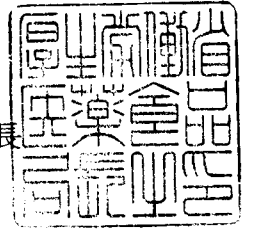


薬食発第 1228001 号
平成 18 年 12 月 28 日

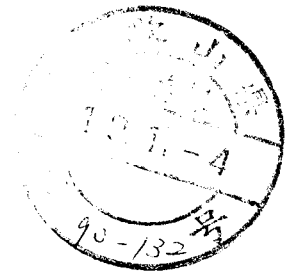
各都道府県知事 殿

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。



ダナゾールカプセル

Danazol Capsules

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50mLとした液900mLを用い、パドル法(ただし、シンカーを用いる)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 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中にダナゾール(C₂₂H₂₇NO₂)約11 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50mLとした液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にダナゾール標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として60°Cで4時間減圧乾燥し、その約22mgを精密に量り、エタノール(99.5)に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、ポリソルベート80 1gに水を加えて50mL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、それぞれの液のダナ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。

ダナゾール(C₂₂H₂₇NO₂)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_S : ダナゾール標準品の秤取量(mg)

C : 1カプセル中のダナゾール(C₂₂H₂₇NO₂)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 287nm)

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 : アセトニトリル/0.05 mol/Lリン酸二水素アンモニウム試液/テトラヒドロフラン(12 : 9 : 1)

流量 : ダナ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10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ダナ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2000段以上、3.0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、ダナ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
100mg	90分	80%以上

ダナゾール標準品 「ダナゾール」。ただし、乾燥したものを定量するとき、ダナゾール($C_{22}H_{27}NO_2$) 99.0% 以上を含むもの。

テプレノン細粒 Teprenone Fine Granules

溶出性〈6.10〉 本品の表示量に従いテプレノン(C₂₃H₃₈O)約 50mg 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の pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(1→50)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、孔径約 20 μ m のポリエステル繊維を積層した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。別にテプレノン標準品約 28mg を精密に量り、エタノール(99.5)に溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、ラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(1→50)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 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、それぞれの液のテプレノンのモノシス体のピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 並びにテプレノンのオールトランス体のピーク面積 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。

$$\begin{aligned} & \text{テプレノン(C}_{23}\text{H}_{38}\text{O)の表示量に対する溶出率(\%)} \\ & = (W_S/W_T) \times \{(A_{Ta} + A_{Tb}) / (A_{Sa} + A_{Sb})\} \times (1/C) \times 180 \end{aligned}$$

W_S : テプレノン標準品の量(mg)

W_T : テプレノン細粒の秤取量(g)

C : 1 g 中のテプレノン(C₂₃H₃₈O)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 210nm)

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 : アセトニトリル/水混液(87 : 13)

流量 : テプレノンのオールトランス体の保持時間が約 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 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、テプレノンのモノシス体、テプレノンのオールトランス体の順に溶出し、その分離度は 1.0 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、テプレノンのモノシス体のピーク面積とテプレノンのオールトランス体のピーク面積の和の相対標準偏差は1.5%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg/g	15分	70%以上

テプレノン標準品 $C_{23}H_{38}O$: 330.55 (9E,13E)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オンの幾何異性体混合物で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は無色～微黄色澄明の油状の液である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の液膜法により試験を行うとき、波数 1718cm^{-1} 、 1442cm^{-1} 、 1358cm^{-1} 及び 1158cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質

(1) 本品 20mg をヘキサン 4mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 20mL とする。この液 1mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 10mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 4 μ L につき、次の条件でガスクロマトグラフィー〈2.02〉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、試料溶液のテプレノンのモノシス体及びテプレノンのオールトランス体以外のピークの合計面積は、標準溶液のテプレノンのモノシス体のピーク面積とテプレノンのオールトランス体のピーク面積の和より大きくない。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 4mm，長さ 2m のガラス管にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール 2-ニトロテレフタレート を 149～177 μ m のガスクロマトグラフィー用ケイソウ土に 5% の割合で被覆したものを充てんする。

カラム温度：210 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

キャリアーガス：窒素又はヘリウム

流量：テプレノンのオールトランス体の保持時間が約 19 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テプレノンのオールトランス体の保持時間の約 2 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、ヘキサンを加えて正確に 10mL とする。この液 4 μ L から得たテプレノンのモノシス体のピーク面積とテプレノンのオールトランス体のピーク面積の和が、標準溶液のテプレノ

