

○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19年2月28日)

(薬食審査発第0228002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11年厚生省告示第222号、平成13年厚生省告示第7号、平成14年厚生省告示第49号、平成15年厚生労働省告示第3号、平成15年厚生省告示第75号、平成15年厚生労働省告示第265号、平成17年厚生労働省告示第64号及び平成18年厚生労働省告示第429号「再評価を受けるべき医薬品の範囲を指定した件」をもって行われた再評価指定については、それぞれ平成12年1月18日、平成13年4月23日、平成14年10月16日、平成15年5月2日、平成15年7月22日、平成15年10月27日、平成17年6月9日及び平成18年8月31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。

また、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」による溶出試験一部変更承認申請を行う場合には、平成19年6月5日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

なお、別添の記載については、第15改正日本薬局方に準じて適切に読み替えるものといたします。

別紙

ドキサゾシンメシル酸塩(0.5mg錠、1mg錠、2mg錠、4mg錠)
シクロフェニル(100mg錠)
ロペラミド塩酸塩(0.5mg/gドライシロップ)
ジプロフィリン・メトキシフェナミン塩酸塩・ノスカピン・クロルフェニラミンマレイン酸塩(25mg・25mg・5mg・2mgカプセル)
ジフェンヒドラミン塩酸塩(10mg錠 a)
ジフェンヒドラミン塩酸塩(10mg錠 b)
クロミプラミン塩酸塩(10mg錠、25mg錠)
アクタリット(100mg錠)
ロキタマイシン(200mg(力価)/gドライシロップ)
エタンブトール塩酸塩(125mg錠 a、250mg錠 a)
エタンブトール塩酸塩(125mg錠 b、250mg錠 b)
ゾルピデム酒石酸塩(5mg錠、10mg錠)
チアミンジスルフィド(10mg錠)
フルスルチアミン(5mg錠)
フルスルチアミン塩酸塩(27.29mg錠、54.58mg錠)
アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム(200mg/g・3mg/g顆粒、200mg・3mg錠)
オクトチアミン・リボフラビン・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン(25mg・2.5mg・40mg・0.25mg錠)
ベンフォチアミン・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン(138.3mg/g・100mg/g・1mg/g散、34.58mg・25mg・0.25mgカプセル、69.15mg・50mg・0.5mgカプセル)
メトキサレン(10mg錠)
ファロペナムナトリウム水和物(150mg(力価)錠、200mg(力価)錠、100mg(力価)/gドライシロップ)
クレマスチンフマル酸塩(1mg/g散、10mg/g散、1mg錠、1mg/gドライシロップ)
カルピプラミン塩酸塩水和物(25mg錠、50mg錠)
リファンピシン(150mgカプセル)
クロルマジノン酢酸エステル(2mg錠、25mg錠)
ノルエチステロン(5mg錠)
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(1mg・50mg・300mg錠、0.5mg・25mg・150mg錠)
ノルエチステロン・メストラノール(1mg・0.05mg錠、2mg・0.1mg錠、5mg・0.05mg錠)

別添1

公的溶出試験(案)について

(別に規定するものの他、日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。)

ドキサゾシンメシル酸塩0.5mg錠

溶出性〈6.10〉 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、パドル法により、毎分75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 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、メタノール5mLを正確に加え、試料溶液とする。別にドキサゾシンメシル酸塩標準品を105°Cで4時間乾燥し、その約21mg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、メタノールを加えて正確に50mLとする。さらにこの液2mL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5mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のドキサゾシンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

ドキサゾシン($C_{23}H_{25}N_5O_5$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (72 / 25) \times 0.824$

W_S : ドキサゾシンメシル酸塩標準品の採取量(mg)

C : 1錠中のドキサゾシン($C_{23}H_{25}N_5O_5$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 246nm)

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ィー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: 35°C付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム3.4gに水500mLに溶かし、薄めたリン酸(1→10)でpHを3.0に調整する。この液450mLにメタノール550mLを加える。

流量: ドキサゾシンの保持時間が約5分と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 μLにつき、上記の条件で操作するとき、ドキサゾシ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、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液20 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ドキサゾシンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

ドキサゾシンメシル酸塩標準品 $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58(±) — 1 — (4—アミノ—6, 7—ジメトキシ—2—キナゾリニル)—4—(1, 4—ベンゾジオキサン—2—イルカルボニル)ピペラジンメタンスルホン酸塩で、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。本品を乾燥したものは定量するとき、ドキサゾシンメシル酸塩($C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58) 99.0%以上を含むもの。

精製法 本品をN, N—ジメチルホルムアミド/メタノール混液に溶かした後、アンモニア水(28)を加えて1時間以上かき混ぜ、析出した結晶(ドキサゾシンの遊離塩基)をろ取り、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶をN, N—ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール(95)を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール(95)で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含むN, N—ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

性状 本品は白色～帯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〈2.25〉のペースト法により測定するとき、波数 3180cm^{-1} 、 1662cm^{-1} 、 1598cm^{-1} 、 1271cm^{-1} 、 1118cm^{-1} 及び 1043cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 ビス—1, 4—(4—アミノ—6, 7—ジメトキシ—2—キナゾリニル)ピペラジン 本品0.10gをとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に10mLとし、試料溶液とする。別にビス—1, 4—(4—アミノ—6, 7—ジメトキシ—2—キナゾリニル)ピペラジン標準品10mgをとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)を加えて正確に25mL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ィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 μLずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(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4—メチル—2—ペンタノン/酢酸(100)/水混液(2:1:1)の上層を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量〈2.41〉 1.0%以下(1g, 105°C, 4時間)。

定量法 本品を乾燥し、その約0.4gを精密に量り、水20mLを加えて振り混ぜ、水酸化ナトリウム試液5mLを加え、クロロホルム20mLずつで3回抽出する。クロロホルム抽出液は毎回脱脂綿上に無水硫酸ナトリウムをおいた漏斗でろ過する。全クロロホルム抽出液を合わせ、無水酢酸50mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定〈2.50〉する(指示薬: 塩化メチルロザニリン試液2滴)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L過塩素酸1mL = 54.76mg $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$

ビス—1, 4—(4—アミノ—6, 7—ジメトキシ—2—キナゾリニル)ピペラジン標準品

C₂₄H₂₈N₈O₄ : 492.53

精製法 4—アミノ—2—クロロ—6, 7—ジメトキシ—2—キナリン, ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中にかき混ぜた後, 冷却し, 析出した結晶をろ取する。この結晶をメタノール/N, N—ジメチルホルムアミド混液中にかき混ぜた後, さらに, トリエチルアミンを加えてかき混ぜ, ろ過する。ろ取した結晶にN, N—ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後, ろ過し, ろ液にかき混ぜながら, メタノールを加える。この液を冷却し, 析出した結晶をろ取し, メタノールで洗った後, 減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点 <2.60> 310～315℃(分解)。

類縁物質 本品6mgをメタノール/酢酸(100)混液(1:1)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/酢酸(100)混液(1:1)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ィー<2.03>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ィー用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にジクロロメタン/2—プロパノール/ジエチルアミン混液(80:20:3)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。

ドキサゾシンメシル酸塩1mg錠

溶出性 <6.10> 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, パドル法により, 毎分75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とする。この液5mLを正確に量り, メタノール5mLを正確に加え, 試料溶液とする。別にドキサゾシンメシル酸塩標準品を105℃で4時間乾燥し, その約21mg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, メタノールを加えて正確に50mLとする。さらにこの液2mL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5mLを正確に加え, 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ィー<2.01>により試験を行い, それぞれの液のドキサゾシンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。本品の15分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

ドキサゾシン(C₂₃H₂₅N₅O₅)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (114 / 25) \times 0.824$

