

検出の確認：試料溶液 1 mL を正確に量り、pH7.0 のリン酸塩緩衝液／液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）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 5 mL を正確に量り、pH7.0 のリン酸塩緩衝液／液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）を加えて正確に 50mL とする。この液 10 μ L から得たキナプリルのピーク面積が、システム適合性試験用溶液 10 μ L から得たキナプリルのピーク面積の 5～15% になることを確認する。

システムの性能：本品及びベンゾフェノン 5 mg ずつを pH7.0 のリン酸塩緩衝液／液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）200mL 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、キナプリル、ベンゾフェノンの順に溶出し、その分離度が 14 以上のものを用いる。

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、キナプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

- (2) アセトニトリル及びアセトン 本品 0.50 g をとり、ジメチルホルムアミドに溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にアセトニトリル及びアセトンそれぞれ 2.5mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 200mL とする。この液 2.5mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 50mL とする。更にこの液 5 mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 μ L につき、次の条件でガスクロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積は、標準溶液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積の 2/5 より大きくない。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3 mm，長さ 2 m のガラス管にガスクロマトグラフ用ポリエチレングリコール 6000 を 150～180 μ m のガスクロマトグラフ用ケイソウ土に 25% の割合で被覆したものを充てんする。

カラム温度：90℃付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：アセトニトリルの保持時間が約 9 分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて 25mL とする。この液 5 μ L から得たアセトニトリルのピーク面積が標準溶液のアセトニトリルのピーク面積の 10～30% になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、アセトン、アセトニトリルの順に流出し、その分離度が 8 以上のものを用いる。

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、アセトニトリルのピーク面積の相対標準偏差は

2.0%以下である.

水分 1.0%以下 (0.5g)

含量 99.5%以上 (脱水物換算) 定量法 本品約 0.5g を精密に量り, 酢酸 (100) 70mL に溶かし, 0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法).
ただし, 本操作は本品を溶かした後, 速やかに行う. 同様の方法で空試験を行い, 補正する.

0.1mol/L 過塩素酸 1 mL = 47.50mg $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$

塩酸キナプリル21.7mg錠

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。溶出試験開始15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1mLを正確に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別に塩酸キナプリル標準品(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0.024gを精密に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)に溶かし、正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)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法により試験を行い、それぞれの液のキナプリルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

塩酸キナプリル($C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_s : 脱水物に換算した塩酸キナプリル標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸キナプリル($C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 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: 25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム13.61gを水に溶かし、1000mLとする。

この液を25 $^{\circ}$ C以上に保ちながら過塩素酸でpHを2.0に調整する。この液1000mLに液体クロマトグラフ用アセトニトリル1500mLを加える。

流量: キナプリルの保持時間が約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、キナプリ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10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、キナプリルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸キナプリル標準品 $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$: 474.98 (+)-(S)-2-[(S)-N-[(S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]アラニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン]-3-カルボン酸一塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法により精製する。

精製法 塩酸キナプリル 80 g にアセトニトリル 1600mL を加え、加温して溶かした後、ろ過する。ろ液を冷暗所で 24 時間放置した後、析出した結晶をガラスろ過器 (G3) を用いて吸引ろ取し、約 5℃ に冷却したアセトニトリル 50mL ずつで 3 回洗う。この結晶を 50℃ で 1 時間減圧乾燥した後、めのう乳鉢を用いて粉砕する。これを 50℃ で 24 時間減圧乾燥した後、再びめのう乳鉢を用いて粉砕し、更に 50℃ で 24 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の無晶性の粉末である。

確認試験

- (1) 本品のメタノール溶液 (1→2000) 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 256~260nm, 262~266nm 及び 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の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 1737 cm^{-1} , 1648 cm^{-1} , 1452 cm^{-1} , 1208 cm^{-1} 及び 749 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +14.4~+16.0° (0.5 g, メタノール, 25mL, 100mm)

