

サルポグレラート塩酸塩細粒 Sarpogrelate Hydrochloride Fine Granules

溶出性 <6.10> 本品の表示量に従いサルポグレラート塩酸塩($C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$)約50mg に対応する量を精密に量り、試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別にサルポグレラート塩酸塩標準品(別途0.1gにつき、電量滴定法により水分 <2.48> を測定しておく)約25mgを精密に量り、水に溶かし、正確に50mL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 <2.24> により試験を行い、波長270nm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。

サルポグレラート塩酸塩($C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)
$$=(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 180$$

W_S : 脱水物に換算したサルポグレラート塩酸塩標準品の秤取量(mg)

W_T : 本品の秤取量(g)

C : 1g 中のサルポグレラート塩酸塩($C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg/g	15分	85%以上

サルポグレラート塩酸塩標準品 $C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$:465.97 (1RS)-2-(ジメチルアミノ)-1-{[2-(3-メトキシフェネチル)フェノキシ]メチル}エチル水素サクシナー ト・塩酸塩で、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> の塩化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数 1741cm^{-1} 、 1603cm^{-1} 、 1246cm^{-1} 、 1163cm^{-1} 及び 757cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 20mg を移動相 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L 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。試料溶液のサルポグレラートに対する相対保持時間約 0.85 のピーク面積は、標準溶液のサルポグレラートのピーク面積の 1/5 より大きくなく、試料溶液のサルポグレラート及び上記のピーク以外のピーク面積は、標準溶液のサルポグレラートのピーク面積の 1/10 より大きくなく、試料溶液のサルポグレラート以外のピークの合計面積は標準溶液のサルポグレラートのピーク面積の 1/5 より大きくない。ただし、サルポグレラートに対する相対保持時間約 0.85 のピーク面積は自動積分法で求めた面積に感度係数 0.78 を乗じた値とする。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：272nm)

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

カラム温度：40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル／トリフルオロ酢酸混液(1300：700：1)

流量：サルポグレラートの保持時間が約 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サルポグレラートの保持時間の約 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 50mL とする。

この液 10 μ L から得たサルポグレラートのピーク面積が標準溶液のサルポグレラートのピーク面積の 7~13% になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、サルポグレラート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 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、サルポグレラートのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である。

水分 <2.48> 0.5% 以下(0.1g, 電量滴定法)。

含量 換算した脱水物に対し、99.0% 以上 定量法 本品約 0.4g を精密に量り、酢酸(100)30mL に溶かし、無水酢酸 30mL を加え、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 = 46.60mg $C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$

トレミフェンクエン酸塩錠
Toremifene Citrate Tablets

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に0.05mol/LのpH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液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0.45μm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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にトレミフェン(C₂₆H₂₈ClNO)約44μgを含む液となるように0.05mol/LのpH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にトレミフェンクエン酸塩標準品を105°Cで2時間乾燥し、その約30mgを精密に量り、メタノール4mLを加えて溶かし、0.05mol/LのpH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、0.05mol/LのpH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、0.05mol/LのpH4.0の酢酸・酢酸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。

$$\begin{aligned} & \text{トレミフェン(C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO)の表示量に対する溶出率(\%)} \\ & = W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 225 \times 0.679 \end{aligned}$$

W_S : トレミフェンクエン酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のトレミフェン(C₂₆H₂₈ClNO)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
40.0 mg	30分	75%以上
60.0mg	30分	75%以上

*トレミフェンとして

トレミフェンクエン酸塩標準品 C₂₆H₂₈ClNO·C₆H₈O₇ : 598.08 2-[4-[(Z)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-N,N-ジメチルエチルアミンクエン酸塩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である。

確認試験

(1)赤外吸収スペクトル 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 1741 cm⁻¹, 1703 cm⁻¹, 1585 cm⁻¹,

1241 cm^{-1} 及び 706 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

- (2)核磁気共鳴スペクトル 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 ^1H を測定するとき、 σ 2.6ppm 付近に四重線のシグナルAを、 σ 2.6ppm 付近に単一線のシグナルBを、 σ 2.9ppm、 σ 3.2ppm、 σ 3.4ppm 及び σ 4.1ppm 付近にそれぞれ三重線のシグナルC、D、E 及び F を、 σ 6.7ppm 及び σ 6.8ppm 付近にそれぞれ二重線のシグナルG 及び H を、 σ 7.2ppm 及び σ 7.4ppm 付近にそれぞれ多重線のシグナルI 及び J を、また、 σ 10.8ppm 付近に幅広い吸収からなるシグナルK を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D : E : F : G : H : I : J : K はほぼ 4 : 6 : 2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 5 : 5 : 3 である。

