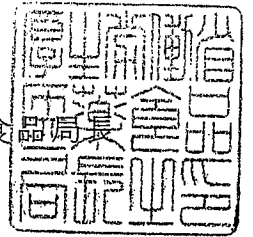


薬食発第 1108001 号

平成 19 年 11 月 8 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食



日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について

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



1071

グリセオフルビン錠
Griseofulvin Tablets

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→100)900mL を用い、パドル法により、毎分 100 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にグリセオフルビン($C_{17}H_{17}ClO_6$)約 6.9 μ g(力価)を含む液となるように水を加えて正確に V mL とし、試料溶液とする。別にグリセオフルビン標準品約 28mg(力価)に対応する量を精密に量り、エタノール(95)に溶かし、正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、ラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→100)5mL を加え、水を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法 (2.24) 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。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

グリセオフルビン($C_{17}H_{17}ClO_6$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times (A_T/A_S) \times (V/V) \times (1/C) \times (45/2)$$

W_s : グリセオフルビン標準品の秤取量[mg(力価)]

C : 1 錠中のグリセオフルビン($C_{17}H_{17}ClO_6$)の表示量[mg(力価)]

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
125mg(力価)	120 分	70%以上

パントテン酸カルシウム 30mg/g・リボフラビン 3mg/g・ピリドキシン
塩酸塩 5mg/g・ニコチン酸アミド 30mg/g・アスコルビン酸 200mg/g・チ
アミン硝化物 3mg/g 顆粒

Calcium Pantothenate 30mg/g, Riboflavin 3mg/g, Pyridoxine
Hydrochloride 5mg/g, Nicotinamide 30mg/g, Ascorbic
Acid 200mg/g and Thiamine Nitrate 3mg/g Granules

溶出性〈6.10〉 本操作は光を避けて行う。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 75 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 0.8 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、メタリン酸溶液(1→50)
を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

リボフラビン、ニコチン酸アミド及びチアミン硝化物

リボフラビン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 17mg を精密
に量り、1mol/L 塩酸を加え、沸騰水浴中で加温して溶かし、冷後、
1mol/L 塩酸を加えて正確に 100mL とし、標準原液(1)とする。またニ
コチン酸アミド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 17mg を精密に量り、メタリン酸溶液(1→50)に溶かして
正確に 100mL とし、標準原液(2)とする。更にチアミン塩化物塩酸塩
標準品(別途 30mg につき、電量滴定法により水分〈2.48〉を測定して
おく)約 17mg を精密に量り、メタリン酸溶液(1→50)に溶かして正確
に 100mL とし、標準原液(3)とする。標準原液(1)及び(3) 1mL、標準
原液(2) 10mL を正確に量り、メタリン酸溶液(1→50)を加えて正確に
100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 10mL
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、
それぞれの液のリボフラビン、ニコチン酸アミド及びチアミンのピ
ーク面積 A_{Ta} , A_{Tb} , A_{Tc} , A_{Sa} , A_{Sb} 及び A_{Sc} を求める。

リボフラビン($C_{17}H_{20}N_4O_6$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=(W_{Sa}/W_T) \times (A_{Ta}/A_{Sa}) \times (1/C_a) \times 9$$

W_{Sa} : リボフラビン標準品の秤取量(g)

W_T : 本品の秤取量(g)

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

ニコチン酸アミド($C_6H_6N_2O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=(W_{Sb}/W_T) \times (A_{Tb}/A_{Sb}) \times (1/C_b) \times 90$$

W_{Sb} : ニコチン酸アミド標準品の秤取量(g)

W_T : 本品の秤取量(g)

C_b : 1g 中のニコチン酸アミド($C_6H_6N_2O$)の表示量(g)

チアミン硝化物($C_{12}H_{17}N_5O_4S$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=(W_{Sc}/W_T) \times (A_{Tc}/A_{Sc}) \times (1/C_c) \times 9 \times 0.9706$$

