

○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17年12月1日)

(薬食審査発第1201002号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

平成15年7月25日厚生労働省告示第265号、平成16年1月21日厚生労働省告示第12号、平成16年4月12日厚生労働省告示第202号、平成16年7月22日厚生労働省告示第299号、平成16年11月25日厚生労働省告示第408号及び平成17年3月9日厚生労働省告示第64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15年10月27日、平成16年4月20日、平成16年7月12日、平成16年10月22日、平成17年2月25日及び平成17年6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18年3月1日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

別紙

イトラコナゾール(50mgカプセル)

塩酸ジセチアミン(25mg錠)

プラバスタチンナトリウム(5mg/g細粒, 10mg/g細粒, 5mg錠, 10mg錠)

ヒドロキシカルバミド(500mgカプセル)

塩酸ジシクロベリン(塩酸ジサイクロミン)(100mg/g散)

クエン酸ペントキシベリン(30mgカプセル)

ペリンドプリルエルブミン(2mg錠, 4mg錠)

塩酸セチリジン(5mg錠, 10mg錠)

塩酸テルビナフィン(125mg錠)

酢酸クロルマジノン・メストラノール(2mg・0.05mg錠)

ベシル酸アムロジピン(2.5mg錠a, 5mg錠a)

ベシル酸アムロジピン(2.5mg錠b, 5mg錠b)

塩酸ピペタナート、L-グルタミン、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物(3mg/g・600mg/g・200mg/g顆粒)

トラピジル(100mg/g細粒, 50mg錠, 100mg錠)

クエン酸ペントキシベリン(30mg徐放性カプセル)

フェノールフタレイン酸クロルプロマジン(フェノールフタリン酸クロルプロマジン)(180mg/g細粒)

グリセロリン酸カルシウム(1g/g散)

パラアミノサリチル酸カルシウム(250mg錠)

ビスベンチアミン(25mg錠)

ピモベンダン(1.25mgカプセル, 2.5mgカプセル)

クエン酸モサプリド(10mg/g散, 2.5mg錠, 5mg錠)

メサラジン(250mg錠)

セフジトレンピボキシル(100mg/g細粒)

スパルフロキサシン(100mg錠)

塩酸セレギリン(2.5mg錠)

アカルボース(50mg錠, 100mg錠)

シタラビンオクホスファート(50mgカプセル, 100mg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ほか、日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。)

イトラコナゾール50mgカプセル

溶出試験 シンカーは用いない。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(パドル法)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始90分後に溶出液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。別に定量用イトラコナゾールを100°C(減圧)で4時間乾燥し、その約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、試験液を加えて正確に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255nm付近における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の90分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

イトラコナゾール($C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$)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 : 定量用イトラコナゾールの量(mg)

C: 1カプセル中のイトラコナゾール($C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$)の表示量(mg)

イトラコナゾール, 定量用 $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$: 705.63(±)—1—セク—ブチル—4— [p— [4— [p— [[(2R*, 4S*)—2—(2, 4—ジクロロフェニル)—2—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イルメチル)—1, 3—ジオキソラン—4—イル] メトキシ] フェニル] —1—ピペラジニル] フェニル] — Δ^2 —1, 2, 4—トリアゾリン—5—オンで以下の規格に適合するもの。必要な場合は次に示す方法により精製する。

精製法 イトラコナゾール750gにメタノール/N, N—ジメチルホルムアミド混液(25:8)

3300mLを加えて加温して溶かし, 温時ろ過し, ろ液をかき混ぜながら室温になるまで冷却する。沈殿をガラスろ過器(G3)で集め, 80°Cで減圧して一夜乾燥する。この精製工程を更に1回繰り返す。得られた沈殿物を1500mLのジエチルエーテルに懸濁し, 1時間よくかき混ぜる。懸濁物をガラスろ過器(G3)で集め, 80°Cで一夜乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

類縁物質 本品0.10gをメタノール/テトラヒドロフラン混液(1:1)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/テトラヒドロフラン混液(1:1)を加えて正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り, メタノール/テトラヒドロフラン混液(1:1)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, 試料溶液のイトラコナゾール以外のピーク面積は, 標準溶液のピーク面積の1/2より大きくなく, 試料溶液のイトラコナゾール以外のピークの合計面積は, 標準溶液のイトラコナゾールのピーク面積の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: 225nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ10cmのステンレス管に3 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°C付近の一定温度

移動相A: 硫酸水素テトラブチルアンモニウム溶液(17→625)

移動相B: アセトニトリル

移動相の送液: 移動相A及びBの混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後からの時間(分)	移動相A(%)	移動相B(%)
0~20	80→50	20→50
20~25	50	50

流量: 毎分1.5mL

面積測定範囲: イトラコナゾールの保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 標準溶液1mLを正確に量り, メタノール/テトラヒドロフラン混液(1:1)を加えて正確に10mLとする。この液10 μ Lから得たイトラコナゾールのピーク面積が, 標準溶液のイトラコナゾールのピーク面積の7~13%になることを確認する。