純度試験

- (1) E-異性体 本品 50mg をとり、メタノール 5mL を正確に加えて溶かし、この液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。試料溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μL 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、試料溶液のトレミフェンに対する相対保持時間約 0.90 の E-異性体のピーク面積は、標準溶液のトレミフェンのピーク面積より大きくない(0.2%以下)。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：280nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 25cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：35 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物 1.6g を水に溶かし、1000mL とした液に、リン酸を加えて pH2.0 とする。この液 1000mL に N,N-ジメチル-n-オクチルアミン 7.9g を加えた後、リン酸を加えて pH を 2.0 とする。この液 450mL にメタノール/アセトニトリル混液(1 : 1)550mL を加え、更にリン酸を加えて pH を 2.0 に調整する。

流量：トレミフェンの保持時間が約 18 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、トレミフェ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、1.5 以下である。

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、トレミフェンのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

(2)その他の類縁物質 本品50mgをとり、メタノール5mLを正確に加えて溶かし、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10mL、4mL及び2mLを正確に量り、それぞれにメタノールを加えて正確に20mLとし、それぞれ標準溶液(1)、標準溶液(2)及び標準溶液(3)とする。標準溶液(3)10mL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(4)とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液、標準溶液(1)、標準溶液(2)、標準溶液(3)及び標準溶液(4)10 μ Lずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次に、トルエン/トリエチルアミン混液(9:1)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)を照射し、試料溶液から得た主スポット及び原点以外のスポットを標準溶液から得たスポットと比較するとき、個々のスポットの合計は0.5%以下である。

乾燥減量〈2.41〉 0.5%以下(1g, 105 $^{\circ}$ C, 2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、酢酸(100)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=59.81mg $C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$

ソブゾキサン細粒 Sobuzoxane Fine Granules

溶出性〈6.10〉 本品の表示量に従いソブゾキサン($C_{22}H_{34}N_4O_{10}$)約 80mg に対応する量を精密に量り、試験液にラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→250)900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 25mL とし、試料溶液とする。別にソブゾキサン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 1 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、移動相に溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 25mL とする。更に、この液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のソブゾキサンのピーク面積 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。

ソブゾキサン($C_{22}H_{34}N_4O_{10}$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : ソブゾキサン標準品の秤取量(mg)

W_T : 本品の秤取量(g)

C : 1g 中のソブゾキサン($C_{22}H_{34}N_4O_{10}$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 211nm)

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

カラム温度 : 40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : 液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/水混液(3 : 2)

流量 : ソブゾキサンの保持時間が約 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 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ソブゾキサ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 6000 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ソブゾキサンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
800mg/g	30分	70%以上

ソブゾキサン標準品 $C_{22}H_{34}N_4O_{10}$: 514.53 1,1'-エチレンジ-4-イソプトキシカルボニルオキシメチル-3,5-ジオキソピペラジンで、下記の規格に適合するもの。

精製法 ソブゾキサン約 3g をクロロホルム 8mL に溶かし、あらかじめカラムクロマトグラフィー用シリカゲル 200g を、内径 3.5cm、長さ 50cm のガラス製クロマトグラフィー管にクロロホルムを用いて湿式充てんし、上部にろ紙を置き、少量の海砂で軽く押さえて調製したシリカゲルカラムに添加する。容器をクロロホルム 5mL ずつで 3 回洗い、洗液はカラムに添加する。次に酢酸エチルで流出し、シリカゲルのすべてが透明から白色となった時点から流出液を分画し、最初に流出する 10mL は除き、次の 100mL を集める。これを 40°C の水浴上で減圧留去し、残留物につき、類縁物質の規格に適合するまで、エタノール(95)から再結晶を繰り返した後、8 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶である。