ンのモノシス体のピーク面積とテプレノンのオールトランス体のピーク面積の和の15~25%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 1mL にヘキサン 1mL を加えた液 1 μ L につき、上記の条件で操作するとき、テプレノンのモノシス体、テプレノンのオールトランス体の順に流出し、その分離度は 1.1 以上である。

システムの再現性：標準溶液 4 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、テプレノンのモノシス体のピーク面積とテプレノンのオールトランス体のピーク面積の和の相対標準偏差は 3.0% 以下である。

(2) 本品 10mg を酢酸エチル 2mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、酢酸エチルを加えて正確に 20mL とする。この液 1mL を正確に量り、酢酸エチルを加えて正確に 10mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー (2.03) により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを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にスポットする。次にヘキサン/イソプロピルエーテル混液(7:3)を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これにリンモリブデン酸 *n* 水和物の酢酸(100)溶液(1 \rightarrow 20)を噴霧した後、90 $^{\circ}$ C で 20 分間加熱するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは 2 個以下で、標準溶液から得たスポットより濃くない。

含量 99.0% 以上。 定量法 本品約 0.7g を精密に量り、ヒドロキシルアミン試液 25mL を正確に加えて溶かし、還流冷却器をつけて 30 分間煮沸した後、直ちに氷冷する。冷後、過量のヒドロキシルアミンを 0.5mol/L 塩酸で滴定 (2.50) する(指示薬：ブロモフェノールブルー試液 10 滴)。ただし、滴定の終点は液の紫色が黄緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行う。

0.5mol/L 塩酸 1mL = 165.3mgC₂₃H₃₈O

ポリエチレングリコール 2-ニトロテレフタレート、ガスクロマトグラフィー用 ガスクロマトグラフィー用に製造したもの。

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH 6.8 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000mL に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加え、pH 6.8 に調整する。

メフェナム酸カプセル Mefenamic Acid Capsules

溶出性 (6.10) 本品 1 個をとり、試験液にラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(1→50)900mL を用い、パドル法(ただし、シンカーを用いる)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 0.5 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 中にメフェナム酸($C_{15}H_{15}NO_2$)約 14 μ g を含む液となるように pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にメフェナム酸標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し、その約 28mg を精密に量り、希水酸化ナトリウム試液に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸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、pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 285nm 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。

メフェナム酸($C_{15}H_{15}NO_2$)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_S : メフェナム酸標準品の秤取量(mg)

C : 1 カプセル中のメフェナム酸($C_{15}H_{15}NO_2$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
125mg	45 分	80%以上
250mg	45 分	75%以上

メフェナム酸標準品 メフェナム酸(日局).

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH6.8 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000mL に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000 mL とした液を加え、pH6.8 に調整する。

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH8.0 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000ml に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加え、pH8.0 に調整する。

イトラコナゾールカプセル Itraconazole Capsules

溶出性 (6.10) 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 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 中にイトラコナゾール($C_{35}H_{38}Cl_2 N_8O_4$)約 28 μ g を含む液となるように溶出試験第1液を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にイトラコナゾール標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 28mg 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、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、溶出試験第1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 255nm 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。

イトラコナゾール($C_{35}H_{38}Cl_2 N_8O_4$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : イトラコナゾール標準品の秤取量(mg)

C : 1カプセル中のイトラコナゾール($C_{35}H_{38}Cl_2 N_8O_4$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50mg	90分	70%以上

イトラコナゾール標準品 $C_{35}H_{38}Cl_2 N_8O_4$: 705.63 (±)-1-セク-ブチル-4-{p-[4-(p-[(2R*,4S*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ}フェニル)-1-ピペラジニル]フェニル}- Δ 2-1,2,4-トリアゾリン-5-オンで、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 イトラコナゾール 750g にメタノール/ N,N -ジメチルホルムアミド混液 (25 : 8)3300mL を加えて加温して溶かし、温時ろ過し、ろ液をかき混ぜながら室温になるまで冷却する。沈殿をガラスろ過器(G3)で集め、80 $^{\circ}$ C で減圧して一夜乾燥する。この精製工程を更に1回繰り返す。得られた沈殿物を 1500mL のジエチルエーテルに懸濁し、1時間よくかき混ぜる。懸濁物をガラスろ過器(G3)で集め、80 $^{\circ}$ C で一夜乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品 10mg に 2-プロパノール 100mL を加え、超音波を用いて分散しながら溶解する。この液 10mL に 2-プロパノールを加えて 100mL とした液につき、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 261~265nm に吸収の極大を示す。

