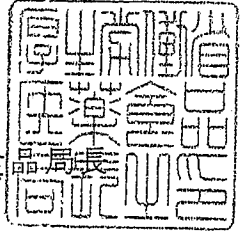


薬食発第 0531005 号
平成 17 年 5 月 31 日

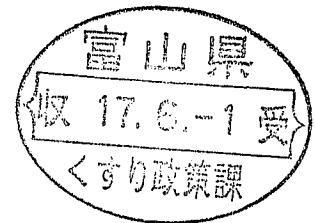
各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長



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）としてとりまとめたので、貴管下関係業者に対し周知方御配慮願いたい。



1112

塩酸オキシブチニン錠
Oxybutynin Hydrochloride Tablets

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、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 中に塩酸オキシブチニン($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$)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。別に塩酸オキシブチニン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、移動相に溶かし、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、それぞれの液のオキシブチニンのピーク面積 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。

塩酸オキシブチニン($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}$$

W_s : 塩酸オキシブチニン標準品の量(mg)

C : 1 錠中の塩酸オキシブチニン($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 225nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : 薄めたトリエチルアミン(1 \rightarrow 500)に、薄めたリン酸(1 \rightarrow 10)を加え、pH3.5 に調整する。この液 400mL にアセトニトリル 600mL を加える。

流量 : オキシブチニンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、オキシブチニ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 2500 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、オキシブチニ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
1mg	30分	80%以上
2mg	30分	80%以上
3mg	30分	75%以上

塩酸オキシブチニン標準品 「塩酸オキシブチニン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、塩酸オキシブチニン($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$)99.0%以上を含むもの。

塩酸ロペラミド錠 Loperamide Hydrochloride Tablets

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、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中に塩酸ロペラミド(C₂₉H₃₃ClN₂O₂·HCl)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とする。この液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。別に塩酸ロペラミド標準品を105°Cで4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、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法により試験を行い、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。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

塩酸ロペラミド(C₂₉H₃₃ClN₂O₂·HCl)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}$$

W_s : 塩酸ロペラミド標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸ロペラミド(C₂₉H₃₃ClN₂O₂·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及びアセトニトリル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2.0%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

塩酸トリエチルアミン $C_6H_{15}N \cdot HCl$ 白色の結晶性の粉末である。

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→50)及び無水酢酸ナトリウム溶液(1→5)1mLずつを加え、0.1mol/L硝酸銀液で滴定する(指示薬：フルオレセインナトリウム試液3滴). 同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L硝酸銀液 1mL=13.765mg $C_6H_{15}N \cdot HCl$

貯法 遮光した気密容器。

デキストリン デキストリン(日局).

ジアフェニルスルホン錠 Diaphenylsulfone Tablets

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中にジアフェニルスルホン(C₁₂H₁₂N₂O₂S)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。別にジアフェニルスルホン標準品を105°Cで4時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に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、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長291nm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。

ジアフェニルスルホン(C₁₂H₁₂N₂O₂S)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_s : ジアフェニルスルホン標準品の量(mg)

C : 1錠中のジアフェニルスルホン(C₁₂H₁₂N₂O₂S)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
25mg	30分	75%以上

ジアフェニルスルホン標準品 C₁₂H₁₂N₂O₂S : 248.30 4,4'-ジアミノジフェニルスルホンで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色～微黄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試験を行うとき、波数3460cm⁻¹, 3240cm⁻¹, 1631cm⁻¹, 1590cm⁻¹, 1278cm⁻¹, 1105cm⁻¹, 828cm⁻¹及び540cm⁻¹付近に吸収を認める。

融点 175～179°C

類縁物質 本品0.020gをアセトニトリル25mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に20mLとする。更にこの液1mLを正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に25mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定す

るとき、試料溶液のジアフェニルスルホン以外のピークの合計面積は、標準溶液のジアフェニルスルホ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：254nm)

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：リン酸二水素カリウム 1.36g を水に溶かし 1000mL とした液に、水酸化カリウム試液を加え、pH6.5 に調整する。この液 650mL にアセトニトリル 350mL を加える。