W_S: ドキサゾシンメシル酸塩標準品の採取量(mg)

C: 1錠中のドキサゾシン(C₂₃H₂₅N₅O₅)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 246nm)

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ィー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: リン酸二水素カリウム3.4gに水500mLに溶かし, 薄めたリン酸(1→10)でpHを3.0に調整する。この液450mLにメタノール550mLを加える。

流量: ドキサゾシンの保持時間が約5分と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20μLにつき, 上記の条件で操作するとき, ドキサゾシ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, 2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液20μLにつき, 上記の条件で試験を6回繰り返すとき, ドキサゾシンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

ドキサゾシンメシル酸塩標準品 C₂₃H₂₅N₅O₅ · CH₄O₃S : 547.58(±)—1—(4—アミノ—6, 7—ジメトキシ—2—キナゾリニル)—4—(1, 4—ベンゾジオキサン—2—イルカルボニル)ピペラジンメタンスルホン酸塩で, 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。本品を乾燥したものは定量するとき, ドキサゾシンメシル酸塩(C₂₃H₂₅N₅O₅ · CH₄O₃S : 547.58)99.0%以上を含むもの。

精製法 本品をN, N—ジメチルホルムアミド/メタノール混液に溶かした後, アンモニア水(28)を加えて1時間以上かき混ぜ, 析出した結晶(ドキサゾシンの遊離塩基)をろ取し, メタノールで洗い, 乾燥する。この結晶をN, N—ジメチルホルムアミドに溶かし, エタノール(95)を加えた後, 冷却し, 析出した結晶をエタノール(95)で洗う。同様の操作を行い, 再結晶し, 得られた結晶を乾燥する。さらに, この結晶を, メタンスルホン酸を含むN, N—ジメチルホルムアミドに溶かした後, 加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し, 析出した結晶をろ取し, 得られた結晶を酢酸アミル, アセトンの順で洗い, 乾燥する。

性状 本品は白色～帯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<2.25>のペースト法により測定すると

き、波数 3180cm^{-1} 、 1662cm^{-1} 、 1598cm^{-1} 、 1271cm^{-1} 、 1118cm^{-1} 及び 1043cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 ビス-1, 4-(4-アミノ-6, 7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン 本品0.10gをとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に10mLとし、試料溶液とする。別にビス-1, 4-(4-アミノ-6, 7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品10mgをとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)を加えて正確に25mL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ィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 $5\mu\text{L}$ ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(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4-メチル-2-ペンタノン/酢酸(100)/水混液(2:1:1)の上層を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量〈2.41〉 1.0%以下(1g, 105°C , 4時間)。

定量法 本品を乾燥し、その約0.4gを精密に量り、水20mLを加えて振り混ぜ、水酸化ナトリウム試液5mLを加え、クロロホルム20mLずつで3回抽出する。クロロホルム抽出液は毎回脱脂綿上に無水硫酸ナトリウムをおいた漏斗でろ過する。全クロロホルム抽出液を合わせ、無水酢酸50mLを加え、 0.1mol/L 過塩素酸で滴定〈2.50〉する(指示薬:塩化メチルロザニリン試液2滴)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 $1\text{mL}=54.76\text{mgC}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\cdot\text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

ビス-1, 4-(4-アミノ-6, 7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$: 492.53

精製法 4-アミノ-2-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-キナリン、ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中でかき混ぜた後、冷却し、析出した結晶をろ取する。この結晶をメタノール/N, N-ジメチルホルムアミド混液中でかき混ぜた後、さらに、トリエチルアミンを加えてかき混ぜ、ろ過する。ろ取した結晶にN, N-ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後、ろ過し、ろ液にかき混ぜながら、メタノールを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取し、メタノールで洗った後、減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点〈2.60〉 $310\sim 315^{\circ}\text{C}$ (分解)。

類縁物質 本品6mgをメタノール/酢酸(100)混液(1:1)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/酢酸(100)混液(1:1)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ィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 $5\mu\text{L}$ ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にジクロロメタン/2-プロパノール/ジエチルアミン混液(80:20:3)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。

ドキサゾシンメシル酸塩2mg錠

溶出性〈6.10〉 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、パドル法により、毎分75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20mLとする。この液5mLを正確に量り、メタノール5mLを正確に加え、試料溶液とする。別にドキサゾシンメシル酸塩標準品を 105°C で4時間乾燥し、その約21mg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、メタノールを加えて正確に50mLとする。さらにこの液2mL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5mLを正確に加え、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ィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のドキサゾシンのピーク面積 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。

ドキサゾシン($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times (288/25) \times 0.824$

W_S : ドキサゾシンメシル酸塩標準品の採取量(mg)

C: 1錠中のドキサゾシン($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 246nm)

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ィー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°C 付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム3.4gに水500mLに溶かし、薄めたリン酸(1→10)でpHを3.0

に調整する。この液450mLにメタノール550mLを加える。

流量：ドキサゾシンの保持時間が約5分と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、ドキサゾシ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、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、ドキサゾシンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

ドキサゾシンメシル酸塩標準品 $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58(±)—1—(4—アミノ—6, 7—ジメトキシ—2—キナゾリニル)—4—(1, 4—ベンゾジオキサン—2—イルカルボニル)ピペラジンメタンスルホン酸塩で、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。本品を乾燥したものは定量するとき、ドキサゾシンメシル酸塩($C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58) 99.0%以上を含むもの。

精製法 本品をN, N—ジメチルホルムアミド/メタノール混液に溶かした後、アンモニア水(28)を加えて1時間以上かき混ぜ、析出した結晶(ドキサゾシンの遊離塩基)をろ取り、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶をN, N—ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール(95)を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール(95)で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含むN, N—ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

性状 本品は白色～帯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〈2.25〉のペースト法により測定するとき、波数3180 cm^{-1} 、1662 cm^{-1} 、1598 cm^{-1} 、1271 cm^{-1} 、1118 cm^{-1} 及び1043 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 ビス—1, 4—(4—アミノ—6, 7—ジメトキシ—2—キナゾリニル)ピペラジン 本品0.10gをとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に10mLとし、試料溶液とする。別にビス—1, 4—(4—アミノ—6, 7—ジメトキシ—2—キナゾリニル)ピペラジン標準品10mgをとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)を加えて正確に25mL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ィー〈2.03〉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ィー用シリカゲル(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4—メチル—2—ペンタノン/酢酸(100)/水混液(2:1:1)の上層を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量〈2.41〉 1.0%以下(1g, 105 $^{\circ}C$, 4時間)。

定量法 本品を乾燥し、その約0.4gを精密に量り、水20mLを加えて振り混ぜ、水酸化ナトリウム試液5mLを加え、クロロホルム20mLずつで3回抽出する。クロロホルム抽出液は毎回脱脂綿上に無水硫酸ナトリウムをおいた漏斗でろ過する。全クロロホルム抽出液を合わせ、無水酢酸50mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定〈2.50〉する(指示薬：塩化メチルロザニリン試液2滴)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L過塩素酸1mL = 54.76mg $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$

ビス—1, 4—(4—アミノ—6, 7—ジメトキシ—2—キナゾリニル)ピペラジン標準品 $C_{24}H_{28}N_8O_4$: 492.53

精製法 4—アミノ—2—クロロ—6, 7—ジメトキシ—2—キナリン、ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中にかき混ぜた後、冷却し、析出した結晶をろ取る。この結晶をメタノール/N, N—ジメチルホルムアミド混液中にかき混ぜた後、さらに、トリエチルアミンを加えてかき混ぜ、ろ過する。ろ取した結晶にN, N—ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後、ろ過し、ろ液にかき混ぜながら、メタノールを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、メタノールで洗った後、減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点〈2.60〉 310~315 $^{\circ}C$ (分解)。

