

フルニトラゼパム 1mg 錠 (b)

溶出試験

本品1個をとり、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第2法により、毎分 75 回転で試験を行う。溶出試験開始 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。別にフルニトラゼパム標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に 200mL とする。この液 2mL を正確に量り、水を加えて正確に 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、それぞれの液のフルニトラゼパムのピーク面積 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。

フルニトラゼパム ($C_{16}H_{12}FN_3O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}$$

W_S : フルニトラゼパム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のフルニトラゼパム ($C_{16}H_{12}FN_3O_3$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 252nm)

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°C 付近の一定温度

移動相: アセトニトリル/pH 4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液混液 (1:1)

流量: フルニトラゼパムの保持時間が約 5 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、フルニトラゼパ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 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、フルニトラゼパムのピーク面積の相対標準偏差は、2.0%以下である。

フルニトラゼパム標準品 フルニトラゼパム (日局)。

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05mol/L, pH 4.0 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、pH 4.0 に調整する。

フルニトラゼパム 2mg 錠 (b)

溶出試験

本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 75 回転で試験を行う。溶出試験開始 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 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。別にフルニトラゼパム標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に 200mL とする。この液 2mL を正確に量り、水を加えて正確に 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、それぞれの液のフルニトラゼパムのピーク面積 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。

フルニトラゼパム ($C_{16}H_{12}FN_3O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 9$$

W_S : フルニトラゼパム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のフルニトラゼパム ($C_{16}H_{12}FN_3O_3$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 252nm)

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°C 付近の一定温度

移動相: アセトニトリル/pH 4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液混液 (1:1)

流量: フルニトラゼパムの保持時間が約 5 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、フルニトラゼパ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 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、フルニトラゼパムのピーク面積の相対標準偏差は、2.0% 以下である。

フルニトラゼパム標準品 フルニトラゼパム (日局)。

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05mol/L, pH 4.0 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、pH 4.0 に調整する。

塩酸クロカプラミン100mg/g顆粒

溶出試験

本品約 0.5g を精密に量り、試験液に pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 45 分後に溶出液 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、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸クロカプラミン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 105°C、減圧 (0.67kPa 以下) で 4 時間乾燥し、その約 0.028g 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 pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸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につき、pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 251nm 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。

塩酸クロカプラミン ($\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_S : 塩酸クロカプラミン標準品の量 (mg)

W_T : 塩酸クロカプラミン顆粒の秤取量 (g)

C : 1g 中の塩酸クロカプラミン ($\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$) の表示量 (mg)

塩酸クロカプラミン標準品 塩酸クロカプラミン (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸クロカプラミン ($\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$) 99.0% 以上を含むもの。

炭酸リチウム 100mg 錠

溶出試験

本品1個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第2法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験開始15分後及び180分後、溶出液 20 mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水 20 mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 2 mL を正確に量り、希塩酸 5 mL を正確に加え、更に水を加えて正確に 50 mL とし、試料溶液とする。別に炭酸リチウム標準品を 105°C で3時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 0.5 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL 及び 5 mL をそれぞれ正確に量り、水を加えて正確にそれぞれ 20 mL とする。更にこれらの液 5 mL を正確に量り、希塩酸 5 mL を正確に加え、更に水を加えてそれぞれ正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、次の条件で原子吸光度法により試験を行い、吸光度 $A_{T(n)}$ 及び A_{S1} , A_{S2} , A_{S3} , A_{S4} , A_{S5} を測定する。

本品の15分間及び180分間の溶出率がそれぞれ40%以下及び85%以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時における炭酸リチウム (Li_2CO_3) の表示量に対する溶出率 (%) ($n=1, 2$)

$$= \left[(A_{T(n)} - \text{検量線の縦軸切片}) + \sum_{i=1}^{n-1} (A_{T(i)} - \text{検量線の縦軸切片}) \times \frac{1}{45} \right] \times \frac{1}{\text{検量線の傾き}} \times \frac{1}{C} \times 2250$$

C: 1錠中の炭酸リチウム (Li_2CO_3) の表示量 (mg)

検量線の縦軸切片及び傾き: 縦軸に吸光度 A_{S1} , A_{S2} , A_{S3} , A_{S4} , A_{S5} を、横軸にそれぞれの炭酸リチウム濃度 ($\mu\text{g/mL}$) とする検量線を作成し求める。