システムの性能: 本品1mg及び硝酸ミコナゾール1mgをメタノール/テトラヒドロフラン混液(1:1)20mL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, ミコナゾール, イトラコナゾールの順に溶出し, その分離度は2.0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, イトラコナゾール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 0.5%以下(1g, 105°C, 4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, 2—ブタノン/酢酸(100)混液(7:1)70mL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=35.28mg $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$

試薬・試液

硝酸ミコナゾール [医薬品各条]

別に規定するもののほか, 規格及び試験方法は, 日本薬局方の通則, 製剤総則及び一般試験法による。

塩酸ジセチアミン錠35.65mg

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, 0.1mol/L塩酸試験液を加えて正確に10mLとし, 試料溶液とする。別に塩酸ジセチアミン標準品(別途本品0.2gに

つき、水分測定法の容量滴定法、逆滴定により水分を測定しておく)約24mg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、0.1mol/L塩酸試液40mLを加え、更に水を加えて正確に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80%以上のときは適合とする。

塩酸ジセチアミン($C_{18}H_{26}N_4O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 150 \times 1.039$

W_S : 脱水物に換算した塩酸ジセチアミン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸ジセチアミン($C_{18}H_{26}N_4O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$)の表示量(mg)

塩酸ジセチアミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸ジセチアミン」。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、塩酸ジセチアミン($C_{18}H_{26}N_4O_6S \cdot HCl$)99.0%以上を含むもの。

プラバスタチンナトリウム5mg/g細粒

溶出試験 本品約1.0g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、次のろ液を試料溶液とする。別に、プラバスタチン1, 1, 3, 3—テトラメチルブチルアミン標準品¹⁾(別途本品0.5gにつき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定法により水分を測定しておく)約0.023gを精密に量り、水を加えて溶かし、正確に100mLとする。この液3mL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238nmにおける吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長265nm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。

プラバスタチンナトリウム($C_{23}H_{35}NaO_7$)の表示量に対する溶出率(%) = $(W_S / W_T) \times ((A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2})) \times (1 / C) \times 27 \times 0.806$

W_S : 脱水物に換算したプラバスタチン1, 1, 3, 3—テトラメチルブチルアミン標準品の量(mg)

W_T : プラバスタチンナトリウム細粒の秤取量(g)

C : 1g中のプラバスタチンナトリウム($C_{23}H_{35}NaO_7$)の表示量(mg)

1) プラバスタチン1, 1, 3, 3—テトラメチルブチルアミン標準品

$C_{23}H_{36}O_7 \cdot C_8H_{19}N$: 553.77 プラバスタチンの1, 1, 3, 3—テトラメチルブチルアミン塩で、次に示す方法で精製し、下記の規格に適合するもの。

精製法 プラバスタチンの1, 1, 3, 3—テトラメチルブチルアミン塩をアセトン/水混液(49:1)に加え、溶かした後、徐々に冷却する。冷後、析出した結晶をろ取り、得られた結晶を減圧で乾燥する。更に最初から同様の操作をもう一度行う。

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3490 cm^{-1} 、2950 cm^{-1} 、1728 cm^{-1} 、1562 cm^{-1} 、1395 cm^{-1} 及び1044 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.05gを水/メタノール混液(11:9)50mLに溶かし、試料溶液とする。この液5mLを正確に量り、水/メタノール混液(11:9)を加えて正確に100mLとし、標準原液とする。この液6mLを正確に量り、水/メタノール混液(11:9)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、試料溶液のプラバスタチン以外のピークの合計面積は標準溶液のプラバスタチンのピーク面積より大きくない(0.3%以下)。

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 238nm)

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した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/メタノール/酢酸(100)/トリエチルアミン混液(550:450:1:1)

ただし、酢酸(100)及びトリエチルアミンはホールピペットを用いて加える。

流量: プラバスタチンの保持時間が約21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プラバスタチンの保持時間の約2.5倍の範囲。

システム適合性

検出の確認: 標準原液1mLを正確に量り、水/メタノール混液(11:9)を加えて100mLとする。

この液10 μ Lから得たプラバスタチンのピーク面積が、標準溶液のプラバスタチンのピーク面積の10~25%になることを確認する。

システムの性能: 本品5mgを水/メタノール混液(11:9)50mL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、プラバスタ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4000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回繰り返すとき，プラバスタチンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

水分 0.3%以下(0.5g，容量滴定法，直接滴定)。

含量 換算した脱水物に対し，プラバスタチン(C₂₃H₃₆O₇)75.9~77.4%を含む。

定量法 本品約0.5gを精密に量り，エタノール(99.5)/水混液(9:1)30mLを加えて溶かし，0.1mol/L水酸化ナト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い，補正する。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液1mL=42.45mg C₂₃H₃₆O₇

