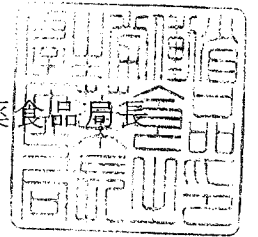




薬食発第 0803007 号  
平成 19 年 8 月 3 日

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通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。

## デキストラン硫酸エステルナトリウム腸溶錠

## Dextran Sulfate Sodium Enteric-coated Tablets

## 溶出性 (6.10)

[pH1.2] 本品1個をとり、試験液に溶出試験第1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  $V$ mLを正確に量り、表示量に従い1 mL中にデキストラン硫酸エステルナトリウムイオウ 18約 6.7 $\mu$ gを含む液となるように崩壊試験法の第1液を加えて正確に  $V'$ とし試料原液とする。別にデキストラン硫酸ナトリウムイオウ 18標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として60 $^{\circ}$ Cで4時間減圧乾燥し、その約 17mgを精密に量り、溶出試験第1液を加えて溶かし、正確に 50mLとする。この液 2mLを正確に量り、溶出試験第1液を加えて正確に 100mLとし、標準原液とする。試料原液、標準原液及び溶出試験第1液 5 mLずつを、それぞれ共栓付き試験管に正確に量り、これにエタノール(99.5) 1 mLを正確に加えてよく振り混ぜる。更にトルイジンブルーO溶液(1 $\rightarrow$ 200000) 20mLを正確に加えてよく振り混ぜ、試料溶液、標準溶液及び空試験溶液とする。試料溶液、標準溶液及び空試験溶液につき、溶出試験第1液を対照とし、直ちに紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長 635nmにおける吸光度  $A_T$ 、 $A_S$ 及び  $A_B$ を測定する。

本品が、溶出規格を満たすときは適合とする。

デキストラン硫酸エステルナトリウムイオウ 18の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_B - A_T) / (A_B - A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 36$$

$W_S$  : デキストラン硫酸ナトリウムイオウ 18標準品の採取量(mg)

$C$  : 1錠中のデキストラン硫酸エステルナトリウムイオウ 18の表示量(mg)

[pH6.8] 本品1個をとり、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  $V$ mLを正確に量り、表示量に従い1 mL中にデキストラン硫酸エステルナトリウムイオウ 18約 6.7 $\mu$ gを含む液となるように溶出試験第2液を加えて正確に  $V'$ とし試料原液とする。別にデキストラン硫酸ナトリウムイオウ 18標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として60 $^{\circ}$ Cで4時間減圧乾燥し、その約 17mgを精密に量り、溶出試験第2液を加えて溶かし、正確に 50mLとする。この液 2mLを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に 100mLとし、標準原液とする。試料原液、標

準原液及び溶出試験第 2 液 5 mL ずつを、それぞれ共栓付き試験管に正確に量り、これにエタノール (99.5) 1 mL を正確に加えてよく振り混ぜる。更にトルイジンブルー O 溶液 (1→200000) 20mL を正確に加えてよく振り混ぜ、試料溶液、標準溶液及び空試験溶液とする。試料溶液、標準溶液及び空試験溶液につき、溶出試験第 2 液を対照とし、直ちに紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 635nm における吸光度  $A_T$ 、 $A_S$  及び  $A_B$  を測定する。

本品が、溶出規格を満たすときは適合とする。

デキストラン硫酸エステルナトリウムイオウ 18 の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_B - A_T) / (A_B - A_S) \times (V/V) \times (1/C) \times 36$$

$W_S$  : デキストラン硫酸ナトリウムイオウ 18 標準品の採取量(mg)

$C$  : 1 錠中のデキストラン硫酸エステルナトリウムイオウ 18 の表示量(mg)

#### 溶出規格

表示量	溶出液	規定時間	溶出率
150mg	pH1.2	120分	5%以下
150mg	pH6.8	120分	80%以上
300mg	pH1.2	120分	5%以下
300mg	pH6.8	120分	75%以上

トルイジンブルー O 溶液 (1→200000)

空試験を行った時、その吸光度は 0.5~0.7 であることを確認して使用する。

## エピナスチン塩酸塩錠 Epinastine 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 $\mu$ 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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にエピナスチン塩酸塩(C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>·HCl)約11 $\mu$ 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。別にエピナスチン塩酸塩標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約22mg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50 $\mu$ 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、それぞれの液のエピナスチンのピーク面積A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