類縁物質 本品6mgをメタノール/酢酸(100)混液(1:1)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/酢酸(100)混液(1:1)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ィー〈2.03〉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ィー用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にジクロロメタン/2—プロパノール/ジエチルアミン混液(80:20:3)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。

ドキサゾシンメシル酸塩4mg錠

溶出性〈6.10〉 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、パドル法により、毎分75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2.5mL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20mLとする。この液5mLを正確に量り、メタノール5mLを正確に加え、試料溶液とする。別にドキサゾシンメシル酸塩標準品を105°Cで4時間乾燥し、その約21mg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、メタノールを加えて正確に50mLとする。さらにこの液2mL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5mL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ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のドキサゾシンのピーク面積 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。

ドキサゾシン($C_{23}H_{25}N_5O_5$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (576 / 25) \times 0.824$

W_S : ドキサゾシンメシル酸塩標準品の採取量(mg)

C : 1錠中のドキサゾシン($C_{23}H_{25}N_5O_5$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 246nm)

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ィー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°C付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム3.4gに水500mLに溶かし、薄めたリン酸(1→10)でpHを3.0に調整する。この液450mLにメタノール550mLを加える。

流量: ドキサゾシンの保持時間が約5分と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、ドキサゾシ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、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、ドキサゾシンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

ドキサゾシンメシル酸塩標準品 $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58(±) — 1 — (4—アミノ—6, 7—ジメトキシ—2—キナゾリニル)—4—(1, 4—ベンゾジオキサン—2—イルカルボニル)ピペラジンメタンスルホン酸塩で、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。本品を乾燥したものは定量するとき、ドキサゾシンメシル酸塩($C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58) 99.0%以上を含むもの。

精製法 本品をN, N—ジメチルホルムアミド/メタノール混液に溶かした後、アンモニア水(28)を加えて1時間以上かき混ぜ、析出した結晶(ドキサゾシンの遊離塩基)をろ取り、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶をN, N—ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール(95)を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール(95)で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含むN, N—ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

性状 本品は白色～帯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〈2.25〉のペースト法により測定するとき、波数3180 cm^{-1} 、1662 cm^{-1} 、1598 cm^{-1} 、1271 cm^{-1} 、1118 cm^{-1} 及び1043 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 ビス—1, 4—(4—アミノ—6, 7—ジメトキシ—2—キナゾリニル)ピペラジン 本品0.10gをとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に10mLとし、試料溶液とする。別にビス—1, 4—(4—アミノ—6, 7—ジメトキシ—2—キナゾリニル)ピペラジン標準品10mgをとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)を加えて正確に25mL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ィー〈2.03〉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ィー用シリカゲル(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4—メチル—2—ペンタノン/酢酸(100)/水混液(2:1:1)の上層を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量〈2.41〉 1.0%以下(1g, 105°C, 4時間)。

定量法 本品を乾燥し、その約0.4gを精密に量り、水20mLを加えて振り混ぜ、水酸化ナトリウム試液5mLを加え、クロロホルム20mLずつで3回抽出する。クロロホルム抽出液は毎回脱脂綿上に無水硫酸ナトリウムをおいた漏斗でろ過する。全クロロホルム抽出液を合わせ、無水酢酸50mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定〈2.50〉する(指示薬: 塩化メチルロザニリン試液2滴)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L過塩素酸1mL=54.76mg $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$

ビスー1, 4-(4-アミノ-6, 7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品

$C_{24}H_{28}N_8O_4$: 492.53

精製法 4-アミノ-2-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-キナリン, ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中でかき混ぜた後, 冷却し, 析出した結晶をろ取する。この結晶をメタノール/N, N-ジメチルホルムアミド混液中でかき混ぜた後, さらに, トリエチルアミンを加えてかき混ぜ, ろ過する。ろ取した結晶にN, N-ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後, ろ過し, ろ液にかき混ぜながら, メタノールを加える。この液を冷却し, 析出した結晶をろ取し, メタノールで洗った後, 減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色~帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点 <2.60> 310~315°C(分解)。

類縁物質 本品6mgをメタノール/酢酸(100)混液(1:1)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/酢酸(100)混液(1:1)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ィー<2.03>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ィー用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にジクロロメタン/2-プロパノール/ジエチルアミン混液(80:20:3)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。

シクロフェニル100mg錠

溶出性<6.10> 本品1個をとり, 試験液にラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→40)900mLを用い, パドル法により, 毎分100回転で試験を行う。溶出試験開始360分後, 溶出液15mL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1mLを正確に量り, メタノール9mLを正確に加え, 試料溶液とする。別にシクロフェニル標準品を105°Cで3時間乾燥し, その約20mgを精密に量り, メタノールに溶かし, 正確に200mLとする。この液1mLを正確に量り, メタノール8mL及びラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→40)1mL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, メタノールを対照とし, 紫外可視吸光度測定法<2.24>により試験を行い, 波長248nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の360分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

シクロフェニル($C_{23}H_{24}O_4$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 450$

W_S : シクロフェニル標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のシクロフェニル($C_{23}H_{24}O_4$)の表示量(mg)

シクロフェニル標準品 「シクロフェニル」。ただし, 乾燥したものを定量するとき, シクロフェニル($C_{23}H_{24}O_4$)99.0%以上を含むもの。

ロペラミド塩酸塩0.5mg/gドライシロップ

溶出性<6.10> 本品約2.0gを精密に量り, 試験液に水900mLを用い, パドル法により, 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, メタノール2mLを正確に加え, 試料溶液とする。別に, ロペラミド塩酸塩標準品を105°Cで4時間乾燥し, その約22mg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。更にこの液5mLを正確に量り, 水を加えて正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り, メタノール2mLを正確に加え, 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ィー<2.01>により試験を行い, それぞれの液のロペラミドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

ロペラミド塩酸塩($C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)= $(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 4500$

W_S : ロペラミド塩酸塩標準品の秤取量(g)

W_T : 本品の秤取量(g)

C : 本品1g中のロペラミド塩酸塩($C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 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ィー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: 塩酸トリエチルアミン3.0gを水540mLに溶かし, 薄めたリン酸(1→10)10mLを加え, 更にアセトニトリル450mLを加える。

流量: ロペラミドの保持時間が約6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100 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, ロペラ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、ロペラミドのピーク面積の相対標準偏差は2.5%以下である。

塩酸トリエチルアミン (C₂H₅)₃NH \cdot Cl：137.65 白色の結晶性粉末である。

含量 97.0%以上。 定量法 本品約0.3gを精密に量り、水50mLに溶かし、デキストリン溶液(1 \rightarrow 50)及び酢酸ナトリウム溶液(1 \rightarrow 5)1mLを加え、0.1mol/L硝酸銀液で滴定(2.50)する(指示薬：フルオレセインナトリウム試液)。滴定の終点は、液の黄緑色が黄色を経てほしい色を呈するときとする。

0.1mol/L硝酸銀液1mL=13.77mg(C₂H₅)₃NH \cdot Cl

貯法 遮光した気密容器

ジプロフィリン25mg \cdot メトキシフェナミン塩酸塩25mg \cdot ノスカピン5mg \cdot クロルフェニラミンマレイン酸塩2mgカプセル

溶出性(6.10) [pH1.2] 本品1個をとり、試験液に溶出試験第1液900mLを用い、パドル法により、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。別にノスカピン標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に100mLとし、この液2mLを正確に量り、溶出試験第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50 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液のノスカピンのピーク面積A_{TC}及びA_{SC}を測定する。

ノスカピンの15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

ノスカピン(C₂₂H₂₃NO₇)の表示量に対する溶出率(%)=W_{SC} \times (A_{TC}/A_{SC}) \times (1/C_C) \times 18