プラバスタチンナトリウム10mg/g細粒

溶出試験 本品約0.5g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，次のろ液を試料溶液とする。別にプラバスタチン1，1，3，3-テトラメチルブチルアミン標準品¹⁾(別途本品0.5gにつき，水分測定法の容量滴定法，直接滴定法により水分を測定しておく)約0.023gを精密に量り，水を加えて溶かし，正確に100mLとする。この液3mL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238nmにおける吸光度A_{T1}及びA_{S1}並びに波長265nm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。

プラバスタチンナトリウム(C₂₃H₃₅NaO₇)の表示量に対する溶出率(%)=(W_S/W_T)×((A_{T1}-A_{T2})/(A_{S1}-A_{S2}))×(1/C)×27×0.806

W_S：脱水物に換算したプラバスタチン1，1，3，3-テトラメチルブチルアミン標準品の量(mg)

W_T：プラバスタチンナトリウム細粒の秤取量(g)

C：1g中のプラバスタチンナトリウム(C₂₃H₃₅NaO₇)の表示量(mg)

1) プラバスタチン 1，1，3，3-テトラメチルブチルアミン標準品

C₂₃H₃₆O₇・C₈H₁₉N：553.77 プラバスタチンの1，1，3，3-テトラメチルブチルアミン塩で，次に示す方法で精製し，下記の規格に適合するもの。

精製法 プラバスタチンの1，1，3，3-テトラメチルブチルアミン塩をアセトン/水混液(49:1)に加え，溶かした後，徐々に冷却する。冷後，析出した結晶をろ取り，得られた結晶を減圧で乾燥する。更に最初から同様の操作をもう一度行う。

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3490cm⁻¹，2950cm⁻¹，1728cm⁻¹，1562cm⁻¹，1395cm⁻¹及び1044cm⁻¹付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.05gを水/メタノール混液(11:9)50mLに溶かし，試料溶液とする。この液5mLを正確に量り，水/メタノール混液(11:9)を加えて正確に100mLとし，標準原液とする。この液6mLを正確に量り，水/メタノール混液(11:9)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，試料溶液のプラバスタチン以外のピークの合計面積は標準溶液のプラバスタチンのピーク面積より大きくない(0.3%以下)。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：238nm)

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した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/メタノール/酢酸(100)/トリエチルアミン混液(550:450:1:1)

ただし，酢酸(100)及びトリエチルアミンはホールピペットを用いて加える。

流量：プラバスタチンの保持時間が約21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プラバスタチンの保持時間の約2.5倍の範囲。

システム適合性

検出の確認：標準原液1mLを正確に量り，水/メタノール混液(11:9)を加えて100mLとする。この液10 μ Lから得たプラバスタチンのピーク面積が，標準溶液のプラバスタチンのピーク面積の10~25%になることを確認する。

システムの性能：本品5mgを水/メタノール混液(11:9)50mL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，プラバスタ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4000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回繰り返すとき，プラバスタチンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

水分 0.3%以下(0.5g, 容量滴定法, 直接滴定)。

含量 換算した脱水物に対し, プラバスタチン($C_{23}H_{36}O_7$) 75.9~77.4%を含む。

定量法 本品約0.5gを精密に量り, エタノール(99.5)/水混液(9:1)30mLを加えて溶かし, 0.1mol/L水酸化ナト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い, 補正する。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液1mL=42.45mg $C_{23}H_{36}O_7$

プラバスタチンナトリウム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15分後, 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, 次のろ液を試料溶液とする。別にプラバスタチン1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン標準品¹⁾(別途本品0.5gにつき, 水分測定法の容量滴定法, 直接滴定法により水分を測定しておく)約0.023gを精密に量り, 水を加えて溶かし, 正確に100mLとする。この液3mL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238nmにおける吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長265nm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。

プラバスタチンナトリウム($C_{23}H_{35}NaO_7$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_S \times ((A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2})) \times (1/C) \times 27 \times 0.806$

W_S : 脱水物に換算したプラバスタチン1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン標準品の量(mg)

C: 錠中のプラバスタチンナトリウム($C_{23}H_{35}NaO_7$)の表示量(mg)

1) プラバスタチン 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン標準品

$C_{23}H_{36}O_7 \cdot C_8H_{19}N$: 553.77 プラバスタチンの1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン塩で, 次に示す方法で精製し, 下記の規格に適合するもの。

精製法 プラバスタチンの1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン塩をアセトン/水混液(49:1)に加え, 溶かした後, 徐々に冷却する。冷後, 析出した結晶をろ取り, 得られた結晶を減圧で乾燥する。更に最初から同様の操作をもう一度行う。