流量：ジアフェニルスルホンの保持時間が約 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ジアフェニルスルホンの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 25mL とする。この液 5 μ L から得たジアフェニルスルホンのピーク面積が標準溶液のジアフェニルスルホンのピーク面積の 10~30%になることを確認する。

システムの性能：本品及びパラオキシ安息香酸メチル 0.02g ずつをアセトニトリルに溶かし、25mL とする。この液 1mL を量り、アセトニトリルを加えて 100mL とする。この液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ジアフェニルスルホン、パラオキシ安息香酸メチルの順に溶出し、その分離度は 5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ジアフェニルスルホンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

乾燥減量 1.0%以下(1g, 105 $^{\circ}$ 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、塩酸 10mL, 水 40mL 及び臭化カリウム溶液(3 \rightarrow 10)10mL に溶かし、15 $^{\circ}$ C以下に冷却した後、0.1mol/L 亜硝酸ナトリウム液で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 亜硝酸ナトリウム液 1mL=12.415mg $C_{12}H_{12}N_2O_2S$

塩酸テトラサイクリンカプセル Tetracycline Hydrochloride Capsules

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法(ただし、シンカーを用いる)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、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中に塩酸テトラサイクリン約17 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。別に塩酸テトラサイクリン標準品約17mg(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により試験を行い、波長276nm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。

塩酸テトラサイクリンの表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_s : 塩酸テトラサイクリン標準品の量[mg(力価)]

C : 1カプセル中の塩酸テトラサイクリンの表示量[mg(力価)]

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50mg(力価)	15分	85%以上
250mg(力価)	15分	85%以上

エトドラク錠 Etodolac Tablets

溶出試験 a 本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(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 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にエトドラク($C_{17}H_{21}NO_3$)約 22 μ g を含む液となるように薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にエトドラク標準品を 60 $^{\circ}$ C で 4 時間減圧乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、メタノール 10mL に溶かした後、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に 100mL 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、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)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 279nm 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 a を満たすときは適合とする。

エトドラク($C_{17}H_{21}NO_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_s : エトドラク標準品の量(mg)

C : 1 錠中のエトドラク($C_{17}H_{21}NO_3$)の表示量(mg)

溶出規格 a

表示量	規定時間	溶出率
100mg	15 分	85%以上
200mg	15 分	80%以上

溶出試験 b 本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(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 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にエトドラク($C_{17}H_{21}NO_3$)約 22 μ g を含む液となるように薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にエトドラク標準品を 60 $^{\circ}$ C で 4 時間減圧乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、メタノール 10mL に溶かした後、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に 100mL 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, 薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)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 279nm 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 b を満たすときは適合とする.

エトドラク ($C_{17}H_{21}NO_3$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_s : エトドラク標準品の量(mg)

C : 1錠中のエトドラク ($C_{17}H_{21}NO_3$) の表示量(mg)

溶出規格 b

表示量	規定時間	溶出率
100mg	30分	85%以上
200mg	30分	85%以上

エトドラク標準品 $C_{17}H_{21}NO_3$: 287.35 (±)-1,8-ジエチル-1,3,4,9 テトラヒドロピラノ[3,4-*b*]インドール-1 酢酸で, 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 エトドラク 1g を薄めたメタノール(7→10)10mL に加熱して溶かし, 熱時ろ過する. ろ液を攪拌しながら冷却する. 析出した結晶をろ取り, 60°C で 5 時間減圧乾燥する.

性状 本品は白色～微黄色の結晶又は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の臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 波数 3350cm^{-1} , 2970cm^{-1} , 1746cm^{-1} , 1413cm^{-1} , 1035cm^{-1} 及び 749cm^{-1} 付近に吸収を認める.

