゾンの保持時間の約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100mLとする。この液 $20\mu\text{L}$ から得た酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積が, 標準溶液の酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積の4.0~6.0%になることを確認する。

システムの性能 : 酢酸フルドロコルチゾン及び酢酸ヒドロコルチゾン 2mg ずつを移動相50mLに溶かす。この液 $20\mu\text{L}$ につき, 上記の条件で操作するとき, 酢酸ヒドロコルチゾン, 酢酸フルドロコルチゾンの順に溶出し, その分離度は1.5以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 $20\mu\text{L}$ につき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, 酢酸フルドロコルチゾンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

乾燥減量 1.0%以下(1g, 減圧, 100°C , 2時間)。

レピリナスト細粒

Repirinast Fine Granules

溶出試験 本品の表示量に従いレピリナスト($C_{20}H_{21}NO_5$)約0.15gに対応する量を精密に量り, 試験液にラウリル硫酸ナトリウムのpH6.8のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(2→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。溶出試験を開始し, 規定時間後, 溶出液20mL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10mLを除き, 次のろ液2mLを正確に量り, アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800 : 200 : 1)を加えて正確に20mLとし, 試料溶液とする。別にレピリナスト標準品を 105°C 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/水/酢酸(100)混液(800 : 200 : 1)に溶かし, 正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り, ラウリル硫酸ナトリウムのpH6.8のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(2→1000)5mLを正確に加えた後, アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800 : 200 : 1)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, ラウリル硫酸ナトリウムのpH6.8のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(2→1000)5mLにアセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800 : 200 : 1)を加えて50mLとした液を対照とし, 紫外可視吸光度測定法により試験を行い, 波長289nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

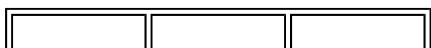
レピリナスト($C_{20}H_{21}NO_5$)の表示量に対する溶出率(%) = $(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 900$

W_S : レピリナスト標準品の量(mg)

W_T : レピリナスト細粒の秤取量(g)

C : 1g中のレピリナスト($C_{20}H_{21}NO_5$)の表示量(mg)

溶出規格



表示量	規定時間	溶出率
100mg/g	15分	85%以上

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH6.8 0.05mol/Lリン酸水素二ナトリウム試液 1000mL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, pH6.8に調整する。

塩化トロスピウム錠

Trospium Chloride Tablets

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。溶出試験を開始し, 規定時間後, 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V mLを正確に量り, 表示量に従い1mL中に塩化トロスピウム(C₂₅H₃₀ClNO₃)約5.6μgを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとする。この液5mLを正確に量り, 0.2mol/L塩酸試液5mLを正確に加え, 試料溶液とする。別に塩化トロスピウム標準品を60°Cで5時間減圧乾燥し, その約0.028gを精密に量り, 水に溶かし, 正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り, 水を加えて正確に100mLとし, 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, 0.2mol/L塩酸試液5mLを正確に加え, 標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液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, それぞれの液のトロスピウムのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

塩化トロスピウム(C₂₅H₃₀ClNO₃)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times 18$

W_S: 塩化トロスピウム標準品の量(mg)

C: 1錠中の塩化トロスピウム(C₂₅H₃₀ClNO₃)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 210nm)

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°C付近の一定温度

移動相: pH3.0の0.05mol/Lリン酸二水素ナトリウム試液/メタノール混液(13:7)

流量: トロスピウムの保持時間が約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50μLにつき, 上記の条件で操作するとき, トロスピウ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50μLにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, トロスピウムのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg	15分	75%以上

クエン酸タンドスピロン錠

Tandospirone Citrate Tablets

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。溶出試験を開始し, 規定時間後, 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V mLを正確に量り, 表示量に従い1mL中にクエン酸タンドスピロン(C₂₁H₂₉N₅O₂・C₆H₈O₇)約5.6μgを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし, 試料溶液とする。別にクエン酸タンドスピロン標準品を105°Cで3時間減圧乾燥し, その約0.022g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とし, 標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50μLずつを正確にとり, 次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い, それぞれの液のタンドスピロンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

クエン酸タンドスピロン(C₂₁H₂₉N₅O₂・C₆H₈O₇)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times (45 / 2)$

W_S: クエン酸タンドスピロン標準品の量(mg)

C: 1錠中のクエン酸タンドスピロン(C₂₁H₂₉N₅O₂・C₆H₈O₇)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 239nm)

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°C付近の一定温度

移動相：1—ヘプタンスルホン酸ナトリウム溶液(1→1000)にリン酸を加え、pH3.0に調整する。この液700mLにアセトニトリル300mLを加える。

流量：タンドスピロンの保持時間が約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、タンドスピロンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、タンドスピロンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg	15分	85%以上
10mg	15分	85%以上

クエン酸タンドスピロン標準品 $C_{21}H_{29}N_5O_2 \cdot C_6H_8O_7$: 575.61 (1R*, 2S*, 3R*, 4S*)—N—{4—[4—(2—pyrimidinyl)—1—piperazinyl] butyl}—2, 3—bicyclo [2. 2. 1] heptanedicarboximide dihydrogen citrate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 クエン酸タンドスピロンをメタノールから再結晶し、減圧下で恒量になるまで乾燥する。