純度試験

- (1) 類縁物質 本品 0.050 g を pH7.0 のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液 (1:1) 50mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 10 μL 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。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キナプリル以外の物質の量を求めるとき、キナプリルとの保持時間比約 0.5 及び約 2.0 の物質はそれぞれ 0.3% 以下、保持時間比約 1.7, 約 3.0 及びその他の物質はそれぞれ 0.1% 以下であり、また、それらの総量は 1.0% 以下である。

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 214nm)

カラム: 内径 6 mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 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℃ 付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム 13.61 g を水に溶かし、1000mL とする。

この液を 25℃ 以上に保ちながら過塩素酸で pH を 2.0 に調整する。

この液 1000mL に液体クロマトグラフ用アセトニトリル 1000mL を加える。

流量: キナプリルの保持時間が約 7 分になるように調整する。

面積測定範囲: キナプリルの保持時間の約 4 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1 mL を正確に量り、pH7.0 のリン酸塩緩衝液／液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）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 5 mL を正確に量り、pH7.0 のリン酸塩緩衝液／液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）を加えて正確に 50mL とする。この液 10 μ L から得たキナプリルのピーク面積が、システム適合性試験用溶液 10 μ L から得たキナプリルのピーク面積の 5～15% になることを確認する。

システムの性能：本品及びベンゾフェノン 5 mg ずつを pH7.0 のリン酸塩緩衝液／液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）200mL 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、キナプリル、ベンゾフェノンの順に溶出し、その分離度が 14 以上のものを用いる。

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、キナプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

- (2) アセトニトリル及びアセトン 本品 0.50 g をとり、ジメチルホルムアミドに溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にアセトニトリル及びアセトンそれぞれ 2.5mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 200mL とする。この液 2.5mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 50mL とする。更にこの液 5 mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 μ L につき、次の条件でガスクロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積は、標準溶液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積の 2/5 より大きくない。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3 mm、長さ 2 m のガラス管にガスクロマトグラフ用ポリエチレングリコール 6000 を 150～180 μ m のガスクロマトグラフ用ケイソウ土に 25% の割合で被覆したものを充てんする。

カラム温度：90°C 付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：アセトニトリルの保持時間が約 9 分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて 25mL とする。この液 5 μ L から得たアセトニトリルのピーク面積が標準溶液のアセトニトリルのピーク面積の 10～30% になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、アセトン、アセトニトリルの順に流出し、その分離度が 8 以上のものを用いる。

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、アセトニトリルのピーク面積の相対標準偏差は

2.0%以下である。

水分 1.0%以下 (0.5g)

含量 99.5%以上 (脱水物換算) 定量法 本品約 0.5g を精密に量り，酢酸 (100) 70mL に溶かし，0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。ただし，本操作は本品を溶かした後，速やかに行う。同様の方法で空試験を行い，補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1 mL = 47.50mg $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$

イノシン プラノベクス 400mg 錠

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2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別にイノシン プラノベクス標準品約0.022gを精密に量り、水を加えて溶かし、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258nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を求める。

本品の90分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

イノシン プラノベクスの表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 1800$$

W_s : 脱水物に換算したイノシン プラノベクス標準品の秤取量 (mg)

C : 1錠中のイノシン プラノベクスの表示量 (mg)

イノシン プラノベクス標準品

$C_{10}H_{12}N_4O_5 \cdot 3(C_9H_9NO_3 \cdot C_5H_{13}NO)$: 1115.25 inosine-2-hydroxypropyldimethylammonium 4-acetamidobenzoate(1:3) で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