使用ガス:

可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空気

ランプ: リチウム中空陰極ランプ

波長: 670.8 nm

炭酸リチウム標準品 炭酸リチウム(日局)

炭酸リチウム 200mg 錠

溶出試験

本品1個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第2法により、毎分 100 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後及び 180 分後、溶出液 20 mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水 20 mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 1 mL を正確に量り、希塩酸 5 mL を正確に加え、更に水を加えて正確に 50 mL とし、試料溶液とする。別に炭酸リチウム標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 0.5 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL 及び 5 mL をそれぞれ正確に量り、水を加えてそれぞれ正確に 20 mL とする。更にこれらの液 5 mL を正確に量り、希塩酸 5 mL を正確に加え、更に水を加えてそれぞれ正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、次の条件で原子吸光光度法により試験を行い、吸光度 $A_{T(n)}$ 及び A_{S1} , A_{S2} , A_{S3} , A_{S4} , A_{S5} を測定する。

本品の 30 分間及び 180 分間の溶出率がそれぞれ 50% 以下及び 85% 以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時における炭酸リチウム (Li_2CO_3) の表示量に対する溶出率 (%) ($n=1, 2$)

$$= \left[(A_{T(n)} - \text{検量線の縦軸切片}) + \sum_{i=1}^{n-1} (A_{T(i)} - \text{検量線の縦軸切片}) \times \frac{1}{45} \right] \times \frac{1}{\text{検量線の傾き}} \times \frac{1}{C} \times 4500$$

C: 1 錠中の炭酸リチウム (Li_2CO_3) の表示量 (mg)

検量線の縦軸切片及び傾き: 縦軸に吸光度 A_{S1} , A_{S2} , A_{S3} , A_{S4} , A_{S5} を、横軸にそれぞれの炭酸リチウム濃度 ($\mu\text{g/mL}$) とする検量線を作成し求める。

使用ガス:

可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空気

ランプ: リチウム中空陰極ランプ

波長: 670.8 nm

炭酸リチウム標準品 炭酸リチウム(日局)

メシル酸ペルゴリド 50 μg 錠

溶出試験

本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH6.8 リン酸塩緩衝液 (1→2) 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、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、次のろ液を試料溶液とする。別にペルゴリドメシル酸塩標準品約 18mg を精密に量り、メタノール 10mL を加えて溶解した後、水を加えて正確に 250mL とする。この液 5mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液 5mL を正確に量り、あらかじめリン酸で pH を 5.0 に調整したトリエチルアミンのアセトニトリル溶液 (1→500) 2mL をそれぞれ正確に加えた後、これらの液 200 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、ペルゴリドのピーク面積 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。

$$\begin{aligned} & \text{ペルゴリド (C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S) の表示量に対する溶出率(\%)} \\ & = W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 0.766 \times 0.0036 \end{aligned}$$

W_S : ペルゴリドメシル酸塩標準品の量 (μg)

C : 1 錠中のペルゴリド (C₁₉H₂₆N₂S) の表示量 (μg)

試験条件

検出器 : 蛍光分光光度計 (キセノンランプ : 励起波長 280nm, 蛍光波長 335nm)

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シアノプロピ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 : アセトニトリル/水混液 (21 : 19) 1000mL にトリエチルアミン 2mL を加えリン酸で pH を 5.0 に調整する。

流量 : ペルゴリドの保持時間が約 2 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 200 μL につき、上記の条件で操作するとき、ペルゴリ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 1000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 5mL を正確に量り、あらかじめリン酸で pH を 5.0 に調整したトリエチルアミンのアセトニトリル溶液 (1→500) 2mL を正確に加えた液 200 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ペルゴリドのピーク面積の相対標準偏差は 2% 以下である。

標準品の規格 (案)

C₁₉H₂₆N₂S · CH₄O₃S : 410.60 (−) · 8 β · [(メチルチオ)メチル] · 6 · プロピルエルゴリン
・ メタンスルホン酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法によ

