

塩酸ファドロゾール水和物錠 Fadrozole Hydrochloride Hydrate 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0.5 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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中に塩酸ファドロゾール水和物(C₁₄H₁₃N₃·HCl·1/2H₂O)約1.2 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10mLに0.1mol/L塩酸試液10mLを正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸ファドロゾール水和物標準品を105°Cで4時間乾燥し、その約0.022gを精密に量り、0.1mol/L塩酸試液に溶かし、正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、0.1mol/L塩酸試液を加えて正確に200mLとする。更にこの液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、それぞれの液のファドロゾールのピーク面積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。

塩酸ファドロゾール水和物(C₁₄H₁₃N₃·HCl·1/2H₂O)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2} \times 1.035$$

W_s : 塩酸ファドロゾール水和物標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸ファドロゾール水和物(C₁₄H₁₃N₃·HCl·1/2H₂O)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 229nm)

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 : リン酸二水素カリウム2gと1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム0.94gを水に溶かし, 1000mLとする。この液にリン酸を加え, pH2.5に調整する。この液800mLにアセトニトリル200mLを加える。

流量 : ファドロゾ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, ファドロゾ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3000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，ファドロゾー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
1.04mg	15分	85%以上

塩酸ファドロゾール水和物標準品 $C_{14}H_{13}N_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$: 268.74 (\pm)4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5- α]ピリジン-5-イル)ベンズニトリル塩酸塩 1/2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 塩酸ファドロゾール水和物にアセトン/水混液(9:1)を加え，加温して溶かす。熱時ろ過し，ろ液を冷暗所に一夜放置する。析出した結晶をろ取し，少量のアセトンで洗う。得られた結晶を粉末とし，50 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験

(1)本品につき，赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定するとき，波数 2230 cm^{-1} ，1607 cm^{-1} ，1535 cm^{-1} ，1308 cm^{-1} 及び845 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2)本品 0.03gを核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタノール 0.5mLに溶かし，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(1H)により測定するとき，85.7ppm付近に四重線のシグナルAを，87.4ppm付近，87.5ppm付近，87.8ppm付近及び88.6ppm付近にそれぞれ二重線のシグナルB，C，D及びEを示し，各シグナルの面積強度比A:B:C:D:Eは1:1:2:2:1である。

融点 213~216 $^{\circ}$ C(乾燥後)。

純度試験 本品 0.025gを移動相 50mL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，試料溶液のファドロゾール以外のピークの合計面積は，標準溶液のファドロゾールのピーク面積の3/10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：230nm)

カラム：内径 4.0mm，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 2g と 1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム 0.94g を水に溶かし，1000mL とする。この液にリン酸を加え，pH2.5 に調整する。

この液 800mL にアセトニトリル 200mL を加える。

流量：ファドロゾールの保持時間が約 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ファドロゾールの保持時間の約 3 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 から得たファドロゾールのピーク面積が、標準溶液のファドロゾールのピーク面積の 7~13% になることを確認する。

システムの性能：本品 3mg 及びパラオキシ安息香酸メチル 0.01g を移動相に溶かし、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、ファドロゾール、パラオキシ安息香酸メチルの順に溶出し、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、ファドロゾール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 3.0~3.8%(1g, 105°C, 4 時間)。

含量 99.5% 以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.4g を精密に量り、無水酢酸/酢酸(100)混液(7 : 3)80mL 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 = 25.973mg $C_{14}H_{13}N_3 \cdot HCl$

塩酸エピナスチンカプセル Epinastine Hydrochloride Capsules

溶出試験 本品の表示量に従い塩酸エピナスチン($C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$)約 0.02g に対応する量を精密に量り、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、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸エピナスチン標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、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 50mL 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、それぞれの液のエピナスチンのピーク面積 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。

塩酸エピナスチン($C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_s : 塩酸エピナスチン標準品の量(mg)

W_T : 塩酸エピナスチンカプセルの秤取量(g)

C : 1g 中の塩酸エピナスチン($C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 220nm)