エピナスチン塩酸塩(C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>·HCl)の表示量に対する溶出率(%)  
$$= W_s \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 45$$

W<sub>s</sub> : エピナスチン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のエピナスチン塩酸塩(C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>·HCl)の表示量(mg)

### 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 : 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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
10mg	30分	85%以上
20mg	30分	85%以上

エピナスチン塩酸塩標準品  $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$  : 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℃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℃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℃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〈2.24〉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〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数  $1662\text{cm}^{-1}$ 、 $1588\text{cm}^{-1}$ 、 $1554\text{cm}^{-1}$ 、 $774\text{cm}^{-1}$  及び  $760\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 20mg 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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：30℃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℃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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 (2.41) 0.5%以下(1g, 105°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 (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 = 28.58mg  $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$

## ペントキシベリンクエン酸塩細粒 Pentoxiverine Citrate Fine Granules

溶出性 〈6.10〉 本品の表示量に従いペントキシベリンクエン酸塩( $C_{20}H_{31}NO_3 \cdot C_6H_8O_7$ )約 15mg 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。別にペントキシベリンクエン酸塩標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60°C で 4 時間減圧乾燥し、その約 17mg 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 100 $\mu$ 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、それぞれの液のペントキシベリンのピーク面積  $A_T$  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。

ペントキシベリンクエン酸塩( $C_{20}H_{31}NO_3 \cdot C_6H_8O_7$ )の表示量に対する溶出率(%)  
$$= (W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 90$$

$W_S$  : ペントキシベリンクエン酸塩標準品の秤取量(mg)

$W_T$  : 本品の秤取量(g)

$C$  : 1g 中のペントキシベリンクエン酸塩( $C_{20}H_{31}NO_3 \cdot C_6H_8O_7$ )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 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 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : 水/アセトニトリル/トリエチルアミン混液(600 : 400 : 1)に、リン酸を加えて pH3.0 に調整する。

流量 : ペントキシベリンの保持時間が約 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 100 $\mu$ L につき、上記条件で操作するとき、ペントキシベリ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 $\mu$ L につき、上記条件で試験を 6 回繰り返すとき、ペントキシベリ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
100mg/g	15分	85%以上



アスピリン・ダイアルミネート (アスピリン 330mg・炭酸マグネシウム 100mg・  
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート 50mg) 錠

Aspirin·Di-alminate (Aspirin 330mg·Magnesium Carbonate 100mg·  
Dihydroxyaluminum Aminoacetate 50mg) 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 $\mu$ 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 2mL を正確に量り、pH4.0 の 0.5mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 6mL を正確に加え、試料溶液とする。別にアスピリン標準品をデシケーター (シリカゲル) で 5 時間乾燥し、その約 37mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 20mL とする。この液 10mL 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、pH4.0 の 0.5mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 15mL を正確に加えて標準溶液とする。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 269nm 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。

アスピリン ( $C_9H_8O_4$ ) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 900$$

$W_s$  : アスピリン標準品の秤取量(mg)

$C$  : 1錠中のアスピリン ( $C_9H_8O_4$ ) の表示量(mg)

pH4.0 の 0.5mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

酢酸ナトリウム三水和物 68.05 g を量り、水 750mL を加えて溶かし、酢酸 (100) を用いて pH を 4.0 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。

溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
アスピリン	330mg	15分	85%以上

アスピリン・ダイアルミネート (アスピリン 81mg・炭酸マグネシウム 22mg・ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート 11mg) 錠

Aspirin·Di-alminate(Aspirin 81mg·Magnesium Carbonate 22mg·  
Dihydroxyaluminum Aminoacetate 11mg) 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 $\mu$ 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4mLを正確に量り、0.5mol/L水酸化ナトリウム試液1mLを加え、15分間放置する。この液に薄めた塩酸(9→100)0.6mLを加え、水/メタノール混液(1:1)を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別に定量用サリチル酸をデシケーター(シリカゲル)で3時間乾燥し、その約23mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に50mLとする。この液15mL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4mLを正確に量り、水/メタノール混液(1:1)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 $\mu$ 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、サリチル酸のピーク面積 $A_T$ 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。

アスピリン( $C_9H_8O_4$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 270 \times 1.304$$

$W_S$  : 定量用サリチル酸の秤取量(mg)