り精製する。

精製法 ペルゴリドメシル酸塩 100 g にメタノール 1600 mL を加える。かき混ぜながら脱色炭 20 g を加えた後、加熱して 30 分間沸騰させる。この液を沸騰したまゝろ過し、ろ過体は沸騰メタノール 400 mL で洗う。ろ液からメタノール 400～500 mL を蒸発させた後、55～60℃に 30 分間保ち、かき混ぜながら約 40℃になるまで 30 分間に 5℃の割合で徐々に冷却して、ゆっくり結晶を析出させる。液の温度が 40℃になった後、1～4 時間かけて室温に戻し、更にかき混ぜながら 30 分間 0～5℃に放置する。析出したペルゴリドメシル酸塩の結晶を一晩、減圧下に 65～70℃で乾燥する。この操作を 2 回繰り返す。

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)

本品につき、粉末 X 線回折測定法により試験を行うとき、回折角 (2 θ) 6° 付近にピークを認めない。

試験条件

線 源 : Cu K- α 線
X線管加速電圧 : 50kV, 40mA
検出器 : シンチレーション計数管
モノクロメーター : グラファイト
レンジ : 4～35° (2 θ)
スキャン速度 : 1° /min
カウント時間 : 3 sec.

確認試験 (2)

本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル (図 1) を比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

類縁物質 本品約 15 mg を量り、メタノール 5 mL を正確に加えて溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。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、試料溶液のペルゴリド以外のピークの合計面積は、標準溶液のペルゴリドのピーク面積より大きくない (0.5%以下)。

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 280 nm)
カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 25 cm 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℃付近の一定温度
移動相 A : 水/モルホリン混液 (199 : 1) にリン酸を加え pH7.0 に調整する。

移動相 B : アセトニトリル/メタノール/テトラヒドロフラン混液 (1:1:1)

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。

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0~35	70→0	30→100

流 量 : 毎分 1 mL

面積測定範囲: ペルゴリドの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 標準溶液 4mL 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 20 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, ペルゴリドのシグナル S とノイズ N との比 (S/N 比) は, 10 以上である。なお, シグナル S は検出器出力の平均値を線で結びノイズを含まないクロマトグラムを得て, ベースラインからピークの頂点までのピーク高さ, ノイズ N はピークの前後におけるベースラインの, ピーク半値幅の 20 倍の間における出力信号の最大値と最小値の差の振れ幅の 1/2 とする。

システムの性能: 試料溶液 1mL を正確に量り, メタノールを加えて正確に 100mL とする。この液 20 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, ペルゴリ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 10000 段以上, 1.5 以下である。

含量 99.0%以上. 定量法 本品約 60 mg を精密に量り, メタノール 50 mL に溶かし, 0.02mol/L ナトリウムメトキシド液で滴定する。(電位差滴定法)

0.02mol/L ナトリウムメトキシド液 1 mL = 8.212 mg $C_{19}H_{26}N_2S \cdot CH_4O_3S$

1) モルホリン

モルホリン C_4H_9ON 無色～淡黄色の液体で, 特異なにおいがある。

融点 $-4.9^{\circ}C$ 沸点 $76^{\circ}C$

2) 0.02mol/L ナトリウムメトキシド液

1000mL 中ナトリウムメトキシド (CH_3ONa : 54.02) 1.0804g を含む。

調製 日局容量分析用標準液の 0.1mol/L ナトリウムメトキシド液を希釈して調製し, 次の標定を行う。

標定 日局容量分析用標準液の 0.1mol/L ナトリウムメトキシド液に記載の方法に準じ, 標定を行い, ファクターを計算する。

0.02 mol/L ナトリウムメトキシド液 1 mL = 2.4424 mg C_6H_5COOH

メシル酸ペルゴリド 250 μ g 錠

溶出試験

本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH6.8 リン酸塩緩衝液 (1→2) 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、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 5mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 25mL とし、これを試料溶液とする。別にメシル酸ペルゴリド標準品約 18mg を精密に量り、メタノール 10mL を加えて溶解した後、水を加えて正確に 250mL とする。この液 5mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5mL を正確に量り、あらかじめリン酸で pH を 5.0 に調整したトリエチルアミンのアセトニトリル溶液 (1→500) 2mL をそれぞれ正確に加えた後、これらの液 200 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、ペルゴリドのピーク面積 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。

$$\begin{aligned} & \text{ペルゴリド (C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S) の表示量に対する溶出率(\%)} \\ & = W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 0.766 \times 0.018 \end{aligned}$$