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 : 30°C 付近の一定温度

移動相 : 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 0.5g を水 680mL に溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えて pH3.2 に調整する。この液にアセトニトリル 320mL を加える。

流量 : エピナスチンの保持時間が約 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 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、エピナ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 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、エピナスチ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
20mg	15分	85%以上

塩酸エピナスチン標準品 $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$: 285.77 (\pm)-3-amino-9,13b-dihydro-1*H*-dibenz[*c,f*]imidazo[1,5-*a*]azepine hydrochloride 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 本品を 110~130°C の *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かす。この液をろ過し、10°C 以下に冷却する。析出した結晶をろ取し、*N,N*-ジメチルホルムアミド及び酢酸エチルで洗った後、125°C 以下で減圧乾燥する。

性状 本品は白色~微黄色の粉末である。

確認試験

(1)本品の 0.01mol/L 塩酸試液溶液(1→5000)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 261~265 nm に吸収の極大を示す。

(2)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 1662cm^{-1} , 1588cm^{-1} , 1554cm^{-1} , 774cm^{-1} 及び 760cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.020g を移動相 100mL 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 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、試料溶液のエピナスチン以外のピークの合計面積は、標準溶液のエピナスチンのピーク面積の 1/2 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：220 nm)

カラム：内径 4mm、長さ 12.5cm のステンレス管に 7 μ m の液体クロマトグラフ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：30°C 付近の一定温度

移動相：酢酸(100)3.0g に水 500mL を加える。この液にトリエチルアミン 5.1g を 30°C 以下に保ちながら徐々に加え、更に水を加えて 1000mL とする。この液に酢酸(100)を加え、pH5.6 に調整する。この液 740mL にアセトニトリル 260mL を加える。

流量：エピナ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：溶媒のピークの後からエピナスチンの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 20mL とする。この液 50 μ L から得たエピナスチンのピーク面積が，標準溶液のエピナスチンのピーク面積の 5～15%になることを確認する。

システムの性能：パラオキシ安息香酸エチル 20mg を量り，試料溶液 50mL に溶かす。この液 1mL を量り，移動相を加えて 20mL とする。この液 50 μ L につき，上記の条件で操作するとき，エピナスチン，パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し，その分離度は 2.0 以上である。

システムの再現性：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，エピナスチ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, 105 $^{\circ}$ C, 3 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，無水酢酸/酢酸(100)混液(7 : 3)70mL 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 = 28.577mg $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$

トシル酸スプラタストカプセル Suplatast Tosilate 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中にトシル酸スプラタスト(C₁₆H₂₆NO₄S·C₇H₇O₃S)約56 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。別にトシル酸スプラタスト標準品(別途本品0.5gにつき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により、水分を測定しておく)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25mL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265 nm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。

トシル酸スプラタスト(C₁₆H₂₆NO₄S·C₇H₇O₃S)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 100$$

W_s : 脱水物に換算したトシル酸スプラタスト標準品の量(mg)

C : 1カプセル中のトシル酸スプラタスト(C₁₆H₂₆NO₄S·C₇H₇O₃S)の表示量(mg)

溶出規格

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

トシル酸スプラタスト標準品 C₁₆H₂₆NO₄S·C₇H₇O₃S : 499.64 (RS)-{2-[4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル]エチル}ジメチルスルホニウム *p*-トルエンスルホン酸塩で、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 トシル酸スプラタスト100gをエタノール(99.5)800mLに溶かし、イソプロピルエーテル800mLを加え、氷冷下放置する。析出した結晶をろ取し、冷エタノール(99.5)で洗う。更に同様の操作を2回行い、シリカゲルを乾燥剤として2日間減圧乾燥する。