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2960 cm^{-1} 、1739 cm^{-1} 、1692 cm^{-1} 、1586 cm^{-1} 及び802 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gをメタノール/イソプロピルアミン混液(100:1)10mL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/イソプロピルアミン混液(100:1)を加えて正確に500 μ L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。次にヘキサン/酢酸エチル/ジエチルアミン/メタノール混液(23:10:5:2)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及び原点のスポット以外のスポットは、3個以下であり、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 1.0%以下(1g, 減圧, 105 $^{\circ}C$, 3時間)。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.5gを精密に量り、酢酸(100)80mL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=28.781mg $C_{21}H_{29}N_5O_2 \cdot C_6H_8O_7$
塩酸ミルナシبران錠

Milnacipran Hydrochloride Tablets

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。溶出試験を開始し、規定時間後、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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中に塩酸ミルナシبران($C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$)約17 μ gを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ミルナシبران標準品を105 $^{\circ}C$ で4時間乾燥し、その約0.017gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液30 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、それぞれの液のミルナシبرانのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

塩酸ミルナシبران($C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times 90$

W_S : 塩酸ミルナシبران標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸ミルナシبران($C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220nm)

カラム：内径4.0mm、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 $^{\circ}C$ 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム13.6gを水1000mLに溶かし、リン酸を加え、pH3.5に調整する。この液830mLにアセトニトリル170mLを加える。

流量：ミルナシبرانの保持時間が約15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30 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ミルナシプラ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4000段以上、2.0以下である。
 システム再現性：標準溶液30 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ミルナシプランのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
15mg	15分	80%以上
25mg	15分	80%以上

塩酸ミルナシプラン標準品 $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$: 282.81 (±)—シス—2—アミノメチル—N, N—ジエチル—1—フェニルシクロプロパンカルボキサミド塩酸塩で、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により精製する。

精製法 塩酸ミルナシプラン10gにアセトン500mLを加え、65°Cの油浴中で約10分間かき混ぜた後、クロロホルム50mLを加えて溶かし、ろ過する。ろ液を室温に24時間放置した後、析出した結晶をガラスろ過器(G2)を用いてろ取し、少量のジエチルエーテルで洗う。得られた結晶を60°Cで一夜減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化クロロホルム溶液(1→25)につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法(1H)により測定するとき、 δ 8.8ppm付近、 δ 7.2ppm付近、 δ 3.7ppm付近、 δ 3.3ppm付近、 δ 2.5ppm付近、 δ 1.8ppm付近、 δ 1.1ppm付近及び δ 0.9ppm付近にシグナルを示し、各シグナルの面積強度比はほぼ3 : 5 : 1 : 4 : 1 : 2 : 4 : 3である。

類縁物質 本品0.10g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10mL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、試料溶液のミルナシプラン以外のピークの合計面積は、標準溶液のミルナシプランのピーク面積の2倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220nm)

カラム：内径4.0mm、長さ30cmのステンレス管に10 μ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40°C付近の一定温度

移動相：トリエチルアミン1mL及びリン酸二水素カリウム1.75gを水950mLに溶かし、薄めたリン酸(1→50)若しくは水酸化カリウム試液を加え、pH7.0に調整した後、水を加えて1000mLとする。この液650mLにアセトニトリル350mLを加える。

流量：ミルナシプランの保持時間が約8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ミルナシプランの保持時間の約5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10mLとする。この液20 μ Lから得たミルナシプランのピーク面積が、標準溶液のミルナシプランのピーク面積の40~60%になることを確認する。

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、ミルナシプランのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ミルナシプランのピーク面積の相対標準偏差は5.0%以下である。

乾燥減量 1.0%以下(0.5g, 105°C, 4時間)。

含量 99.5%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.28gを精密に量り、無水酢酸/酢酸(100)混液(7 : 3)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=28.281mg $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$
 塩酸ピルメノールカプセル

Pirmenol Hydrochloride Capsules

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、規定時間後、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V_mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にピルメノール($C_{22}H_{30}N_2O$)約56 μ gを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ピルメノール標準品(別途本品0.05gにつき、水分測定法の電量滴定法により水分を測定しておく)約0.016gを精密に量り、水に溶かし、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25mL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260nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ピルメノール($C_{22}H_{30}N_2O$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times 360 \times 0.903$

W_S : 脱水物に換算した塩酸ピルメノール標準品の量(mg)

