

ミノサイクリン塩酸塩 100mg カプセル

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 (ただし、シンカーを用いる) により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20 mL 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 25mL とし、試料溶液とする。別にミノサイクリン塩酸塩標準品約 22mg (力価) に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 348nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

ミノサイクリン ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$) 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 : ミノサイクリン塩酸塩標準品の秤取量 [mg (力価)]

C : 1 カプセル中のミノサイクリン ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$) の表示量 [mg (力価)]

ミノサイクリン塩酸塩標準品 ミノサイクリン塩酸塩 (日局)。

グリチルリチン酸モノアンモニウム 35mg・グリシン 25mg・DL-メチオニン 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60分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ mのメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。

グリチルリチン酸

グリチルリチン酸標準品 約25mg (別途、水分を測定しておく。)を精密に量り、希エタノールに溶かし正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、希エタノールを加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μ Lについて、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。それぞれの液のグリチルリチン酸のピーク面積 A_{TA} 及び A_{SA} を測定し、次式によりグリチルリチン酸の量を求める。

本品の60分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

グリチルリチン酸 ($C_{42}H_{62}O_{16}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SA} \times (A_{TA} / A_{SA}) \times (1 / C_A) \times 90$$

W_{SA} : 脱水物に換算したグリチルリチン酸標準品の秤取量 (mg)

C_A : 1錠中のグリチルリチン酸 ($C_{42}H_{62}O_{16}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 254nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ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: 20 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 薄めた酢酸 (31) (1 \rightarrow 15) / アセトニトリル混液 (3:2)

流量: グリチルリチ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: グリチルリチン酸標準品5mg及びパラオキシ安息香酸プロピル1mgを希エタノールに溶かして20mLとする。この液20 μ Lにつき上記の条件で操作するとき、グリチルリチン酸、パラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し、それぞれのピークが完全に分離する (分離度1.5以上)。

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、グリチルリチン酸のピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

グリシン, DL-メチオニン

試料溶液1mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、測定用試料溶液とする。別にグリシン標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥した後、その約25mgを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、グリシン標準溶液とする。別にDL-メチオニン標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥した後、その約25mgを精密に量り、水に溶かし正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、DL-メチオニン標準溶液とする。グリシン標準溶液及びDL-メチオニン標準溶液1mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、標準溶液とする。測定

用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 (2.0D) により試験を行う。それぞれの液のグリシン、DL-メチオニンのピーク面積 A_{TB} 及び A_{TC} , A_{SB} 及び A_{SC} を測定し、次式によりグリシン及び DL-メチオニンの量を求める。

本品のグリシン及び DL-メチオニンの 60 分間の溶出率が、それぞれ 85% 以上のときは適合とする。

グリシン ($C_2H_5NO_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SB} \times (A_{TB} / A_{SB}) \times (1 / C_B) \times 90$$

DL-メチオニン ($C_5H_{11}NO_2S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SC} \times (A_{TC} / A_{SC}) \times (1 / C_C) \times 90$$

W_{SB} : グリシン標準品の秤取量 (mg)

W_{SC} : DL-メチオニン標準品の秤取量 (mg)

C_B : 1 錠中のグリシンの表示量 (mg)

C_C : 1 錠中の DL-メチオニンの表示量 (mg)

試験条件

装置: 移動相及び反応試薬送液用の二つのポンプ, 試料導入部, カラム, 反応コイル, 検出器並びに記録装置よりなり反応コイルは恒温に保たれるものを用いる。

検出器: 蛍光光度計 (励起波長: 350nm, 蛍光波長: 450nm)

カラム: 内径 6.0mm, 長さ 10cm のステンレス管に 5 μ m の高速液体クロマトグラフィー用強酸性イオン交換樹脂を充てんする。

カラム温度: 60°C 付近の一定温度

反応コイル: 内径 0.5mm, 長さ 2m の管

移動相: クエン酸一水和物 (アミノ酸自動分析用) 8.4g 及びクエン酸三ナトリウム二水和物 (アミノ酸自動分析用) 11.8g を量り, 水を加えて正確に 1000mL とする。

移動相流量: 毎分 0.4mL

反応試薬: 下記の方法により調製したもの, または市販のアミノ酸分析用 OPA 試薬を使用する。

アルカリ緩衝液: 炭酸ナトリウム 384m mol/L, ホウ酸 216m mol/L 及び硫酸カリウム 108m mol/L を含む水溶液。

OPA 試液: N-アセチルシステイン (純度 99.0% 以上のもの) 1g 及び OPA (O-フタルアルデヒド) 0.8g をエタノールに溶かし 15mL とする。この液を 1000mL メスフラスコに入れ, 10% 水性ポリエチレン (23) ラウリルエーテル 4mL を加え, アルカリ緩衝液を加えて 1000mL とする。

反応温度: 60°C 付近の一定温度

反応液流量: 毎分 0.3mL

システムの適合性

システムの性能: 標準溶液 20 μ L につき上記条件で操作するとき, グリシン, DL-メチオニンの順に溶出し, その分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性: 上記の条件で標準溶液につき, 試験を 6 回繰り返すとき, グリシン及び DL-メチオニン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。

グリチルリチン酸標準品 グリチルリチン酸標準品 (日局)

グリシン標準品 グリシン(日局).ただし,乾燥したものを定量するとき,グリシン($C_2H_5NO_2$) 99.0%以上を含むもの.