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→10)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(^1H)により測定するとき、 $\delta 1.1\text{ppm}$ 付近に三重線のシグナル A を、 $\delta 2.3\text{ppm}$ 付近に単一線のシグナル B を、 $\delta 3.0\text{ppm}$ 付近に中央に鋭いシグナルがある多重線のシグナル C を、 $\delta 3.5\text{ppm}$ 付近に多重線のシグナルを、 $\delta 3.9\text{ppm}$ 付近に多重線のシグナル D を、 $\delta 5.0\text{ppm}$ 、 $\delta 6.9\text{ppm}$ 及び $\delta 7.1\text{ppm}$ 付近に二重線のシグナル E、F 及び G を、 $\delta 7.5\text{ppm}$ 付近に多重線のシグナル H を、 $\delta 10.1\text{ppm}$ 付近に単一線のシグナル I を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D : E : F : G : H : I は、ほぼ 3 : 3 : 8 : 3 : 1 : 2 : 2 : 4 : 1 である。

融点 $86\sim 90^\circ\text{C}$

類縁物質 本品 0.025g を移動相 50mL 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 $10\mu\text{L}$ 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。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 *p*-トルエンスルホン酸及びスプラタスト以外のピークの合計面積は、標準溶液のスプラタストのピーク面積の $1/2$ 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： 225nm)

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フェニ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：リン酸二水素ナトリウム二水和物 3.12g を水に溶かして 1000mL とし、リン酸を加えて $\text{pH}2.0$ に調整した液に 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 1.08g を溶かす。この液 740mL にアセトニトリル 200mL 及びメタノール 60mL を加える。

流量：スプラタストの保持時間が約 5 分になるように調整する。

面積測定範囲：スプラタストの保持時間の約 6 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、移動相を加えて正確に 20mL とする。この液 $10\mu\text{L}$ から得たスプラタストのピーク面積が、標準溶液のスプラタストのピーク面積の $3.5\sim 6.5\%$ になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、*p*-トルエンスルホン酸、スプラタストの順に溶出し、その分離度は 13 以上である。

システムの再現性：標準溶液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、スプラタストのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

水分 1.0% 以下(0.5g 、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 0.5g を精密に量り, 新たに煮沸して冷却した水 50mL に溶かし, 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 30mL を正確に加えて, 5 分間かき混ぜた後, 過量の水酸化ナトリウムを 0.05mol/L 硫酸で滴定する(電位差滴定法). 同様の方法で空試験を行う.

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL=49.964mg $C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$

トシル酸スプラタストドライシロップ
Suplatast Tosilate Dry Syrup

溶出試験 本品の表示量に従いトシル酸スプラタスト(C₁₆H₂₆NO₄S・C₇H₇O₃S)約0.05gに対応する量を精密に量り、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0.45μm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にトシル酸スプラタスト標準品(別途本品0.5gにつき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により、水分を測定しておく)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25mL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265nm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。

トシル酸スプラタスト(C₁₆H₂₆NO₄S・C₇H₇O₃S)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 : 脱水物に換算したトシル酸スプラタスト標準品の量(mg)

W_T : トシル酸スプラタストドライシロップの秤取量(g)

C : 1g中のトシル酸スプラタスト(C₁₆H₂₆NO₄S・C₇H₇O₃S)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50mg/g	15分	85%以上

トシル酸スプラタスト標準品 C₁₆H₂₆NO₄S・C₇H₇O₃S : 499.64 (RS)-{2-[4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル]エチル}ジメチルスルホニウム *p*-トルエンスルホン酸塩で、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 トシル酸スプラタスト100gをエタノール(99.5)800mLに溶かし、イソプロピルエーテル800mLを加え、氷冷下放置する。析出した結晶をろ取りし、冷エタノール(99.5)で洗う。更に同様の操作を2回行い、シリカゲルを乾燥剤として2日間減圧乾燥する。

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→10)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(^1H)により測定するとき、 $\delta 1.1\text{ppm}$ 付近に三重線のシグナル A を、 $\delta 2.3\text{ppm}$ 付近に単一線のシグナル B を、 $\delta 3.0\text{ppm}$ 付近に中央に鋭いシグナルがある多重線のシグナル C を、 $\delta 3.5\text{ppm}$ 付近に多重線のシグナルを、 $\delta 3.9\text{ppm}$ 付近に多重線のシグナル D を、 $\delta 5.0\text{ppm}$ 、 $\delta 6.9\text{ppm}$ 及び $\delta 7.1\text{ppm}$ 付近に二重線のシグナル E、F 及び G を、 $\delta 7.5\text{ppm}$ 付近に多重線のシグナル H を、 $\delta 10.1\text{ppm}$ 付近に単一線のシグナル I を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D : E : F : G : H : I は、ほぼ 3 : 3 : 8 : 3 : 1 : 2 : 2 : 4 : 1 である。