W_S : メシル酸ペルゴリド標準品の量 (μ g)

C : 1 錠中のペルゴリド (C₁₉H₂₆N₂S) の表示量 (μ g)

試験条件

検出器：蛍光分光光度計（キセノンランプ：励起波長 280nm, 蛍光波長 335nm）

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シアノプロピ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：アセトニトリル／水混液 (21 : 19) 1000mL にトリエチルアミン 2mL を加えリン酸で pH を 5.0 に調整する。

流量 : ペルゴリドの保持時間が約 2 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 200 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ペルゴリ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 1000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 5mL を正確に量り、あらかじめリン酸で pH を 5.0 に調整したトリエチルアミンのアセトニトリル溶液 (1→500) 2mL を正確に加えた液 200 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ペルゴリドのピーク面積の相対標準偏差は 2% 以下である。

標準品の規格 (案)

C₁₉H₂₆N₂S · CH₄O₃S : 410.60 (−) · 8 β · [(メチルチオ)メチル] · 6 · プロピルエルゴリン
メタンスルホン酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法によ

り精製する。

精製法 メシル酸ペルゴリド 100 g にメタノール 1600 mL を加える。かき混ぜながら脱色炭 20 g を加えた後、加熱して 30 分間沸騰させる。この液を沸騰したまゝろ過し、ろ過体は沸騰メタノール 400 mL で洗う。ろ液からメタノール 400～500 mL を蒸発させた後、55～60℃に 30 分間保ち、かき混ぜながら約 40℃になるまで 30 分間に 5℃の割合で徐々に冷却して、ゆっくり結晶を析出させる。液の温度が 40℃になった後、1～4 時間かけて室温に戻し、更にかき混ぜながら 30 分間 0～5℃に放置する。析出したメシル酸ペルゴリドの結晶を一晚、減圧下に 65～70℃で乾燥する。この操作を 2 回繰り返す。

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)

X線回折 本品につき、粉末 X 線回折測定法により試験を行うとき、回折角 (2 θ) 6° 付近にピークを認めない。

試験条件

線 源 : Cu K- α 線
X線管加速電圧 : 50kV, 40mA
検 出 器 : シンチレーション計数管
モノクロメーター : グラファイト
レ ン ジ : 4～35° (2 θ)
スキャン速度 : 1° / min
カウント時間 : 3 sec.

確認試験 (2)

本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル (図 1) を比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

類縁物質 本品約 15 mg を量り、メタノール 5 mL を正確に加えて溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のペルゴリド以外のピークの合計面積は、標準溶液のペルゴリドのピーク面積より大きくない (0.5%以下)。

試験条件

検 出 器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 280 nm)
カ ラ ム : 内径 4.6 mm, 長さ 25 cm 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 A : 水/モルホリン混液 (199 : 1) にリン酸を加え pH7.0 に調整する。

移動相 B : アセトニトリル/メタノール/テトラヒドロフラン混液 (1:1:1)

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勻配制御する.

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0~35	70→0	30→100

流 量 : 毎分 1 mL

面積測定範囲: ペルゴリドの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 標準溶液 4mL 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 20 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, ペルゴリドのシグナル S とノイズ N との比 (S/N 比) は, 10 以上である. なお, シグナル S は検出器出力の平均値を線で結びノイズを含まないクロマトグラムを得て, ベースラインからピークの頂点までのピーク高さ, ノイズ N はピークの前後におけるベースラインの, ピーク半値幅の 20 倍の間における出力信号の最大値と最小値の差の振れ幅の 1/2 とする.

システムの性能: 試料溶液 1mL を正確に量り, メタノールを加えて正確に 100mL とする. この液 20 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, ペルゴリ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 10000 段以上, 1.5 以下である.

含量 99.0%以上. 定量法 本品約 60 mg を精密に量り, メタノール 50 mL に溶かし, 0.02mol/L ナトリウムメトキシド液で滴定する. (電位差滴定法)

0.02mol/L ナトリウムメトキシド液 1 mL = 8.212 mg $C_{19}H_{26}N_2S \cdot CH_4O_3S$

1) モルホリン

モルホリン C_4H_9ON 無色~淡黄色の液体で, 特異なおいがある.