DL-メチオニン標準品 $C_5H_{11}NO_2S$: 149.21 (2RS)-2-Amino-4-(methylsulfanyl)butanoic acid で,下記の規格に適合するもの.

本品を乾燥したものを定量するとき,DL-メチオニン ($C_5H_{11}NO_2S$) 99%以上含むもの.

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で,特異な匂いがあり,わずかに甘みがある.本品はギ酸に溶けやすく,水にやや溶けやすく,エタノール(99.5)に極めて溶けにくい.本品は希塩酸に溶ける.本品の6mol/L塩酸試液溶液(1→50)は旋光性を示さない.

確認試験 本品を乾燥し,赤外吸収スペクトル測定法(2.01)の臭化カリウム錠剤法により測定するとき,波数 $2930cm^{-1}$, $1650cm^{-1}$, $1580cm^{-1}$, $1414cm^{-1}$ 及び $1340cm^{-1}$ 付近に吸収を認める.

pH(2.01) 本品0.5gを水20mLに溶かした液のpHは5.2~6.2である.

純度試験

- (1) 溶状 本品0.5gを水20mLに溶かすとき,液は無色透明である.
- (2) 塩化物(1.03) 本品0.5gを水20mLに溶かし,希硝酸6mL及び水を加えて40mLとする.これを検液とし,試験を行う.比較液は0.01mol/L塩酸0.30mLに希硝酸6mL及び水を加えて40mLとする.ただし,検液及び比較液には硝酸銀試薬10mLずつを加える.(0.021%以下)
- (3) 硫酸塩(1.14) 本品0.6gをとり,試験を行う.比較液には0.005mol/L硫酸0.35mLを加える.(0.028%以下)
- (4) アンモニウム(1.02) 本品0.25gをとり,試験を行う.比較液にはアンモニウム標準液5.0mLを用いる.(0.02%以下)
- (5) 重金属(1.07) 本品1.0gに水40mL及び希酢酸2mLを加え,加温して溶かし,冷後,水を加えて50mLとする.これを検液として,試験を行う.比較液は鉛標準液2.0mLに希酢酸2mL及び水を加えて50mLとする.(20ppm以下)
- (6) ヒ素(1.11) 本品1.0gを100mLの分解フラスコにいれ,硝酸5mL及び硫酸2mLを加え,フラスコの口に小漏斗をのせ,白煙が発生するまで注意して過熱する.冷後,硝酸2mLずつを2回加えて加熱し,さらに過酸化水素(30)2mLずつを数回加えて液が無色~微黄色となるまで加熱する.冷後,シュウ酸アンモニウム飽和溶液2mLを加え,再び白煙が発生するまで過熱する.冷後,水を加えて5mLとし,これを検液とし,試験を行う.(2ppm以下)
- (7) 類縁物質 本品0.10gを水10mLに溶かし,試料溶液とする.この液1mL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,水を加えて正確に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5 μ Lずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする.風乾後直ちに1-ブタノール/水/酢酸混液(100)混液(3:1:1)を展開溶媒として約10cm展開した後,薄層版を80°Cで30分間乾燥する.これにニンヒドリンのアセトン溶液(1→50)を均等に噴霧した後,80°Cで5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,標

準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 (2.41) 0.30%以下 (1g, 105°C, 3時間)

強熱残分 (2.44) 0.10%以下 (1g)

定量法 本品を乾燥し、その約0.15gを精密に量り、ギ酸3mLに溶かし、酢酸(100)50mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定(2.50)する(電位差滴定)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L 過塩素酸 1mL = 14.92 mg C₅H₁₁NO₂S

貯法 容器 気密容器

テルグリド 0.5mg 錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に溶出試験液第2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60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。別にテルグリド標準品(別途0.1gにつき、容量滴定法、直接滴定により水分〈2.48〉を測定しておく)約17mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、溶出試験液第2液を加えて正確に50mLとする。さらに、この液2mLを正確に量り、溶出試験液第2液を加えて正確に25mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液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、それぞれの液のテルグリドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の60分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

テルグリド($C_{20}H_{28}N_4O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (72 / 25)$$

W_S : 脱水物に換算したテルグリド標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のテルグリド($C_{20}H_{28}N_4O$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 224nm)

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: 水/アセトニトリル/pH7.0のリン酸塩緩衝液/無水トリフルオロ酢酸混液(1300:700:60:1)