類縁物質 本品 0.10g をメタノール/テトラヒドロフラン混液(1:1)10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール/テトラヒドロフラン混液(1:1)を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノール/テトラヒドロフラン混液(1:1)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、試料溶液のイトラコナゾール以外のピーク面積は、標準溶液のピーク面積の 1/2 より大きくない。また試料溶液のイトラコナゾール以外のピークの合計面積は、標準溶液のイトラコナゾールのピーク面積の 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：225nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 10cm のステンレス管に 3 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：30 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：硫酸水素テトラブチルアンモニウム溶液 (17 \rightarrow 625)

移動相 B：アセトニトリル

移動相の送液：移動相 A 及び B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間(分)	移動相 A(vol%)	移動相 B (vol%)
0~20	80 \rightarrow 50	20 \rightarrow 50
20~25	50	50

流量：毎分 1.5mL

面積測定範囲：イトラコナゾールの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り、メタノール/テトラヒドロフラン混液(1:1)を加えて正確に 10mL とする。この液 10 μ L から得たイトラコナゾールのピーク面積が、標準溶液のイトラコナ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 1mg 及び硝酸ミコナゾール 1mg をメタノール/テトラヒドロフラン混液(1:1) 20ml 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、ミコナゾール、イトラコナゾールの順に溶出し、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 10 μ Lにつき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，イトラコナ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 (2.41) 0.5%以下 (1 g, 105 $^{\circ}$ C, 4 時間)。

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し，その約 0.3g を精密に量り，2-ブタノン/酢酸(100)混液(7:1)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。

0.1 mol/L 過塩素酸 1mL = 35.28mg $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$

硝酸ミコナゾール ミコナゾール硝酸塩 (日局)。

ジセチアミン塩酸塩錠
Dicethiamine Hydrochloride Tablets
セトチアミン塩酸塩錠

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中にジセチアミン塩酸塩水和物(C₁₈H₂₆N₄O₆S·HCl·H₂O)約40 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6mLを正確に量り、0.1mol/L塩酸試液を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にジセチアミン塩酸塩標準品(別途0.2gにつき、容量滴定法、直接滴定により水分(2.48)を測定しておく)約24mg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、0.1mol/L塩酸試液40mLを加えた後、水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長240nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ジセチアミン塩酸塩水和物(C₁₈H₂₆N₄O₆S·HCl·H₂O)の表示量に対する溶出率(%)
= $W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 150 \times 1.039$

W_S : 脱水物に換算したジセチアミン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のジセチアミン塩酸塩水和物(C₁₈H₂₆N₄O₆S·HCl·H₂O)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
35.65mg	30分	80%以上

ジセチアミン塩酸塩標準品 「ジセチアミン塩酸塩水和物」。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、ジセチアミン塩酸塩(C₁₈H₂₆N₄O₆S·HCl)99.0%以上を含むもの。

プラバスタチンナトリウム細粒
Pravastatin Sodium Fine Granules

溶出性 (6.10) 本品の表示量に従いプラバスタチンナトリウム($C_{23}H_{35}NaO_7$)約 5mg 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。別にプラバスタチン 1,1,3,3-テトラメチルブチルアンモニウム標準品 (別途 0.5g につき、容量滴定法、直接滴定により水分 (2.48) を測定しておく)約 23mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 3mL 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 (2.24) により試験を行い、波長 238nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} 並びに 265nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} を測定する。本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

プラバスタチンナトリウム ($C_{23}H_{35}NaO_7$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S/W_T) \times \{(A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2})\} \times (1/C) \times 27 \times 0.806$$

W_S : 脱水物に換算したプラバスタチン 1,1,3,3-テトラメチルブチルアンモニウム標準品の秤取量 (mg)
 W_T : 本品の秤取量(g)
 C : 1g 中のプラバスタチンナトリウム($C_{23}H_{35}NaO_7$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg/g	15 分	85%以上
10mg/g	15 分	85%以上

プラバスタチンナトリウム錠 Pravastatin Sodium 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中にプラバスタチンナトリウム(C₂₃H₃₅NaO₇)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。別にプラバスタチン1,1,3,3-テトラメチルブチルアンモニウム標準品(別途0.5gにつき、容量滴定法、直接滴定により水分(2.48)を測定しておく)約23mgを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液3mL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(2.24)により試験を行い、波長238nmにおける吸光度A_{T1}及びA_{S1}並びに265nmにおける吸光度A_{T2}及びA_{S2}を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

