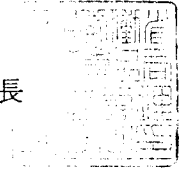


薬食審査発第 0228002 号

平成 19 年 2 月 28 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

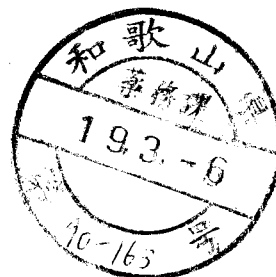


医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等について

平成 11 年厚生省告示第 222 号、平成 13 年厚生省告示第 7 号、平成 14 年厚生省告示第 49 号、平成 15 年厚生労働省告示第 3 号、平成 15 年厚生省告示第 75 号、平成 15 年厚生労働省告示第 265 号、平成 17 年厚生労働省告示第 64 号及び平成 18 年厚生労働省告示第 429 号「再評価を受けるべき医薬品の範囲を指定した件」をもって行われた再評価指定については、それぞれ平成 12 年 1 月 18 日、平成 13 年 4 月 23 日、平成 14 年 10 月 16 日、平成 15 年 5 月 2 日、平成 15 年 7 月 22 日、平成 15 年 10 月 27 日、平成 17 年 6 月 9 日及び平成 18 年 8 月 31 日が再評価申請期限であったところであるが、今般、このうち別紙製剤につき、公的溶出試験（案）を別添 1、標準製剤等を別添 2、標準的な溶出試験条件を別添 3 のとおりとすることとしたので、貴管下関係業者に対し周知徹底方よろしく御配慮願いたい。

また、今般、公的溶出試験（案）が示されたことに伴い、当該製剤に係る再評価申請者が平成 10 年 9 月 9 日医薬審第 790 号審査管理課長通知「医療用医薬品の品質再評価に伴う溶出試験の設定に係る承認事項一部変更承認申請等の取扱いについて」による溶出試験一部変更承認申請を行う場合には、平成 19 年 6 月 5 日までにを行うよう、併せて御指導願いたい。

なお、別添の記載については、第 15 改正日本薬局方に準じて適切に読み替えるものいたします。



別紙

ドキサゾシンメシル酸塩 (0.5mg錠、1mg錠、2mg錠、4mg錠)
シクロフェニル (100mg錠)
ロペラミド塩酸塩 (0.5mg/gドライシロップ)
ジプロフィリン・メトキシフェナミン塩酸塩・ノスカピン・クロルフェニラミンマレイン酸塩 (25mg・25mg・5mg・2mgカプセル)
ジフェンヒドラミン塩酸塩 (10mg錠 a)
ジフェンヒドラミン塩酸塩 (10mg錠 b)
クロミプラミン塩酸塩 (10mg錠、25mg錠)
アクタリット (100mg錠)
ロキタマイシン (200mg (力価) /gドライシロップ)
エタンブトール塩酸塩 (125mg錠 a、250mg錠 a)
エタンブトール塩酸塩 (125mg錠 b、250mg錠 b)
ゾルピデム酒石酸塩 (5mg錠、10mg錠)
チアミンジスルフィド (10mg錠)
フルスルチアミン (5mg錠)
フルスルチアミン塩酸塩 (27.29mg錠、54.58mg錠)
アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム (200mg/g・3mg/g顆粒、200mg・3mg錠)
オクトチアミン・リボフラビン・ピリドキシリン塩酸塩・シアノコバラミン (25mg・2.5mg・40mg・0.25mg錠)
ベンフォチアミン・ピリドキシリン塩酸塩・シアノコバラミン (138.3mg/g・100mg/g・1mg/g散、34.58mg・25mg・0.25mgカプセル、69.15mg・50mg・0.5mgカプセル)
メトキサレン (10mg錠)
ファロペネムナトリウム水和物 (150mg (力価)錠、200mg (力価)錠、100mg (力価) /gドライシロップ)
クレマスチンフマル酸塩 (1mg/g散、10mg/g散、1mg錠、1mg/gドライシロップ)
カルピプラミン塩酸塩水和物 (25mg錠、50mg錠)
リファンピシン (150mgカプセル)
クロルマジノン酢酸エステル (2mg錠、25mg錠)
ノルエチステロン (5mg錠)
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (1mg・50mg・300mg錠、0.5mg・25mg・150mg錠)
ノルエチステロン・メストラノール (1mg・0.05mg錠、2mg・0.1mg錠、5mg・0.05mg錠)