流量: テルグリドの保持時間が約4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、テルグ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2000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、テルグリドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

テルグリド標準品 $C_{20}H_{28}N_4O$: 340.46 (+)-1,1-ジエチル-3-(6-メチル-8 α -エルゴリニル)ウレアで、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 テルグリド8.5gにアセトン280mLを加え、加温(34~36 $^{\circ}$ C)して溶かす。温時ろ過し、ろ液を室温で一夜放置後、析出した結晶をろ過する。同様の操作を行って再結晶し、得られた結晶を減圧下で3時間乾燥する。

性状 本品は白色~微黄白色の結晶性粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定〈2.25〉のペースト法により測定するとき、波数3481 cm^{-1} 、3200 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1514 cm^{-1} 及び753 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品約20mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとし、試料溶

液とする。別にリスリド（別途テルグリド標準品と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく）、8位アミン体（別途テルグリド標準品と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく）及びダイマー（別途テルグリド標準品と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく）約1mgずつを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に50mLとし、リスリド・8位アミン体・ダイマー標準原液とする。試料溶液1mL及びリスリド・8位アミン体・ダイマー標準原液10mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μ L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。それぞれの液のリスリド、8位アミン体及びダイマーのピーク面積を自動積分法により測定し、それらの量を求めるとき、それぞれ0.1%以下である。また、試料溶液の主ピーク及び上記のピーク以外の個々のピーク面積及び標準溶液のテルグリドのピーク面積を自動積分法により測定し、その他の個々の類縁物質の量を求めるとき、0.25%以下である。また、類縁物質の総量は0.5%以下である。

試験条件

検出器：8位アミン体、ダイマー及びその他の類縁物質 蛍光光度計（励起波長：280nm，
蛍光波長：340nm）

リスリド 蛍光光度計（励起波長：325nm，蛍光波長：420nm）

カラム：内径3.9mm，長さ30cmのステンレス管に10 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：水／アセトニトリル／pH7.0のリン酸塩緩衝液／無水トリフルオロ酢酸混液
（1300：700：60：1）

流量：テルグリドの保持時間が約4分になるように調整する。

面積測定範囲：テルグ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1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に10mLとする。
この液20 μ Lから得たテルグリドのピーク面積が、標準溶液のテルグリドのピーク面積の5～15%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、8位アミン体、
ダイマー、テルグリド、リスリドの順に溶出し、それぞれのピークの分離度は1.5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、テ
ルグリドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

水分〈2.48〉 5.5%以下（0.1g，容量滴定法，直接滴定）。

含量 換算した脱水物に対し，99.0%以上。 定量法 本品約0.2gを精密に量り，アセトン
/酢酸（100）混液（9：1）50mL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 = 34.046mg C₂₀H₂₈N₄O

リン酸塩緩衝液，pH7.0 リン酸二水素カリウム 6.8g を水に溶かして 500mL とした液に，
0.1mol/L 水酸化ナトリウム液約 300mL を加えて pH を 7.0 \pm 0.1 に調整した後，水を加えて

1000mLとする。

リスリド $C_{20}H_{26}N_4O$ 3-(9,10-ジデヒドロ-6-メチル-8 α -エルゴリニル)-1,1-ジエチルウレア

性状 白色～微黄白色の結晶である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定〈2.25〉のペースト法により測定するとき、波数 3328 cm^{-1} 、3060 cm^{-1} 、1623 cm^{-1} 、1539 cm^{-1} 及び 741 cm^{-1} 付近に吸収を認める。もし、これらの吸収が認められないときは、本品を薄めたエタノール (99.5) (7→10) に溶かした後、薄めたエタノール (99.5) (7→10) を蒸発し、残留物につき同様の試験を行う。

純度試験 本品 5mg をアセトニトリル 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行う。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リスリドの量を求めるとき、95%以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：227nm)

カラム：内径 3.9mm、長さ 30cm のステンレス管に 10 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：リン酸二水素ナトリウム溶液 (3→500) /アセトニトリル混液 (10：7)

流量：リスリドの保持時間が約 12.5 分になるように調整する。

面積測定範囲：リス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：試料溶液 5mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 100mL 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、アセトニトリルを加えて正確に 10mL とする。この液 10 μ L から得たリスリドのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のリスリドのピーク面積の 15～25% になることを確認する。

システムの性能：本品及びテルグリド標準品 1mg ずつをアセトニトリル 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、テルグリド、リスリドの順に溶出し、その分離度は 2 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 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、リスリドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

8位アミン体 $C_{15}H_{19}N_3$ 6-メチル-8 α -エルゴリナミン

性状 白色～微黄白色の結晶である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定〈2.25〉のペースト法により測定するとき、波数 3357 cm^{-1} 、3289 cm^{-1} 、3094 cm^{-1} 、1609 cm^{-1} 、1576 cm^{-1} 及び 747 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 本品 2mg を移動相 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行う。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8位アミン体の量を求めるとき、95%以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：224nm)