W_{Sc} : 脱水物に換算したチアミン塩化物塩酸塩標準品の秤取量(g)

W_T : 本品の秤取量(g)

C_c : 1g 中のチアミン硝化物($C_{12}H_{17}N_5O_4S$)の表示量(g)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 275nm)

カラム : 内径 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 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素カリウム 2.72g 及び 1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム 0.94g を水 1000mL に溶かし, リン酸で pH を 3.0 に調整する。この液 800mL にメタノール 200mL を加える。

流量 : ニコチン酸アミドの保持時間が約 5 分になるよう調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 20 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, ニコチン酸アミド, チアミン, リボフラビンの順に溶出し, ニコチン酸アミドとチアミン, チアミンとリボフラビンの分離度はそれぞれ 13 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, 各成分のピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である。

パントテン酸カルシウム及びピリドキシン塩酸塩

パントテン酸カルシウム標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し, その約

17mg を精密に量り，メタリン酸溶液(1→50)に溶かして正確に 100mL とし，標準原液(4)とする．また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 27mg を精密に量り，メタリン酸溶液(1→50)に溶かして正確に 100mL とし，標準原液(5)とする．標準原液(4) 10mL 及び標準原液(5)1mL を正確に量り，メタリン酸溶液(1→50)を加えて正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 10mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 40 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及びピリドキシンのピーク面積 A_{Td} ， A_{Te} ， A_{Sd} 及び A_{Se} を求める．

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(%)

$$=(W_{Sd}/W_T) \times (A_{Td}/A_{Sd}) \times (1/C_d) \times 90$$

W_{Sd} : パントテン酸カルシウム標準品の秤取量(g)

W_T : 本品の秤取量(g)

C_d : 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(g)

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(%)

$$=(W_{Se}/W_T) \times (A_{Te}/A_{Se}) \times (1/C_e) \times 9$$

W_{Se} : ピリドキシン塩酸塩標準品の秤取量(g)

W_T : 本品の秤取量(g)

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

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 210nm)

カラム : 内径 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 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素カリウム 2.72g 及び 1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム 0.94g を水 1000mL に溶かし，リン酸で pH を 3.0 に調整する．この液 950mL にアセトニトリル 50mL を加える．

流量 : パントテン酸の保持時間が約 8 分になるよう調整する．

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 40 μ L につき，上記の条件で操作すると

き、パントテン酸カルシウム、塩酸ピリドキシンの順に溶出し、その分離度は10以上である。

システムの再現性：標準溶液 40 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、各成分のピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

アスコルビン酸

試料溶液 5mL を正確に量り、メタリン酸・酢酸試液 5mL 及び過酸化水素試液 2mL を加えて振り混ぜた後、2, 6-ジクロロインドフェノールナトリウム溶液で 5 秒間持続する淡紅色を呈するまで滴定〈2.50〉する。同様の方法で空試験を行い、補正する。

アスコルビン酸(C₆H₈O₆)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (1/W_T) \times V \times (1/C_f) \times A \times 36000$$

W_T : 本品の秤取量(g)

V : 滴定液量(mL)

C_f : 1g 中のアスコルビン酸(C₆H₈O₆)の表示量(g)

A : 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム溶液 1mL に対応するアスコルビン酸(C₆H₈O₆)の量(mg)

ただし、 A は次の 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム溶液の標定によって定める。

2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム溶液

調製 炭酸水素ナトリウム 52mg を水 50mL に溶かし、更に 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム二水和物 64mg を溶かし、水を加えて 1000mL とし、ろ過する。用時製する。

標定 アスコルビン酸標準品をシリカゲルを乾燥剤として 24 時間乾燥し、その約 50mg を精密に量り、メタリン酸・酢酸試液に溶かし、正確に 100mL とする。この 2mL を正確に量り、メタリン酸・酢酸試液 8mL 及び過酸化水素試液 2mL を加えて振り混ぜ、2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム溶液で 5 秒間持続する淡紅色を呈するまで滴定〈2.50〉する。同様の方法で空試験を行い、補正し、この溶液 1mL に対応するアスコルビン酸(C₆H₈O₆)の量 A mg を計算する。

溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
リボフラビン	3mg/g	30分	75%以上
ニコチン酸アミド	30mg/g		85%以上
チアミン硝化物	3mg/g		85%以上
パントテン酸カルシウム	30mg/g		85%以上
ピリドキシン塩酸塩	5mg/g		85%以上
アスコルビン酸	200mg/g		70%以上

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.

ベンチルヒドロクロロチアジド錠 Benzyhydrochlorothiazide Tablets

溶出性 (6.10) 本品 1 個をとり、試験液にポリソルベート 80 1g に水を加えて 20mL とした液 900mL を用い、パドル法により、毎分 100 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にベンチルヒドロクロロチアジド($C_{14}H_{14}ClN_3O_4S_2$)約 4.4 μ g を含む液となるようにポリソルベート 80 1g に水を加えて 20mL とした液を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にベンチルヒドロクロロチアジド標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、ポリソルベート 80 1g に水を加えて 20mL とした液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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、それぞれの液のベンチルヒドロクロロチアジドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ベンチルヒドロクロロチアジド($C_{14}H_{14}ClN_3O_4S_2$)の表示量に対する溶出率(%)
$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 18$$

W_S : ベンチルヒドロクロロチアジド標準品の秤取量(mg)

C : 1 錠中のベンチルヒドロクロロチアジド($C_{14}H_{14}ClN_3O_4S_2$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 272nm)

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 : 薄めたリン酸(1 \rightarrow 1000)/アセトニトリル混液(1 : 1)

流量 : ベンチルヒドロクロロチアジドの保持時間が約 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 30 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ベンチルヒドロクロロチアジドのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、1.5 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，ベンチルヒドロクロロチアジドのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
4mg	60分	70%以上

ベンチルヒドロクロロチアジド標準品 「ベンチルヒドロクロロチアジド」
ただし，乾燥したものを定量するとき，ベンチルヒドロクロロチアジド
(C₁₄H₁₄ClN₃O₄S₂)99.0%以上を含むもの。

メキタジン細粒 Mequitazine Fine Granules

溶出性 a (6.10) 本操作は光を避けて行う。本品の表示量に従いメキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$) 約 3mg に対応する量を精密に量り、試験液に溶出試験第 2 液 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 $0.45\mu m$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にメキタジン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として $60^{\circ}C$ で 3 時間減圧乾燥し、その約 15mg を精密に量り、メタノール 50mL に溶かした後、溶出試験第 2 液を加えて正確に 100mL 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 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $20\mu L$ ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液のメキタジンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

メキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 45 / 2$$

W_S : メキタジン標準品の秤取量 (mg)

W_T : 本品の秤取量 (g)

C : 1g 中のメキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$) 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 $5\mu m$ 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 : トリフルオロ酢酸試液 / アセトニトリル混液 (3 : 2)

流量 : メキタジンの保持時間が約 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 $20\mu L$ につき、上記の条件で操作するとき、メキタジンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 4000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 $20\mu L$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、メキタジンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
6mg/g	45分	75%以上

溶出性 b (6.10) 本操作は光を避けて行う。本品の表示量に従いメキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$) 約 3mg に対応する量を精密に量り、試験液に溶出試験第 2 液 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にメキタジン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60 $^{\circ}$ C で 3 時間減圧乾燥し、その約 15mg を精密に量り、メタノール 50mL に溶かした後、溶出試験第 2 液を加えて正確に 100mL 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 200mL 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、それぞれの液のメキタジンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

メキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= (W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 45/2$$

W_S : メキタジン標準品の秤取量 (mg)

W_T : 本品の秤取量 (g)