別添 1

公的溶出試験（案）について

（別に規定するものの他，日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。）

ドキサゾシンメシル酸塩 0.5mg 錠

溶出性〈6.10〉 本品 1 個をとり，試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 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 75 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 5mL を正確に量り，メタノール 5mL を正確に加え，試料溶液とする。別にドキサゾシンメシル酸塩標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し，その約 21mg 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 2mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 50mL とする。さらにこの液 2mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り，pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 5mL を正確に加え，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，それぞれの液のドキサゾシンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

ドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (72 / 25) \times 0.824$$

W_S : ドキサゾシンメシル酸塩標準品の採取量 (mg)

C : 1 錠中のドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：246nm）

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 3.4g に水 500mL に溶かし，薄めたリン酸（1 \rightarrow 10）で pH を 3.0 に調整する。この液 450mL にメタノール 550mL を加える。

流量：ドキサゾシンの保持時間が約 5 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 20 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ドキサゾシ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 20 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ドキサゾシンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

ドキサゾシンメシル酸塩標準品 $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58 (±)・1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルカルボニル)ピペラジン メタンスルホン酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

本品を乾燥したものは定量するとき、ドキサゾシンメシル酸塩 ($C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58) 99.0%以上を含むもの。

精製法 本品を *N,N*-ジメチルホルムアミド/メタノール混液に溶かした後、アンモニア水 (28) を加えて1時間以上かき混ぜ、析出した結晶(ドキサゾシンの遊離塩基)をろ取り、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶を *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール(95)を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール (95) で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含む *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

性状 本品は白色～帯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) のペースト法により測定するとき、波数 3180 cm^{-1} , 1662 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 1271 cm^{-1} , 1118 cm^{-1} 及び 1043 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン 本品 0.10g をとり、メタノール/酢酸 (100) 混液 (1:1) に溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 10mg をとり、メタノール/酢酸 (100) 混液 (1:1) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール/酢酸 (100) 混液 (1:1) を加えて正確に 25mL 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 5 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 4-メチル-2-ペンタノン/酢酸 (100) /水混液 (2:1:1) の上層を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長 254nm)を照射するとき、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 (2.41) 1.0%以下 (1g, 105°C, 4時間)。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.4g を精密に量り、水 20mL を加えて振り混ぜ、水酸化ナトリウム試液 5mL を加え、クロロホルム 20mL ずつで 3 回抽出する。クロロホルム抽出液は毎回脱脂綿上に無水硫酸ナトリウムをおいた漏斗でろ過する。全クロロホルム抽出液を合わせ、無水酢酸 50mL を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定 (2.50) する(指示薬: 塩化メチルロザニリン試液 2 滴)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 54.76mg $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$

ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 $C_{24}H_{28}N_8O_4$: 492.53

精製法 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-キナリン、ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中でかき混ぜた後、冷却し、析出した結晶をろ取る。この結晶をメタノール/*N,N*-ジメチルホルムアミド混液中でかき混ぜた後、さらに、トリエチルアミンを加えてかき混ぜ、ろ過する。ろ取した結晶に *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後、ろ過し、ろ液にかき混ぜながら、メタノールを加える。この液を冷却し、析出し

た結晶をろ取し，メタノールで洗った後，減圧下で乾燥する．

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である．

融点〈2.60〉 310～315℃（分解）．

類縁物質 本品 6mg をメタノール／酢酸（100）混液（1：1）20mL 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／酢酸（100）混液（1：1）を加えて正確に 100mL 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 5 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．次にジクロロメタン／2-プロパノール／ジエチルアミン混液（80：20：3）を展開溶媒として約 10cm 展開した後，薄層板を風乾する．これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき，試料溶液から得た主スポット及び原点以外のスポットは，標準溶液から得たスポットより濃くない．