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 3490cm^{-1} , 2950cm^{-1} , 1728cm^{-1} , 1562cm^{-1} , 1395cm^{-1} 及び 1044cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.05gを水/メタノール混液(11:9)50mLに溶かし, 試料溶液とする。この液5mLを正確に量り, 水/メタノール混液(11:9)を加えて正確に100mLとし, 標準原液とする。この液6mLを正確に量り, 水/メタノール混液(11:9)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, 試料溶液のプラバスタチン以外のピークの合計面積は標準溶液のプラバスタチンのピーク面積より大きくない(0.3%以下)。

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 238nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ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したシリカゲルを充てんする。

カラム温度: 25 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相: 水/メタノール/酢酸(100)/トリエチルアミン混液(550:450:1:1)

ただし, 酢酸(100)及びトリエチルアミンはホールピペットを用いて加える。

流量: プラバスタチンの保持時間が約21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プラバスタチンの保持時間の約2.5倍の範囲。

システム適合性

検出の確認: 標準原液1mLを正確に量り, 水/メタノール混液(11:9)を加えて100mLとする。この液10 μL から得たプラバスタチンのピーク面積が, 標準溶液のプラバスタチンのピーク面積の10~25%になることを確認する。

システムの性能: 本品5mgを水/メタノール混液(11:9)50mLに溶かす。この液10 μL につき, 上記の条件で操作するとき, プラバスタ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4000段以上, 2.0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, プラバスタチンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

水分 0.3%以下(0.5g, 容量滴定法, 直接滴定)。

含量 換算した脱水物に対し, プラバスタチン($C_{23}H_{36}O_7$) 75.9~77.4%を含む。

定量法 本品約0.5gを精密に量り, エタノール(99.5)/水混液(9:1)30mLを加えて溶かし, 0.1mol/L水酸化ナト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い, 補

正する。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液1mL=42.45mg $C_{23}H_{36}O_7$

プラバスタチンナトリウム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10mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別にプラバスタチン1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン標準品¹⁾(別途本品0.5gにつき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定法により水分を測定しておく)約0.023gを精密に量り、水を加えて溶かし、正確に100mLとする。この液3mL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238nmにおける吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに波長265nm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85%以上のときは適合とする。

プラバスタチンナトリウム($C_{23}H_{35}NaO_7$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_s \times ((A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2})) \times (1/C) \times 54 \times 0.806$

W_s : 脱水物に換算したプラバスタチン1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン標準品の量(mg)

C: 1錠中のプラバスタチンナトリウム($C_{23}H_{35}NaO_7$)の表示量(mg)

1) プラバスタチン1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン標準品

$C_{23}H_{36}O_7 \cdot C_8H_{19}N$: 553.77 プラバスタチンの1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン塩で、次に示す方法で精製し、下記の規格に適合するもの。

精製法 プラバスタチンの1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン塩をアセトン/水混液(49:1)に加え、溶かした後、徐々に冷却する。冷後、析出した結晶をろ取り、得られた結晶を減圧で乾燥する。更に最初から同様の操作をもう一度行う。

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3490 cm^{-1} 、2950 cm^{-1} 、1728 cm^{-1} 、1562 cm^{-1} 、1395 cm^{-1} 及び1044 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.05gを水/メタノール混液(11:9)50mLに溶かし、試料溶液とする。この液5mLを正確に量り、水/メタノール混液(11:9)を加えて正確に100mLとし、標準原液とする。この液6mLを正確に量り、水/メタノール混液(11:9)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、試料溶液のプラバスタチン以外のピークの合計面積は標準溶液のプラバスタチンのピーク面積より大きくない(0.3%以下)。

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 238nm)

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した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/メタノール/酢酸(100)/トリエチルアミン混液(550:450:1:1)

ただし、酢酸(100)及びトリエチルアミンはホールピペットを用いて加える。

流量: プラバスタチンの保持時間が約21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プラバスタチンの保持時間の約2.5倍の範囲。

システム適合性

検出の確認: 標準原液1mLを正確に量り、水/メタノール混液(11:9)を加えて100mLとする。この液10 μ Lから得たプラバスタチンのピーク面積が、標準溶液のプラバスタチンのピーク面積の10~25%になることを確認する。

システムの性能: 本品5mgを水/メタノール混液(11:9)50mL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、プラバスタ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4000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回繰り返すとき、プラバスタチンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

水分 0.3%以下(0.5g、容量滴定法、直接滴定)。

含量 換算した脱水物に対し、プラバスタチン($C_{23}H_{36}O_7$)75.9~77.4%を含む。

定量法 本品約0.5gを精密に量り、エタノール(99.5)/水混液(9:1)30mLを加えて溶かし、0.1mol/L水酸化ナト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い、補正する。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液1mL=42.45mg $C_{23}H_{36}O_7$

ヒドロキシカルバミド500mgカプセル剤

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。別にヒドロキシカルバミド標準品を60 $^{\circ}$ Cで3時間減圧乾燥し、その約28mgを精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 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、それぞれの液のヒドロキシカルバミドのピーク面積 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。