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

移動相：pH2.1のリン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液（4：1）

流量：8位アミン体の保持時間が約3.5分になるように調整する。

面積測定範囲：8位アミン体の保持時間の約3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 100mL 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 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 10 μ L から得た 8 位アミン体のピーク面積が、システム適合性試験用溶液の 8 位アミン体のピーク面積の 5～15% になることを確認する。

システムの性能：本品及びテルグリド標準品 1mg ずつを移動相 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、8 位アミン体、テルグリドの順に溶出し、その分離度は 15 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 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、8 位アミン体のピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

ダイマー C₃₁H₃₆N₆O 1,3-ビス(6-メチル-8 α -エルゴリニル)ウレア

性状 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(2.25)のペースト法により測定するとき、波数 3400 cm^{-1} 、3120 cm^{-1} 、3057 cm^{-1} 、1633 cm^{-1} 、1571 cm^{-1} 及び 755 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 本品 5mg を移動相 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行う。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ダイマーの量を求めるとき、95%以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：224nm）

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

移動相：水/アセトニトリル/pH7.0 のリン酸塩緩衝液/無水トリフルオロ酢酸混液（1300：700：60：1）

流量：ダイマーの保持時間が約 5 分になるように調整する。

面積測定範囲：ダイマーの保持時間の約 4 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 100mL 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 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 10 μ L から得たダイマーのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のダイマーのピーク面積の 5～15% になることを確認する。

システムの性能：本品及びテルグリド標準品 1mg ずつを移動相 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、ダイマー、テルグリドの順に溶出し、その分離度は 3 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 μ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，ダイマーのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

リン酸塩緩衝液，pH2.1 リン酸二水素カリウム 6.8g を水に溶かし，600mL とした液に，リン酸を加えて pH を 2.1 に調整した後，水を加えて 1000mL とする。

マジンドール 0.5mg 錠

溶出性 (6.01) 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 0.5 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、0.1mol/L 塩酸試液 2mL を正確に加え、試料溶液とする。別にマジンドール標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、0.1mol/L 塩酸試液に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、水 10mL を正確に加え、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、マジンドールのピーク面積 A_T 、 A_S 及びマジンドールに対する相対保持時間が約 1.2 の 2-(2-アミノエチル)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシフタルイミジンのピーク面積 A_{TD} 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。

マジンドール($C_{16}H_{13}ClN_2O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times [(A_T + A_{TD} \times c) / A_S] \times (1 / C) \times (9 / 4)$$

W_S : マジンドール標準品の秤取量(mg)

C : 1 錠中のマジンドール($C_{16}H_{13}ClN_2O$)の表示量(mg)

c : 補正係数 (0.88)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 224nm)

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 : リン酸二水素ナトリウム二水和物 2.17g を水 700mL に溶かし、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 10) を加えて pH3.0 に調整する。この液にアセトニトリル 300mL 及び 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.0g を加える。

流量 : マジンドールの保持時間が約 8 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、マジンドールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 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、マジンドールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

マジンドール標準品 $C_{16}H_{13}ClN_2O$: 284.74 (\pm)-(4-クロロフェニル)-2,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[2,1-a]イソインドール-5-オールで、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 マジンドールに *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて加熱して溶かし、温時ろ過する。冷後、ろ液から得られた結晶を分取しアセトンで洗い、減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

純度試験 類縁物質 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品 20mg をとり、メタノール/クロロホルム混液 (1:1) 2mL を正確に加えて溶かし、試料溶液とする。別に塩酸 2-(2-アミノエチル)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシフタルイミジン 2.2mg をとり、メタノール/クロロホルム混液 (1:1) 40mL を正確に加えて溶かし、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/メタノール/アンモニア水 (28) 混液 (180:20:1) を展開溶媒として約 15cm 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。また、試料溶液には、主スポット及び塩酸 2-(2-アミノエチル)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシフタルイミジン以外のスポットを認めない (0.5%以下)。

乾燥減量 (2.41) 0.2%以下 (0.5g, 105 $^{\circ}$ C, 4時間)

含量 99.0%以上。 定量法 本品を 105 $^{\circ}$ C で 4時間乾燥し、その約 0.2g を精密に量り、酢酸 (100) 70mL を加えて溶かし、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 = 28.47mg $C_{16}H_{13}ClN_2O$

塩酸 2-(2-アミノエチル)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシフタルイミジン

$C_{16}H_{15}ClN_2O_2 \cdot HCl$: 339.22

性状 本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

確認試験 本品 10mg を薄めた塩酸 (1 \rightarrow 20) に溶かし 1000mL とした溶液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により、吸収スペクトルを測定するとき、波長 221~224nm に吸収の極大を示す。

含量 98.0%以上。 定量法 本品約 50mg を精密に量り、非水滴定用酢酸水銀(II)試液に溶かした後、酢酸 (100) 40mL を加え、0.02mol/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。