ドキサゾシンメシル酸塩 1mg 錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 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 75 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 5mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 10mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、試料溶液とする。別にドキサゾシンメシル酸塩標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 21mg 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 2mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とする。さらにこの液 2mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 5mL を正確に加え、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、それぞれの液のドキサゾシンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

$$\text{ドキサゾシン (C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{) の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ = W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (114 / 25) \times 0.824$$

W_S : ドキサゾシンメシル酸塩標準品の採取量 (mg)

C : 1 錠中のドキサゾシン (C₂₃H₂₅N₅O₅) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 246nm)

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 3.4g に水 500mL に溶かし、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 10) で pH を 3.0 に調整する。この液 450mL にメタノール 550mL を加える。

流量: ドキサゾシンの保持時間が約 5 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 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ドキサゾシ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 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ドキサゾシンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

ドキサゾシンメシル酸塩標準品 C₂₃H₂₅N₅O₅ · CH₄O₃S : 547.58 (\pm)-1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルカルボニル)ピペラジン メタンサルホン酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

本品を乾燥したものは定量するとき、ドキサゾシンメシル酸塩 (C₂₃H₂₅N₅O₅ · CH₄O₃S : 547.58) 99.0% 以上を含むもの。

精製法 本品を *N,N*-ジメチルホルムアミド/メタノール混液に溶かした後、アンモニア水

(28)を加えて1時間以上かき混ぜ、析出した結晶(ドキサゾシンの遊離塩基)をろ取り、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶を*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール(95)を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール(95)で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含む*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

性状 本品は白色～帯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)のペースト法により測定するとき、波数 3180 cm^{-1} 、 1662 cm^{-1} 、 1598 cm^{-1} 、 1271 cm^{-1} 、 1118 cm^{-1} 及び 1043 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン 本品 0.10g をとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に10mLとし、試料溶液とする。別にビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 10mg をとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に100mLとする。この液 1mL を正確に量り、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)を加えて正確に25mL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 5 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4-メチル-2-ペンタノン/酢酸(100)/水混液(2:1:1)の上層を展開溶媒として約10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射するとき、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量(2.41) 1.0%以下(1g, 105°C, 4時間)。

定量法 本品を乾燥し、その約0.4gを精密に量り、水20mLを加えて振り混ぜ、水酸化ナトリウム試液5mLを加え、クロロホルム20mLずつで3回抽出する。クロロホルム抽出液は毎回脱脂綿上に無水硫酸ナトリウムをおいた漏斗でろ過する。全クロロホルム抽出液を合わせ、無水酢酸50mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定(2.50)する(指示薬:塩化メチルロザニン試液2滴)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 54.76mg $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$: 492.53

精製法 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-キナリン、ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中でかき混ぜた後、冷却し、析出した結晶をろ取る。この結晶をメタノール/*N,N*-ジメチルホルムアミド混液中でかき混ぜた後、さらに、トリエチルアミンを加えてかき混ぜ、ろ過する。ろ取した結晶に*N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後、ろ過し、ろ液にかき混ぜながら、メタノールを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、メタノールで洗った後、減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点(2.60) 310~315°C(分解)。

類縁物質 本品 6mg をメタノール/酢酸(100)混液(1:1)20mL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/酢酸(100)混液(1:1)を加えて正確に100mL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 5 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。次にジクロロメタン／2-プロパノール／ジエチルアミン混液（80：20：3）を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、試料溶液から得た主スポット及び原点以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

ドキサゾシンメシル酸塩 2mg 錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液にpH4.0の0.05mol/L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75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5mLを正確に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に20mLとする。この液5mLを正確に量り、メタノール5mLを正確に加え、試料溶液とする。別にドキサゾシンメシル酸塩標準品を105°Cで4時間乾燥し、その約21mg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2mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に50mLとする。さらにこの液2mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液5mLを正確に加え、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、それぞれの液のドキサゾシンのピーク面積 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。

$$\text{ドキサゾシン (C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{) の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ = W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times (288/25) \times 0.824$$