ヒドロキシカルバミド($\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 1800$

W_S : ヒドロキシカルバミド標準品の量(mg)

C : 1カプセル中のヒドロキシカルバミド($\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 214nm)

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

流量: ヒドロキシカルバミドの保持時間が約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5 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、溶媒ピークとヒドロキシカルバミドの分離度は2.0以上であり、ヒドロキシカルバ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2000段以上、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液5 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ヒドロキシカルバミドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

ヒドロキシカルバミド標準品 下記の規格に適合するもの。

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3430 cm^{-1} 、3330 cm^{-1} 、1642 cm^{-1} 、1591 cm^{-1} 及び1409 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品10.0mgを水1.0mLに溶かし、試料溶液とする。別に尿素10.0mgを水100mLに溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、ろ紙クロマトグラフ法により試験を行う。等容量の2-ブタノール及び水を振り混ぜ、静置した液の下層を飽和溶媒、上層を展開溶媒とする。高さ約500mmの展開用容器(図)の下部に飽和溶媒を入れ、20~25 $^{\circ}$ Cで24時間放置し、容器内を蒸気で飽和させる。リン酸水素二ナトリウム十二水和物50.1g及びクエン酸6.3gを水に溶かし1000mLとした液に浸した後風乾したろ紙に、試料溶液100 μ L及び標準溶液20 μ Lをスポットし、風乾する。ろ紙の上端を展開溶媒皿に固定し、展開用容器に入れ1.5時間放置する。展開溶媒皿に展開溶媒を入れ、24時間展開した後、ろ紙を風乾し、更に24時間展開し、再びろ紙を風乾する。これに4-ジメチルアミノベンズアルデヒドのエタノール/塩酸混液(49:1)溶液(1 \rightarrow 100)を均等に噴霧した後、90 $^{\circ}$ Cで1~2分間加熱するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは2個以下で、標準溶液から得たスポットより濃くない。

画像1 (22KB)

乾燥減量 1.0%以下(1g, 減圧, 60 $^{\circ}$ C, 3時間)

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約75mgを精密に量り、水に溶かして正確に25mLとする。この液5mLを正確にケルダールフラスコにとり、窒素定量法により試験を行う。

0.005mol/L硫酸1mL = 0.7606mg $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$

塩酸ジサイクロミン100mg/g散

溶出試験 本品約0.1gを精密に量り、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15分後に溶出液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。別に塩酸ジサイクロミン標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、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、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、それぞれの液のジサイクロミンのピーク面積 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。

塩酸ジサイクロミン($\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$)の表示量に対する溶出率(%) = $(W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 45$

W_S : 塩酸ジサイクロミン標準品の量(mg)

W_T : 塩酸ジサイクロミン散の秤取量(g)

C : 1g中の塩酸ジサイクロミン($\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 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：メタノール/0.05mol/L酢酸アンモニウム試液混液(17：3)

流量：ジサイクロミンの保持時間が約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，ジサイクロミ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100 μ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，ジサイクロミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸ジサイクロミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸ジサイクロミン」。

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，0.05mol/L，pH4.0 酢酸(100)3.0gに水を加えて1000mLとした液に，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。

酢酸アンモニウム試液，0.05mol/L 酢酸アンモニウム0.385gを水に溶かし，100mLとする。

クエン酸ペントキシペリン30mgカプセル

溶出試験 本品1個をとり，試験液に水900mLを用い，溶出試験法第2法(ただし，シンカーを用いる)により，毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始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。別にクエン酸ペントキシペリン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として60℃で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，それぞれの液のペントキシ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80%以上のときは適合とする。

クエン酸ペントキシペリン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 ：クエン酸ペントキシペリン標準品の量(mg)

C ：1カプセル中のクエン酸ペントキシペリンの表示量(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 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(600：400：1)に，リン酸を加えてpH3.0に調整する。

流量：ペントキシペリンの保持時間が約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30 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，ペントキシペリ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30 μ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，ペントキシペリンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

クエン酸ペントキシペリン標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。

ペリンドプリルエルブミン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。別に定量用ペリンドプリルエルブミン(別途本品0.1g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0.022g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，それぞれの液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積 A_T および 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。

ペリンドプリルエルブミン($C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / 2) \times 9$

W_S ：脱水物に換算した定量用ペリンドプリルエルブミンの量(mg)

2：1錠中のペリンドプリルエルブミン($C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$)の表示量(mg)

9：換算係数

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タデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：50℃付近の一定温度

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物17.9g及び1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.46gを水1000mLに溶かし、リン酸を加えてpHを2.5に調整する。この液600mLにアセトニトリル400mLを加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約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、ペリンドプリルエルブミ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、ペリンドプリルエルブミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