0.02mol/L 過塩素酸 1mL = 6.784mg $C_{16}H_{15}ClN_2O_2 \cdot HCl$

トロピセトロン塩酸塩 5mg カプセル

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(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 0.5 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、次のろ液を試料溶液とする。別にトロピセトロン塩酸塩標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 16mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 4mL を正確に量り、水を加えて正確に 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 285nm 及び 330nm における吸光度 A_{T285} , A_{T330} , A_{S285} 及び A_{S330} 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。

トロピセトロン塩酸塩($C_{17}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \{(A_{T285} - A_{T330}) / (A_{S285} - A_{S330})\} \times (1/C) \times 36$$

W_S : トロピセトロン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1 カプセル中のトロピセトロン塩酸塩($C_{17}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$)の表示量(mg)

トロピセトロン塩酸塩標準品 $C_{17}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$: 320.81 (1*R*,3*r*,5*S*)-1*H*-インドール-3-カルボン酸 8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルエステル塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法で精製する。

精製法 トロピセトロン塩酸塩にエタノール(99.5)を加え、加温して溶かした後、直ちにろ過する。放冷後、析出した結晶を分取し、エタノール(99.5)で洗う。再結晶を繰り返して得た結晶を、加温しながら減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、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 3230 cm^{-1} , 1692 cm^{-1} , 1526 cm^{-1} , 1455 cm^{-1} 及び 1185 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質

- (1) 本品 50mg を移動相 A 20mL に溶かし試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、移動相 A を加えて正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、移動相 A 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 20 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のトロピセトロン以外のピーク面積は、標準溶液のトロピセトロ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 : 281nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 22cm 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チ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 A : メタノール/水/アセトニトリル/トリエチルアミン混液 (5650 : 4000 : 350 : 3)

移動相 B: メタノール/水/アセトニトリル/トリエチルアミン混液 (8000 : 1000 : 1000 : 3)

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。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~14	100	0
14~32	100→0	0→100
32~35	0	100

流量: 毎分 1.5mL

面積測定範囲: 溶媒のピークの後からトロピセトロン[®]の保持時間の約 1.4 倍の範囲
システム適合性

システムの性能: 本品 10mg 及びナファゾリン塩酸塩 40mg を移動相 A 100mL に溶かす。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、トロピセトロン、ナファゾリンの順に溶出し、その分離度は 4 以上である。

システムの再現性: 標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、トロピセトロン[®]のピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

- (2) 本品 0.2g をメタノール 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL 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 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 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/メタノール/アンモニア水 (28) 混液 (12 : 8 : 1) を展開溶媒として約 15cm 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。また、この薄層板に噴霧用ドラージェンドルフ試液を均等に噴霧し、更に過酸化水素試液を均等に噴霧した後、薄層板をガラス板で覆い観察するとき、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) 0.3% 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 0.25g を精密に量り、無水酢酸/酢酸 (100) 混液 (7 : 1) 80mL 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ない、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 32.08mg C₁₇H₂₀N₂O₂ · HCl

ベンフォチアミン 138.3 mg/g 散

溶出性〈6.10〉 本品の約 0.25g を精密に量り、試験液に水 900 mL 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 10 mL を除き、次のろ液 10 mL を正確に量り、水を加えて正確に 25 mL とし、試料溶液とする。別に、ベンフォチアミン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥し、その約 30mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL 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 243 nm 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。

ベンフォチアミン ($C_{19}H_{23}N_4O_6PS$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (225 / 2)$$

W_S : ベンフォチアミン標準品の秤取量 (mg)

W_T : 本品の秤取量 (g)

C : 1 g 中のベンフォチアミン ($C_{19}H_{23}N_4O_6PS$) の表示量 (mg)

ベンフォチアミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「ベンフォチアミン」。ただし、本品を乾燥したものを定量するとき、ベンフォチアミン ($C_{19}H_{23}N_4O_6PS$) 99.0 % 以上を含むもの。

ベンフォチアミン 34.58 mg 錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水 900 mL 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 10 mL を除き、次のろ液 10 mL 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、ベンフォチアミン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥し、その約 30 mg 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 243 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

$$\begin{aligned} & \text{ベンフォチアミン (C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS) の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ & = W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (225 / 2) \end{aligned}$$

W_S : ベンフォチアミン標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のベンフォチアミン (C₁₉H₂₃N₄O₆PS) の表示量 (mg)

ベンフォチアミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「ベンフォチアミン」。ただし、本品を乾燥したものを定量するとき、ベンフォチアミン (C₁₉H₂₃N₄O₆PS) 99.0 % 以上を含むもの。