[水] 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、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。別にジプロフィリン標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとし、標準原液Aとする。また、メトキシフェナミン塩酸塩標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として24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、標準原液Bとする。また、クロルフェニラミンマレイン酸塩標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとし、この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、標準原液Dとする。標準原液A5mL、標準原液B5mL及び標準原液D5mLずつを正確に量り、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50 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液のジプロフィリンのピーク面積A_{TA}及びA_{SA}、メトキシフェナミン塩酸塩のピーク面積A_{TB}及びA_{SB}並びにクロルフェニラミンマレイン酸塩のピーク面積A_{TD}及びA_{SD}を測定する。

ジプロフィリン、メトキシフェナミン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン酸塩の15分間の溶出率が、それぞれ80%以上のときは適合とする。

ジプロフィリン(C₁₀H₁₄N₄O₄)の表示量に対する溶出率(%)=W_{SA} \times (A_{TA}/A_{SA}) \times (1/C_A) \times 90
メトキシフェナミン塩酸塩(C₁₁H₁₇NO \cdot HCl)の表示量に対する溶出率(%)=W_{SB} \times (A_{TB}/A_{SB}) \times (1/C_B) \times 90

クロルフェニラミンマレイン酸塩(C₁₆H₁₉ClN₂ \cdot C₄H₄O₄)の表示量に対する溶出率(%)=W_{SD} \times (A_{TD}/A_{SD}) \times (1/C_D) \times 9

W_{SA}：ジプロフィリン標準品の秤取量(mg)

W_{SB}：メトキシフェナミン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

W_{SC}：ノスカピン標準品の秤取量(mg)

W_{SD}：クロルフェニラミンマレイン酸塩標準品の秤取量(mg)

C_A：1カプセル中のジプロフィリン(C₁₀H₁₄N₄O₄)の表示量(mg)

C_B：1カプセル中の塩酸メトキシフェナミン(C₁₁H₁₇NO \cdot HCl)の表示量(mg)

C_C：1カプセル中のノスカピン(C₂₂H₂₃NO₇)の表示量(mg)

C_D：1カプセル中のクロルフェニラミンマレイン酸塩(C₁₆H₁₉ClN₂ \cdot C₄H₄O₄)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：262nm)

カラム：内径4.6mm、長さ7.5cmのステンレス管に3 μ mの液体クロマトグラフィー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A：リン酸二水素ナトリウム二水和物7.8gを水に溶かし、1000mLとした液に薄めたリン酸(1 \rightarrow 10)を加え、pH3.5にする。この液900mLにアセトニトリル100mLを加える。

移動相B：リン酸二水素ナトリウム二水和物7.8gを水に溶かし、1000mLとした液に薄めたリン酸(1 \rightarrow 10)を加え、pH3.5にする。この液100mLにアセトニトリル400mLを加える。

流量：移動相Aでジプロフィリンの保持時間が約3分になるように調整する。グラジエン

ト溶出は、メトキシフェナミン塩酸塩の保持時間が約6分、ノスカピンの保持時間が約10分、クロルフェニラミンマレイン酸塩の保持時間が約11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、理論段数及びシンメトリー係数は、ジプロフィリンでは、それぞれ1000段以上、2.0以下、塩酸メトキシフェナミンでは、それぞれ10000段以上、2.0以下、ノスカピンでは、それぞれ10000段以上、2.0以下、クロルフェニラミンマレイン酸塩では、それぞれ8000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、ジプロフィリン、メトキシフェナミン塩酸塩、ノスカピン、クロルフェニラミンマレイン酸塩のピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ2.0%以下である。

ジプロフィリン標準品 「ジプロフィリン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、ジプロフィリン(C₁₀H₁₄N₄O₄)99.0%以上を含むもの。

メトキシフェナミン塩酸塩標準品 「メトキシフェナミン塩酸塩」。ただし、乾燥したものを定量するとき、メトキシフェナミン塩酸塩(C₁₁H₁₇NO \cdot HCl)99.0%以上を含むもの。

ノスカピン標準品 ノスカピン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ノスカピン(C₂₂H₂₃N₇O₇)99.0%以上を含むもの。

クロルフェニラミンマレイン酸塩標準品 クロルフェニラミンマレイン酸塩標準品(日局)。

ジフェンヒドラミン塩酸塩10mg錠(a)

溶出性〈6.10〉本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、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し、初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。

別に、ジフェンヒドラミン塩酸塩標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約20mgを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、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〈2.24〉により試験を行ない、波長220nm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。

ジフェンヒドラミン塩酸塩(C₁₇H₂₁NO \cdot 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：ジフェンヒドラミン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C：1錠中のジフェンヒドラミン塩酸塩(C₁₇H₂₁NO \cdot HCl)の表示量(mg)

ジフェンヒドラミン塩酸塩標準品 ジフェンヒドラミン塩酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量したとき、ジフェンヒドラミン塩酸塩(C₁₇H₂₁NO \cdot HCl)99.0%以上を含むもの。

ジフェンヒドラミン塩酸塩10mg錠(b)

溶出性〈6.10〉本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、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。別にジフェンヒドラミン塩酸塩標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、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〈2.24〉により試験を行い、波長220nm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。

ジフェンヒドラミン塩酸塩(C₁₇H₂₁NO \cdot 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：ジフェンヒドラミン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C：1錠中のジフェンヒドラミン塩酸塩(C₁₇H₂₁NO \cdot HCl)の表示量(mg)

ジフェンヒドラミン塩酸塩標準品 ジフェンヒドラミン塩酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ジフェンヒドラミン塩酸塩(C₁₇H₂₁NO \cdot HCl)99.0%以上を含むもの。

クロミプラミン塩酸塩10mg錠

溶出性〈6.10〉本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、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で試験管を洗い、洗液を除いた試験管に次のろ液をとり、試料溶液とする。別にクロミプラミン塩酸塩標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約28mg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〈2.24〉により試験を行い、波長252nm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。

クロミプラミン塩酸塩(C₁₉H₂₃ClN₂ \cdot 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：クロミプラミン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C: 1錠中のクロミプラミン塩酸塩($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$)の表示量(mg)

クロミプラミン塩酸塩標準品 クロミプラミン塩酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、クロミプラミン塩酸塩($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$)99.0%以上を含むもの。

クロミプラミン塩酸塩25mg錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、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、溶出液20mL以上をとり、孔径 $0.5\mu m$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLで試験管を洗い、洗液を除いた試験管に次のろ液をとり、試料溶液とする。別にクロミプラミン塩酸塩標準品を $105^\circ C$ で3時間乾燥し、その約28mg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〈2.24〉により試験を行い、波長252nm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85%以上のときは適合とする。

クロミプラミン塩酸塩($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$)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 : クロミプラミン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C: 1錠中のクロミプラミン塩酸塩($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$)の表示量(mg)

クロミプラミン塩酸塩標準品 クロミプラミン塩酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、クロミプラミン塩酸塩($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$)99.0%以上を含むもの。

アクタリット100mg錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により毎分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 $0.45\mu m$ 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2mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別にアクタリット標準品を $105^\circ C$ で2時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、水を加えて溶かし、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〈2.24〉により試験を行い、波長244nm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。

アクタリット($C_{10}H_{11}NO_3$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 450$

W_S : アクタリット標準品の量(mg)

C: 1錠中のアクタリット($C_{10}H_{11}NO_3$)の表示量(mg)

アクタリット標準品 $C_{10}H_{11}NO_3$: 193.20 4-アセチルアミノフェニル酢酸で、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。