$C$  : 1錠中のアスピリン( $C_9H_8O_4$ )の表示量(mg)

#### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 296 nm)

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填する。

カラム温度 : 40 $\square$ 付近の一定温度

移動相 : 水/メタノール/酢酸(100)混液 (50 : 50 : 3)

流量 : サリチル酸の保持時間が約6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10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、サリチル酸のピークの理論段数及びシンメトリー係数は6000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、サリチル酸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
アスピリン	81mg	30分	85%以上

アデノシン三リン酸二ナトリウム腸溶顆粒  
Adenosine 5'-Triphosphate Disodium Enteric-coated Granules

溶出性 (6.10)

[pH1.2] 本品の表示量に従いアデノシン三リン酸二ナトリウム ( $C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3 \cdot 3H_2O$ ) 約 60mg に対応する量を精密に量り、試験液に溶出試験第1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 2mL を正確に量り、溶出試験第1液 4mL を正確に加えて試料溶液とする。別にアデノシン三リン酸二ナトリウム標準品 (別途 0.1gにつき、容量滴定法、逆滴定により水分 (2.48) を測定しておく。ただし、水分測定用メタノールの代わりに水分測定用エチレングリコール/水分測定用メタノール混液 (3:2) を用いる) 約 22mg を正確に量り、溶出試験第1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1液を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 259nm 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。

アデノシン三リン酸二ナトリウム ( $C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3 \cdot 3H_2O$ ) の表示量に対する溶出率(%)

$$=(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 270 \times 1.098$$

$W_S$  : 脱水物に換算したアデノシン三リン酸二ナトリウム標準品の採取量(mg)

$W_T$  : 本品の秤取量(g)

$C$  : 1g 中のアデノシン三リン酸二ナトリウム ( $C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3 \cdot 3H_2O$ ) の表示量 (mg)

[pH6.8] 本品の表示量に従いアデノシン三リン酸二ナトリウム ( $C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3 \cdot 3H_2O$ ) 約 60mg に対応する量を精密に量り、溶出試験第2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 2mL を正確に量り、溶出試験第2液 4mL を正確に加えて試料溶液とする。別にアデノシン三リン酸二ナトリウム標準品 (別途 0.1gにつき、容量滴定法、逆滴定により水分 (2.48) を測定しておく。ただし、水分測定用メタノールの代わりに水分測定用エチレングリコール/水分測定用メタノール混液 (3:2) を用いる) 約 22mg を正確に量り、溶出試験第2液

を加えて正確に 100mL とする。この液 5 mL を正確に量り、溶出試験第 2 液を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 259nm 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。

アデノシン三リン酸二ナトリウム ( $C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3 \cdot 3H_2O$ ) の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 270 \times 1.098$$

$W_S$  : 脱水物に換算したアデノシン三リン酸二ナトリウム標準品の採取量(mg)

$W_T$  : 本品の秤取量(g)

$C$  : 1g 中のアデノシン三リン酸二ナトリウム ( $C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3 \cdot 3H_2O$ ) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	p H	規定時間	溶出率
100mg/g	1.2	60 分	5%以下
	6.8	30 分	85%以上

アデノシン三リン酸二ナトリウム標準品 「アデノシン三リン酸二ナトリウム」.

ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、アデノシン三リン酸二ナトリウム ( $C_{10}H_{14}N_5Na_2O_{13}P_3$ ) 99.0%以上を含むもの。

## インドメタシン徐放カプセル Indometacin Extended-release Capsules

溶出性 (6.10) 本品 1 個をとり、試験液に溶出試験第 2 液 900mL を用い、パドル法により、毎分 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 10mL を正確にとり、直ちに  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に加温した溶出試験第 2 液 10mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径  $0.45\mu\text{m}$  以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 5mL を除き、次のろ液  $V\text{mL}$  を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にインドメタシン( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$ )約  $28\mu\text{g}$  を含む液となるように溶出試験第 2 液を加えて正確に  $V'\text{mL}$  とし、試料溶液とする。別にインドメタシン標準品を  $105^\circ\text{C}$  で 4 時間乾燥し、その約  $28\text{mg}$  を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に  $100\text{mL}$  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  $50\text{mL}$  とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、溶出試験第 2 液を対照とし、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長  $320\text{nm}$  における吸光度  $A_{T(n)}$  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。