確認試験

- (1) 本品の水溶液(1→1600)3mLにオルシンのエタノール溶液(1→10)0.2mLを加え、ついで硫酸第二鉄アンモニウムの塩酸溶液(1→1000)3mLを加え、水浴中で10分間加熱するとき、液は緑色を呈する。
- (2) 本品0.02gに塩酸1mLを加え、水浴中で5分間加熱した後、水9mLを加えて振り混ぜる。この液1mLを氷水で冷却しながら5%亜硝酸ナトリウム溶液を1滴加え、約10秒間振り混ぜる。さらに β -ナフトール試液5滴及び8 mol/L水酸化ナトリウム試液1mLを加えるとき、液は橙赤色を呈する。
- (3) 本品0.02gにクエン酸の無水酢酸溶液(1→50)0.5mLを加え、水浴中で5分間加熱するとき、液は赤紫色を呈する。
- (4) 本品の水溶液(1→80000)の吸収スペクトルを測定するとき、波長256～260nmに吸収の極大を示す。
- (5) 本品2mgをとり、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法によって測定するとき、 3140cm^{-1} 、 1690cm^{-1} 、 1600cm^{-1} 、 1520cm^{-1} 、 1260cm^{-1} 及び 1160cm^{-1} に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -11～-15° (脱水物換算 1.0g, 水, 20mL, 100mm)

類縁物質 本品 0.025g をとり、移動相を加えて 50mL とし、試料溶液とする。
別に p-アミノ安息香酸 0.02g をとり、移動相を加えて 100mL とする。この液 3mL に移動相を加えて 50mL とし、さらに 2.5mL をとり移動相を加えて 20mL 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、定量的条件で液体クロマトグラフ法により試験を行うとき、試料溶液のイノシン及び p-アセトアミノ安息香酸以外のピークは標準溶液の p-アミノ安息香酸のピークより高くない。

水分 0.5%以下 (0.5g)

強熱残分 0.1%以下 (1g)

含量 換算した脱水物に対して、イノシン (C₁₀H₁₂N₄O₅) 23.5~25.5%、p-アセトアミノ安息香酸 (C₉H₉NO₃) 47.5~49.5%及びジメチルアミノ-2-プロパノール (C₅H₁₃NO) 26.5~28.5%を含む。

定量法

(1) イノシン プラノベクス中のイノシン及び p-アセトアミノ安息香酸

本品約 0.05g を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、内標準溶液 20mL を正確に加え、移動相を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別にイノシン標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.025g を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に 100mL とする。次に p-アセトアミノ安息香酸標準品約 0.025g を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に 100mL とする。イノシン溶液 5mL 及び p-アセトアミノ安息香酸溶液 10mL を正確に量り、内標準溶液 20mL を正確に加え、移動相を加えて正確に 50mL とし標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法によって試験を行い、内標準物質のピーク高さに対するイノシン及び p-アセトアミノ安息香酸のピーク高さの比 Q_{TI}、Q_{TP}、Q_{SI} 及び Q_{SP} を求める。

イノシン (C₁₀H₁₂N₄O₅) の量 (mg)

$$= \text{イノシン標準品の量 (mg)} \times \frac{Q_{TI}}{Q_{SI}} \times \frac{1}{2}$$

p-アセトアミノ安息香酸 (C₉H₉NO₃) の量 (mg)

$$= \text{p-アセトアミノ安息香酸標準品の量 (mg)} \times \frac{Q_{TP}}{Q_{SP}}$$

内標準溶液 フタル酸の移動相溶液 (1 \rightarrow 2000)

操作条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：254nm)

カラム：内径約 4.6mm、長さ約 15cm のステンレス管に、5 μ m の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：リン酸二水素ナトリウム 15.6g に水を加えて溶かし 1000mL とする。この液 930mL にアセトニトリル 70mL を加える。

液量：p-アセトアミノ安息香酸の保持時間が約 12 分となるように調整する。

カラムの選定：イノシン 0.02g 及びフタル酸 0.09g をとり移動相 100mL に溶かす。この液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、イノシン、フタル酸の順に溶出し、その分離度が 10 以上のものを用いる。