C : 1カプセル中のピルメノール($C_{22}H_{30}N_2O$)の表示量(mg)
溶出規格

表示量*	規定時間	溶出率
50mg	30分	80%以上
100mg	30分	80%以上

*ピルメノールとして
塩酸ピルメノール標準品 $C_{22}H_{30}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$: 392.96 (±)4—(シス—2, 6—ジメチルピペリジノ)—1—フェニル—1—(2—ピリジル)ブタノール塩酸塩—水和物で、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 $3380cm^{-1}$, $2950cm^{-1}$, $2580cm^{-1}$, $1595cm^{-1}$, $1395cm^{-1}$ 及び $705cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gをクロロホルム10mLに溶かし、試料溶液とする。この液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、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 $10\mu L$ 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。次にクロロホルム/アンモニア水(28)混液(2:1)を10分間激しく振り混ぜた後静置して得た下層を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これにドラージェンドルフ試液を均等に噴霧し、乾燥した後、過酸化水素試液を均等に噴霧するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、1個以下であり、標準溶液から得たスポットより濃くない。

水分 4.2~4.8%(0.05g, 電量滴定法)。

含量 99.5%以上(脱水物換算)。定量法 本品約0.3gを精密に量り、無水酢酸/非水滴定用酢酸混液(4:1)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 = 18.75mg $C_{22}H_{30}N_2O \cdot HCl$
トラセミド錠

Torasemide Tablets

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。溶出試験を開始し、規定時間後、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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にトラセミド($C_{16}H_{20}N_4O_3S$)約 $4.4\mu g$ を含む液となるように水を加えて正確に V' mLとし、試料溶液とする。別にトラセミド標準品を $80^\circ C$ で1時間減圧乾燥し、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 $20\mu L$ 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、それぞれの液のトラセミドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

トラセミド($C_{16}H_{20}N_4O_3S$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times 18$

W_S : トラセミド標準品の量(mg)

C : 1錠中のトラセミド($C_{16}H_{20}N_4O_3S$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 291nm)

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: $40^\circ C$ 付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム2.72gを水900mLに溶かし、リン酸を加えてpH3.0に調整した後、水を加えて1000mLとする。この液110mLにメタノール90mLを加える。

流量: トラセミドの保持時間が約8分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液 $20\mu L$ につき、上記の条件で操作するとき、トラセミドのピーク

の理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000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、トラセミドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
4mg	15分	85%以上
8mg	15分	85%以上

トラセミド標準品 $C_{16}H_{20}N_4O_3S$: 348.42 N-(1-メチルエチルアミノカルボニル)-4-(3-メチルフェニルアミノ)-3-ピリジンスルホンアミドで、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 40 $^{\circ}$ Cに加熱したメタノール2000mLにトラセミド14gを徐々に加え、かき混ぜながら溶かす。この液をろ過した後、ろ液を約800mLとなるまで濃縮する。この液をろ過し、ろ液を約4 $^{\circ}$ Cで1日間放置する。得られた結晶をろ取りし、少量の冷メタノールで洗った後、風乾し、更にシリカゲルを乾燥剤として1日間減圧乾燥する。この結晶を乳鉢で粉碎した後、水150mLに懸濁し、室温で4日間かき混ぜる。得られた結晶をろ取りし、水及び少量のエタノール(95)で洗った後、風乾し、更にシリカゲルを乾燥剤として3日間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品の0.1mol/L塩酸試液溶液(1 \rightarrow 50000)につき、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285~288nmに吸収の極大を示す。

類縁物質 本品0.020g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200mL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、試料溶液のトラセミド以外のピークの合計面積は、標準溶液のトラセミドのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：291nm)

カラム：内径4.6mm、長さ25cm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2.72gを水900mLに溶かし、リン酸を加えてpH3.0に調整した後、水を加えて1000mLとする。この液300mLにアセトニトリル100mLを加える。

流量：トラセミドの保持時間が約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トラセミドの保持時間の約3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25mLとする。この液50 μ Lから得たトラセミドのピーク面積が標準溶液のトラセミドのピーク面積の15~25%になることを確認する。

システムの性能：本品8mg及び2-ナフトール20mgを移動相100mLに溶かす。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、トラセミド、2-ナフトールの順に溶出し、その分離度は12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、トラセミド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 0.3%以下(1g、減圧、80 $^{\circ}$ C、1時間)。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.3gを精密に量り、酢酸(100)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=34.842mg $C_{16}H_{20}N_4O_3S$
 塩酸イミダプリル錠

Imidapril Hydrochloride Tablets

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。溶出試験を開始し、規定時間後、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V₁mLを正確に量り、表示量に従い1mL中に塩酸イミダプリル($C_{20}H_{27}N_3O_6 \cdot HCl$)約2.8 μ gを含む液となるように水を加えて正確にV₁' mLとし、試料溶液とする。別に塩酸イミダプリル標準品を105 $^{\circ}$ C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50 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のイミダプリルのピーク面積A_T及びA_Cを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

塩酸イミダプリル($C_{20}H_{27}N_3O_6 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times 9$

W_S : 塩酸イミダプリル標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸イミダプリル($C_{20}H_{27}N_3O_6 \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 215nm)

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チ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1.36gを水1000mLに溶かし, リン酸を加えてpH2.7に調整する。この液600mLにメタノール400mLを加える。

流量: イミダプリルの保持時間が約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50 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, イミダプリ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3000段以上, 2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液50 μ Lにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, イミダプリルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

溶出規格