フマル酸第一鉄 305mg 徐放性カプセル

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(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 6 時間、10 時間及び 24 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。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し、初めのろ液 10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に硫酸アンモニウム鉄(III)十二水和物標準品約 0.19gを精密に量り、水 20mLに溶かした後、希塩酸 1 mL及び水を加えて正確に 200mLとし、標準溶液とする。試料溶液、標準溶液及び試験液 3mLずつを正確に量り、それぞれに 1mol/L 塩酸試液 2mL及び塩酸ヒドロキシアンモニウム溶液(1→10) 4mLを正確に加えてよく振り混ぜ、5 分間放置後、1,10-フェナントロリン-水和水物の鉄試験用 pH4.5 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液溶液(1→1000) 10mLを正確に加え、水を加えて正確に 100mLとし、15 分間放置する。これらの液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長 510nmにおける吸光度 $A_{T(n)}$ 、 A_S 及び A_B を測定する。

本品の 6 時間、10 時間及び 24 時間の溶出率が、それぞれ 15~45%、35~65%及び 70%以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時における鉄(Fe)の表示量に対する溶出率 (%) ($n=1,2,3$)

$$= W_s \times \left\{ \frac{A_{T(n)} - A_B}{A_S - A_B} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)} - A_B}{A_S - A_B} \times \frac{1}{45} \right) \right\} \times \frac{1}{C} \times 450$$

W_s : 硫酸アンモニウム鉄(III)十二水和物中の鉄(Fe)の量 (mg)

C : 1カプセル中の鉄(Fe)の表示量 (mg)

硫酸アンモニウム鉄(III)十二水和物標準品 $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (試薬 特級)

含量 99.0%以上

イフェンプロジル酒石酸塩 40mg/g 細粒

溶出性 (6.10) 本品約 0.5g 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 20mL を除き、次のろ液 10mL を正確に量り、水を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にイフェンプロジル酒石酸塩標準品約 25mg を精密に量り、水を加えて正確に 250mL とする。この液 10mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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ィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液のイフェンプロジルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

$$\text{イフェンプロジル酒石酸塩 } (C_{21}H_{27}NO_2)_2 \cdot C_4H_6O_6 \text{ の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ = (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 72$$

W_S : 脱水物に換算したイフェンプロジル酒石酸塩標準品の秤取量 (mg)

W_T : 本品の採取量 (g)

C : 1g 中のイフェンプロジル酒石酸塩 $(C_{21}H_{27}NO_2)_2 \cdot C_4H_6O_6$ の表示量 (mg)

試験条件:

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 224nm)

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°C 付近の一定温度

移動相: 無水リン酸水素二ナトリウム 1.42g を水に溶かし、1000mL とする。この液 650mL にアセトニトリル 350mL を加え、リン酸で pH 2.5 に調整する。

流量: イフェンプロジルの保持時間が約 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 30 μ L につき、上記の条件で操作するとき、イフェンプロジルのピークの理論段数およ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、イフェンプロジルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

イフェンプロジル酒石酸塩 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 75 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 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。別にイフェンプロジル酒石酸塩標準品約 25mg を精密に量り、水を加えて正確に 250mL とする。この液 10mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 30 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、それぞれの液のイフェンプロジルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

$$\text{イフェンプロジル酒石酸塩 (C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2)_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \text{ の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ = W_S \times (A_T / A_S) \times (1/C) \times 36$$

W_S : 脱水物に換算したイフェンプロジル酒石酸塩標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のイフェンプロジル酒石酸塩 (C₂₁H₂₇NO₂)₂·C₄H₆O₆ の表示量 (mg)

試験条件:

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 224nm)

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: 25°C 付近の一定温度

移動相: 無水リン酸水素二ナトリウム 1.42g を水に溶かし、1000mL とする。この液 650mL にアセトニトリル 350mL を加え、リン酸で pH 2.5 に調整する。

流量: イフェンプロジルの保持時間が約 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 30 μL につき、上記の条件で操作するとき、イフェンプロジルのピークの理論段数およ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 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、イフェンプロジルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

イフェンプロジル酒石酸塩 20mg 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 75 回転で試験を行う。溶出試験開始 90 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にイフェンプロジル酒石酸塩標準品約 25mg を精密に量り、水を加えて正確に 250mL とする。この液 10mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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ィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液のイフェンプロジルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

$$\begin{aligned} & \text{イフェンプロジル酒石酸塩 } (\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2)_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \text{ の表示量に対する溶出率 } (\%) \\ & = W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 72 \end{aligned}$$

W_S : 脱水物に換算したイフェンプロジル酒石酸塩標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のイフェンプロジル酒石酸塩 $(\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2)_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 224nm)

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 : 無水リン酸水素二ナトリウム 1.42g を水に溶かし, 1000mL とする。この液 650mL にアセトニトリル 350mL を加え, リン酸で pH2.5 に調整する。

流量 : イフェンプロジルの保持時間が約 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 30 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, イフェンプロジルのピークの理論段数およ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, イフェンプロジルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