(2) ジメチルアミノ-2-プロパノール

本品約 0.1g を精密に量り、水 1mL を正確に加えて溶かし、内標準溶液

9mL を正確に加え、試料溶液とする。別にジメチルアミノ-2-プロパノール標準品約 0.3g を精密に量り、水を加えて正確に 10mL とする。この液 1mL を正確に量り、内標準溶液 9mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 2 μ L につき、次の条件でガスクロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の面積を自動積分法によって測定し、内標準物質のピーク面積に対するジメチルアミノ-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。

ジメチルアミノ-2-プロパノール (C₅H₁₃NO) の量 (mg)

$$= \text{脱水物に換算したジメチルアミノ-2-プロパノール標準品の量(mg)} \\ \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{1}{10}$$

操作条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3mm、長さ 200cm のガラス管に 149~177 μ m のクロモソルブ G (酸及びシラン処理したもの) に Carbowax4000 を 10% 及び水酸化カリウムを 3% の割合で被覆したものを充填する。

カラム温度：110 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

キャリアーガス及び流量：窒素、ジメチルアミノ-2-プロパノールの保持時間が約 4 分となる一定流量

内標準溶液：n-アミルアルコール約 0.6g にアセトンを加えて 200mL とする。

カラムの選定：標準溶液 2 μ L につき、上記の条件で操作し、ジメチルアミノ-2-プロパノールと n-アミルアルコールとの分離度を求め、5 以上のものを用いる。

イノシン標準品 イノシン。ただし、乾燥したものを定量するとき、イノシン 99.0% 以上を含むもの。

p-アセトアミノ安息香酸標準品

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品 2mg をとり、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法によって測定するとき、3300 cm^{-1} 、1690 cm^{-1} 、1520 cm^{-1} 、1425 cm^{-1} 、1260 cm^{-1} 及び 1180 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 256~260 $^{\circ}$ C

純度試験 本品約 0.025g を精密に量り、移動相を加えて溶かし 100mL とし、試料溶液とする。別に試料溶液 2mL をとり、移動相を加えて 100mL とし、この液 5mL をとり、移動相を加えて 50mL 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。試料溶液の p-アセトアミノ安息香酸以外のピークは、標準溶液のピークより高くない。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：254nm)

カラム：内径約 4.6mm、長さ約 15cm のステンレス管に、5 μ m の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：リン酸二水素ナトリウム 15.6g に水を加えて溶かし 1000mL とする。この液 930mL にアセトニトリル 70mL を加える。

流量：p-アセトアミノ安息香酸の保持時間が約 12 分となるように調整する。

カラムの選定：イノシン 0.02g 及びフタル酸 0.09g をとり，移動相を加えて溶かし，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，イノシン，フタル酸の順で溶出し，その分離度が 10 以上のものを用いる。

含量 99.0%以上

定量法 本品約 0.3g を精密に量り，エタノール 50mL を加えて溶かし，0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する（指示薬：フェノールフタレイン試液 3 滴）。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
=17.918mg $C_9H_9NO_3$

ジメチルアミノ-2-プロパノール標準品

性状 本品は無色澄明の液体で，特異なにおいがある。

確認試験 本品 1~2 滴をとり，赤外吸収スペクトル測定法の液膜法によって測定するとき，2780 cm^{-1} ，1460 cm^{-1} ，1260 cm^{-1} ，1040 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

沸点 120~124 $^{\circ}C$

比重 d_4^{20} ：0.849~0.853

純度試験 本品 0.4 μ L につき，次の条件でガスクロマトグラフ法の面積百分率法によって試験を行い，得たクロマトグラフから各ピーク面積を自動積分法によって求めるとき，主ピーク以外のピーク面積は 1% 以下である。

ガスクロマトグラフ操作条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3mm，長さ 200cm のガラス管に 149~177 μ m のクロモソルブ G（酸及びシラン処理したもの）に Carbowax4000 を 10% 及び水酸化カリウムを 3% の割合で被覆したものを充填する。