確認試験

- (1)赤外吸収スペクトル 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 2970cm^{-1} , 1754cm^{-1} , 1732cm^{-1} , 1707cm^{-1} , 1249cm^{-1} , 970cm^{-1} 及び 790cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- (2)核磁気共鳴スペクトル 本品を乾燥し、その核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド溶液(1→100)につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法〈2.21〉により ^1H を測定するとき、 $\delta 0.9\text{ppm}$ 付近に二重線のシグナル A を、 $\delta 1.9\text{ppm}$ 付近に多重線のシグナル B を、 $\delta 2.6\text{ppm}$ 及び $\delta 3.6\text{ppm}$ 付近にそれぞれ単一線のシグナル C 及び D を、 $\delta 3.9\text{ppm}$ 付近に二重線のシグナル E を、 $\delta 5.6\text{ppm}$ 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 : 2 : 4 : 2 : 2 である。

融点〈2.60〉 133 ~ 134.5°C

類縁物質 本品 0.10g をクロロホルム 5mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、クロロホルムを加えて正確に 100mL とする。この液 0.5mL 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。試料溶液及び標準溶液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板をクロロホル

ム/メタノール混液(19 : 1)を展開溶媒として約 15cm 展開した後, 105°Cで 5 分間乾燥する. 冷後, この薄層板に試料溶液及び標準溶液 10 μ L をスポットし, 冷風で風乾する. 次にクロロホルム/メタノール混液(19 : 1)を展開溶媒として約 10cm 展開した後, 薄層板を風乾し, 更に 105°Cで 3 分間乾燥する. これをヨウ素蒸気中に 15 分間放置するとき, 試料溶液から得られた主スポット以外のスポットは 1 個以下であり, 標準溶液から得たスポットよりも濃くない.

乾燥減量 (2.41) 0.30%以下(1g, 105°C, 1 時間)

含量 99.5%以上. 定量法 本品を乾燥し, その約 0.3g を精密に量り, 酢酸(100)/無水酢酸混液(7 : 3)50mL を加えて溶かし, 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 = 51.45mgC₂₂H₃₄N₄O₁₀

シリカゲル, カラムクロマトグラフィー用 カラムクロマトグラフィー用に製造したもの.

パントテン酸カルシウム 100 mg/g・リボフラビン 3 mg/g・ピリドキシン塩酸塩 30 mg/g・
ニコチン酸アミド 15 mg/g 顆粒

Calcium Pantothenate 100 mg/g, Riboflavin 3 mg/g, Pyridoxine Hydrochloride 30 mg/g and Nicotinamide 15 mg/g Granules

溶出性 (6.10) 本操作は光を避けて行う。本品約 1g を精密に量り、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液(1) とし、次のろ液 5mL を正確に量り、0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 10mL とし、試料溶液(2) とする。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

パントテン酸カルシウム

別にパントテン酸カルシウム標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 200mL とし、標準溶液 とする。試料溶液(1) 及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液のパントテン酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

パントテン酸カルシウム($C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 450$$

W_S : パントテン酸カルシウム標準品の秤取量(mg)

W_T : 本品の秤取量(g)

C : 1 g 中のパントテン酸カルシウム($C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 210 nm)

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

カラム温度 : 35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素カリウム 1.36g を水に溶かして 1000mL とした液に、薄めたリン酸(1 \rightarrow 100)を加え、pH3.5 に調整する。この液 900mL にメタノール 100mL を加える。

流量 : パントテン酸の保持時間が約 9 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、パント

テン酸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、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、パントテン酸のピーク面積の相対標準偏差は、1.0%以下である。

リボフラビン、ピリドキシリン塩酸塩、ニコチン酸アミド

別にリボフラビン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥し、その約 17mg を精密に量り、水を加えて加温して溶かし、冷後、水を加えて正確に 100mL とし、標準原液(1)とする。別にピリドキシリン塩酸塩標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し、その約 17mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 50mL とし、標準原液(2)とする。別にニコチン酸アミド標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し、その約 17mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とし、標準原液(3)とする。標準原液(1) 2mL、標準原液(2) 10mL 及び標準原液(3) 10mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液(2) 及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のリボフラビンのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 並びにピリドキシリンのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} 並びにニコチン酸アミドのピーク面積 A_{Tc} 及び A_{Sc} を測定する。