プラバスタチンナトリウム(C₂₃H₃₅NaO₇)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \{(A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2})\} \times (V' / V) \times (1 / C) \times 27 \times 0.806$$

W_S : 脱水物に換算したプラバスタチン 1,1,3,3-テトラメチルブチルアンモニウム標準品の秤取量 (mg)

C : 1錠中のプラバスタチンナトリウム(C₂₃H₃₅NaO₇)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg	15分	85%以上
10mg	30分	85%以上

イノシンプラノベクス錠 Inosine Pranobex 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中にイノシンプラノベクス[C₁₀H₁₂N₄O₅・3(C₉H₉NO₃・C₅H₁₃NO)]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。別にイノシンプラノベクス標準品(別途0.5gにつき、容量滴定法、直接滴定により水分〈2.48〉を測定しておく)約22mg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〈2.24〉により試験を行い、波長258nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

イノシンプラノベクス[C₁₀H₁₂N₄O₅・3(C₉H₉NO₃・C₅H₁₃NO)]の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T/A_S) \times (V/V) \times (1/C) \times 36$

W_S : 脱水物に換算したイノシンプラノベクス標準品の量(mg)

C : 1錠中のイノシンプラノベクス[C₁₀H₁₂N₄O₅・3(C₉H₉NO₃・C₅H₁₃NO)]の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
400mg	90分	75%以上

イノシンプラノベクス標準品 C₁₀H₁₂N₄O₅・3(C₉H₉NO₃・C₅H₁₃NO) : 1115.23 1:3 complex of inosine and 2-hydroxypropyl-dimethylammonium 4-acetamidobenzoate 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→80000)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256～260nm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、3140cm⁻¹, 1690cm⁻¹, 1600cm⁻¹, 1520cm⁻¹, 1260cm⁻¹及び1160cm⁻¹に吸収を認める。

旋光度(2.49) $[\alpha]_D^{20}$: -11 ~ -15° (脱水物に換算したもの1g, 水, 20mL, 100mm).

類縁物質 本品 25mg を移動相に溶かし, 正確に 50mL とし, 試料溶液とする.

別に 4-アミノ安息香酸 20mg を移動相に溶かし, 正確に 100mL とする. この液 3mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に 50mL とする. 更にこの液 2.5mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に 20mL とし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液 5 μ L 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高さを測定するとき, 試料溶液のイノシン及び 4-アセトアミノ安息香酸以外のピーク高さは, 標準溶液の 4-アミノ安息香酸のピーク高さより大きくない.

試験条件

検出器, カラム, カラム温度, 移動相及び流量は定量法(1)の試験条件を準用する.

面積測定範囲: 溶媒のピークの後から 4-アセトアミノ安息香酸の保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 標準溶液 4mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に 20mL とする. この液 5 μ L から得た 4-アミノ安息香酸のピーク高さが, 標準溶液の 4-アミノ安息香酸のピーク高さの 10~30%になることを確認する.

システムの性能: イノシン標準品 20mg 及びフタル酸 90mg を移動相 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, その分離度は 10 以上である.

システムの再現性: 標準溶液 5 μ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, 4-アミノ安息香酸のピーク高さの相対標準偏差は 2%以下である.

水分 (2.48) 0.5%以下(0.5g, 容量滴定法, 直接滴定).

強熱残分 (2.44) 0.1%以下(1g).

含量 換算した脱水物に対して, イノシン($C_{10}H_{12}N_4O_5$)23.5~25.5%, 4-アセトアミノ安息香酸($C_9H_9NO_3$)47.5~49.5%及びジメチルアミノ-2-プロパノール($C_5H_{13}NO$)26.5~28.5%を含む. また, それらの合計は 99.0%以上を含む.