カラム温度：約 110 $^{\circ}C$ 付近の一定温度

キャリアーガス及び流量：窒素，ジメチルアミノ-2-プロパノールの保持時間が約 4 分となる一定流量

カラムの選定：ジメチルアミノ-2-プロパノール 0.3g 及び n-アミルアルコール 0.3g をとり，アセトン 100mL を加えて溶かす。この液 2 μ L につき，上記の条件で操作し，分離度を求め 5 以上のものを用いる。

水分 2.0% 以下 (1g)

含量 99.0% 以上 (脱水物換算)

定量法 本品約 2.0g を精密に量り，水 50mL を加え 1mol/L 塩酸で滴定する（指示薬：ブロムクレゾールグリーン・メチルレッド試液 3 滴）。

1 mol/L 塩酸 1mL=103.16mg $C_5H_{13}NO$

塩化レボカルニチン 100mg 錠

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。溶出試験開始 15 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 2mL を正確に量り、薄めたリン酸 (57→25000) 2mL を正確に加え、試料溶液とする。別に塩化レボカルニチン標準品をシリカゲルを乾燥剤として 80°C で 4 時間減圧乾燥し、その約 0.02g を精密に量り、水に溶かし、正確に 200mL とする。この液 10mL を正確に量り、薄めたリン酸 (57→25000) 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 100 μL 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、それぞれの液のレボカルニチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

塩化レボカルニチン ($\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 450$$

W_s : 塩化レボカルニチン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩化レボカルニチン ($\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$) 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 μm 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 : 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 3.03g を pH2.5 の 0.05mol/L リン酸塩緩衝液に溶かして 1000mL とする。この液 950mL にアセトニトリル 50mL を加える。

pH2.5 の 0.05mol/L リン酸塩緩衝液 0.05mol/L リン酸二水素ナトリウム 1000mL に 0.05mol/L リン酸を加えて pH2.5 に調整する。

0.05mol/L リン酸 リン酸 3.41mL を水 1000mL に溶かす。

0.05mol/L リン酸二水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム・二水和物 7.8g を水 1000mL に溶かす。

流 量 : レボカルニチンの保持時間が約 11 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、レボカルニ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 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，レボカルニチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

塩化レボカルニチン標準品 $C_7H_{16}ClNO_3$ ：197.66 塩化 (-) - (R) - (3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) トリメチルアンモニウムで，下記の規格に適合するもの。

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 1723cm^{-1} ， 1475cm^{-1} ， 1401cm^{-1} ， 1189cm^{-1} 及び 1089cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -22.7 ~ -24.0° (乾燥後，1g，水，50mL，100mm)

融点 137 ~ 141°C

純度試験

(1) ℓ -塩化カルニチンニトリル

本品 0.50g に水酸化ナトリウム試液 2.5mL，水 10mL 及びリン酸三ナトリウム水溶液 (1→4) 2mL を加えて溶かし，ライネッケ塩試液 2mL を正確に加え，更に水を加えて正確に 25mL とする。遮光してときどき振り混ぜながら氷水中に 50 分間放置し，乾燥ろ紙を用いてろ過する。初めのろ液 10mL を除き，次のろ液を約 30°C の水中で室温まで加温する。この液につき，波長 522nm における吸光度を測定するとき，次の比較液の吸光度より小さくない。

比較液： ℓ -塩化カルニチンニトリルを乾燥 (105°C，2 時間) し，その 100mg を正確に量り，水を加えて溶かし正確に 100mL とする。その液 1.5mL をとり水 10mL 及びリン酸三ナトリウム水溶液 (1→4) 2mL を加え，ライネッケ塩試液 2mL を正確に加え，更に水を加えて正確に 25mL とする。以下同様に吸光度を測定する (0.3% 以下)。

(2) 塩化クロトンベタイン

本品 0.9g を水 10mL に溶かし，希硫酸 3mL 及び 0.02mol/L 過マンガン酸カリウム液 2.5mL を加えて振り混ぜるとき，1 分間以内に過マンガン酸カリウムの紅色が消失しない (0.5% 以下)。