アセグラトン 187.5 mg錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900 mL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120分後、溶出液20 mL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10 mLを除き、次のろ液8 mLを正確に量り、水酸化ナトリウム試液1 mLを加え、20分間振り混ぜた後、5分間超音波を照射する。これにフェノールフタレイン試液1滴を加え、希硫酸で中和した後、水を加えて正確に20 mLとし、試料溶液とする。別にアセグラトン標準品約16mgを精密に量り、水100 mLを加え、次いで水酸化ナトリウム試液10 mLを加え、20分間振り混ぜた後、5分間超音波を照射する。これにフェノールフタレイン試液1滴を加え、希硫酸で中和した後、水を加えて正確に200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 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、それぞれの液のアセグラトンをアルカリ分解して得られた酢酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の120分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

アセグラトン ($C_{10}H_{10}O_8$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 1125$$

W_S : アセグラトン標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のアセグラトン($C_{10}H_{10}O_8$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 210 nm)

カラム: 内径8 mm, 長さ30 cm のステンレス管に9μmの水素イオン型の8%架橋度を有するスチレンジビニルベンゼン共重合体カチオン交換樹脂を充てんする。(例えば, Aminex HPX-87H カラム (BIO RAD 製) 又はこれに相当するもの)

カラム温度: 40°C 付近の一定温度

移動相: 水にリン酸を加えてpHを2.8に調整する。

流量: 酢酸の保持時間が約12分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液50 μLにつき、上記の条件で操作するとき、酢酸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、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液50 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、酢酸のピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

アセグラトン標準品 日本薬局方外医薬品規格「アセグラトン」。ただし、定量するとき、アセグラトン ($C_{10}H_{10}O_8$) 99.0%以上を含むもの。

プラゾシン塩酸塩 0.55mg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 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、メタノール 5mL を正確に加え、試料溶液とする。別にプラゾシン塩酸塩標準品を 105 $^{\circ}$ C で 2 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 100mL とする。この液 3mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とする。さらにこの液 5mL 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、それぞれの液のプラゾシンのピーク面積 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。

プラゾシン ($C_{19}H_{21}N_5O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (27 / 10) \times 0.913$$

W_S : プラゾシン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のプラゾシン ($C_{19}H_{21}N_5O_4$) 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 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム 3.4g を水 500mL に溶かし、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 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: プラゾシンの保持時間が約 4 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、プラ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、プラゾシンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

プラゾシン塩酸塩標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸プラゾシン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、プラゾシン塩酸塩 ($C_{19}H_{21}N_5O_4 \cdot HCl$: 419.86) 99.0% 以上を含むもの。

プラゾシン塩酸塩 1.10mg 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 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、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。別にプラゾシン塩酸塩標準品を 105°C で 2 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 100mL とする。この液 3mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とする。さらにこの液 5mL 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、それぞれの液のプラゾシンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

プラゾシン ($C_{19}H_{21}N_5O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (27 / 5) \times 0.913$$

W_S : プラゾシン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のプラゾシン ($C_{19}H_{21}N_5O_4$) 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 を水 500mL に溶かし、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 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: プラゾシンの保持時間が約 4 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、プラ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、プラゾシンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

プラゾシン塩酸塩標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸プラゾシン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、プラゾシン塩酸塩 ($C_{19}H_{21}N_5O_4 \cdot HCl$: 419.86) 99.0% 以上を含むもの。

エルゴタミン酒石酸塩 1mg・無水カフェイン 100mg 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。溶出試験開始 90 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 15mL を除き、次のろ液 2.5mL を正確に量り、酒石酸溶液 (1→100) を加えて正確に 25mL とし、試料溶液とする。

エルゴタミン酒石酸塩

別にエルゴタミン酒石酸塩標準品を 60°C で 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に溶かし、正確に 200mL 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 とする。更にこの液 5mL を正確に量り、酒石酸溶液(1→100)を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液、標準溶液及び酒石酸溶液(1→100)/pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液混液(9:1)につき、蛍光光度法〈2.22〉により試験を行い、励起の波長 330nm、蛍光の波長 485nm における蛍光強度 F_T 、 F_S 及び F_B を測定する。

本品のエルゴタミン酒石酸塩の 90 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

エルゴタミン酒石酸塩($(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{SE} \times \{(F_T - F_B) / (F_S - F_B)\} \times (1 / C_E) \times (9 / 2)$$

W_{SE} : エルゴタミン酒石酸塩標準品の秤取量(mg)

C_E : 1 錠中のエルゴタミン酒石酸塩($(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$)の表示量(mg)

無水カフェイン

別に無水カフェイン標準品を 80°C で 4 時間乾燥し、その約 28mg 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 50mL とする。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 とする。更にこの液 5mL を正確に量り、酒石酸溶液(1→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、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長 273nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の無水カフェインの 90 分間の溶出率が、75% 以上のときは適合とする。

無水カフェイン($C_8H_{10}N_4O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{SC} \times (A_T / A_S) \times (1 / C_C) \times 360$$

W_{SC} : 無水カフェイン標準品の秤取量(mg)

C_C : 1 錠中の無水カフェイン($C_8H_{10}N_4O_2$)の表示量(mg)

エルゴタミン酒石酸塩標準品 エルゴタミン酒石酸塩(日局).