融点 $86\sim 90^\circ\text{C}$

類縁物質 本品 0.025g を移動相 50mL 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 $10\mu\text{L}$ 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。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 *p*-トルエンスルホン酸及びスプラタスト以外のピークの合計面積は、標準溶液のスプラタストのピーク面積の $1/2$ 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： 225nm)

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フェニ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：リン酸二水素ナトリウム二水和物 3.12g を水に溶かして 1000mL とし、リン酸を加えて $\text{pH}2.0$ に調整した液に 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 1.08g を溶かす。この液 740mL にアセトニトリル 200mL 及びメタノール 60mL を加える。

流量：スプラタストの保持時間が約 5 分になるように調整する。

面積測定範囲：スプラタストの保持時間の約 6 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、移動相を加えて正確に 20mL とする。この液 $10\mu\text{L}$ から得たスプラタストのピーク面積が、標準溶液のスプラタストのピーク面積の $3.5\sim 6.5\%$ になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、*p*-トルエンスルホン酸、スプラタストの順に溶出し、その分離度は 13 以上である。

システムの再現性：標準溶液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、スプラタストのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

水分 1.0% 以下(0.5g 、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 0.5g を精密に量り、

新たに煮沸して冷却した水 50mL に溶かし, 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 30mL を正確に加えて, 5 分間かき混ぜた後, 過量の水酸化ナトリウムを 0.05mol/L 硫酸で滴定する(電位差滴定法). 同様の方法で空試験を行う.

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 49.964mg $C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$

フレロキサシン錠

Fleroxacin 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中にフレロキサシン(C₁₇H₁₈F₃N₃O₃)約8.9 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。別にフレロキサシン標準品を105°Cで2時間乾燥し、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により試験を行い、波長280nm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。

フレロキサシン(C₁₇H₁₈F₃N₃O₃)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 : フレロキサシン標準品の量(mg)

C : 1錠中のフレロキサシン(C₁₇H₁₈F₃N₃O₃)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg	60分	80%以上
150mg	60分	80%以上

フレロキサシン標準品 C₁₇H₁₈F₃N₃O₃ : 369.34 6,8-ジフルオロ-1-(2-フルオロエチル)-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸で、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 フレロキサシンを薄めた酢酸(100)(1→100)に溶かし、ろ過する。ろ液をカラムクロマトグラフ用メタクリル酸エステル重合物を充てんしたクロマトグラフ柱に入れ、流出させる。この液をろ過し、ろ液に水酸化ナトリウム溶液(1→4)を加え、pH約6.8に調整する。この液を冷却し、析出した結晶をろ取し、105°Cで減圧乾燥する。

性状 本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である。

融点 : 約274°C(分解)。265°Cの浴液中に挿入し、1分間に約3°C上昇するように

加熱する。

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 3060cm^{-1} 、 2850cm^{-1} 、 1718cm^{-1} 、 1627cm^{-1} 、 1480cm^{-1} 及び 1281cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本操作は、遮光した容器を用いて行う。本品 0.010g を薄めたリン酸(1→1000)50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、薄めたリン酸(1→1000)を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 3mL を正確に量り、薄めたリン酸(1→1000)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 $10\mu\text{L}$ 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。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、試料溶液のフレロキサシン以外の各々のピーク面積は、標準溶液のフレロキサシンのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のフレロキサシン以外のピークの合計面積は、標準溶液のフレロキサシンのピーク面積の2倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：288 nm)

カラム：内径 4mm 、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： 20°C 付近の一定温度

移動相：薄めたジエチルアミン(1→100)/薄めたリン酸(7→500)/テトラヒドロフラン混液(10：10：1)