乾燥減量 5.0% 以下 (0.5g，減圧，シリカゲル，80°C，4 時間)。

含量 99.0% 以上。 定量法 本品を乾燥し，その約 0.5 g を精密に量り，水 30 mL を加えて溶かし，0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する (指示薬：フェノールフタレイン試液 2 滴)。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 19.766mg $C_7H_{16}ClNO_3$

塩化レボカルニチン 300mg 錠

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。溶出試験開始 30 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 2mL を正確に量り、水 4mL を正確に加える。この液に薄めたリン酸 (57→25000) 6mL を正確に加え、試料溶液とする。別に塩化レボカルニチン標準品をシリカゲルを乾燥剤として 80°C で 4 時間減圧乾燥し、その約 0.02g を精密に量り、水に溶かし、正確に 200mL とする。この液 10mL を正確に量り、薄めたリン酸 (57→25000) 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 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、それぞれの液のレボカルニチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

塩化レボカルニチン ($C_7H_{16}ClNO_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 1350$$

W_s : 塩化レボカルニチン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩化レボカルニチン ($C_7H_{16}ClNO_3$) 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 : 40°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 3.03g を pH2.5 の 0.05mol/L リン酸塩緩衝液に溶かして 1000mL とする。この液 950mL にアセトニトリル 50mL を加える。

pH2.5 の 0.05mol/L リン酸塩緩衝液 0.05mol/L リン酸二水素ナトリウム 1000mL に 0.05mol/L リン酸を加えて pH2.5 に調整する。

0.05mol/L リン酸 リン酸 3.41mL を水 1000mL に溶かす。

0.05mol/L リン酸二水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム・二水和物 7.8g を水 1000mL に溶かす。

流 量 : レボカルニチンの保持時間が約 11 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、レ

ボカルニ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 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、レボカルニチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

塩化レボカルニチン標準品 $C_7H_{16}ClNO_3$: 197.66 塩化 (-) - (R) - (3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) トリメチルアンモニウムで、下記の規格に適合するもの。

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 1723cm^{-1} 、 1475cm^{-1} 、 1401cm^{-1} 、 1189cm^{-1} 及び 1089cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -22.7 ~ -24.0° (乾燥後, 1g, 水, 50mL, 100mm)

融点 137 ~ 141°C

純度試験

(1) ℓ -塩化カルニチンニトリル

本品 0.50g に水酸化ナトリウム試液 2.5mL、水 10mL 及びリン酸三ナトリウム水溶液 (1→4) 2mL を加えて溶かし、ライネッケ塩試液 2mL を正確に加え、更に水を加えて正確に 25mL とする。遮光してときどき振り混ぜながら氷水中に 50 分間放置し、乾燥ろ紙を用いてろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を約 30°C の水中で室温まで加温する。この液につき、波長 522nm における吸光度を測定するとき、次の比較液の吸光度より小さくない。

比較液： ℓ -塩化カルニチンニトリルを乾燥 (105°C, 2 時間) し、その 100mg を正確に量り、水を加えて溶かし正確に 100mL とする。その液 1.5mL をとり水 10mL 及びリン酸三ナトリウム水溶液 (1→4) 2mL を加え、ライネッケ塩試液 2mL を正確に加え、更に水を加えて正確に 25mL とする。以下同様に吸光度を測定する (0.3% 以下)。

(2) 塩化クロトンベタイン

本品 0.9g を水 10mL に溶かし、希硫酸 3mL 及び 0.02mol/L 過マンガン酸カリウム液 2.5mL を加えて振り混ぜるとき、1 分間以内に過マンガン酸カリウムの紅色が消失しない (0.5% 以下)。

乾燥減量 5.0% 以下 (0.5g, 減圧, シリカゲル, 80°C, 4 時間)。

含量 99.0% 以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.5 g を精密に量り、水 30 mL を加えて溶かし、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する (指示薬：フェノールフタレイン試液 2 滴)。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 19.766mg $C_7H_{16}ClNO_3$