C : 1g 中のメキタジン ($C_{20}H_{22}N_2S$) 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 : 35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : トリフルオロ酢酸試液 / アセトニトリル混液 (3 : 2)

流量 : メキタジンの保持時間が約 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 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、メキタジンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 4000 段以上、2.0 以下である。

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

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
6mg/g	15分	85%以上

ロフラゼブ酸エチル細粒 Ethyl Loflazepate Fine Granules

溶出性 <6.10> 本品の表示量に従いロフラゼブ酸エチル($C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$)約2mgに対応する量を精密に量り、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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 $0.45\mu m$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にロフラゼブ酸エチル標準品を $105^\circ C$ で 3 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、エタノール(95)に溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL 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 $10\mu L$ 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、それぞれの液のロフラゼブ酸エチルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ロフラゼブ酸エチル($C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=(W_S/W_T)\times(A_T/A_S)\times(1/C)\times 9$$

W_S : ロフラゼブ酸エチル標準品の秤取量(mg)

W_T : 本品の秤取量(g)

C : 1g 中のロフラゼブ酸エチル($C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 230nm)

カラム : 内径 4mm, 長さ 15cm のステンレス管に $5\mu m$ 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 / エタノール(99.5)混液(2 : 1 : 1)

流量 : ロフラゼブ酸エチルの保持時間が約 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 $10\mu L$ につき、上記の条件で操作するとき、ロフラゼブ酸エチ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 1500 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 $10\mu L$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ロフラゼブ酸エチルのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
10mg/g	45 分	75%以上

ロフラゼブ酸エチル標準品 $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$: 360.77 7-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸エチルで、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に

より精製する。

精製法 ロフラゼブ酸エチル 5g にエタノール(95)75mL を加え、80℃に加熱して溶かし、活性炭 0.5g を加えよくかき混ぜた後、熱時ろ過して活性炭を除去する。ろ液を 5℃の冷所に一夜放置した後、析出した結晶をろ取し、氷冷したエタノール(95)少量で洗い、50℃で一夜減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品のアセトニトリル溶液(1→100000)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 227~231nm 及び 314~319nm に吸収の極大を示す。

吸光度 〈2.24〉 $E_{1cm}^{1\%}$ (229nm) : 970~1030(10mg, アセトニトリル, 2000mL).

類縁物質 本品 0.10g をクロロホルム 5mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、クロロホルムを加えて正確に 100mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、クロロホルムを加えて正確に 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。次にクロロホルム/ヘプタン/エタノール(95)混液(5:4:1)を展開溶媒として約 12cm 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 2 個以下であり、標準溶液から得たスポットより大きくなり、かつ濃くない。

乾燥減量 〈2.41〉 0.2%以下(0.2 g, 105℃, 3 時間)。

含量 99.0%以上。 **定量法** 本品を乾燥し、その約 0.5g を精密に量り、非水滴定用酢酸 60mL 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 = 36.08mg $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$

ロフラゼブ酸エチル錠 Ethyl Loflazepate Tablets

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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にロフラゼブ酸エチル($C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$)約 1.1 μ g を含む液となるように水を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にロフラゼブ酸エチル標準品を 105 $^{\circ}$ C で 3 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、エタノール(95)に溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL 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 10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー <2.01> により試験を行い、それぞれの液のロフラゼブ酸エチルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ロフラゼブ酸エチル($C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times (9/2)$$

W_S : ロフラゼブ酸エチル標準品の秤取量(mg)

C : 1 錠中のロフラゼブ酸エチル($C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 230nm)

カラム : 内径 4mm, 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/エタノール(99.5)混液(2 : 1 : 1)

流量 : ロフラゼブ酸エチルの保持時間が約 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 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ロフラゼブ酸エチ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 1500 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ロフラゼブ酸エチルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
1mg	30 分	80%以上
2mg	30 分	80%以上

ロフラゼプ酸エチル標準品 $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$: 360.77 7-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1*H*-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸エチルで、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により精製する。