本品を乾燥したものは定量するとき、アクタリット($C_{10}H_{11}NO_3$: 193.20)99.0%以上を含むもの。

精製法 本品10gを50v/v%アセトン溶液30mLに加熱($65\sim 70^\circ C$)して溶かし、不溶物をろ過し、ろ液を室温まで水冷後、一夜放置し、白色の結晶を析出させる。得られた結晶は、 $50\sim 60^\circ C$ で8時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 $3331cm^{-1}$ 、 $1695cm^{-1}$ 、 $1641cm^{-1}$ 、 $1601cm^{-1}$ 、 $1284cm^{-1}$ 、 $1262cm^{-1}$ 及び $738cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品0.10gをアセトン10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、アセトンを加えて正確に25mLとする。この液2mLを正確に量り、アセトンを加えて正確に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ィー

〈2.03〉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ィー用シリカゲル(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/ヘキサン/酢酸(100)/水混液(20:10:2:1)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。

乾燥減量〈2.41〉 0.5%以下(1g, $105^\circ C$, 2時間)。

定量法 本品を乾燥し、その約0.3gを精密に量り、エタノール(95)30mLに溶かし、 $0.1mol/L$ 水酸化ナトリウム液で滴定〈2.50〉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 = 19.320mg $C_{10}H_{11}NO_3$

ロキタマイシン200mg(力価)/gドライシロップ

溶出性〈6.10〉 本品約0.5g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、パドル法により、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 $0.45\mu m$ 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2mL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。別にロキタマイシン標準品約22mg(力価)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2mL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20mL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を対照とし、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長232nm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。

ロキタマイシン($C_{42}H_{69}NO_{15}$)の表示量に対する溶出率(%) = $(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 450$

W_S : ロキタマイシン標準品の秤取量 [mg(力価)]

W_T : 本品の秤取量 (g)

C: 1g中のロキタマイシン($C_{42}H_{69}NO_{15}$)の表示量 [mg(力価)]

ロキタマイシン標準品 ロキタマイシン(日局)。ただし、定量するとき、換算した脱水物1mg当たり900~1050 μ g(力価)を含むもの。本品の力価は、ロキタマイシン($C_{42}H_{69}NO_{15}$)としての量を質量(力価)で示す。

エタンブトール塩酸塩125mg錠(a)

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、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。別にエタンブトール塩酸塩標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、水に溶かし、正確に200mLとする。この液4mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、標準溶液とする。試料溶液、標準溶液及び水1mLを正確に量り、それぞれにプロモクレゾールグリーン・水酸化ナトリウム・酢酸・酢酸ナトリウム試液7mLを加えて振り混ぜる。次にジクロロメタン10mLを正確に加え、よく振り混ぜた後、遠心分離し、水層を除き、ジクロロメタン層をとる。これらの液につき、ジクロロメタンを対照とし、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長415nmにおける吸光度 A_T 、 A_S 及び A_B 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。

エタンブトール塩酸塩($C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T - A_B) / (A_S - A_B) \times (1/C) \times 450$

W_S : エタンブトール塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

C: 1錠中のエタンブトール塩酸塩($C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$)の表示量 (mg)

エタンブトール塩酸塩標準品 エタンブトール塩酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、エタンブトール塩酸塩($C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$)99.0%以上を含むもの。

エタンブトール塩酸塩125mg錠(b)

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、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、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。別にエタンブトール塩酸塩標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、水に溶かし、正確に200mLとする。この液4mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、標準溶液とする。試料溶液、標準溶液及び水1mLずつを正確に量り、それぞれにプロモクレゾールグリーン・水酸化ナトリウム・酢酸・酢酸ナトリウム試液7mLを加えて振り混ぜる。次にジクロロメタン10mLを正確に加え、よく振り混ぜた後、遠心分離し、水層を除き、ジクロロメタン層をとる。これらの液につき、ジクロロメタンを対照とし、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長415nmにおける吸光度 A_T 、 A_S 及び A_B を測定する。

本品の60分間の溶出率が70%以上のときは適合する。

エタンブトール塩酸塩($C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T - A_B) / (A_S - A_B) \times (1/C) \times 450$

W_S : エタンブトール塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

C: 1錠中のエタンブトール塩酸塩($C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$)の表示量 (mg)

エタンブトール塩酸塩標準品 エタンブトール塩酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、エタンブトール塩酸塩($C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$)99.0%以上を含むもの。

エタンブトール塩酸塩250mg錠(a)

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、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5mLを正確に量り、水を加えて正確に25mLとし、試料溶液とする。別にエタンブトール塩酸塩標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約28mg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25mLとし、標準溶液とする。試料溶液、標準溶液及び水1mLを正確に量り、それぞれにプロモクレゾールグリーン・水酸化ナトリウム・酢酸・酢酸ナトリウム試液7mLを加えて振り混ぜる。次にジクロロメタン10mLを正確に加え、よく振り混ぜた後、遠心分離し、水層を除き、ジクロロメタン層をとる。これらの液につき、ジクロロメタンを対照とし、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長415nmにおける吸光度 A_T 、 A_S 及び A_B を測定する。

本品の60分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

エタンブトール塩酸塩($C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$)の表示量に対する溶出率(%) $=W_S \times (A_T - A_B) / (A_S - A_B) \times (1/C) \times 900$

W_S : エタンブトール塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のエタンブトール塩酸塩($C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$)の表示量(mg)

エタンブトール塩酸塩標準品 エタンブトール塩酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、エタンブトール塩酸塩($C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$)99.0%以上を含むもの。

エタンブトール塩酸塩250mg錠(b)

溶出性〈6.10〉 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120分後、溶出液20mL以上をとり、孔径 $0.45\mu m$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液5mLを正確に量り、水を加えて正確に25mLとし、試料溶液とする。別にエタンブトール塩酸塩標準品を $105^\circ C$ で3時間乾燥し、その約28mg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25mLとし、標準溶液とする。試料溶液、標準溶液及び水1mLずつを正確に量り、それぞれにプロモクレゾールグリーン・水酸化ナトリウム・酢酸・酢酸ナトリウム試液7mLを加えて振り混ぜる。次にジクロロメタン10mLを正確に加え、よく振り混ぜた後、遠心分離し、水層を除き、ジクロロメタン層をとる。これらの液につき、ジクロロメタンを対照とし、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長415nmにおける吸光度 A_T 、 A_S 及び A_B を測定する。

本品の120分間の溶出率が70%以上のときは適合する。

エタンブトール塩酸塩($C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$)の表示量に対する溶出率(%) $=W_S \times (A_T - A_B) / (A_S - A_B) \times (1/C) \times 900$

W_S : エタンブトール塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のエタンブトール塩酸塩($C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$)の表示量(mg)

エタンブトール塩酸塩標準品 エタンブトール塩酸塩(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、エタンブトール塩酸塩($C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$)99.0%以上を含むもの。

ゾルピデム酒石酸塩5mg錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、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 $0.5\mu m$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液5mLを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にゾルピデム酒石酸塩標準品(別途本品0.5gにつき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により水分〈2.48〉を測定しておく)約22mgを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとする。この液25mLを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に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〈2.24〉により試験を行い、波長242nm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。

ゾルピデム酒石酸塩($C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2C_4H_6O_6$)の表示量に対する溶出率(%) $=W_S \times (A_T / A_S) \times (1/C) \times (9/40) \times 100$

W_S : 脱水物に換算したゾルピデム酒石酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のゾルピデム酒石酸塩($C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2C_4H_6O_6$)の表示量(mg)

ゾルピデム酒石酸塩標準品 $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2C_4H_6O_6$: 382.44

(+)-N, N, 6-Trimethyl-2-p-tolylimidazo [1, 2-a] pyridine-3-acetamide hemiL-tartrate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。