W_S : ドキサゾシンメシル酸塩標準品の採取量 (mg)

C : 1錠中のドキサゾシン (C₂₃H₂₅N₅O₅) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 246nm)

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°C付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム3.4gに水500mLに溶かし、薄めたリン酸(1→10)でpHを3.0に調整する。この液450mLにメタノール550mLを加える。

流量: ドキサゾシンの保持時間が約5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20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ドキサゾシ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20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ドキサゾシンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

ドキサゾシンメシル酸塩標準品 C₂₃H₂₅N₅O₅·CH₄O₃S: 547.58 (\pm)-1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-(1,4-ベンゾジオキササン-2-イルカルボニル)ピペラジン メタンスルホン酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

本品を乾燥したものは定量するとき、ドキサゾシンメシル酸塩 (C₂₃H₂₅N₅O₅·CH₄O₃S: 547.58) 99.0%以上を含むもの。

精製法 本品を N,N-ジメチルホルムアミド/メタノール混液に溶かした後、アンモニア水

(28) を加えて 1 時間以上かき混ぜ、析出した結晶 (ドキサゾシンの遊離塩基) をろ取り、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶を *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール(95)を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール(95)で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含む *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

性状 本品は白色～帯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) のペースト法により測定するとき、波数 3180 cm^{-1} 、 1662 cm^{-1} 、 1598 cm^{-1} 、 1271 cm^{-1} 、 1118 cm^{-1} 及び 1043 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン 本品 0.10g をとり、メタノール/酢酸 (100) 混液 (1:1) に溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 10mg をとり、メタノール/酢酸 (100) 混液 (1:1) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール/酢酸 (100) 混液 (1:1) を加えて正確に 25mL 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 5 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 4-メチル-2-ペンタノン/酢酸 (100) /水混液 (2:1:1) の上層を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254nm) を照射するとき、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 (2.41) 1.0%以下 (1g, 105°C, 4 時間)。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.4g を精密に量り、水 20mL を加えて振り混ぜ、水酸化ナトリウム試液 5mL を加え、クロロホルム 20mL ずつで 3 回抽出する。クロロホルム抽出液は毎回脱脂綿上に無水硫酸ナトリウムをおいた漏斗でろ過する。全クロロホルム抽出液を合わせ、無水酢酸 50mL を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定 (2.50) する (指示薬: 塩化メチルロザニン試液 2 滴)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 54.76mg $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$: 492.53

精製法 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-キナリン、ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中にかき混ぜた後、冷却し、析出した結晶をろ取る。この結晶をメタノール/*N,N*-ジメチルホルムアミド混液中にかき混ぜた後、さらに、トリエチルアミンを加えてかき混ぜ、ろ過する。ろ取した結晶に *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後、ろ過し、ろ液にかき混ぜながら、メタノールを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、メタノールで洗った後、減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点 (2.60) 310～315°C (分解)。

類縁物質 本品 6mg をメタノール/酢酸 (100) 混液 (1:1) 20mL 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/酢酸 (100) 混液 (1:1) を加えて正確に 100mL 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 5 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。次にジクロロメタン/2-プロパノール/ジエチルアミン混液（80 : 20 : 3）を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、試料溶液から得た主スポット及び原点以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

ドキサゾシンメシル酸塩 4mg 錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 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 75 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 2.5mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 20mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、試料溶液とする。別にドキサゾシンメシル酸塩標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 21mg 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 2mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とする。さらにこの液 2mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 5mL を正確に加え、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、それぞれの液のドキサゾシンのピーク面積 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。

$$\text{ドキサゾシン (C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{) の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ = W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (576 / 25) \times 0.824$$

W_S : ドキサゾシンメシル酸塩標準品の採取量 (mg)

C : 1 錠中のドキサゾシン (C₂₃H₂₅N₅O₅) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 246nm)

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 3.4g に水 500mL に溶かし、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 10) で pH を 3.0 に調整する。この液 450mL にメタノール 550mL を加える。