定量法

(1)イノシン及び 4-アセトアミノ安息香酸 本品約 50mg を精密に量り, 移動相に溶かし, 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 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 25mg を精密に量り, 移動相に溶かし, 正確に 100mL とし, 標準原液(1)とする. 別に 4-アセトアミノ安息香酸標準品約 25mg を精密に量り, 移動相に溶かし, 正確に 100mL とし, 標準原液(2)とする. 標準原液(1)5mL 及び標準原液(2)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 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ィー〈2.01〉により試験を行い、内標準物質のピーク高さに対するイノシン及び4-アセトアミノ安息香酸のピーク高さの比 Q_{T1} 、 Q_{T2} 、 Q_{S1} 及び Q_{S2} を求める。

イノシン($C_{10}H_{12}N_4O_5$)の量(mg) = $W_{S1} \times (Q_{T1}/Q_{S1}) \times (1/2)$

4-アセトアミノ安息香酸($C_9H_9NO_3$)の量(mg) = $W_{S2} \times (Q_{T2}/Q_{S2})$

W_{S1} : イノシン標準品の量(mg)

W_{S2} : 4-アセトアミノ安息香酸標準品の量(mg)

内標準溶液 フタル酸の移動相溶液(1→2000)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 254nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ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 : リン酸二水素ナトリウム二水和物 15.6g に水を加えて 1000mL とする。この液 930mL にアセトニトリル 70mL を加える。

流量 : 4-アセトアミノ安息香酸の保持時間が約 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 : イノシン標準品 20mg 及びフタル酸 90mg を移動相 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、その分離度は 10 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク高さに対するイノシン及び4-アセトアミノ安息香酸のピーク高さの比の相対標準偏差はそれぞれ 2% 以下である。

(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 に溶かし、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(別途 1g につき、容量滴定法、直接滴定により水分〈2.48〉を測定しておく)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ィー〈2.02〉により試験を行い、内標準物質のピーク高さ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($C_5H_{13}NO$)の量(mg) = $W_S \times (Q_T/Q_S) \times (1/10)$

W_S : 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)

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。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3mm，長さ 2m のガラス管に 149～177 μ m のガスクロマトグラフィー用ケイソウ土にポリエチレングリコール 4000 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てんする。

カラム温度：110 $^{\circ}$ C付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：ジメチルアミノ-2-プロパノールの保持時間が約 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 2 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ジメチルアミノ-2-プロパノール，*n*-アミルアルコールの順に流出し，その分離度は 5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 5 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，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の相対標準偏差は 2%以下である。

4-アセトアミノ安息香酸標準品 C₉H₉NO₃ : 179.17 4-acetamidobenzoic acid

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) の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，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 (2.60) 256～260 $^{\circ}$ C

類縁物質 本品 25mg を移動相 100mL 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 100mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り，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 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高さを測定するとき，試料溶液の 4-アセトアミノ安息香酸以外のピーク高さは，標準溶液の 4-アセトアミノ安息香酸のピーク高さより高くない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：254nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ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：リン酸二水素ナトリウム二水和物 15.6g に水を加えて 1000mL とする。この液 930mL にアセトニトリル 70mL を加える。

流量：4-アセトアミノ安息香酸の保持時間が約 12 分になるように調整する。
面積測定範囲：溶媒のピークの後から 4-アセトアミノ安息香酸の保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

システムの性能：イノシン標準品 20mg 及びフタル酸 90mg を移動相に溶かし 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 5 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、4-アセトアミノ安息香酸のピーク高さの相対標準偏差は 2% 以下である。

乾燥減量 〈2.41〉 0.5% 以下(0.5g, 60 $^{\circ}$ C, 減圧, 3 時間, シリカゲル)。

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(99.5)50mL に溶かし、0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定 〈2.50〉 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い、補正する。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL=17.92mg $C_9H_9NO_3$

ジメチルアミノ-2-プロパノール標準品 $C_5H_{13}NO$: 103.16 1-dimethylamino-2-propanol

性状 本品は無色澄明の液で、特異なおいがある。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 〈2.25〉 の液膜法により測定するとき、2780 cm^{-1} , 1460 cm^{-1} , 1260 cm^{-1} , 1040 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

比重 〈2.56〉 d_{20}^{20} : 0.849~0.853

沸点 〈2.57〉 120~124 $^{\circ}$ C

類縁物質 本品 0.5 μ L につき、次の条件でガスクロマトグラフィー 〈2.02〉 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し、面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、ジメチルアミノ-2-プロパノールのピーク以外のピークの合計面積は 1% 以下である。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3mm, 長さ 2m のガラス管に 149~177 μ m のガスクロマトグラフィー用ケイソウ土にポリエチレングリコール 4000 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てんする。

カラム温度：110 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：ジメチルアミノ-2-プロパノールの保持時間が約 4 分になるように調整する。