本品を乾燥したものは定量するとき、ゾルピデム酒石酸塩($C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2C_4H_6O_6$: 382.44)99.0%以上を含むもの。

精製法 ゾルピデム酒石酸塩60gを水に溶かし、水酸化ナトリウム試液を加え、アルカリ性とする。生じた沈殿をろ取り、水で洗う。これを2-プロパノールから再結晶し、 $60^\circ C$ で減圧乾燥し、ゾルピデム塩基約35gを得る。得られたゾルピデム塩基12.0gをメタノールに溶かし、「酒石酸」2.94gをメタノールに溶かした液を加える。冷後、生じた沈殿をろ取り、メタノールで洗い、 $75^\circ C$ で減圧乾燥し、ゾルピデム酒石酸塩標準品約12gを得る。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品の旋光度〈2.49〉は $[\alpha]$ [画像1 \(1KB\)](#)

: 約 $+1.8^\circ$ (1g, N, N-ジメチルホルムアミド, 20mL, 100mm)である。

確認試験

(1) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の拡散反射法により測定するとき、波数 $3540cm^{-1}$ 、 $3460cm^{-1}$ 、 $1635cm^{-1}$ 、 $1123cm^{-1}$ 、 $853cm^{-1}$ 、 $835cm^{-1}$ 及び $797cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。ただし、本品1~2mgに赤外吸収スペクトル用臭化カリウム $0.3\sim 0.4g$ を加える。

(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→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基準物質とし、核磁気共鳴スペクトル測定法〈2.21〉により ^{13}C を測定する(注)とき、化学シフト $\delta 28.8ppm$ 、 $\delta 35.2ppm$ 。

δ 36.9ppm, δ 72.0ppm及び δ 120.7ppm付近にシグナルを示す。

(注) 20~40°Cで測定する。

純度試験

- (1) メタノール 本品約0.25gをとり、薄めたリン酸(1→25)に溶かし、正確に5mLとし、試料溶液とする。別にメタノール5mLを正確に量り、薄めたリン酸(1→25)を加えて正確に200mLとする。この液1mLを正確に量り、薄めたリン酸(1→25)を加えて正確に100mLとする。更にこの液2mLを正確に量り、薄めたリン酸(1→25)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2μLずつを正確に用い、次の条件でガスクロマトグラフィー〈2.02〉により試験を行う。それぞれの液のメタノールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定し、次式によりメタノールの量を求めるとき、0.008%以下である。
- $$\text{メタノールの量 (\%)} = 5.0 \times 0.79 \times (A_T / A_S) \times (1 / 200000) \times 100 / \text{試料採取料 (g)}$$

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径3mm、長さ約2mのガラス管に150~180μmのガスクロマトグラフィー用多孔性エチルビニルベンゼン-ジビニルベンゼン共重合体(平均孔径0.075μm, 500~600m²/g)を充てんしたものを用いる。

カラム温度：110°C付近の一定温度

試料気化室及び検出器温度：150°C付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：メタノールの保持時間が約3分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：標準溶液2μLから得たメタノールのピーク高さが3~6mmになるように調整する。

システムの性能：メタノール及びエタノール(99.5)1mLずつをとり、水を加えて100mLとする。この液1mLに水を加えて100mLとし、更にこの液4mLに水を加えて10mLとする。この液2μLにつき、上記の条件で操作するとき、メタノール、エタノールの順に流出し、その分離度が7以上のものを用いる。

システムの再現性：標準溶液2μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、メタノールのピーク面積の相対標準偏差は5.0%以下である。

- (2) 類縁物質 本品10mgをメタノール20mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液1mL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5μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行う。試料溶液のゾルピデムのピーク面積 A_T 及び類縁物質のピーク面積 A_1 を自動積分法により測定し、次式により総類縁物質量を求めるとき、総類縁物質量は0.1%以下である。

$$\text{総類縁物質量 (\%)} = \sum A_1 / (A_T + \sum A_1) \times 100$$

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7.5cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフィー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：pH5.5のリン酸・トリエチルアミン緩衝液/メタノール/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(11:5:4)

流量：ゾルピデムの保持時間が約5分になるように調整する。

面積測定範囲：ゾルピデムの保持時間の約5倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液5μLから得たゾルピデムのピーク高さが10~20mmになるように調整する。

システムの性能：ゾルピデム酒石酸塩及びパラオキシ安息香酸ベンジル10mgずつにメタノール100mLを加えて溶かした液5μLにつき、上記の条件で操作するとき、ゾルピデム、パラオキシ安息香酸ベンジルの順に溶出し、その分離度が9以上のものを用いる。

システムの再現性：標準溶液5μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ゾルピデムのピーク面積の相対標準偏差は5.0%以下である。

水分〈2.48〉 3.0%以下(0.5g, 容量滴定法, 直接滴定)。

定量法 本品約0.4gを精密に量り、無水酢酸/酢酸(100)混液(7:3)100mLに溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定〈2.50〉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=38.244mg $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2C_4H_6O_6$

pH5.5のリン酸・トリエチルアミン緩衝液 1)リン酸4.9gに水1000mLを加えた後、トリエチルアミンを加えてpHを5.5に調整する。

ゾルピデム酒石酸塩10mg錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、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5mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとする。この液5mLを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にゾルピデム酒石酸塩標準品(別途本品0.5gにつき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により水分〈2.48〉を測定しておく)約22mgを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとする。この液25mLを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に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〈2.24〉により試験を行い、波長242nm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80%以上のときは適合とする。

ゾルピデム酒石酸塩($C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2C_4H_6O_6$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times (9/20) \times 100$

W_S : 脱水物に換算したゾルピデム酒石酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のゾルピデム酒石酸塩($C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2C_4H_6O_6$)の表示量(mg)

ゾルピデム酒石酸塩標準品 $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2C_4H_6O_6$: 382.44

(+)-N, N, 6-Trimethyl-2-p-tolylimidazo [1, 2-a] pyridine-3-acetamide hemil-tartrate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。

本品を乾燥したものは定量するとき、ゾルピデム酒石酸塩($C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2C_4H_6O_6$: 382.44) 99.0%以上を含むもの。

精製法 ゾルピデム酒石酸塩60gを水に溶かし、水酸化ナトリウム試液を加え、アルカリ性とする。生じた沈殿をろ取り、水で洗う。これを2-プロパノールから再結晶し、60 $^{\circ}$ Cで減圧乾燥し、ゾルピデム塩基約35gを得る。得られたゾルピデム塩基12.0gをメタノールに溶かし、「酒石酸」2.94gをメタノールに溶かした液を加える。冷後、生じた沈殿をろ取り、メタノールで洗い、75 $^{\circ}$ Cで減圧乾燥し、ゾルピデム酒石酸塩標準品約12gを得る。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品の旋光度〈2.49〉は $[\alpha]$ [画像2 \(1KB\)](#)

: 約+1.8 $^{\circ}$ (1g, N, N-ジメチルホルムアミド, 20mL, 100mm)である。

確認試験

(1) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の拡散反射法により測定するとき、波数3540 cm^{-1} , 3460 cm^{-1} , 1635 cm^{-1} , 1123 cm^{-1} , 853 cm^{-1} , 835 cm^{-1} 及び797 cm^{-1} 付近に吸収を認める。ただし、本品1~2mgに赤外吸収スペクトル用臭化カリウム0.3~0.4gを加える。

(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 \rightarrow 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基準物質とし、核磁気共鳴スペクトル測定法〈2.21〉により ^{13}C を測定する(注)とき、化学シフト δ 28.8ppm, δ 35.2ppm, δ 36.9ppm, δ 72.0ppm及び δ 120.7ppm付近にシグナルを示す。