流量: ドキサゾシンの保持時間が約 5 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 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ドキサゾシ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 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ドキサゾシンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

ドキサゾシンメシル酸塩標準品 C₂₃H₂₅N₅O₅·CH₄O₃S: 547.58 (\pm)-1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルカルボニル)ピペラジン メタンスルホン酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

本品を乾燥したものは定量するとき、ドキサゾシンメシル酸塩 (C₂₃H₂₅N₅O₅·CH₄O₃S: 547.58) 99.0% 以上を含むもの。

精製法 本品を *N,N*-ジメチルホルムアミド/メタノール混液に溶かした後、アンモニア水

(28) を加えて 1 時間以上かき混ぜ、析出した結晶 (ドキサゾシンの遊離塩基) をろ取り、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶を *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール(95)を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール(95)で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含む *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

性状 本品は白色～帯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) のペースト法により測定するとき、波数 3180 cm^{-1} , 1662 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} , 1271 cm^{-1} , 1118 cm^{-1} 及び 1043 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン 本品 0.10g をとり、メタノール/酢酸 (100) 混液 (1:1) に溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 10mg をとり、メタノール/酢酸 (100) 混液 (1:1) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール/酢酸 (100) 混液 (1:1) を加えて正確に 25mL 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 5 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 4-メチル-2-ペンタノン/酢酸 (100) /水混液 (2:1:1) の上層を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254nm) を照射するとき、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 (2.41) 1.0%以下 (1g, 105°C, 4 時間)。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.4g を精密に量り、水 20mL を加えて振り混ぜ、水酸化ナトリウム試液 5mL を加え、クロロホルム 20mL ずつで 3 回抽出する。クロロホルム抽出液は毎回脱脂綿上に無水硫酸ナトリウムをおいた漏斗でろ過する。全クロロホルム抽出液を合わせ、無水酢酸 50mL を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定 (2.50) する (指示薬: 塩化メチルロザニリン試液 2 滴)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 54.76mg $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$: 492.53

精製法 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-キナリン、ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中でかき混ぜた後、冷却し、析出した結晶をろ取る。この結晶をメタノール/*N,N*-ジメチルホルムアミド混液中でかき混ぜた後、さらに、トリエチルアミンを加えてかき混ぜ、ろ過する。ろ取した結晶に *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後、ろ過し、ろ液にかき混ぜながら、メタノールを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、メタノールで洗った後、減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点 (2.60) 310~315°C (分解)。

類縁物質 本品 6mg をメタノール/酢酸 (100) 混液 (1:1) 20mL 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/酢酸(100)混液(1:1)を加えて正確に 100mL 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 5 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。次にジクロロメタン／2-プロパノール／ジエチルアミン混液（80：20：3）を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、試料溶液から得た主スポット及び原点以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

シクロフェニル100mg錠

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溶液(1→40)900mLを用い、パドル法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験開始360分後、溶出液15mL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、メタノール9mLを正確に加え、試料溶液とする。別にシクロフェニル標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約20mg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1mLを正確に量り、メタノール8mL及びラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→40)1mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、メタノールを対照とし、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長248nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の360分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

シクロフェニル($C_{23}H_{24}O_4$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : シクロフェニル標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のシクロフェニル($C_{23}H_{24}O_4$)の表示量(mg)

シクロフェニル標準品 「シクロフェニル」。ただし、乾燥したものを定量するとき、シクロフェニル($C_{23}H_{24}O_4$)99.0%以上を含むもの。

ロペラミド塩酸塩 0.5mg/g ドライシロップ

溶出性〈6.10〉 本品約 2.0g 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 5mL を正確に量り、メタノール 2mL を正確に加え、試料溶液とする。別に、ロペラミド塩酸塩標準品を 105°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、水を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 5mL 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、メタノール 2mL を正確に加え、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ィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のロペラミドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

ロペラミド塩酸塩 ($C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 4500$$

W_S : ロペラミド塩酸塩標準品の秤取量 (g)