面積測定範囲：空気のピークの後からジメチルアミノ-2-プロパノールの保持時間の約5倍の範囲

システム適合性

検出の確認：本品 1mL にアセトンを加えて 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、アセトンを加えて正確に 10mL とする。この液 0.5 μ L から得たジメチルアミノ-2-プロパノールのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のジメチルアミノ-2-プロパノールのピーク面積の 10~30% になることを確認する。

システムの性能：本品 0.3g 及び *n*-アミルアルコール 0.3g をアセトン 25mL に溶かす。この液 0.5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ジメチルアミノ-2-プロパノール、*n*-アミルアルコールの順に流出し、その分離度は 5 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 0.5 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ジメチルアミノ-2-プロパノールのピーク面積の相対標準偏差は 5.0% 以下である。

水分 (2.48) 2.0% 以下(1g, 容量滴定法, 直接滴定)。

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 (2.50) する(指示薬：ブロモクレゾールグリーン・メチルレッド試液 3 滴)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

1mol/L 塩酸 1mL = 103.2mg $C_5H_{13}NO$

ヒドロキシカルバミドカプセル Hydroxycarbamide Capsules

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(ただし、シンカーを用いる)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液V'mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にヒドロキシカルバミド(CH₄N₂O₂)約0.56mg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。別にヒドロキシカルバミド標準品を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50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 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、それぞれの液のヒドロキシカルバミドのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ヒドロキシカルバミド(CH₄N₂O₂)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 1800$$

W_S : ヒドロキシカルバミド標準品の秤取量(mg)

C : 1カプセル中のヒドロキシカルバミド(CH₄N₂O₂)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 : 水

流量 : ヒドロキシカルバミドの保持時間が約2.5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5 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ヒドロキシカルバミドのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2000段以上、2.0以下である。

システムの再現性 : 標準溶液5 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ヒドロキシカルバミドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
500mg	15分	85%以上

ヒドロキシカルバミド標準品 $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$: 76.05 ヒドロキシカルバミドで、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 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 3430cm^{-1} 、 3330cm^{-1} 、 1642cm^{-1} 、 1591cm^{-1} 及び 1409cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 50.0mg を水に溶かし、正確に 5mL とし、試料溶液とする。別に尿素 10.0mg を水に溶かし、正確に 100mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、ろ紙クロマトグラフィーにより試験を行う。等容量の 2-ブタノール及び水を振り混ぜ、静置した液の下層を飽和溶媒、上層を展開溶媒とする。高さ約 500mm の展開用容器 (図) の下部に飽和溶媒を入れ、 $20\sim 25^\circ\text{C}$ で 24 時間放置し、容器内を蒸気で飽和させる。リン酸水素二ナトリウム十二水和物 50.1g 及びクエン酸一水和物 6.3g を水に溶かし 1000mL とした液に浸した後風乾したろ紙に、試料溶液 100 μL 及び標準溶液 20 μL をスポットし、風乾する。ろ紙の上端を展開溶媒皿に固定し、展開用容器に入れ 1.5 時間放置する。展開溶媒皿に展開溶媒を入れ、24 時間展開した後、ろ紙を風乾し、更に 24 時間展開し、再びろ紙を風乾する。これに 4-ジメチルアミノベンズアルデヒドのエタノール (95)/塩酸混液 (49 : 1) 溶液 (1 \rightarrow 100) を均等に噴霧した後、 90°C で 1~2 分間加熱するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは 2 個以下であり、標準溶液から得たスポットより濃くない。

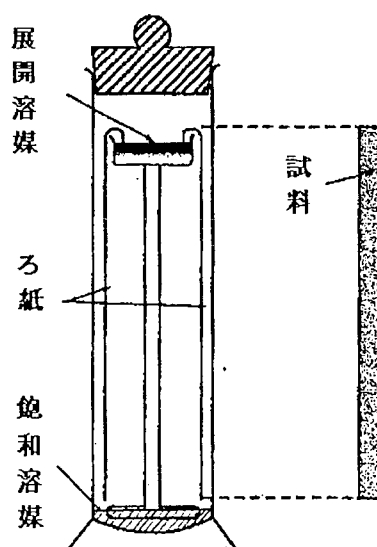


図 展開用容器

乾燥減量〈2.41〉 1.0%以下(1g, 減圧, 60°C, 3時間).

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し, その約 75mg を精密に量り, 水に溶かして正確に 25mL とする. この液 5mL を正確にケルダールフラスコにとり, 窒素定量法〈1.08〉により試験を行う.

0.005mol/L 硫酸 1mL = 0.7605mg $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$