(注) 20~40 $^{\circ}$ Cで測定する。

純度試験

(1) メタノール 本品約0.25gをとり、薄めたリン酸(1 \rightarrow 25)に溶かし、正確に5mLとし、試料溶液とする。別にメタノール5mLを正確に量り、薄めたリン酸(1 \rightarrow 25)を加えて正確に200mLとする。この液1mLを正確に量り、薄めたリン酸(1 \rightarrow 25)を加えて正確に100mLとする。更にこの液2mLを正確に量り、薄めたリン酸(1 \rightarrow 25)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2 μ Lずつを正確に用い、次の条件でガスクロマトグラフィー〈2.02〉により試験を行う。それぞれの液のメタノールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定し、次式によりメタノールの量を求めるとき、0.008%以下である。

メタノールの量(%) = $5.0 \times 0.79 \times (A_T/A_S) \times (1/200000) \times 100$ / 試料採取料(g)

試験条件

検出器: 水素炎イオン化検出器

カラム: 内径3mm, 長さ約2mのガラス管に150~180 μ mのガスクロマトグラフィー用多孔性エチルビニルベンゼン-ジビニルベンゼン共重合体(平均孔径0.075 μ m, 500~600 m^2/g)を充てんしたものを用いる。

カラム温度: 110 $^{\circ}$ C付近の一定温度

試料気化室及び検出器温度: 150 $^{\circ}$ C付近の一定温度

キャリアーガス: 窒素

流量: メタノールの保持時間が約3分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認: 標準溶液2 μ Lから得たメタノールのピーク高さが3~6mmになるように調整する。

システムの性能: メタノール及びエタノール(99.5)1mLずつをとり、水を加えて100mLとする。この液1mLに水を加えて100mLとし、更にこの液4mLに水を加えて10mLとする。この液2 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、メタノール、エタノールの順に流出し、

その分離度が7以上のものを用いる。

システムの再現性：標準溶液2μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、メタノールのピーク面積の相対標準偏差は5.0%以下である。

- (2) 類縁物質 本品10mgをメタノール20mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液1mL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5μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行う。試料溶液のゾルピデムのピーク面積 A_T 及び類縁物質のピーク面積 A_L を自動積分法により測定し、次式により総類縁物質量を求めるとき、総類縁物質量は0.1%以下である。

$$\text{総類縁物質量 (\%)} = \sum A_L / (A_T + \sum A_L) \times 100$$

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7.5cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフィー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：pH5.5のリン酸・トリエチルアミン緩衝液/メタノール/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(11：5：4)

流量：ゾルピデムの保持時間が約5分になるように調整する。

面積測定範囲：ゾルピデムの保持時間の約5倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液5μLから得たゾルピデムのピーク高さが10~20mmになるように調整する。

システムの性能：ゾルピデム酒石酸塩及びパラオキシ安息香酸ベンジル10mgずつにメタノール100mLを加えて溶かした液5μLにつき、上記の条件で操作するとき、ゾルピデム、パラオキシ安息香酸ベンジルの順に溶出し、その分離度が9以上のものを用いる。

システムの適合性：標準溶液5μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ゾルピデムのピーク面積の相対標準偏差は5.0%以下である。

水分〈2.48〉 3.0%以下(0.5g、容量滴定法、直接滴定)。

定量法 本品約0.4gを精密に量り、無水酢酸/酢酸(100)混液(7：3)100mLに溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定〈2.50〉する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$$0.1\text{mol/L過塩素酸}1\text{mL} = 38.244\text{mgC}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 1 / 2\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$$

pH5.5のリン酸・トリエチルアミン緩衝液 リン酸4.9gに水1000mLを加えた後、トリエチルアミンを加えてpHを5.5に調整する。

チアミンジスルフィド10mg錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、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5mLを正確に量り、0.15mol/L塩酸試液2mLを正確に加えて混和し、試料溶液とする。別にチアミンジスルフィド標準品(別途0.2gにつき、容量滴定法、直接滴定法により水分〈2.48〉を測定しておく)約20mgを精密に量り、1mol/L塩酸試液に溶かし、正確に100mLとする。この液4mLを正確に量り、水を加え、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、1mol/L塩酸試液4mLを水で100mLとした液を対照とし、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長242nmにおける吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに400nmにおける吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} を測定する。

本品の90分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

$$\text{チアミンジスルフィド}(\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2)\text{の表示量に対する溶出率(\%)} = W_S \times [(100-p) / 100] \\ \times [(A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2})] \times (1/C) \times (252/5)$$

W_S ：チアミンジスルフィド標準品の秤取量(mg)

p ：チアミンジスルフィド標準品の水分(%)

C ：1錠中のチアミンジスルフィド($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$)の表示量(mg)

0.15mol/L塩酸試液 塩酸13.5mLに水を加えて1000mLとする。

フルスルチアミン5mg錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、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、次のろ液を試料溶液とする。別にフルスルチアミン標準品をデシケーター(減圧、酸化リン(V))で5時間乾燥し、その約22mg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、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ィー〈2.01〉により試験を行い、フルスルチアミンのピーク面積 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。

$$\text{フルスルチアミン}(\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2)\text{の表示量に対する溶出率(\%)} = W_S \times (A_T / A_S) \times (1/C) \times (45 / 2)$$

W_S : フルスルチアミン標準品(乾燥物)の秤取量(mg)

C : 1錠中のフルスルチアミン($C_{17}H_{26}N_4O_3S_2$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 242nm)

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ィー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1.01gを薄めた酢酸(100)(1 \rightarrow 100)1000mLに溶かす。この液675mLにメタノール/アセトニトリル混液(3 : 2)325mLを加える。

流量 : フルスルチアミンの保持時間が約9分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液50 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, フルスルチア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2000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, フルスルチアミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

フルスルチアミン標準品 「フルスルチアミン」。ただし, 乾燥したものを定量するとき, フルスルチアミン($C_{17}H_{26}N_4O_3S_2$)99.0%以上含むもの。

フルスルチアミン塩酸塩27.29mg錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり, 試験液に水900mLを用い, パドル法により, 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5mLを正確にとり, 水5mLを正確に加えて試料溶液とする。別にフルスルチアミン塩酸塩標準品(あらかじめ水分〈2.48〉を測定しておく)約16mg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〈2.24〉により試験を行い, 波長242nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の45分間の溶出率は85%以上である。

フルスルチアミン($C_{17}H_{26}N_4O_3S_2$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 180 \times 0.9162$

W_S : 脱水物に換算したフルスルチアミン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のフルスルチアミン($C_{17}H_{26}N_4O_3S_2$)の表示量(mg)

0.9162 : 分子量比(フルスルチアミン/フルスルチアミン塩酸塩)

フルスルチアミン塩酸塩標準品 フルスルチアミン塩酸塩標準品(日局)。

フルスルチアミン塩酸塩54.58mg錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり, 試験液に水900mLを用い, パドル法により, 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5mLを正確にとり, 水を加えて正確に20mLとし, 試料溶液とする。別にフルスルチアミン塩酸塩標準品(あらかじめ水分〈2.48〉を測定しておく)約16mg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〈2.24〉により試験を行い, 波長242nm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85%以上のときは適合とする。

フルスルチアミン($C_{17}H_{26}N_4O_3S_2$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 360 \times 0.9162$

W_S : 脱水物に換算したフルスルチアミン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のフルスルチアミン($C_{17}H_{26}N_4O_3S_2$)の表示量(mg)

0.9162 : 分子量比(フルスルチアミン/フルスルチアミン塩酸塩)

フルスルチアミン塩酸塩標準品 フルスルチアミン塩酸塩標準品(日局)。

アスコルビン酸200mg/g・パントテン酸カルシウム3mg/g顆粒

溶出性〈6.10〉 本品約1gを精密に量り, 試験液に水900mLを用い, パドル法により, 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0.45 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, 次のろ液を試験に用いる。