W_T : 本品の秤取量 (g)

C : 本品 1g 中のロペラミド塩酸塩 ($C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$) 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 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 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : 塩酸トリエチルアミン 3.0g を水 540mL に溶かし、薄めたリン酸 (1→10) 10mL を加え、更にアセトニトリル 450mL を加える。

流量 : ロペラミドの保持時間が約 6 分になるように調整する。

システムの適合性

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、ロペラ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 5000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 100 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ロペラミドのピーク面積の相対標準偏差は 2.5% 以下である。

塩酸トリエチルアミン ($(C_2H_5)_3NH \cdot Cl$) : 137.65 白色の結晶性粉末である。

含量 97.0% 以上. 定量法 本品約 0.3g を精密に量り、水 50mL に溶かし、デキストリン溶液 (1→50) 及び酢酸ナトリウム溶液 (1→5) 1mL を加え、0.1mol/L 硝酸銀液で滴定〈2.50〉する (指示薬 : フルオレセインナトリウム試液)。滴定の終点は、液の黄緑色が黄色を経てだいたい色を呈するときとする。

$$0.1\text{mol/L 硝酸銀液 } 1\text{mL} = 13.77\text{mg } (C_2H_5)_3NH \cdot Cl$$

貯法 遮光した気密容器

ジプロフィリン 25mg・メトキシフェナミン塩酸塩 25mg・ノスカピン 5mg・クロルフェニラミンマレイン酸塩 2mg カプセル

溶出性〈6.10〉 [pH 1.2] 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。別にノスカピン標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に100mLとし、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、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.0I〉により試験を行い、それぞれの液のノスカピンのピーク面積 A_{TC} 及び A_{SC} を測定する。

ノスカピンの15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

ノスカピン ($C_{22}H_{23}NO_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SC} \times (A_{TC}/A_{SC}) \times (1/C_C) \times 18$$

[水] 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。別にジプロフィリン標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとし、標準原液Aとする。また、メトキシフェナミン塩酸塩標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として24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、標準原液Bとする。また、クロルフェニラミンマレイン酸塩標準品を105 $^{\circ}$ 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50mLとし、この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、標準原液Dとする。標準原液A 5mL、標準原液B 5mL及び標準原液D 5mLずつを正確に量り、更に水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.0I〉により試験を行い、それぞれの液のジプロフィリンのピーク面積 A_{TA} 及び A_{SA} 、メトキシフェナミン塩酸塩のピーク面積 A_{TB} 及び A_{SB} 並びにクロルフェニラミンマレイン酸塩のピーク面積 A_{TD} 及び A_{SD} を測定する。

ジプロフィリン、メトキシフェナミン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン酸塩の15分間の溶出率が、それぞれ80%以上のときは適合とする。

ジプロフィリン ($C_{10}H_{14}N_4O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SA} \times (A_{TA}/A_{SA}) \times (1/C_A) \times 90$$

メトキシフェナミン塩酸塩 ($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SB} \times (A_{TB}/A_{SB}) \times (1/C_B) \times 90$$

クロルフェニラミンマレイン酸塩 ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SD} \times (A_{TD}/A_{SD}) \times (1/C_D) \times 9$$

W_{SA} : ジプロフィリン標準品の秤取量 (mg)
 W_{SB} : メトキシフェナミン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)
 W_{SC} : ノスカピン標準品の秤取量 (mg)
 W_{SD} : クロルフェニラミンマレイン酸塩標準品の秤取量 (mg)
 C_A : 1 カプセル中のジプロフィリン ($C_{10}H_{14}N_4O_4$) の表示量 (mg)
 C_B : 1 カプセル中の塩酸メトキシフェナミン ($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$) の表示量 (mg)
 C_C : 1 カプセル中のノスカピン ($C_{22}H_{23}NO_7$) の表示量 (mg)
 C_D : 1 カプセル中のクロルフェニラミンマレイン酸塩 ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 262nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 7.5cm のステンレス管に $3\mu m$ 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 A : リン酸二水素ナトリウム二水和物 7.8g を水に溶かし, 1000mL とした液に薄めたリン酸 (1→10) を加え, pH3.5 にする. この液 900mL にアセトニトリル 100mL を加える.