融点 $-4.9^{\circ}C$ 沸点 $760^{\circ}C$

2) 0.02mol/L ナトリウムメトキシド液

1000mL 中ナトリウムメトキシド (CH_3ONa : 54.02) 1.0804g を含む.

調製 日局容量分析用標準液の 0.1mol/L ナトリウムメトキシド液を希釈して調製し, 次の標定を行う.

標定 日局容量分析用標準液の 0.1mol/L ナトリウムメトキシド液に記載の方法に準じ, 標定を行い, ファクターを計算する.

0.02 mol/L ナトリウムメトキシド液 1 mL = 2.4424 mg C_6H_5COOH

フルタミド 125 mg 錠

溶出試験

本品1個をとり、試験液に1w/v%ポリソルベート80を添加した水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験開始180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2mLを正確に量り、試験液を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にフルタミド標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として60 $^{\circ}$ Cで3時間減圧乾燥し、その約20mgを精密に量り、エタノール(99.5)を加えて溶かし、正確に20mLとする。この液3mL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、試験液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長295nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の180分間の溶出率が75%以上であるときは適合とする。

フルタミド($C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{675}{C}$$

W_s : フルタミド標準品の量(mg)

C : 1錠中のフルタミド($C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$)の表示量(mg)

フルタミド標準品 $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$: 276.21 2-methyl-N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)

phenyl]propanamideで、下記の規格に適合するもの。必要な場合には、次に示す方法で精製する。

精製法 フルタミド30gをトルエン120mLに約80 $^{\circ}$ Cに加温して溶かす。熱時ろ過し、ろ液を室温で1夜放置する。析出した結晶をろ取し、少量のトルエンで洗い、減圧下、室温で3時間乾燥した後、更に減圧下、80 $^{\circ}$ Cで5時間乾燥する。

性状 本品は淡黄色の結晶である。

確認試験

(1) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数3360 cm^{-1} 、1716 cm^{-1} 、1612 cm^{-1} 、1345 cm^{-1} 、1318 cm^{-1} 、1244 cm^{-1} 及び1147 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2) 本品0.02gをNMR試料管にとり、NMR測定用重水素化ジメチルスルホキシド約0.5mLに溶かし、基準物質として少量のテトラメチルシランを加える。この液につき、核磁気共鳴スペクトル測定法(1H)により試験を行うとき、化学シフト1.16ppm、2.67ppm、8.08ppm、8.20ppm、8.32ppm及び10.68ppm付近に、それぞれ強度比6:1:1:1:1:1の二重線、多重線、四重線、二重線、二重線及び単一線からなる吸収を認める。

融点 110~114 $^{\circ}$ C

純度試験

(1) 類縁物質 本品0.040gをメタノール50mLに溶かし、試料溶液とする。試料溶液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。フルタミドのピーク面

積A並びに溶媒のピーク及びフルタミドのピーク以外のピークの合計面積Sを自動積分法により測定し、次の式により類縁物質の量を求めるとき、0.3%以下である。

$$\text{類縁物質の量 (\%)} = \frac{S}{S+A} \times 100$$

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230 nm）

カラム：内径3.9 mm、長さ30 cmのステンレス管に10 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℃付近の一定温度

移動相：メタノール/0.05 mol/Lリン酸二水素カリウム試液混液（7：4）

流量：フルタミドの保持時間が約12分になるように調整する。

面積測定範囲：フルタミドの保持時間の2倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液1 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100 mLとし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液2 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20 mLとする。この液10 μLから得たフルタミドのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のフルタミドのピーク面積の7～13%になることを確認する。

システムの性能：フルタミド8 mg及びテストステロン5 mgをメタノール50 mLに溶かす。この液10 μLにつき、上記の条件で操作するとき、フルタミド、テストステロンの順に溶出し、その分離度は2.0以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液10 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、フルタミドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