アスコルビン酸

溶出液の採取後, 吸光度測定までを1時間以内に行う。

ろ液5mLを正確に量り, 溶出試験第1液を加えて正確に100mLとし, 試料溶液とする。別にアスコルビン酸標準品をデシケーター(シリカゲル)で24時間乾燥し, その約22mg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, 溶出試験第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, 溶出試験第1液を対照とし, 紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い, 波長243nm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。

アスコルビン酸($C_6H_8O_6$)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 : アスコルビン酸標準品の秤取量 (mg)

W_T : 本品の秤取量 (g)

C : 1g中のアスコルビン酸 ($C_6H_8O_6$) の表示量 (mg)

パントテン酸カルシウム

ろ液を試料溶液とする。別にパントテン酸カルシウム標準品を105°Cで4時間乾燥し、その約16.5mg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ィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のパントテン酸のピーク面積 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。

パントテン酸カルシウム ($C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$) の表示量に対する溶出率 (%) = $(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 18$

W_S : パントテン酸カルシウム標準品の秤取量 (mg)

W_T : 本品の秤取量 (g)

C : 1g中のパントテン酸カルシウム ($C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$) 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5 μ mの液体クロマトグラフィー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°C付近の一定温度

移動相 : pH2.6の0.05mol/Lリン酸二水素ナトリウム試液970mLにアセトニトリル30mLを加える。

流量 : パントテン酸の保持時間が約10分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液100 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、パントテン酸のピークの理論段数、シンメトリー係数がそれぞれ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、パントテン酸のピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

アスコルビン酸標準品 アスコルビン酸 (日局)。

パントテン酸カルシウム標準品 パントテン酸カルシウム (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、窒素 (N : 14.01) 5.83~5.94%を含むもの。

アスコルビン酸200mg・パントテン酸カルシウム3mg錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始60分後及び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、次のろ液を試験に用いる。

アスコルビン酸

溶出液の採取後、吸光度測定までを1時間以内に行う。ろ液5mLを正確に量り、溶出試験第1液を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別にアスコルビン酸標準品をデシケーター (シリカゲル) で24時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、試験液と同様に脱気した水に溶かし、正確に100mLとし、37°Cで60分間加温する。この液5mLを正確に量り、溶出試験第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、溶出試験第1液を対照とし、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長243nm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85%以上のときは適合とする。

アスコルビン酸 ($C_6H_8O_6$) 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 : アスコルビン酸標準品の秤取量 (mg)

C : 1錠中のアスコルビン酸 ($C_6H_8O_6$) の表示量 (mg)

パントテン酸カルシウム

ろ液を試料溶液とする。別にパントテン酸カルシウム標準品を105°Cで4時間乾燥し、その約16.5mg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ィーにより試験を行い、それぞれの液のパントテン酸のピーク面積 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。

パントテン酸カルシウム ($C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$) 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 : パントテン酸カルシウム標準品の秤取量 (mg)

C : 1錠中のパントテン酸カルシウム ($C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$) 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5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデ

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：pH2.6の0.05mol/Lリン酸二水素ナトリウム試液970mLにアセトニトリル30mLを加える。

流量：パントテン酸の保持時間が約10分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液100μLにつき、上記の条件で操作するとき、パントテン酸のピークの理論段数及びシンメトリー係数がそれぞれ3000段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液100μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、パントテン酸のピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

アスコルビン酸標準品 アスコルビン酸(日局)。

パントテン酸カルシウム標準品 パントテン酸カルシウム(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、窒素(N：14.01)5.83~5.94%を含むもの。

オクトチアミン25mg・リボフラビン2.5mg・ピリドキシン塩酸塩40mg・シアノコバラミン0.25mg錠

溶出性〈6.10〉 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、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。オクトチアミンの場合には溶出試験開始90分後、リボフラビン、ピリドキシン塩酸塩及びシアノコバラミンの場合には溶出試験開始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、次のろ液を試験に用いる。

オクトチアミン

ろ液を試料溶液とする。別にオクトチアミ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27mg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200mLとし、この液10mL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50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のオクトチアミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の90分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

オクトチアミン($C_{23}H_{36}N_4O_5S_3$)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 ：オクトチアミン標準品の秤取量(mg)

C ：1錠中のオクトチアミン($C_{23}H_{36}N_4O_5S_3$)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：236nm)

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ィー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：過塩素酸ナトリウム7.0gを量り、水1000mLを加えて溶かした後、薄めたリン酸(1→10)を用いてpHを3.0に調整する。この液900mLにメタノール1100mLを加える。

流量：オクトチアミンの保持時間が約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10μLにつき、上記の条件で操作するとき、オクトチア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1000段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液10μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、オクトチアミンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

リボフラビン、ピリドキシン塩酸塩

本操作は光を避けて行う。ろ液を試料溶液とする。別にリボフラビン標準品を105℃で2時間乾燥し、その約14mgを精密に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて溶かし、正確に200mLとし、標準原液(1)とする。別にピリドキシン塩酸塩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22mgを精密に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて溶かし、正確に50mLとし、標準原液(2)とする。標準原液(1)4mL及び標準原液(2)10mL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10μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のリボフラビンのピーク面積 A_{T1} 、 A_{S1} 及びピリドキシンのピーク面積 A_{T2} 、 A_{S2} を測定する。

本品のリボフラビン及びピリドキシン塩酸塩の30分間の溶出率が、それぞれ85%以上のときは適合とする。

リボフラビン($C_{17}H_{20}N_4O_6$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_{T1} / A_{S1}) \times (1 / C) \times 18$

W_S ：リボフラビン標準品の秤取量(mg)

C ：1錠中のリボフラビン($C_{17}H_{20}N_4O_6$)の表示量(mg)

ピリドキシン塩酸塩($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_{T2} / A_{S2}) \times (1 / C) \times 180$

W_S : ピリドキシン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

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

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 267nm)

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ィー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 : 1-オクタンスルホン酸ナトリウム1.5gをとり, 水825mLを加えて溶かす. この液にアセトニトリル175mL及びリン酸1mLを加える.

流量 : リボフラビンの保持時間が約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10 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, リボフラビン, ピリドキシンの順に溶出し, その分離度は9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, リボフラビン及びピリドキシンのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ, 1.5%以下である.

シアノコバラミン

本操作は光を避けて行う. ろ液を試料溶液とする. 別にシアノコバラミン標準品 (別途乾燥減量 <2.41> を測定しておく) 約27mgを精密に量り, 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50mLとする. この液2mL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200mL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ィー <2.01> により試験を行い, それぞれの液のシアノコバラミンのピーク面積 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.

シアノコバラミン ($C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$) 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 : 乾燥物に換算したシアノコバラミン標準品の量 (mg)

C : 1錠中のシアノコバラミン ($C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 361nm)

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ィー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0.49g, リン酸二水素ナトリウム二水和物0.60g及び過塩素酸ナトリウム14gを水に溶かし, 1000mLとする. この液にメタノール500mLを加える.

流量 : シアノコバラ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100 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, シアノコバラ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1000段以上, 1.5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, シアノコバラミンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である.

オクトチアミン標準品 「オクトチアミン」. ただし, 乾燥したものを定量するとき, オクトチアミン ($C_{23}H_{36}N_4O_5S_3$) 99.0%以上を含むもの.

リボフラビン標準品 リボフラビン標準品 (日局).

ピリドキシン塩酸塩標準品 ピリドキシン塩酸塩標準品 (日局).

シアノコバラミン標準品 シアノコバラミン標準品 (日局).