流量：フレロキサシンの保持時間が約10分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からフレロキサシンの保持時間の約2.5倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 $10\mu\text{L}$ から得たフレロキサシンのピーク面積が、標準溶液のフレロキサシンのピーク面積の40～60%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 0.3mL 及び4-アミノ安息香酸の薄めたリン酸(1→1000)溶液(1→10000) 1mL に薄めたリン酸(1→1000)を加えて 100mL とする。この液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、4-アミノ安息香酸、フレロキサシンの順に溶出し、その分離度は10以上である。

システムの再現性：標準溶液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、フレロキサシ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 、 105°C 、2時間)。

含量 99.0%以上。 **定量法** 本品を乾燥し、その約 0.6g を精密に量り、酢酸(100)

60mL 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 = 36.934mg $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$

カラムクロマトグラフ用メタクリル酸エステル重合体 カラムクロマトグラフ用
に製したものを.

レボフロキサシン細粒 Levofloxacin Fine Granules

溶出試験 本品の表示量に従いレボフロキサシン($C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$)約 0.1g に対応する量を精密に量り、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 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。別にレボフロキサシン標準品(別途本品 0.5g につき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により水分を測定しておく)約 0.028g 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により試験を行い、波長 289nm 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。

レボフロキサシン($C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= \frac{W_s}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360 \times 1.025$$

W_s : 脱水物に換算したレボフロキサシン標準品の量(mg)

W_T : レボフロキサシン細粒の秤取量(g)

C : 1g 中のレボフロキサシン($C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg/g	90 分	70%以上

レボフロキサシン標準品 $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$: 370.38 (3S)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de]-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸 1/2 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 レボフロキサシン 30g に酢酸エチル 1200mL を加えて 50~60°C で 1 時間攪拌する。熱時ろ過し、ろ液を 50~60°C で蒸発乾固する。残留物に水 72mL 及び塩酸 6mL を加え、40~50°C で 1 時間攪拌して溶解する。アセトン 225mL を加え、5°C 以下で 2 時間放置した後、析出した結晶をろ取し、冷アセトン 69mL で洗い、40~50°C で 2 時間減圧乾燥する。以上の操作を 3 回繰り返す。結晶 60g を得る。この結晶を水 378mL に溶かした後、アンモニア水(28)を加えて pH7.2

～7.5 に調整する。クロロホルム 450mL を加えて抽出した後、クロロホルム層を分取する。更に同様な操作を 2 回繰り返す。クロロホルム層を合わせて水 360mL を加えて洗った後、クロロホルム層を分取し、減圧で蒸発乾固する。残留物にエタノール(99.5)378mL を加えて 70～80℃に加熱して溶かした後、活性炭 4.5g を加えて 30 分間攪拌し、熱時ろ過する。活性炭を温エタノール(99.5)180mL で洗う。ろ液及び洗液を合わせ、約 315mL になるまで減圧で濃縮した後、5℃以下で 2 時間放置する。析出した結晶をろ取し、5℃以下のエタノール(99.5)90mL で洗い、60～70℃で 12 時間以上減圧乾燥する。

性状 本品は淡黄白色～黄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 3430cm^{-1} , 3040cm^{-1} , 2800cm^{-1} , 1724cm^{-1} , 1622cm^{-1} , 1521cm^{-1} , 1471cm^{-1} , 1051cm^{-1} 及び 803cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-90 \sim -97^\circ$ (0.1g, メタノール, 10mL, 100mm)。

類縁物質 本操作は光を避けて行う。本品 10mg を水/アセトニトリル混液(6:1)50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液(6:1)を加えて正確に 20mL とする。更にこの液 1mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液(6:1)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 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、試料溶液のレボフロキサシン以外のピーク面積は、標準溶液のレボフロキサシンのピーク面積の 2/5 倍より大きくなく、試料溶液のレボフロキサシン以外のピークの合計面積は、標準溶液のレボフロキサシンのピーク面積の 3/5 倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：294nm)

カラム：内径 4.6mm, 長さ 25cm 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：45℃付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム 7.0g 及び酢酸アンモニウム 4.0g を水 1300mL に溶かし、リン酸を加えて pH2.2 に調整し、アセトニトリル 240mL を加える。