(2) マクロゴール400 本品0.040 gをNMR試料管にとり、NMR測定用重水素化ジメチルスルホキシド約0.5 mLを加えて溶かし、基準物質として少量のテトラメチルシランを加える。この液につき、核磁気共鳴スペクトル測定法（¹H）により試験を行う。化学シフト約1.2 ppmのフルタミドのメチル基のシグナル（二重線）の積分値 I_F 及び化学シフト約3.6 ppmのマクロゴール400のメチレン基のシグナルの積分値 I_M を測定し、次の式によりマクロゴール400の量を求めるとき、0.1%以下である。

$$\text{マクロゴール400の量 (\%)} = \frac{I_M}{I_F} \times 23.91$$

乾燥減量 0.2%以下（0.5 g、減圧、酸化リン（V）、60℃、3時間）。

テストステロン $C_{19}H_{28}O_2$: 288.42

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 3530 cm^{-1} 、3381 cm^{-1} 、1612 cm^{-1} 、1233 cm^{-1} 、1067 cm^{-1} 及び 1056 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

塩酸オザグレル 100 mg 錠 (a)

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、45 分及び 2 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水 20mL を正確に注意して補う。採取した溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 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、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。別に塩酸オザグレル標準品約 0.022 g を精密に量り、水を加えて溶かし正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化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につき、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 272nm における吸光度 A_{15} 、 A_{45} 、 A_2 及び A_S を測定する。

本品の 15 分、45 分及び 2 時間の溶出率が、それぞれ 15~45%、45~75% 及び 80% 以上のときは適合とする。

15 分間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_{15}}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 450$$

45 分間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_{45}}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{15}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 450$$

2 時間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_2}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{45}}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{15}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 450$$

W_S : 塩酸オザグレル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量 (mg)

塩酸オザグレル標準品 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: 282.72 [(E)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-2-プロペン酸塩酸塩 1 水和物] で、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 塩酸オザグレルを水で 2 回再結晶する。得られた結晶を水に加温して溶かし、これに 9 倍量のアセトンを加えて放置する。得られた結晶を減圧乾燥 (シリカゲル) 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

(1) 本品の水溶液(1→200000)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 269~273nm に吸収の極大を示す。

(2) 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 3070 cm^{-1} 、1677 cm^{-1} 、1629 cm^{-1} 、946 cm^{-1} 及び 819 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 50mg を移動相 100mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 5 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い、各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、オザグレルのピークを除くピーク面積の合計は全てのピーク面積の合計の 0.5%以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 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：酢酸アンモニウム溶液(3→1000)/メタノール混液（4：1）

流量：オザグレルの保持時間が約 10 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からオザグレルの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 5 μL から得たオザグレルのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のオザグレルのピーク面積の 15~25%になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 5 μL につき、上記の条件で操作するとき、オザグレ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、2.5 以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 5 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オザグレルのピーク面積の相対標準偏差は 2.5%以下である。

乾燥減量 6.0~7.0% (0.5g, 105 $^{\circ}\text{C}$, 3 時間)

含量 99.0%以上。 定量法 本品約 0.2g を精密に量り、無水酢酸/非水滴定用酢酸混液（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 = 28.27mg $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

塩酸オザグレル 200 mg 錠 (a)

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、45 分及び 2 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水 20mL を正確に注意して補う。採取した溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 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、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて正確に 200mL とし、試料溶液とする。別に塩酸オザグレル標準品約 0.022g を精密に量り、水を加えて溶かし正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化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につき、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 272nm における吸光度 A_{15} 、 A_{45} 、 A_2 及び A_S を測定する。

本品の 15 分、45 分及び 2 時間の溶出率が、それぞれ 10~40%、40~70% 及び 85% 以上のときは適合とする。

15 分間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_{15}}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

45 分間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_{45}}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{15}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 900$$

2 時間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_2}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{45}}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{15}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : 塩酸オザグレル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量 (mg)

塩酸オザグレル標準品 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: 282.72 { (E)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-2-プロペン酸塩酸塩 1 水和物 } で、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 塩酸オザグレルを水で 2 回再結晶する。得られた結晶を水に加温して溶かし、これに 9 倍量のアセトンを加えて放置する。得られた結晶を減圧乾燥 (シリカゲル) 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

- (1) 本品の水溶液(1→200000)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 269~273nm に吸収の極大を示す。
- (2) 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 3070 cm^{-1} , 1677 cm^{-1} , 1629 cm^{-1} , 946 cm^{-1} 及び 819 cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- 類縁物質 本品 50mg を移動相 100mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 5 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い、各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、オザグレルのピークを除くピーク面積の合計は全てのピーク面積の合計の 0.5% 以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