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

$$=(W_{Sa}/W_T) \times (A_{Ta}/A_{Sa}) \times (1/C_a) \times 18$$

ピリドキシリン塩酸塩($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=(W_{Sb}/W_T) \times (A_{Tb}/A_{Sb}) \times (1/C_b) \times 180$$

ニコチン酸アミド($C_6H_6N_2O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=(W_{Sc}/W_T) \times (A_{Tc}/A_{Sc}) \times (1/C_c) \times 90$$

W_{Sa} ：リボフラビン標準品の秤取量(mg)

W_{Sb} ：ピリドキシリン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

W_{Sc} ：ニコチン酸アミド標準品の秤取量(mg)

W_T ：本品の秤取量(g)

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

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

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

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：268 nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィ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-オクタンスルホン酸ナトリウム 1.08g を水/メタノール/酢酸(100)混液(74：25：1)に溶かし，1000mL とする。

流量：ニコチン酸アミドの保持時間が約 4 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ニコチン酸アミド，リボフラビン，ピリドキシンの順に溶出し，隣接しているピークの分離度はそれぞれ 1.5 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，ニコチン酸アミド，リボフラビン及びピリドキシンのピーク面積の相対標準偏差は，それぞれ 2.0%以下である。

溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
パントテン酸カルシウム	100 mg/g	15 分	85%以上
リボフラビン	3 mg/g		70%以上
ピリドキシリン塩酸塩	30 mg/g		80%以上
ニコチン酸アミド	15 mg/g		80%以上

パントテン酸カルシウム標準品 パントテン酸カルシウム(日局)。ただし，乾燥したものを定量するとき，窒素(N：14.01)5.83～5.94%を含むもの。

リボフラビン標準品 リボフラビン(日局)。ただし，乾燥したものを定量するとき，リボフラビン(C₁₇H₂₀N₄O₆)99.0%以上を含むもの。

ピリドキシリン塩酸塩標準品 ピリドキシリン塩酸塩(日局)。ただし，乾燥したものを定量するとき，ピリドキシリン塩酸塩(C₈H₁₁NO₃ · HCl)99.0%以上を含むもの。

ニコチン酸アミド標準品 ニコチン酸アミド(日局)。ただし，乾燥したものを定量するとき，ニコチン酸アミド(C₆H₆N₂O)99.0%以上を含むもの。

フェロジピン錠 Felodipine 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 5000mL とした液 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にフェロジピン($C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$)約 2.8 μ g を含む液となるようにポリソルベート 80 1g に水を加えて 5000mL とした液を加えて正確に V mL とし、試料溶液とする。別にフェロジピン標準品約 28mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 200mL とする。この液 2 mL を正確に量り、ポリソルベート 80 1g に水を加えて 5000mL 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 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ィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のフェロジピンのピーク面積 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。

フェロジピン($C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : フェロジピン標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のフェロジピン($C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$)の表示量(mg)

試験条件:

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 238 nm)

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

カラム温度: 25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相: メタノール/水/過塩素酸ナトリウム溶液(281 \rightarrow 2000)/薄めた過塩素酸(17 \rightarrow 200)混液(65 : 25 : 8 : 2)

流量: フェロジピンの保持時間が約 12 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、フェロジピ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 3000 段以上、1.5 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、フェロジピ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
2.5mg	45分	80%以上
5mg	45分	75%以上

フェロジピン標準品 $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$: 384.25 (±)-4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンジカルボン酸 エチルエステル メチルエステルで、次の規格に適合するもの。必要ならば下記の方法で精製する。

精製法 本品を2-プロパノール/水混液を用いて再結晶する。

性状 本品は微黄白色～淡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(2.25)の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3370cm^{-1} 、 1698cm^{-1} 、 1278cm^{-1} 、 1205cm^{-1} 及び 1100cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 12mg を移動相 5mL 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 200mL 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、試料溶液のフェロジピン以外のピークの合計面積は、標準溶液のフェロジピ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：264 nm)

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 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：メタノール/水/過塩素酸ナトリウム溶液(281→2000)/薄めた過塩素酸(17→200)混液(65 : 25 : 8 : 2)

流量：フェロジピンの保持時間が約 12 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からフェロジピンの保持時間の約 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 50mL とする。