類縁物質 本品 0.50g をメタノール 10mL に溶かし, 試料溶液とする. この液 2mL を正確に量り, メタノールを加えて正確に 100mL とする. この液 5mL 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(1)とする. 標準溶液(1)4mL 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(2)とする. これらの液につき, 薄層クロマトグラフ法により試験を行う. 薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板を, L-アスコルビン酸 0.5g をメタノール/水混液(4:1)100mL に溶かした液を 2cm の高さまで入れた展開槽に入れ, 下部から 3cm の高さまで展開した後, 30 分間風乾する. この薄層板の下部から 2.5cm の位置に試料溶液, 標準溶液(1)及び標準溶液(2)10 μ L ずつを速やかにスポットし, 直ちに, トルエン/エタノール(95)/酢酸(100)混液(140:60:1)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(1)から得たスポットより濃くなく、標準溶液(2)から得たスポットより濃いスポットは2個以下である。

乾燥減量 0.5%以下(1g, 減圧, 60°C, 4時間)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、エタノール(99.5)50mL に溶かし、0.1mol/L水酸化ナトリウム液で滴定する(電位差滴定法)。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=28.735mg $C_{17}H_{21}NO_3$

モフェゾラク錠 Mofezolac Tablets

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(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 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にモフェゾラク($C_{19}H_{17}NO_5$)約 8.3 μ g を含む液となるように薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にモフェゾラク標準品(別途本品 0.25g につき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により水分を測定しておく)約 0.021g 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 4mL 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につき、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)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 235nm 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。

モフェゾラク($C_{19}H_{17}NO_5$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 36$$

W_s : 脱水物に換算したモフェゾラク標準品の量(mg)

C : 1 錠中のモフェゾラク($C_{19}H_{17}NO_5$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
75mg	15 分	85%以上

モフェゾラク標準品 $C_{19}H_{17}NO_5$: 339.34 [3,4-ジ(4-メトキシフェニル)-5-イソキサゾリル]-酢酸で、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 モフェゾラク 20.0g を水酸化ナトリウム溶液(59→25000)1000mL に溶かした後、減圧濃縮する。結晶が大部分析出したとき、少量のアセトンを加え、濃縮乾固する。得られた結晶にクロロホルム/メタノール/水混液(12 : 6 : 1)95mL を加え、弱く加熱して溶かし、冷後、結晶をろ取する。これを水 800mL に溶かし、かき混ぜながら薄めた塩酸(27→200)140mL を約 1 時間かけて滴加し、析出した結晶をろ取する。得られた結晶を遮光減圧下で、1 日乾燥する。

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、波長 1731cm^{-1} 、 1611cm^{-1} 、 1514cm^{-1} 、 1434cm^{-1} 、 1251cm^{-1} 及び 833cm^{-1} 付近に吸収を認める

融点 $144\sim 150^{\circ}\text{C}$

類縁物質 本品 0.05g 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 20mL 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 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法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 $10\mu\text{L}$ ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にキシレン/ギ酸エチル/ギ酸混液(20 : 16 : 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、4 個以下であり、標準溶液から得たスポットより濃くない。

水分 2.0% 以下(0.25g , 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 0.7g を精密に量り、エタノール(99.5) 50mL に溶かし、 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する(電位差滴定法)。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 $1\text{mL}=33.934\text{mg C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5$

ドカルパミン顆粒 Docarpamine Granules

溶出試験 本品の表示量に従いドカルパミン(C₂₁H₃₀N₂O₈S)約0.75g に対応する量を精密に量り、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(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 0.5μm 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 4mL 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 10mL とし、試料溶液とする。別にドカルパミン標準品をシリカゲルを乾燥剤として 80°C で3時間減圧乾燥し、その約 0.03g を精密に量り、エタノール(99.5)5mL に溶かした後、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につき、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)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 264nm 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。

ドカルパミン(C₂₁H₃₀N₂O₈S)の表示量に対する溶出率(%)

$$= \frac{W_s}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 2250$$

W_s : ドカルパミン標準品の量(mg)

W_T : ドカルパミン顆粒の秤取量(g)

C : 1g 中のドカルパミン(C₂₁H₃₀N₂O₈S)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
750mg/g	45分	70%以上