$n$  回目の溶出液採取時におけるインドメタシン( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$ )の表示量に対する溶出率(%)( $n=1, 2$ )

$$= W_s \times \left[ \frac{A_{T(n)}}{A_s} + \sum_{i=1}^{n-1} \left( \frac{A_{T(i)}}{A_s} \times \frac{1}{90} \right) \right] \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 90$$

$W_s$  : インドメタシン標準品の秤取量(mg)

$C$  : 1 カプセル中のインドメタシン( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$ )の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
25mg	5 時間	15~45%
	24 時間	35~65%
37.5mg	8 時間	15~45%
	24 時間	30~60%

## クロナゼパム細粒 Clonazepam Fine Granules

溶出性〈6.10〉 本品の表示量に従いクロナゼパム( $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ )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5mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別にクロナゼパム標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約22mg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、メタノールを加えて正確に50mLとする。更にこの液5mL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 $\mu$ 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、それぞれの液のクロナゼパムのピーク面積 $A_T$ 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。

クロナゼパム( $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ )の表示量に対する溶出率(%)  
$$=(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 9$$

$W_S$  : クロナゼパム標準品の秤取量(mg)

$W_T$  : 本品の秤取量(g)

$C$  : 1g中のクロナゼパム( $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ )の表示量(mg)

### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 310nm)

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 : 25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相 : 水/アセトニトリル/メタノール混液(4 : 3 : 3)

流量 : クロナゼパムの保持時間が約5分になるように調整する。

### システム適合性

システムの性能 : 標準溶液100 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、クロナゼパムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2000段以上、2.0以下である。

システムの再現性 : 標準溶液100 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、クロナゼパム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/g	90分	80%以上
5mg/g	90分	80%以上

クロナゼパム標準品 クロナゼパム(日局).



## クロナゼパム錠 Clonazepam 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 $\mu$ 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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にクロナゼパム(C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)約0.56 $\mu$ 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。別にクロナゼパム標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約22mg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、メタノールを加えて正確に50mLとする。更にこの液5mL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 $\mu$ 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、それぞれの液のクロナゼパムのピーク面積A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

クロナゼパム(C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)の表示量に対する溶出率(%)  
$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times (9/4)$$

W<sub>S</sub> : クロナゼパム標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のクロナゼパム(C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)の表示量(mg)

### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 310nm)

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 : 25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相 : 水/アセトニトリル/メタノール混液(4 : 3 : 3)

流量 : クロナゼパムの保持時間が約5分になるように調整する。

### システム適合性

システムの性能 : 標準溶液100 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、クロナゼパムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2000段以上、2.0以下である。

システムの再現性 : 標準溶液100 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、クロナゼパム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
0.5mg	30分	80%以上
1mg	30分	80%以上
2mg	30分	75%以上

クロナゼパム標準品 クロナゼパム(日局).

## ベンズブロマロン細粒

### Benzbromarone Fine Granules

溶出性 (6.10) 本品の表示量に従いベンズブロマロン ( $C_{17}H_{12}Br_2O_3$ ) 約10mgに対応する量を精密に量り、試験液にポリソルベート80 1gに溶出試験第2液200mLを加えた液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以上を取り、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。別にベンズブロマロン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として50°Cで4時間減圧(0.67kPa以下)乾燥し、その約28mgを精密に量り、エタノール(99.5)を加えて溶かし、正確に20mLとする。この液4mLを正確に量り、ポリソルベート80 1gに溶出試験第2液200mLを加えた液を加えて正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、ポリソルベート80 1gに溶出試験第2液200mLを加えた液を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、ポリソルベート80 1gに溶出試験第2液200mLを加えた液を対照として、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長353nm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。

ベンズブロマロンの ( $C_{17}H_{12}Br_2O_3$ ) の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 36$$

$W_S$  : ベンズブロマロン標準品の秤取量(mg)

$W_T$  : 本品の採取量(g)

$C$  : 1g中のベンズブロマロン ( $C_{17}H_{12}Br_2O_3$ ) の表示量(mg)

#### 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg/g	60分	75%以上

ベンズブロマロン標準品 ベンズブロマロン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ベンズブロマロン ( $C_{17}H_{12}Br_2O_3$ ) 99.0%以上を含むもの。

## ジフェニドール塩酸塩顆粒 Difenidol Hydrochloride Granules

溶出性 (6.10) 本品の表示量に従いジフェニドール塩酸塩( $C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$ )約 25mg 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。別にジフェニドール塩酸塩標準品をシリカゲルを乾燥剤として 5 時間減圧乾燥し、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 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  $10\mu L$  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、それぞれの液のジフェニドールのピーク面積  $A_T$  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。