この液 20 μL から得たフェロジピンのピーク面積が、標準溶液のフェロジピンのピーク面積の 7~13% になることを確認する。

システムの性能：本品 25mg をとり、パラオキシ安息香酸ブチルのメタノール溶液(1→3000)5mL を加え、メタノールを加えて正確に 100 mL とする。この液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、パラオキシ安息香酸ブチル、フェロジピンの順に溶出し、その分離度は 5 以上である。

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

含量 99.5%以上. 定量法 本品約 0.25g を精密に量り，エタノール(95)25mL 及び薄めた過塩素酸(17 \rightarrow 200)25mL を加えてよく振り混ぜて溶かし，0.1 mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム(IV)液で滴定 (2.50) する(指示薬：1,10-フェナントロリン試液 5 滴). ただし，滴定の終点は液のだいたい色が無色になるときとする. 同様の方法で空試験を行い，補正する.

0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム(IV)液 1mL

=19.21mg $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$

マブテロール塩酸塩錠

Mabuterol Hydrochloride Tablets

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液V_mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にマブテロール塩酸塩(C₁₃H₁₈ClF₃N₂O·HCl)約28ng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。別にマブテロール塩酸塩標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として60°Cで3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200mLとする。この液2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。更にこの液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200 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のマブテロールのピーク面積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。

マブテロール塩酸塩(C₁₃H₁₈ClF₃N₂O·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_S : マブテロール塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のマブテロール塩酸塩(C₁₃H₁₈ClF₃N₂O·HCl)の表示量(μ g)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 244nm)

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

カラム温度 : 40°C付近の一定温度

移動相 : 水/メタノール混液(3 : 2)に過塩素酸を加えてpH3.0に調整する。

流量 : マブテロールの保持時間が約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200 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、マブテロ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2000段以上、2.0以下である。

システムの再現性 : 標準溶液200 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、マブテロ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
25 μ g	15分	80%以上
50 μ g	15分	80%以上

マブテロール塩酸塩標準品 「マブテロール塩酸塩」。ただし、次に示す方法により精製したもので、下記の規格に適合するもの。

精製法 マブテロール塩酸塩を 2-プロパノールを用いて 3 回再結晶を行った後、石油エーテルで洗浄し、得られた結晶を酸化リン(V)を乾燥剤として 60°C で 3 時間減圧乾燥する。

吸光度 〈2.24〉 $E_{1\text{cm}}^{1\%}(245\text{nm})$: 369~373(乾燥後, 10mg, 薄めたメタノール(1→2), 500mL). $E_{1\text{cm}}^{1\%}(306\text{nm})$: 109~113(乾燥後, 10mg, 薄めたメタノール(1→2), 500mL).
ただし、デシケーター (減圧, 酸化リン (V), 60°C) で3時間乾燥したもの。

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し、その約 0.2 g を精密に量り、無水酢酸 80mL を加えて溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定 〈2.50〉 する(電位差適定). 同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 34.72 mg $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

レボドパ 100mg・ベンセラジド塩酸塩 28.5mg 錠
Levodopa 100mg and Benserazide Hydrochloride 28.5mg Tablets

溶出性 〈6.10〉本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 6mL を正確に量り、薄めたリン酸(1 \rightarrow 80)を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にレボドパ標準品を 105 $^{\circ}$ C で 3 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、薄めたリン酸(1 \rightarrow 200)に溶かし、正確に 20mL とし、標準原液(1)とする。また、ベンセラジド塩酸塩標準品(別途 0.5 g につき、容量滴定法、直接滴定で水分 〈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、サリチル酸の水分測定用メタノール溶液(3 \rightarrow 20)を用いる。)約 16mg を精密に量り、薄めたリン酸(1 \rightarrow 200)に溶かし、正確に 50mL とし、標準原液(2)とする。標準原液(1)及び標準原液(2)6mL ずつを正確に量り、薄めたリン酸(1 \rightarrow 200)を加え正確に 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ィー 〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のレボドパのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 並びにベンセラジドのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

レボドパ($C_9H_{11}NO_4$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sa} \times (A_{Ta}/A_{Sa}) \times (1/C_a) \times 450$$

ベンセラジド塩酸塩($C_{10}H_{15}N_3O_5 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sb} \times (A_{Tb}/A_{Sb}) \times (1/C_b) \times 180$$

W_{Sa} : レボドパ標準品の秤取量(mg)