定量用ペリンドプリルエルブミン $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$ ：441.61(—)(2S, 3aS, 7aS)—三級ブチルアンモニウム1—[(S)—2—[[(S)—1—(エトキシカルボニル)ブチル]アミノ]—1—オキソプロピル]オクタヒドロインドール—2—カルボキシラートで、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をとり、赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定するとき、波数2640 cm^{-1} 、1745 cm^{-1} 、1643 cm^{-1} 及び1566 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験

(1) 光学異性体

本品0.05g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200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 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、試料溶液のペリンドプリルエルブミン以外のピークの合計面積は、標準溶液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積の0.4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：215nm)

カラム：内径約4mm、長さ約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：50 $^{\circ}C$ 付近の一定温度

移動相：1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.04gを水750mLに溶かし、薄めた過塩素酸(5 \rightarrow 12)を加えてpHを2.0に調整し、更に水を加えて800mLとする。この液にアセトニトリル220mL及びn-アミルアルコール4mLを加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約100分になるように調整する。

カラムの選定：類縁物質の試験条件Iのカラムの選定と同様に操作するとき、ペリンドプリルエルブミン、パラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し、その分離度が20以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液5 μ Lから得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが6~10mmになるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の0.5~1.5倍の範囲

(2) 類縁物質

本品0.05gを試験条件Iの移動相10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、条件Iの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10 μ Lにつき、次の条件I及び条件II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し、条件I及び条件IIのそれぞれの標準溶液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積に対する、試料溶液のペリンドプリルエルブミン以外の各々のピーク面積の比は0.6以下で、それらのピークの合計面積の比の和は1.6以下である。

試験条件I

検出器、カラム及びカラム温度は、光学異性体の試験条件を準用する。

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物17.9g及び1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.46gを水1000mLに溶かし、リン酸を加えてpHを2.5に調整する。この液600mLにアセトニトリル400mLを加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定：本品0.025gを移動相25mLに溶かす。この液及びパラオキシ安息香酸プロピルの移動相溶液(1 \rightarrow 4000)のそれぞれ2mLを正確に量り、移動相を加えて20mLとする。この液3 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ペリンドプリルエルブミン、パラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し、その分離度が18以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液10 μ Lから得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが50mm以上になるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の約5倍の範囲

試験条件II

検出器，カラム及びカラム温度は，光学異性体の試験条件を準用し，カラムの選定は，試験条件Ⅰを準用する。

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物17.9g及び1—ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.46gを水1000mLに溶かし，リン酸を加えてpHを2.5に調整する。この液400mLにアセトニトリル500mLを加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約3分になるように調整する。

検出感度：標準溶液10 μ Lから得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが75mm以上になるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の約2.5～6倍の範囲

水分 0.5%以下(0.1g，電量滴定法)。

含量 99.0%以上。定量法 本品約0.15gを精密に量り，酢酸(100)50mLに溶かし，0.05mol/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。

0.05mol/L過塩素酸1mL=11.040mg $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$

ペリンドプリルエルブミン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。別に定量用ペリンドプリルエルブミン(別途本品0.1g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0.022g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，それぞれの液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積 A_T および 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。

ペリンドプリルエルブミン($C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_S \times (A_T/A_S) \times (1/4) \times 18$

W_S ：脱水物に換算した定量用ペリンドプリルエルブミンの量(mg)

4：1錠中のペリンドプリルエルブミン($C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$)の表示量(mg)

18：換算係数

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タデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：50 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物17.9g及び1—ヘプタンスルホン酸ナトリウム

1.46gを水1000mLに溶かし，リン酸を加えてpHを2.5に調整する。この液600mLにアセトニトリル400mLを加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約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，ペリンドプリルエルブミ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，ペリンドプリルエルブミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

定量用ペリンドプリルエルブミン $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$ ：441.61(—)(2S, 3aS, 7aS)—三級ブチルアンモニウム1—[(S)—2—[[(S)—1—(エトキシカルボニル)ブチル]アミノ]—1—オキソプロピル]オクタヒドロインドール—2—カルボキシラートで，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をとり，赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定するとき，波数2640 cm^{-1} ，1745 cm^{-1} ，1643 cm^{-1} 及び1566 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験

(1) 光学異性体

本品0.05g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200mLとし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 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，試料溶液のペリンドプリルエルブミン以外のピークの合計面積は，標準溶液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積の0.4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：215nm)

カラム：内径約4mm，長さ約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：50℃付近の一定温度

移動相：1—ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.04gを水750mLに溶かし、薄めた過塩素酸(5→12)を加えてpHを2.0に調整し、更に水を加えて800mLとする。この液にアセトニトリル220mL及びn—アミルアルコール4mLを加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約100分になるように調整する。

カラムの選定：類縁物質の試験条件Ⅰのカラムの選定と同様に操作するとき、ペリンドプリルエルブミン、パラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し、その分離度が20以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液5μLから得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが6～10mmになるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の0.5～1.5倍の範囲