流量：レボフロキサシンの保持時間が約 20 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レボフロキサシンの保持時間の約 1.8 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、水/アセトニトリル混液(6:1)

を加えて正確に 20mL とする。この液 10 μ L から得たレボフロキサシンのピーク面積が、標準溶液のレボフロキサシンのピーク面積の 4~6% になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 0.5mL に、オフロキサシン脱メチル体の水/アセトニトリル混液(6 : 1)溶液(1 \rightarrow 20000)1mL を加え、更に水/アセトニトリル混液(6 : 1)を加えて 100mL とする。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、オフロキサシン脱メチル体、レボフロキサシンの順に溶出し、その分離度は 2.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、レボフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

水分 2.1~2.7%(0.5g, 容量滴定法, 直接滴定)。

含量 99.5~101.0%(換算した脱水物として)。定量法 本品約 0.30g を精密に量り、酢酸(100)100mL 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。

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 36.14 mg $C_{18}H_{20}FN_3O_4$

レボフロキサシン錠 Levofloxacin 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中にレボフロキサシン(C₁₈H₂₀FN₃O₄·1/2H₂O)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。別にレボフロキサシン標準品(別途本品0.5gにつき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により水分を測定しておく)約0.028g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により試験を行い、波長289nm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。

レボフロキサシン(C₁₈H₂₀FN₃O₄·1/2H₂O)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18 \times 1.025$$

W_s : 脱水物に換算したレボフロキサシン標準品の量(mg)

C : 1錠中のレボフロキサシン(C₁₈H₂₀FN₃O₄·1/2H₂O)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg	90分	80%以上

レボフロキサシン標準品 C₁₈H₂₀FN₃O₄·1/2H₂O : 370.38 (3S)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de]-1,4-ベンズオキサジン-6-カルボン酸 1/2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 レボフロキサシン30gに酢酸エチル1200mLを加えて50~60°Cで1時間攪拌する。熱時ろ過し、ろ液を50~60°Cで蒸発乾固する。残留物に水72mL及び塩酸6mLを加え、40~50°Cで1時間攪拌して溶解する。アセトン225mLを加え、5°C以下で2時間放置した後、析出した結晶をろ取し、冷アセトン69mLで洗い、40~50°Cで2時間減圧乾燥する。以上の操作を3回繰り返す。結晶60gを得る。この結晶を水378mLに溶かした後、アンモニア水(28)を加えてpH7.2~7.5に調整する。クロロホルム450mLを加えて抽出した後、クロロホルム層

を分取する。更に同様な操作を 2 回繰り返す。クロロホルム層を合わせて水 360mL を加えて洗った後、クロロホルム層を分取し、減圧で蒸発乾固する。残留物にエタノール(99.5)378mL を加えて 70~80°C に加温して溶かした後、活性炭 4.5g を加えて 30 分間攪拌し、熱時ろ過する。活性炭を温エタノール(99.5)180mL で洗う。ろ液及び洗液を合わせ、約 315mL になるまで減圧で濃縮した後、5°C 以下で 2 時間放置する。析出した結晶をろ取し、5°C 以下のエタノール(99.5)90mL で洗い、60~70°C で 12 時間以上減圧乾燥する。

性状 本品は淡黄白色~黄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 3430cm⁻¹, 3040cm⁻¹, 2800cm⁻¹, 1724cm⁻¹, 1622cm⁻¹, 1521cm⁻¹, 1471cm⁻¹, 1051cm⁻¹ 及び 803cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -90~-97° (0.1g, メタノール, 10mL, 100mm)。

類縁物質 本操作は光を避けて行う。本品 10mg を水/アセトニトリル混液(6 : 1)50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液(6 : 1)を加えて正確に 20mL とする。更にこの液 1mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液(6 : 1)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 10μL 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、試料溶液のレボフロキサシン以外のピーク面積は、標準溶液のレボフロキサシンのピーク面積の 2/5 倍より大きくなく、試料溶液のレボフロキサシン以外のピークの合計面積は、標準溶液のレボフロキサシンのピーク面積の 3/5 倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：294nm)