W_{Sb} : 脱水物に換算したベンセラジド塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C_a : 1 錠中のレボドパ ($C_9H_{11}NO_4$) の表示量(mg)

C_b : 1 錠中のベンセラジド塩酸塩 ($C_{10}H_{15}N_3O_5 \cdot HCl$) の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 254nm)

カラム : 内径 6.0mm, 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 : リン酸二水素カリウム 13.61g を水に溶かして 1000mL とした液に、

リン酸 11.53g を水に溶かして 1000mL とした液を加え, pH2.8 に調整する.
流量: ベンセラジドの保持時間が約 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, ベンセラジド, レボドパの順に溶出し, その分離度は 3 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, レボドパ及びベンセラジドの各々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
レボドパ	100mg	30 分	80%以上
ベンセラジド塩酸塩	28.5mg		75%以上

レボドパ標準品 レボドパ (日局). ただし, 乾燥したものを定量するとき, レボドパ($C_9H_{11}NO_4$)99.0%以上を含むもの.

ベンセラジド塩酸塩標準品 ベンセラジド塩酸塩(日局). ただし, 定量するとき, 換算した脱水物に対し, ベンセラジド塩酸塩($C_{10}H_{15}N_3O_5 \cdot HCl$)99.0%以上を含むもの.

メチルメチオニンスルホニウムクロライド顆粒 Methylmethioninesulfonium Chloride Granules

溶出性 (6.10) 本品の表示量に従いメチルメチオニンスルホニウムクロライド ($C_6H_{14}ClNO_2S$) 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、試験液 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し、初めのろ液 10mL 以上を除き、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 25mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 50mL 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 20 μ L ずつ正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行ない、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 (%)

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

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秤取量 (mg)

W_T : 本品の秤取量 (g)

C : 本品 1 g 中メチルメチオニンスルホニウムクロライドの表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 蛍光光度計 (励起波長 : 368nm, 蛍光波長 : 455nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に平均粒子径 10 μ m の液体クロマトグラフィー用スルホニル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

化学反応槽温度 : 40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

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

反応液 : ホウ酸 25.0g を水 950mL に溶かし、水酸化カリウム溶液 (1 \rightarrow 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：毎分約 0.3mL

システム適合性

システムの性能：標準溶液 20 μ L につき、上記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 20 μ L につき、上記の条件で試験を 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
250mg/g	15 分	85%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したとき、メチルメチオニンスルホニウムクロライド(C₆H₁₄ClNO₂S) 99.0% 以上含むもの。

液体クロマトグラフィー用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ィー用に製造したもの。

メチルメチオニンスルホニウムクロライド錠 Methylmethioninesulfonium Chloride 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 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以上を除き、次のろ液V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にメチルメチオニンスルホニウムクロライド(C₆H₁₄CINO₂S)約28 μ gを含む液となるように水を加えて正確にV mL とする。この液5mLを正確に量り、0.2 mol/L 塩酸試液を加えて正確に10mLとして試料溶液とする。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 25mg を精密に量り、水を加えて正確に50mL とする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に100mL とする。この液5mL を正確に量り、0.2mol/L 塩酸試液を加えて正確に 10mL として標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー <2.01> により試験を行い、それぞれの液のメ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(C₆H₁₄CINO₂S)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_S : メチルメチオニンスルホニウムクロライド標準品の秤取量(mg)

C : 本品 1 錠中のメチルメチオニンスルホニウムクロライド(C₆H₁₄CINO₂S)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 蛍光光度計(励起波長 : 340nm , 蛍光波長 : 455nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に平均粒子径10 μ mの液体クロマトグラフィー用スルホニルプロピルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度 : 40 °C 付近の一定温度

反応コイル : 内径0.5mm 長さ 1.5 mのステンレス管

反応温度 : 40 °C 付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素カリウム51.0gに水を加えて2500mL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 7 分になるように調整する。

反応試薬流量：毎分約1mL

システム適合性

システムの性能：標準溶液 20 μ L につき，上記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 20 μ L につき，上記の条件で試験を 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
25 mg	60分	85%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したとき，メチルメチオニンスルホニウムクロライド(C₆H₁₄ClNO₂S) 99.0% 以上含むもの。

液体クロマトグラフィー用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ィー用に製造したもの。