塩酸ファドロゾール 1mg 錠

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 2mL を正確に量り、0.1mol/L 塩酸試液 2mL を正確に加えて試料溶液とする。別に塩酸ファドロゾール水和物標準品（別途 105□で 4 時間乾燥し、乾燥減量を測定しておく）約 0.029g 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 4mL を正確に量り、0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 50mL とする。この液 10mL を正確に量り、水 10mL を正確に加えて標準溶液とする。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。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

塩酸ファドロゾール ($C_{14}H_{13}N_3 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{18}{5}$$

W_S : 乾燥物に換算した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 ($C_{14}H_{13}N_3 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：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 $^{\circ}$ 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て pH2.5 に調整する。この液 800mL をとり、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。

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-*a*]ピリジン-5-イル)ベンズニトリル一塩酸 1/2 水和物で次の規格に適合するもの。必要な場合は次に示す方法で精製する。

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℃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) 本品を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 2230cm^{-1} 、 1607cm^{-1} 、 1535cm^{-1} 、 1308cm^{-1} 及び 845cm^{-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、 δ 5.7ppm 付近に四重線のシグナル A を、 δ 7.4ppm 付近に二重線のシグナル B を、 δ 7.5ppm 付近に二重線のシグナル C を、 δ 7.8ppm 付近に二重線のシグナル D を、また、 δ 8.6ppm 付近に二重線のシグナル 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℃ (乾燥後)。

純度試験 本品 0.025g をとり、移動相に溶かし、正確に 50mL とし、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 μL 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 μm 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℃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て pH2.5 に調整する。この液 800mL をとり、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 μL 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 を移動相に溶かして 50mL とする。この液 20 μL 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 μL 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℃, 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 10mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水 900 mL 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。溶出試験開始30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、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸エピナスチン標準品を105 $^{\circ}\text{C}$ で3時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、水に溶かし、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100 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。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸エピナスチン ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : 塩酸エピナスチン標準品の量 (mg)

C : 1錠中の塩酸エピナスチン ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$) 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 4.6 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 $^{\circ}\text{C}$ 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0.5 gを正確に量り、水680 mLに溶かし、リン酸 (1 \rightarrow 10) を加えてpH3.2に調整する。この液にアセトニトリル320 mL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 μL 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 μL 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。

塩酸エピナスチン標準品 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$: 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。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 本品を約 110 \sim 130 $^{\circ}\text{C}$ でジメチルホルムアミドに溶かす。この液をろ過し、10 $^{\circ}\text{C}$ 以下に冷却する。得られた結晶をジメチルホルムアミドおよび酢酸エチルで洗浄した後、125 $^{\circ}\text{C}$ 以下で減圧乾燥する。

性状 本品は白色 \sim 微黄色の粉末である。

確認試験

- (1) 本品の 0.01mol/L 塩酸試験溶液 (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 1662 cm^{-1} 、1588 cm^{-1} 、1554 cm^{-1} 、774 cm^{-1} 及び 760 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品 0.020 g を移動相 100 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 50 μL 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。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220 nm）。

カラム：内径 4 mm、長さ 12.5 cm のステンレス管に 7 μm 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℃付近の一定温度

移動相：0.05 mol/L 酢酸トリエチルアンモニウム溶液¹⁾ に酢酸 (100) を加えて pH を 5.6 に調整する。この液 740 mL にアセトニトリル 260 mL 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 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20 mL とする。この液 50 μL 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 20 mg を量り、試料溶液 50 mL を加えて溶かす。この液 1 mL を量り、移動相を加えて 20 mL とする。この液 50 μL 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 μL 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 (1 g, 105℃, 3 時間)

含量 99.0%以上。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.3 g を精密に量り、無水酢酸・酢酸 (100) 混液 (7:3) 70 mL 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 1 mL = 28.577 mg $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$

試薬・試液

1) 0.05mol/L 酢酸トリエチルアンモニウム溶液

酢酸(100) 120.1 g をとり, 約 500 mL の水を加える. この液にトリエチルアミン 202.4 g を 30°C以下に保ちながら徐々に加え, 更に水を加えて 1000 mL とする. この液 25 mL に水を加えて 1000 mL とする.