精製法 ロフラゼプ酸エチル 5g にエタノール(95)75mL を加え、80℃に加熱して溶かし、活性炭 0.5g を加えよくかき混ぜた後、熱時ろ過して活性炭を除去する。ろ液を 5℃の冷所に一夜放置した後、析出した結晶をろ取し、氷冷したエタノール(95)少量で洗い、50℃で一夜減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品のアセトニトリル溶液(1→100000)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 227~231nm 及び 314~319nm に吸収の極大を示す。

吸光度 <2.24> $E_{1cm}^{1\%}$ (229nm) : 970~1030(10mg, アセトニトリル, 2000mL).

類縁物質 本品 0.10g をクロロホルム 5mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、クロロホルムを加えて正確に 100mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、クロロホルムを加えて正確に 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。次にクロロホルム/ヘプタン/エタノール(95)混液(5:4:1)を展開溶媒として約 12cm 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 2 個以下であり、標準溶液から得たスポットより大きくなり、かつ濃くない。

乾燥減量 <2.41> 0.2%以下(0.2 g, 105℃, 3 時間)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.5g を精密に量り、非水滴定用酢酸 60mL 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=36.08mg $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$

エピリゾール顆粒 Epirizole Granules

溶出性 (6.10) 本品の表示量に従いエピリゾール($C_{11}H_{14}N_4O_2$)約 0.1g に対応する量を精密に量り、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、水を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。別にエピリゾール標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 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 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 250nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

エピリゾール($C_{11}H_{14}N_4O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 360$$

W_S : エピリゾール標準品の秤取量(mg)

W_T : 本品の秤取量(g)

C : 1g 中のエピリゾール($C_{11}H_{14}N_4O_2$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
300 mg/g	45 分	85%以上

エピリゾール標準品 エピリゾール(日局).

エピリゾール錠 Epirizole Tablets

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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にエピリゾール(C₁₁H₁₄N₄O₂)約5.6 μ gを含む液となるように水を加えて正確にV mLとし、試料溶液とする。別にエピリゾール標準品をシリカゲルを乾燥剤として4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250nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

エピリゾール(C₁₁H₁₄N₄O₂)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times (A_T/A_S) \times (V/V') \times (1/C) \times 18$$

W_s : エピリゾール標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のエピリゾール(C₁₁H₁₄N₄O₂)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50 mg	90分	85%以上
100 mg	120分	80%以上

エピリゾール標準品 エピリゾール(日局).

オンダンセトロン塩酸塩錠 Ondansetron Hydrochloride Tablets

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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にオンダンセトロン塩酸塩($C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl$)約 2.5 μ g を含む液となるように水を加えて正確に V 'mL とし、試料溶液とする。別にオンダンセトロン塩酸塩標準品(別途 50mg 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 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 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、それぞれの液のオンダンセトロンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

オンダンセトロン($C_{18}H_{19}N_3O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 9 \times 0.890$$

W_S : 脱水物に換算したオンダンセトロン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1 錠中のオンダンセトロン($C_{18}H_{19}N_3O$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 216nm)

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 $^{\circ}$ 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 1.56g を水 500mL に溶かし、水酸化ナトリウム試液を加えて pH を 5.4 に調整する。この液 500mL にアセトニトリル 500mL を加える。

流量 : オンダンセトロンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 100 μ L につき、上記の条件で操作するとき、オンダンセトロンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 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。

返すとき、オンダンセトロン[®]のピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

溶出規格

表示量*	規定時間	溶出率
2mg	15分	80%以上
4mg	15分	80%以上

*オンダンセトロンとして

オンダンセトロン塩酸塩標準品 $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$: 365.85 (±)-2,3-ジヒドロ-9-メチル-3-[(2-メチルイミダゾール-1-イル)メチル]カルバゾール-4-(1H)-オン-塩酸塩二水和物で、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 オンダンセトロン塩酸塩水和物を2-プロパノール/水混液(2:1)から再結晶し、50℃で3時間減圧乾燥した後、25℃、相対湿度75%の恒温器中に12時間以上放置する。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品の水溶液(1→50)は旋光性を示さない。