カラム：内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 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：酢酸アンモニウム溶液(3→1000)/メタノール混液 (4 : 1)

流量：オザグレルの保持時間が約 10 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からオザグレルの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 5 μL から得たオザグレルのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のオザグレルのピーク面積の 15~25% になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 5 μL につき、上記の条件で操作するとき、オザグレ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、2.5 以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 5 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オザグレルのピーク面積の相対標準偏差は 2.5% 以下である。

乾燥減量 6.0~7.0% (0.5g, 105 $^{\circ}\text{C}$, 3 時間)

含量 99.0% 以上。 定量法 本品約 0.2g を精密に量り、無水酢酸/非水滴定用酢酸混液 (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。



塩酸オザグレル 100 mg 錠 (b)

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、45 分及び 2 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水 20mL を正確に注意して補う。採取した溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 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、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。別に塩酸オザグレル標準品約 0.022 g を精密に量り、水を加えて溶かし正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化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につき、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 272nm における吸光度 A_{15} 、 A_{45} 、 A_2 及び A_S を測定する。

本品の 15 分、45 分及び 2 時間の溶出率が、それぞれ 15~45%、45~75% 及び 80% 以上のときは適合とする。

15 分間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_{15}}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 450$$

45 分間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_{45}}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{15}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 450$$

2 時間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_2}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{45}}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{15}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 450$$

W_S : 塩酸オザグレル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量 (mg)

塩酸オザグレル標準品 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: 282.72 { (E) -3- [4- (1H-イミダゾール-1-イルメチル) フェニル] -2-プロペン酸塩酸塩 1 水和物 } で、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 塩酸オザグレルを水で 2 回再結晶する。得られた結晶を水に加温して溶かし、これに 9 倍量のアセトンを加えて放置する。得られた結晶を減圧乾燥 (シリカゲル) 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

(1) 本品の水溶液(1→200000)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 269~273nm に吸収の極大を示す。

(2) 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 3070 cm^{-1} 、1677 cm^{-1} 、1629 cm^{-1} 、946 cm^{-1} 及び 819 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 50mg を移動相 100mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 5 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い、各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、オザグレルのピークを除くピーク面積の合計は全てのピーク面積の合計の 0.5%以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 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：酢酸アンモニウム溶液(3→1000)/メタノール混液 (4 : 1)

流量：オザグレルの保持時間が約 10 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からオザグレルの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 5 μL から得たオザグレルのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のオザグレルのピーク面積の 15~25%になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 5 μL につき、上記の条件で操作するとき、オザグレ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、2.5 以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 5 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オザグレルのピーク面積の相対標準偏差は 2.5%以下である。

乾燥減量 6.0~7.0% (0.5g, 105 $^{\circ}\text{C}$, 3 時間)

含量 99.0%以上。 定量法 本品約 0.2g を精密に量り、無水酢酸/非水滴定用酢酸混液 (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 = 28.27mg $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

塩酸オザグレル 200 mg 錠 (b)

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、45 分及び 2 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水 20mL を正確に注意して補う。採取した溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 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、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて正確に 200mL とし、試料溶液とする。別に塩酸オザグレル標準品約 0.022g を精密に量り、水を加えて溶かし正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化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につき、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 272nm における吸光度 A_{15} 、 A_{45} 、 A_2 及び A_S を測定する。

本品の 15 分、45 分及び 2 時間の溶出率が、それぞれ 10~40%、40~70% 及び 85% 以上のときは適合とする。

15 分間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_{15}}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

45 分間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_{45}}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{15}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 900$$

2 時間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_2}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{45}}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{15}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : 塩酸オザグレル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量 (mg)

塩酸オザグレル標準品 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: 282.72 { (E) -3- [4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル) フェニル] -2-プロペン酸塩酸塩 1 水和物 } で、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 塩酸オザグレルを水で 2 回再結晶する。得られた結晶を水に加温して溶かし、これに 9 倍量のアセトンを加えて放置する。得られた結晶を減圧乾燥 (シリカゲル) 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