ジフェニドール塩酸塩( $C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$=(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 90$$

$W_S$  : ジフェニドール塩酸塩標準品の秤取量(mg)

$W_T$  : 本品の秤取量(g)

$C$  : 1g 中のジフェニドール塩酸塩( $C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$ )の表示量(mg)

### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 215nm)

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 :  $40^\circ C$  付近の一定温度

移動相 : 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 1.08g をメタノール 600mL に溶かした液に薄めたリン酸(1→1000)400mL を加える。

流量 : ジフェニドールの保持時間が約 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、ジフェニ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 3000 段以上、2.0 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、ジフェニド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
100mg/g	15分	85%以上

## ジフェニドール塩酸塩錠 Difenidol 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 $\mu$ 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V'mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にジフェニドール塩酸塩(C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO·HCl)約28 $\mu$ 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。別にジフェニドール塩酸塩標準品をシリカゲルを乾燥剤として5時間減圧乾燥し、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 $\mu$ 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、それぞれの液のジフェニドールのピーク面積A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ジフェニドール塩酸塩(C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO·HCl)の表示量に対する溶出率(%)  
=  $W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 90$

W<sub>S</sub> : ジフェニドール塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のジフェニドール塩酸塩(C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO·HCl)の表示量(mg)

### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 215nm)

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 : 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相 : 1-オクタンスルホン酸ナトリウム1.08gをメタノール600mLに溶かした液に薄めたリン酸(1 $\rightarrow$ 1000)400mLを加える。

流量 : ジフェニドールの保持時間が約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、ジフェニ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3000段以上、2.0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、ジフェニド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
25mg	30分	85%以上

## フルニトラゼパム錠 Flunitrazepam 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 $\mu$ 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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にフルニトラゼパム(C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)約1.1 $\mu$ 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。別にフルニトラゼパム標準品を105°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 $\mu$ 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、それぞれの液のフルニトラゼパムのピーク面積A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

フルニトラゼパム(C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)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<sub>S</sub> : フルニトラゼパム標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のフルニトラゼパム(C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)の表示量(mg)

### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 252nm)

カラム : 内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に5 $\mu$ 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 : 40°C付近の一定温度

移動相 : pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液/アセトニトリル混液(1 : 1)

流量 : フルニトラゼパムの保持時間が約5分になるように調整する。

### システム適合性

システムの性能 : 標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、フルニトラゼパムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2000段以上、2.0以下である。

システムの再現性 : 標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、フルニトラゼパムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。



溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
1mg	45分	80%以上
2mg	45分	80%以上

フルニトラゼパム標準品      フルニトラゼパム(日局).

## フルタミド錠 Flutamide 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 100mL 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 $\mu$ 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  $V$ mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にフルタミド( $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ )約 28 $\mu$ 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 100mL とした液を加えて正確に  $V'$ mL とし、試料溶液とする。別にフルタミド標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60 $^{\circ}$ C で 3 時間減圧乾燥し、その約 19mg を精密に量り、エタノール(99.5)に溶かし、正確に 20mL とする。この液 3mL を正確に量り、ポリソルベート 80 1g に水を加えて 100mL 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につき、ポリソルベート 80 1g に水を加えて 100mL とした液を対照とし、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。

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

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 135$$

$W_S$  : フルタミド標準品の秤取量(mg)

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

### 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
125mg	180 分	75%以上

フルタミド標準品  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$  : 276.21 2-methyl-*N*-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]propanamide で、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

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

性状 本品は淡黄色の結晶である。

確認試験

(1)本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) の臭化カリウム錠剤法によ

り測定するとき、波数  $3360\text{cm}^{-1}$ 、 $1716\text{cm}^{-1}$ 、 $1612\text{cm}^{-1}$ 、 $1345\text{cm}^{-1}$ 、 $1318\text{cm}^{-1}$ 、 $1244\text{cm}^{-1}$  及び  $1147\text{cm}^{-1}$  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→25)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  $^1\text{H}$  を測定するとき、 $\delta$  1.2ppm 付近に二重線のシグナル A を、 $\delta$  2.7ppm 付近に多重線のシグナル B を、 $\delta$  8.1ppm 付近に四重線のシグナル C を、 $\delta$  8.2ppm 付近に二重線のシグナル D を、 $\delta$  8.3ppm 付近に二重線のシグナル E を、 $\delta$  10.7ppm 付近に単一線のシグナル F を示し、各シグナルの面積強度比 A:B:C:D:E:F はほぼ 6:1:1:1:1:1 である。