塩酸エピナスチン 20mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水 900 mL 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。溶出試験開始30分後、溶出液 20 mL 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、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸エピナスチン標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、水に溶かし、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。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

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 (%)

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

W_s : 塩酸エピナスチン標準品の量 (mg)

C : 1錠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：220 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm 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 $^{\circ}$ 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0.5 gを正確に量り、水680 mLに溶かし、リン酸（1 \rightarrow 10）を加えてpH3.2に調整する。この液にアセトニトリル320 mL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。

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。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 本品を約 110 \sim 130 $^{\circ}$ Cでジメチルホルムアミドに溶かす。この液をろ過し、10 $^{\circ}$ C以下に冷却する。得られた結晶をジメチルホルムアミドおよび酢酸エチルで洗浄した後、125 $^{\circ}$ C以下で減圧乾燥する。

性状 本品は白色 \sim 微黄色の粉末である。

確認試験

- (1) 本品の 0.01mol/L 塩酸試験溶液 (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 1662 cm^{-1} , 1588 cm^{-1} , 1554 cm^{-1} , 774 cm^{-1} 及び 760 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品 0.020 g を移動相 100 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 50 μL 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。

操作条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：220 nm）。

カラム：内径 4 mm、長さ 12.5 cm のステンレス管に 7 μm 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：0.05 mol/L 酢酸トリエチルアンモニウム溶液¹⁾ に酢酸 (100) を加えて pH を 5.6 に調整する。この液 740 mL にアセトニトリル 260 mL 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 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20 mL とする。この液 50 μL 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 20 mg を量り、試料溶液 50 mL を加えて溶かす。この液 1 mL を量り、移動相を加えて 20 mL とする。この液 50 μL 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 μL 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 (1 g, 105°C, 3 時間)

含量 99.0% 以上。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.3 g を精密に量り、無水酢酸・酢酸 (100) 混液 (7:3) 70 mL 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 1 mL = 28.577 mg $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$

試薬・試液

1) 0.05mol/L 酢酸トリエチルアンモニウム溶液

酢酸(100) 120.1 g をとり, 約 500 mL の水を加える. この液にトリエチルアミン 202.4 g を 30°C以下に保ちながら徐々に加え, 更に水を加えて 1000 mL とする. この液 25 mL に水を加えて 1000 mL とする.

塩酸エピナスチン 20mg カプセル

溶出試験 本品約 1.0g 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 を求める。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

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秤取量 (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 を正確に量り、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。

塩酸エピナスチン標準品 $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$: 285.77

(±)-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。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法

本品を約 110～130℃で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。得られた結晶をジメチルホルムアミド及び酢酸エチルで洗浄した後、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 塩酸試験溶液(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 1662 cm^{-1} 、1588 cm^{-1} 、1554 cm^{-1} 、774 cm^{-1} 及び 760 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験

類縁物質 本品 0.020 g を移動相 100 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 50 μL 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。

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 220 nm)。

カラム: 内径 4 mm, 長さ 12.5 cm のステンレス管に 7 μm 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℃付近の一定温度

移動相: 0.05 mol/L 酢酸トリエチルアンモニウム溶液¹⁾に酢酸(100)を加えて pH を 5.6 に調整する。この液 740 mL にアセトニトリル 260 mL 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 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20 mL とする。

この液 50 μL 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 20 mg を量り、試料溶液 50 mL を加えて溶かす。この液 1 mL を量り、移動相を加えて 20 mL とする。この液 50 μL 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 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、