移動相 B : リン酸二水素ナトリウム二水和物 7.8g を水に溶かし, 1000mL とした液に薄めたリン酸 (1→10) を加え, pH3.5 にする. この液 100mL にアセトニトリル 400mL を加える.

流量 : 移動相 A でジプロフィリンの保持時間が約 3 分になるように調整する. グラジエント溶出は, メトキシフェナミン塩酸塩の保持時間が約 6 分, ノスカピンの保持時間が約 10 分, クロルフェニラミンマレイン酸塩の保持時間が約 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 $50\mu L$ につき, 上記の条件で操作するとき, 理論段数及びシンメトリー係数は, ジプロフィリンでは, それぞれ 1000 段以上, 2.0 以下, 塩酸メトキシフェナミンでは, それぞれ 10000 段以上, 2.0 以下, ノスカピンでは, それぞれ 10000 段以上, 2.0 以下, クロルフェニラミンマレイン酸塩では, それぞれ 8000 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, ジプロフィリン, メトキシフェナミン塩酸塩, ノスカピン, クロルフェニラミンマレイン酸塩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.

ジプロフィリン標準品 「ジプロフィリン」. ただし, 乾燥したものを定量するとき, ジプロフィリン ($C_{10}H_{14}N_4O_4$) 99.0% 以上を含むもの.

メトキシフェナミン塩酸塩標準品 「メトキシフェナミン塩酸塩」. ただし, 乾燥したものを定量するとき, メトキシフェナミン塩酸塩 ($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$) 99.0% 以上を含むもの.

ノスカピン標準品 ノスカピン (日局). ただし, 乾燥したものを定量するとき, ノスカピン

(C₂₂H₂₃NO₇) 99.0%以上を含むもの.

クロルフェニラミンマレイン酸塩標準品 クロルフェニラミンマレイン酸塩標準品 (日局).

ジフェンヒドラミン塩酸塩 10 mg 錠 (a)

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900 mL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し、初めのろ液10 mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に、ジフェンヒドラミン塩酸塩標準品を105°Cで3時間乾燥し、その約20 mg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につき、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行ない、波長220 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

ジフェンヒドラミン塩酸塩 ($C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 45$$

W_S :ジフェンヒドラミン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

C :1錠中のジフェンヒドラミン塩酸塩 ($C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$) の表示量 (mg)

ジフェンヒドラミン塩酸塩標準品 ジフェンヒドラミン塩酸塩 (日局)。ただし、乾燥したものを定量したとき、ジフェンヒドラミン塩酸塩 ($C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$) 99.0% 以上を含むもの。

ジフェンヒドラミン塩酸塩 10 mg 錠 (b)

溶出性〈6.10〉本品1個をとり、試験液に水 900 mL 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。別にジフェンヒドラミン塩酸塩標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 22 mg 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 220 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 75 % 以上のときは適合とする。

ジフェンヒドラミン塩酸塩 ($C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 45$$

W_S : ジフェンヒドラミン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のジフェンヒドラミン塩酸塩 ($C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$) の表示量 (mg)

ジフェンヒドラミン塩酸塩標準品 ジフェンヒドラミン塩酸塩 (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ジフェンヒドラミン塩酸塩 ($C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$) 99.0 % 以上を含むもの。

クロミプラミン塩酸塩 10mg 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。溶出試験開始 45 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 で試験管を洗い、洗液を除いた試験管に次のろ液をとり、試料溶液とする。別にクロミプラミン塩酸塩標準品を 105 $^{\circ}$ C で 3 時間乾燥し、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 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〈2.24〉により試験を行い、波長 252nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

$$\begin{aligned} & \text{クロミプラミン塩酸塩 (C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\cdot\text{HCl}) \text{ の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ & = W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 36 \end{aligned}$$

W_S : クロミプラミン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のクロミプラミン塩酸塩 (C₁₉H₂₃ClN₂·HCl) の表示量 (mg)