カラム：内径 4.6mm, 長さ 25cm のステンレス管に 5μm 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：45°C 付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム 7.0g 及び酢酸アンモニウム 4.0g を水 1300mL に溶かし、リン酸を加えて pH2.2 に調整し、アセトニトリル 240mL を加える。

流量：レボフロキサシンの保持時間が約 20 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レボフロキサシンの保持時間の約 1.8 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、水/アセトニトリル混液(6 : 1)を加えて正確に 20mL とする。この液 10μL から得たレボフロキサシン

のピーク面積が、標準溶液のレボフロキサシンのピーク面積の4~6%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 0.5mL に、オフロキサシン脱メチル体の水/アセトニトリル混液(6:1)溶液(1→20000)1mL を加え、更に水/アセトニトリル混液(6:1)を加えて 100mL とする。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、オフロキサシン脱メチル体、レボフロキサシンの順に溶出し、その分離度は 2.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、レボフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

水分 2.1~2.7%(0.5g, 容量滴定法, 直接滴定)。

含量 99.5~101.0%(換算した脱水物として)。 定量法 本品約 0.30g を精密に量り、酢酸(100)100mL 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。

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 36.14 mg $C_{18}H_{20}FN_3O_4$

メチルメチオニンスルホニウムクロライド 50mg/g・メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 400mg/g・沈降炭酸カルシウム 200mg/g・炭酸マグネシウム 150mg/g 散

Methylmethioninesulfonium Chloride 50mg/g, Magnesium Aluminometasilicate 400mg/g, Precipitated Calcium Carbonate 200mg/g and Magnesium Carbonate 150mg/g Powder

溶出試験 本品約 0.4g を精密に量り、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、次のろ液を試料溶液とする。別にメチルメチオニンスルホニウムクロライド標準品をシリカゲルを乾燥剤として 3 時間減圧乾燥し、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 25mL 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法により試験を行い、それぞれの液のメチルメチオニンスルホニウムクロライドのピーク面積 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。

メチルメチオニンスルホニウムクロライド($C_6H_{14}ClNO_2S$)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 : メチルメチオニンスルホニウムクロライド標準品の量(mg)

W_T : メチルメチオニンスルホニウムクロライド・メタケイ酸アルミン酸マグネシウム・沈降炭酸カルシウム・炭酸マグネシウム酸散の秤取量(g)

C : 1g 中のメチルメチオニンスルホニウムクロライド($C_6H_{14}ClNO_2S$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 蛍光検出器 (励起波長 : 368nm, 測定波長 : 455nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 10 μ m の液体クロマトグラフ用ベンゼンスルホンプロピ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

反応コイル : 内径 0.5mm, 長さ 1.5m の管

反応コイル温度 : 40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 13.6g に水を加えて 1000mL とする。

反応試薬：ホウ酸 25.0g を水 950mL に溶かし、水酸化カリウム溶液 (1→2) を加え、pH10.5 に調整する。この液 1000mL に 2-メルカプトエタノール 2mL 及びポリオキシエチレン(23)ラウリルエーテル 1g を溶かし、o-フタルアルデヒド 0.8g を溶解しエタノール (99.5) 10mL を加える。

移動相流量：メチルメチオニンスルホニウムクロライドの保持時間が約 11 分になるように調整する。

反応試薬流量：毎分 0.6mL

システム適合性

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき、上記条件で操作するとき、メチルメチオニンスルホニウムクロライ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 10 μ L につき、上記条件で試験を 6 回繰り返すとき、メチルメチオニンスルホニウムクロライド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
メチルメチオニンスルホニウムクロライド	50mg/g	15 分	80%以上

メチルメチオニンスルホニウムクロライド標準品 「メチルメチオニンスルホニウムクロライド」。ただし、乾燥したものを定量するとき、メチルメチオニンスルホニウムクロライド($C_6H_{14}ClNO_2S$) 99.0%以上を含むもの。

液体クロマトグラフ用ベンゼンスルホニルプロピルシリル化シリカゲル 液体クロマトグラフ用に製造したもの。