確認試験

- (1)本品につき、赤外吸収スペクトル測定法<2.25>のペースト法により測定するとき、波数 3180 cm^{-1} 、 1640 cm^{-1} 、 1282 cm^{-1} 、 761 cm^{-1} 及び 751 cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- (2)本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド溶液(1→100)につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 <2.21> により ^1H を測定するとき、 δ 2.7ppm 付近及び δ 3.7ppm 付近にそれぞれ単一線のシグナル A 及び B を、 δ 4.3ppm 付近及び δ 4.7ppm 付近にそれぞれ AMX 型四重線のシグナル C 及び D を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D はほぼ 3 : 3 : 1 : 1 である。

純度試験

(1) 類縁物質

(i) 本品 20mg を移動相 200mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー <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、試料溶液のオンダンセトロン以外のピークの合計面

積は、標準溶液のオンダンセトロンのピーク面積より大きくない。ただし、オンダンセトロンに対する相対保持時間が約 0.29 のピーク面積は、自動積分法で求めた面積を感度係数 0.77 で乗じた値とする。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：216nm)

カラム：内径 4.6mm, 長さ 20cm のステンレス管に 5 μ m 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℃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 1.56g を水 500mL に溶かし、水酸化ナトリウム試液を加えて pH を 5.4 に調整する。この液 500mL にアセトニトリル 500mL を加える。

流量：オンダンセトロンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からオンダンセトロンの保持時間の約 2 倍の範囲。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL 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 から得たオンダンセトロンのピーク面積が、標準溶液のピーク面積の 14~26% になることを確認する。

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、オンダンセトロンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 2000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オンダンセトロンのピーク面積の相対標準偏差は 5.0% 以下である。

(ii) 本品 12.5mg をメタノール 1 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 0.5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25mL 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 10mL 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 20 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。次にクロロホルム/酢酸エチル/メタノール/アンモニア水(28)混液(90 : 50 : 40 : 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。

(2) 2-プロパノール 本品約 0.1g を精密に量り、3mL のガラス瓶に入れ、内標準溶液 2mL を正確に加え、密栓する。ガラス瓶を 50℃の水浴中で

10～15 分間加温し，振り混ぜて溶かした後，室温にもどし，試料溶液とする．別に 2-プロパノール 40 μ L を正確に量り，内標準溶液を加えて正確に 40mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 1 μ L につき，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．それぞれの液の内標準物質のピーク面積に対する 2-プロパノールのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求めるとき，2-プロパノールの量は 0.2% 以下である．

$$\text{2-プロパノールの量(\%)} = (Q_T/Q_S) \times (1/W) \times (1/5) \times 0.79$$

W ：本品の秤取量(g)

0.79：2-プロパノールの密度(g/mL)

内標準溶液 薄めたエタノール(99.5)(1 \rightarrow 500)

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 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 0.0075 μ m，500～600m²/g)を充てんする．

カラム温度：170 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：内標準物質の保持時間が約 3 分になるように調整する．

システム適合性

システムの性能：標準溶液 1 μ L につき，上記の条件で操作するとき，内標準物質，2-プロパノールの順に流出し，その分離度は 1.5 以上である．

システムの再現性：標準溶液 1 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，内標準物質のピーク面積に対する 2-プロパノールのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.5% 以下である．

水分〈2.48〉 9.6～10.2%(50mg，容量滴定法，直接滴定)

含量 換算した脱水物に対し 99.5% 以上 定量法 本品約 50mg を精密に量り，無水酢酸/非水滴定用酢酸混液(7：3)50 mL に溶かし，0.01mol/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．

$$0.01\text{mol/L 過塩素酸 } 1\text{mL} = 3.298\text{mg C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$$