ドカルパミン標準品 C₂₁H₃₀N₂O₈S:470.54 (–)-(S)-2-アセタミド-N-[3,4-ビス(エトキシカルボニルオキシ)フェネチル]-4-(メチルチオ)ブチルアミドで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末又は粒である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3280cm⁻¹, 1754cm⁻¹, 1630cm⁻¹ 及び 1273cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

融点 105 ~ 108°C

類縁物質 本品 0.12g を移動相 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、試料溶液のドカルパミン以外のピークの合計面積は、標準溶液のドカルパミンのピーク面積の 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：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 を水に溶かして 1000mL とした液に、リン酸を加え、pH2.5 に調整する。この液 600mL にアセトニトリル 400mL を加える。

流量：ドカルパミンの保持時間が約 8 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ドカルパミンの保持時間の約 2.5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20mL とする。この液 20 μ L から得たドカルパミンのピーク面積が、標準溶液のドカルパミンのピーク面積の 7~13%になることを確認する。

システムの性能：本品 0.075g をとり、パラオキシ安息香酸イソブチル 0.012g を移動相に溶かし 200mL とした液 10mL に溶かし、更に移動相を加えて 30mL とする。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ドカルパミン、パラオキシ安息香酸イソブチルの順に溶出し、その分離度は 6 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、ドカルパミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

乾燥減量 0.5%以下(1g, 減圧, シリカゲル, 80 $^{\circ}$ C, 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、アセトン 10mL に溶かし、水 70mL を加え、氷水中で 5~10 $^{\circ}$ C に冷却した後、臭素試液を試液の色が消えなくなるまで振り混ぜながら滴加した後、更に 1 滴を加える。直ちにこの液にヨウ化カリウム溶液(1 \rightarrow 2)2 滴を加え、次にチオ硫酸ナトリウム五水和物溶液(1 \rightarrow 2)2 滴を加えてヨウ素の色を消失させた後、氷水中で 5~10 $^{\circ}$ C に冷却しながら 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する(指示薬：プロモチモールブルー試液 2 滴)。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=23.53mg C₂₁H₃₀N₂O₈S

塩酸ベバントロール錠 Bevantolol Hydrochloride Tablets

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、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 中に塩酸ベバントロール($C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$)約 28 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。別に塩酸ベバントロール標準品を 105 $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥し、その約 0.028g 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により試験を行い、波長 277nm 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。

塩酸ベバントロール($C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_s : 塩酸ベバントロール標準品の量(mg)

C : 1 錠中の塩酸ベバントロール($C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
25mg	15 分	80%以上
50mg	15 分	75%以上
100mg	15 分	75%以上

塩酸ベバントロール標準品 $C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$: 381.89 (±)-1-[(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノ]-3-(*m*-トリロキシ)-2-プロパノール塩酸塩で、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により精製する。

精製法 塩酸ベバントロール 10g を 2-プロパノール/水混液(9 : 1)50mL に加温して溶かし、熱時ろ過し、ろ液を冷所に一夜静置する。析出した結晶をろ取り、2-プロパノール/水混液(9 : 1)少量で洗う。同様の操作を 1 回繰り返す。得られた結晶をシリカゲルを乾燥剤として 24 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3330 cm^{-1} 、2960 cm^{-1} 、1602 cm^{-1} 、1268 cm^{-1} 、1029 cm^{-1} 及び

819 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 138~141 $^{\circ}\text{C}$

類縁物質 本品 0.10g をメタノール 5mL 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 1mL 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法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μL ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にトルエン/エタノール(95)/酢酸(100)混液(14 : 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。これに噴霧用 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液を均等に噴霧し、105 $^{\circ}\text{C}$ で 15 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 1.0%以下(1g, 105 $^{\circ}\text{C}$, 2 時間)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.12g を精密に量り、酢酸(100)50mL 及び非水滴定用酢酸水銀(II)試液 2mL に溶かし、0.02mol/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。