融点〈2.60〉 110～114°C

#### 純度試験

(1)類縁物質 本品 40mg をメタノール 50mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 10 $\mu\text{L}$  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、各々のピーク面積を自動積分法により測定する。面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、フルタミド以外のピークの合計は 0.3%以下である。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：230nm)

カラム：内径 3.9mm、長さ 30cm のステンレス管に 10 $\mu\text{m}$  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：メタノール/0.05mol/L リン酸二水素カリウム試液混液(7:4)

流量：フルタミドの保持時間が約 12 分になるように調整する。

面積測定範囲：フルタミドの保持時間の約 2 倍の範囲

#### システム適合性

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

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

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

(2)マクロゴール 400 本品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(2→25)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<sup>1</sup>Hを測定する。δ 1.2ppm 付近のフルタミドのメチル基の二重線のシグナルの積分値 $I_F$ 及びδ 3.6ppm 付近のマクロゴール400のメチレン基のシグナルの積分値 $I_M$ を測定し、次の式によりマクロゴール400の量を求めるとき、0.1%以下である。

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

乾燥減量〈2.41〉 0.2%以下(0.5g, 減圧, 酸化リン(V), 60°C, 3時間)。

テストステロン  $C_{19}H_{28}O_2$  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〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 $3530\text{cm}^{-1}$ ,  $3380\text{cm}^{-1}$ ,  $1612\text{cm}^{-1}$ ,  $1233\text{cm}^{-1}$ ,  $1067\text{cm}^{-1}$ ,  $1056\text{cm}^{-1}$ 及び $870\text{cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める。

## オザグレル塩酸塩錠 Ozagrel 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 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する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液  $V\text{mL}$  を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にオザグレル塩酸塩水和物 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) 約  $5.6\mu\text{g}$  を含む液となるように pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて正確に  $V'\text{mL}$  とし、試料溶液とする。別にオザグレル塩酸塩標準品 (別途  $105^\circ\text{C}$  で 3 時間乾燥し、その減量 (2.41) を測定しておく) 約 22mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 272nm における吸光度  $A_{T(n)}$  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。

$n$  回目の溶出液採取時におけるオザグレル塩酸塩水和物 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) の表示量に対する溶出率 (%) ( $n = 1, 2, 3$ )

$$= W_S \times \left\{ \frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left( \frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right\} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 45/2 \times 1.068$$

$W_S$  : 乾燥物に換算したオザグレル塩酸塩標準品の採取量(mg)

$C$  : 1 錠中のオザグレル塩酸塩水和物 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg	15 分	15~45%
	45 分	45~75%
	120 分	75%以上
200mg	15 分	10~40%
	45 分	40~70%
	120 分	85%以上

オザグレル塩酸塩標準品  $C_{13}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$  : 282.72 (E) -3- [4-(1*H*-イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-2-プロペン酸塩酸塩 1水和物で、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

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

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

#### 確認試験

- (1)本品の水溶液(1→200000)につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長269~273nmに吸収の極大を示す。
- (2)本品につき、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 $3070\text{cm}^{-1}$ 、 $1677\text{cm}^{-1}$ 、 $1629\text{cm}^{-1}$ 、 $946\text{cm}^{-1}$ 及び $819\text{cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める。

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

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220 nm)

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 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：酢酸アンモニウム溶液(3→1000)/メタノール混液(4：1)

流量：オザグレルの保持時間が約10分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からオザグレルの保持時間の約2倍の範囲

#### システム適合性

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

システムの性能：システム適合性試験用溶液5 $\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、オザグレルのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.5以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液5 $\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試

験を6回繰り返すとき、オザグレルのピーク面積の相対標準偏差は2.5%以下である。

乾燥減量〈2.41〉 6.0~7.0% (0.5g, 105°C, 3時間)

含量 99.0%以上. 定量法 本品約0.2gを精密に量り, 無水酢酸/非水滴定用酢酸混液(7:3) 50mLに溶かし, 0.1mol/L 過塩素酸で滴定〈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=28.27mg  $C_{13}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$