クロミプラミン塩酸塩標準品 クロミプラミン塩酸塩 (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、クロミプラミン塩酸塩 (C₁₉H₂₃ClN₂·HCl) 99.0% 以上を含むもの。

クロミプラミン塩酸塩 25mg 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。溶出試験開始 90 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 で試験管を洗い、洗液を除いた試験管に次のろ液をとり、試料溶液とする。別にクロミプラミン塩酸塩標準品を 105 $^{\circ}$ C で 3 時間乾燥し、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 252nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

$$\begin{aligned} & \text{クロミプラミン塩酸塩 (C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\cdot\text{HCl}) \text{ の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ & = W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 90 \end{aligned}$$

W_S : クロミプラミン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のクロミプラミン塩酸塩 (C₁₉H₂₃ClN₂·HCl) の表示量 (mg)

クロミプラミン塩酸塩標準品 クロミプラミン塩酸塩 (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、クロミプラミン塩酸塩 (C₁₉H₂₃ClN₂·HCl) 99.0% 以上を含むもの。

アクタリット 100 mg 錠

溶出性 (6.10) 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL 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 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 20 mL とし、試料溶液とする。別にアクタリット標準品を 105 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間乾燥し、その約 22 mg を精密に量り、水を加えて溶かし、正確に 200 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 20 mL 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 244 nm における吸光度 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。

$$\begin{aligned} & \text{アクタリット (C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3) \text{ の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ & = W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 450 \end{aligned}$$

W_S : アクタリット標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のアクタリット (C₁₀H₁₁NO₃) の表示量 (mg)

アクタリット標準品 C₁₀H₁₁NO₃ : 193.20 4-アセチルアミノフェニル酢酸で、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。

本品を乾燥したものは定量するとき、アクタリット (C₁₀H₁₁NO₃ : 193.20) 99.0% 以上を含むもの。

精製法 本品 10 g を 50 v/v% アセトン溶液 30 mL に加熱 (65~70 $^{\circ}\text{C}$) して溶かし、不溶物をろ過し、ろ液を室温まで水冷後、一夜放置し、白色の結晶を析出させる。得られた結晶は、50~60 $^{\circ}\text{C}$ で 8 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、においはない。

確認試験 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 3331 cm^{-1} , 1695 cm^{-1} , 1641 cm^{-1} , 1601 cm^{-1} , 1284 cm^{-1} , 1262 cm^{-1} 及び 738 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品 0.10 g をアセトン 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、アセトンを加えて正確に 25 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、アセトンを加えて正確に 20 mL 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 μL 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。次にテトラヒドロフラン/ヘキサン/酢酸 (100) /水混液 (20 : 10 : 2 : 1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 (2.41) 0.5 % 以下 (1 g, 105 $^{\circ}\text{C}$, 2 時間)。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.3 g を精密に量り、エタノール (95) 30 mL に溶かし、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定 (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 水酸化ナトリウム液 1 mL = 19.320 mg $C_{10}H_{11}NO_3$

ロキタマイシン 200 mg (力価) /g ドライシロップ

溶出性〈6.10〉 本品約0.5gを精密に量り、試験液にpH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始45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2 mLを正確に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に10 mLとし、試料溶液とする。別にロキタマイシン標準品約22mg(力価)を精密に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に100 mLとする。この液2 mLを正確に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、pH4.0の0.05mol/L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232 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の45分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

ロキタマイシン ($C_{42}H_{69}NO_{15}$) 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 : ロキタマイシン標準品の秤取量 [mg(力価)]

W_T : 本品の秤取量 (g)

C : 1 g中のロキタマイシン ($C_{42}H_{69}NO_{15}$) の表示量 [mg(力価)]

ロキタマイシン標準品 ロキタマイシン(日局)。ただし、定量するとき、換算した脱水物 1 mg 当たり 900 ~ 1050 μg (力価) を含むもの。本品の力価は、ロキタマイシン ($C_{42}H_{69}NO_{15}$) としての量を質量(力価)で示す。