(2) 類縁物質

本品0.05gを試験条件Ⅰの移動相10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、条件Ⅰの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10μLにつき、次の条件Ⅰ及び条件Ⅱ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し、条件Ⅰ及び条件Ⅱのそれぞれの標準溶液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積に対する、試料溶液のペリンドプリルエルブミン以外の各々のピーク面積の比は0.6以下で、それらのピークの合計面積の比の和は1.6以下である。

試験条件Ⅰ

検出器、カラム及びカラム温度は、光学異性体の試験条件を準用する。

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物17.9g及び1—ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.46gを水1000mLに溶かし、リン酸を加えてpHを2.5に調整する。この液600mLにアセトニトリル400mLを加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定：本品0.025gを移動相25mLに溶かす。この液及びパラオキシ安息香酸プロピルの移動相溶液(1→4000)のそれぞれ2mLを正確に量り、移動相を加えて20mLとする。この液3μLにつき、上記の条件で操作するとき、ペリンドプリルエルブミン、パラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し、その分離度が18以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液10μLから得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが50mm以上になるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の約5倍の範囲

試験条件Ⅱ

検出器、カラム及びカラム温度は、光学異性体の試験条件を準用し、カラムの選定は、試験条件Ⅰを準用する。

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物17.9g及び1—ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.46gを水1000mLに溶かし、リン酸を加えてpHを2.5に調整する。この液400mLにアセトニトリル500mLを加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約3分になるように調整する。

検出感度：標準溶液10μLから得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが75mm以上になるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の約2.5～6倍の範囲

水分 0.5%以下(0.1g、電量滴定法)。

含量 99.0%以上。定量法 本品約0.15gを精密に量り、酢酸(100)50mLに溶かし、0.05mol/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。

0.05mol/L過塩素酸1mL=11.040mg $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$

塩酸セチリジン5mg錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始15分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸セチリジン標準品を60℃で3時間減圧乾燥し、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につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長230nm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。

塩酸セチリジン($C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$)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 : 塩酸セチリジン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸セチリジン($C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$)の表示量(mg)

塩酸セチリジン標準品 $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$: 461.81 (±) —2— [4— [(4—クロロフェニル)フェニルメチル] —1—ヒペラジニル] エトキシ酢酸二塩酸塩で、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 本品を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 1741cm^{-1} 、 1496cm^{-1} 、 1137cm^{-1} 及び 759cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gを移動相50mLに溶かし、試料溶液とする。この液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50mLとする。この液5mL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 $10\mu\text{L}$ 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、試料溶液のセチリジン以外のピーク(セチリジンに対する相対保持時間約0.3, 約0.8, 約0.9, 約1.4及び約2.5)の各々のピーク面積は、標準溶液から得たセチリジンのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のセチリジン以外のピークの合計面積は、標準溶液のセチリジンのピーク面積の2.5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：230nm)

カラム：内径4.0mm、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シリカゲルを充填する。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：アセトニトリル／薄めた0.5mol/L硫酸試液(2→25)0.04mol/L硫酸溶液混液(47：3)

流量：セチリジンの保持時間が約9分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からセチリジンの保持時間の約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、移動相を加え正確に10mLとし、この液 $10\mu\text{L}$ から得たセチリジンのピーク面積が、標準溶液のセチリジンのピーク面積の35～65%になることを確認する。

システムの性能：本品20mgを移動相に溶かし、100mLとする。この液5mLをとりアミノピリンの移動相溶液(1→2500)3mLを加え、さらに移動相を加えて20mLとする。この液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、セチリジン、アミノピリンの順に溶出し、その分離度は7以上である。

システムの再現性：標準溶液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、セチリジ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, 60℃, 3時間)。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.1gを精密に量り、アセトン／水混液(7：3)70mLに溶かし、0.1mol/L水酸化ナトリウム液で滴定する(電位差滴定法)。ただし、第二変曲点を終点とする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液 $1\text{mL}=15.394\text{mg}$ $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$

アミノピリン $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ 白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点 107～109℃

塩酸セチリジン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。溶出試験を開始30分後、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。別に塩酸セチリジン標準品を60℃で3時間減圧乾燥し、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につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長230nm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。

塩酸セチリジン($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$)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 ：塩酸セチリジン標準品の量(mg)

C ：1錠中の塩酸セチリジン($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$)の表示量(mg)

塩酸セチリジン標準品 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$ ：461.81 (±)—2— [4— [(4—クロロフェニル)フェニルメチル]—1—ヒペラジニル] エトキシ酢酸二塩酸塩で、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 本品を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 1741cm^{-1} 、 1496cm^{-1} 、 1137cm^{-1} 及び 759cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gを移動相50mLに溶かし、試料溶液とする。この液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50mLとする。この液5mL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 $10\mu\text{L}$ 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