無水カフェイン標準品 無水カフェイン(日局).

ベタネコール塩化物 50mg/g 散

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。別にベタネコール塩化物標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 28mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 50mL とする。この液 10mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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、それぞれの液のベタネコールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

ベタネコール塩化物($C_7H_{17}ClN_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 180$$

W_S : ベタネコール塩化物標準品の秤取量 (mg)

W_T : 本品の秤取量 (g)

C : 本品 1g 中のベタネコール塩化物($C_7H_{17}ClN_2O_2$)の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 190nm)

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 : 30°C 付近の一定温度

移動相 : 1-ペンタンスルホン酸ナトリウム溶液 (1 \rightarrow 383) / アセトニトリル / リン酸 混液 (980 : 20 : 1)

流量 : ベタネコールの保持時間が約 8 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ベタネコールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 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、ベタネコールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

ベタネコール塩化物標準品 ベタネコール塩化物 (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ベタネコール塩化物($C_7H_{17}ClN_2O_2$)99.0% 以上を含むもの。

エメダスチンフマル酸塩徐放性カプセル 1mg

溶出性 (6.10) 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20 mL をとり、直ちに同量の試験液を補う。採取した溶出液を孔径 0.5 μm 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 5 mL を正確に量り、溶出試験法第 1 液を加えて正確に 10 mL とし、試料溶液とする。別にエメダスチンフマル酸塩標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 25 mg を精密に量り、水を加えて溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、溶出試験法第 1 液を加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 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、試料溶液及び標準溶液のエメダスチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 15~45%、90 分間の溶出率が 35~65%、6 時間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時におけるエメダスチンフマル酸塩 ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times (18/5)$$

W_S : エメダスチンフマル酸塩標準品の秤取量 (mg)

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 15 cm 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てんする。

カラム温度: 40°C 付近の一定温度

移動相: リン酸二水素ナトリウム 3.9 g 及びラウリル硫酸ナトリウム 2.5 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH 2.4 に調整する。この液 500 mL にアセトニトリル 500 mL を加える。

流量: エメダスチンの保持時間が約 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 μL につき、上記の条件で操作するとき、エメダスチンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 100 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、エメダスチンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

エメダスチンフマル酸塩標準品 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: 534.56 次の規格に適合するもの。必要ならば下記の方法で精製する。

本品を乾燥したものは定量するとき、エメダスチンフマル酸塩 ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$) 99.5% 以上を含むもの。

精製方法 本品をエタノール (99.5) で再結晶する。

性状 本品は白色～微黄色の結晶性粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3440 cm^{-1} 、1613 cm^{-1} 、1121 cm^{-1} 及び 983 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験

- (1) 類縁物質 本品 5 mg を移動相 5 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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、試料溶液のエメダスチン以外のピークの合計面積は、標準溶液のエメダスチンのピーク面積の 1/5 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：280 nm）

カラム：内径約 4 mm、長さ 15 ～ 30 cm のステンレス管に 5 ～ 10 μm の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：40°C 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム 3.9 g 及びラウリル硫酸ナトリウム 2.5 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH 2.4 に調整し、孔径 0.45 μm のメンブランフィルターを用いてろ過する。このろ液 500 mL にアセトニトリル 500 mL を加える。

流量：エメダスチンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

面積測定範囲：フマル酸のピークの後からエメダスチンの保持時間の約 2 倍の範囲。

システム適合性

検出感度：標準溶液 10 μL から得たエメダスチンのピークの高さが、記録紙のフルスケールの約 10% になるように調整する。

カラムの選定：本品約 20 mg をとり、0.1 mol/L 塩酸試液を加えて溶かし、100 mL とする。この液 2 mL をとり、4-メチルベンゾフェノンの移動相溶液（1→30000）4 mL を加え、カラム選定溶液とする。この液 10 μL につき、上記の条件で操作すると、エメダスチン、4-メチルベンゾフェノンの順に溶出し、その分離度が 6 以上のものを用いる。

システムの性能：カラム選定溶液 10 μL につき、上記の条件で操作するとき、エメダスチンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 2400 段以上、0.6 ～ 1.8 である。

システムの再現性：カラム選定溶液 10 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、4-メチルベンゾフェノンのピーク面積に対するエメダスチンのピーク面積比の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

乾燥減量〈2.41〉 0.5% 以下（0.5g、105°C、3時間）

定量法 本品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.2 g を精密に量り、酢酸（100）50 mL に溶かし、0.1 mol/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 mol/L 過塩素酸 1 mL = 26.73 mg $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

4-メチルベンゾフェノン $C_{14}H_{12}O$: 196.24 白色の結晶である.