0.02mol/L 過塩素酸 1mL = 7.638mg $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$

一硝酸イソソルビド錠 Isosorbide Mononitrate Tablets

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、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中に一硝酸イソソルビド(C₆H₉NO₆)約11 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。別に一硝酸イソソルビ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0.022g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15 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、それぞれの液の一硝酸イソソルビドのピーク面積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。

一硝酸イソソルビド(C₆H₉NO₆)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 45$$

W_s : 一硝酸イソソルビド標準品の量(mg)

C : 1錠中の一硝酸イソソルビド(C₆H₉NO₆)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 214nm)

カラム : 内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 40°C付近の一定温度

移動相 : 薄めたリン酸(1→1000)/メタノール混液(4 : 1)

流量 : 一硝酸イソソルビドの保持時間が約4.5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15 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、一硝酸イソソルビ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、1.5以下である。

システムの再現性 : 標準溶液15 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、一硝酸イソソルビド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
10mg	15分	85%以上
20mg	15分	85%以上

一硝酸イソソルビド標準品 $C_6H_9NO_6$: 191.14 1,4:3,6-ジアンヒドロ-D-グルシトール 5-ニトレートで、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 一硝酸イソソルビドに3倍量以上の酢酸エチルを加えて激しく振り混ぜた後、 $0.5\mu\text{m}$ のメンブランフィルターでろ過し、水浴上で酢酸エチルを減圧留去する。残留物をクロロホルム/ヘキサン混液(3:1)から再結晶した後、シリカゲルを乾燥剤として4時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3230cm^{-1} , 1647cm^{-1} , 1633cm^{-1} , 1452cm^{-1} , 1282cm^{-1} , 1090cm^{-1} 及び 849cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 $89\sim 92^\circ\text{C}$

類縁物質 本品 0.050g を水 5mL 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 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 $10\mu\text{L}$ ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液の一硝酸イソソルビド以外のピーク面積 A_{Ti} 及び標準溶液の一硝酸イソソルビドのピーク面積 A_s を自動積分法により測定し、次式により個々の類縁物質の量を求めるとき、個々の量は 0.1% 以下であり、それらの合計は 0.2% 以下である。ただし、一硝酸イソソルビドに対する相対保持時間約 4.0 のピーク面積は自動積分法で求めた面積に感度係数 0.63 を乗じた値とする。

$$\text{個々の類縁物質の量}(\%) = \frac{A_{Ti}}{A_s} \times \frac{1}{10}$$

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 $5\mu\text{m}$ 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：薄めたリン酸(1→1000)/メタノール混液(4:1)

流量：一硝酸イソソルビドの保持時間が約 4.5 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一硝酸イソソルビドの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り，水を加えて正確に 20mL とする。

この液 10 μ L から得た一硝酸イソソルビドのピーク面積が，標準溶液の一硝酸イソソルビドのピーク面積の 5～15% になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，一硝酸イソソルビ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，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，一硝酸イソソルビドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

乾燥減量 0.5% 以下(1g, 減圧, シリカゲル, 4 時間)。

含量 99.0% 以上。 定量法 本品を乾燥し，その約 0.2g を精密に量り，窒素定量法のケルダールフラスコに入れ，水 10mL に溶かし，デバルダ合金 3g 及び水 40mL を加え，窒素定量法の蒸留装置に連結する。受器には 0.05mol/L 硫酸 25mL を正確に量り，プロモクレゾールグリーン・メチルレッド試液 5 滴を加え，冷却器の下端を浸す。漏斗から水酸化ナトリウム溶液(1→2)15mL を加え，注意して水 20mL で洗い込み，直ちにピンチコック付きゴム管のピンチコックを閉じ，徐々に水蒸気を通じて留液約 100mL を得るまで蒸留する。冷却器の下端を液面から離し，少量の水でその部分を洗い込み，0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する。ただし，滴定の終点は液の赤色が淡赤紫色を経て淡青緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行う。

0.05mol/L 硫酸 1mL = 19.114mg $C_6H_9NO_6$