のセチリジン以外のピーク(セチリジンに対する相対保持時間約0.3, 約0.8, 約0.9, 約1.4及び約2.5)の各々のピーク面積は, 標準溶液から得たセチリジンのピーク面積より大きくない。また, 試料溶液のセチリジン以外のピークの合計面積は, 標準溶液のセチリジンのピーク面積の2.5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: 230nm)

カラム: 内径4.0mm, 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シリカゲルを充填する。

カラム温度: 25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: アセトニトリル/薄めた0.5mol/L硫酸試液(2 \rightarrow 25)0.04mol/L硫酸溶液混液(47:3)

流量: セチリジンの保持時間が約9分になるように調整する。

面積測定範囲: 溶媒ピークの後からセチリジンの保持時間の約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, 移動相を加え正確に10mLとし, この液10 μ Lから得たセチリジンのピーク面積が, 標準溶液のセチリジンのピーク面積の35~65%になることを確認する。

システムの性能: 本品20mgを移動相に溶かし, 100mLとする。この液5mLをとりアミノピリンの移動相溶液(1 \rightarrow 2500)3mLを加え, さらに移動相を加えて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, セチリジン, アミノピリンの順に溶出し, その分離度は7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, セチリジ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, 60 $^{\circ}$ C, 3時間)。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し, その約0.1gを精密に量り, アセトン/水混液(7:3)70mLに溶かし, 0.1mol/L水酸化ナトリウム液で滴定する(電位差滴定法)。ただし, 第二変曲点を終点とする。同様の方法で空試験を行い, 補正する。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液1mL=15.394mg $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$

アミノピリン $C_{13}H_{17}N_3O$ 白色~微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点 107~109 $^{\circ}$ C

塩酸テルビナフィン125mg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2mLを正確に量り, 薄めた酢酸(100)(1 \rightarrow 100)を加えて正確に20mLとし, 試料溶液とする。別に, 塩酸テルビナフィン標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し, その約0.016gを精密に量り, 薄めた酢酸(100)(1 \rightarrow 100)に溶かし, 正確に100mLとする。この液5mL及びpH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液5mLを正確に量り, 薄めた酢酸(100)(1 \rightarrow 100)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, pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液5mLに薄めた酢酸(100)(1 \rightarrow 100)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283nm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。

塩酸テルビナフィン($C_{21}H_{25}N \cdot HCl$)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 : 塩酸テルビナフィン標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸テルビナフィン($C_{21}H_{25}N \cdot HCl$)の表示量(mg)

塩酸テルビナフィン標準品 $C_{21}H_{25}N \cdot HCl$: 327.90 (E)—N—(6, 6—ジメチル—2—ヘプテン—4—イニル)—N—メチル—1—ナフタレンメチルアミン塩酸塩で, 下記の規格に適合するもの。必要な場合は次に示す方法により精製する。

精製法 塩酸テルビナフィン15gに薄めたエタノール(99.5)(17 \rightarrow 50)50mLを加え, 加温して溶かす。熱時ろ過し, 放冷後接種し, 更に冷却し析出した結晶をろ取り, 冷却した薄めたエタノール(99.5)(17 \rightarrow 50)少量で洗う。同様の操作を行い再結晶を繰り返して得た結晶を, 50 $^{\circ}$ Cで10時間減圧乾燥し, 更に60 $^{\circ}$ Cで5時間減圧乾燥する。

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

(1) 本品のメタノール溶液(1 \rightarrow 40000)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281~285nmに吸収の極大を示す。更に, この液3mLをとり, メタノールを加えて25mLとした液につき, 吸収スペクトルを測定するとき, 波長221~225nmに吸収の極大を示す。

(2) 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2970 cm^{-1} , 2440 cm^{-1} , 2220 cm^{-1} , 1633 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 1515 cm^{-1} 及び

959 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

吸光度 [画像2 \(2KB\)](#)

(283nm) : 232~252 (0.05g, メタノール, 200mL)

類縁物質 本品0.05gをメタノール20mL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200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 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、試料溶液のテルピナフィン以外のピーク合計面積は、標準溶液のテルピナフィン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 : 282nm)

カラム : 内径4.0mm, 長さ10cm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 : 25 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相A : 薄めたリン酸 (1 \rightarrow 25) を用いてpH8.0に調整した薄めたテトラメチルアンモニウムヒドロキシド溶液 (9 \rightarrow 2000) / アセトニトリル / テトラヒドロフラン混液 (10 : 7 : 3)

移動相B : アセトニトリル / テトラヒドロフラン / 薄めたリン酸 (1 \rightarrow 25) を用いてpH8.0に調整した薄めたテトラメチルアンモニウムヒドロキシド溶液 (9 \rightarrow 2000) 混液 (63 : 27 : 10)

移動相の送液 : 移動相A及び移動相Bの混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。