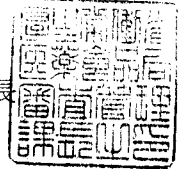


薬食審査発第 0327003 号
平成 19 年 3 月 27 日

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

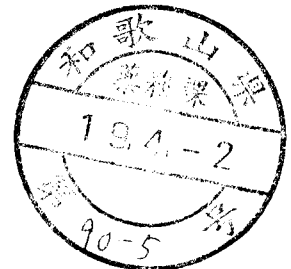


医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等について

平成 9 年厚生省告示第 15 号、平成 10 年厚生省告示第 205 号、平成 14 年厚生労働省告示第 7 号、平成 14 年厚生労働省告示第 359 号、平成 15 年厚生労働省告示第 3 号、平成 15 年厚生労働省告示第 175 号、平成 15 年厚生労働省告示第 265 号、平成 16 年厚生労働省告示第 299 号、平成 17 年厚生労働省告示第 503 号、平成 18 年厚生労働省告示第 88 号、平成 18 年厚生労働省告示第 429 号及び平成 19 年厚生労働省告示第 3 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 9 年 12 月 24 日、平成 10 年 10 月 15 日、平成 14 年 4 月 22 日、平成 15 年 1 月 24 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 16 年 10 月 22 日、平成 18 年 3 月 5 日、平成 18 年 6 月 2 日、平成 18 年 8 月 31 日及び平成 19 年 1 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 7 月 4 日までに行うよう、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

ニフェジピン (10 mg、20 mg 徐放性カプセル (1))
ニフェジピン (5 mg、10 mg、15 mg 徐放性カプセル (2))
ブロモクリプチンメシル酸塩 2.87 mg 錠
エデト酸カルシウムニナトリウム 500 mg 腸溶性錠
エトポシド (25 mg、50 mg、100 mg カプセル)
トラゾドン塩酸塩 (25 mg、50 mg 錠)
スルファジメトキシシン 1 g / g 散
クロルプロマジン塩酸塩・プロメタジン塩酸塩・フェノバルビタール (25 mg・12.5 mg・40 mg、12.5 mg・12.5 mg・30 mg 錠)
プロメタジン塩酸塩 (5 mg、25 mg 錠)
アリメマジン酒石酸塩 (10 mg / g 散、2.5 mg 錠)
ブラジカンテル 600 mg 錠
ヒドロキシジン塩酸塩 (10 mg、25 mg 錠)
ヒドロクロロチアジド 25 mg 錠
ジアゼパム (10 mg / g 散、2 mg、3 mg、5 mg、10 mg 錠)
スルファドキシシン・ピリメタミン (500 mg・25 mg 錠)
フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン (16.667 mg・8.333 mg・16.667 mg、20.833 mg・8.333 mg・16.667 mg、25 mg・8.333 mg・16.667 mg 錠)
ミノサイクリン塩酸塩 (50 mg、100 mg カプセル)
グリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・DL-メチオニン (35 mg・25 mg・25 mg 錠)
テルグリド (0.5 mg 錠)
マジンドール (0.5 mg 錠)
トロピセトロン塩酸塩 (5 mg カプセル)
ベンフォチアミン (138.3 mg / g 散、34.58 mg 錠)
フマル酸第一鉄 (305 mg 徐放性カプセル)
イフェンプロジル酒石酸塩 (40 mg / g 細粒、10 mg、20 mg 錠)
アセグラトン (187.5 mg 錠)
プラゾシン塩酸塩 (0.55 mg、1.10 mg 錠)
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン (1 mg・100 mg 錠)
ベタネコール塩化物 (50 mg / g 散)
エメダスチンフマル酸塩 (1 mg、2 mg 徐放性カプセル)
プロパンテリン臭化物・銅クロロフィリンナトリウム・ケイ酸マグネシウム (15 mg /

g・30mg/g・831.2mg/g散)

トリフロペラジンマレイン酸塩(15.7mg/g散、3.90mg、7.80mg錠)

フルフェナジンマレイン酸塩(3.06mg/g散、0.383mg、0.765mg、1.53mg錠)

ヒドロキシジンプモ酸塩(42.6mg錠、42.6mg/gドライシロップ)

ペモリン(10mg、25mg、50mg錠)

フロプロピオン(40mgカプセル)

クロルフェニラミンマレイン酸塩・サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン(3mg/g・270mg/g・150mg/g・30mg/g散、3mg/g・270mg/g・150mg/g・30mg/g、0.5mg/g・45mg/g・25mg/g・5mg/g顆粒)

アデノシン三リン酸二ナトリウム(20mg腸溶性錠(a))

アデノシン三リン酸二ナトリウム(20mg腸溶性錠(b))

アデノシン三リン酸二ナトリウム(60mg腸溶性錠)

ロメリジン塩酸塩(5mg錠)

プロメタジンメチレンジサリチル酸塩(135mg/g細粒)

レボチロキシナトリウム水和物(0.1mg/g散)

ペントキシベリンクエン酸塩(10mg、15mg、30mg錠)

ジメモルファンリン酸塩(100mg/g散、10mg錠)

ピリドスチグミン臭化物(60mg錠)

パパベリン塩酸塩(100mg/g散)

ホルモテロールフマル酸塩水和物(40μg錠、40μg/gドライシロップ)

アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム(100mg/g・50mg/g顆粒、125mg・62.5mg、250mg・125mg錠)

タランピシリン塩酸塩(250mgカプセル)

ベプリジル塩酸塩水和物(50mg、100mg錠)

ニカルジピン塩酸塩(20mg、40mg徐放性錠、20mg、40mg徐放性カプセル)

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。）

ニフェジピン 10mg 徐放性カプセル (1)

溶出性〈6.10〉 本品 1 個をとり、試験液にポリソルベート 80 0.5 g に溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL をとり、直ちに同量の試験液を補う。採取した溶出液を孔径 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。別にニフェジピン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、メタノール 50mL を加えて溶かす。次にポリソルベート 80 0.5 g に溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液を加えて正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、ポリソルベート 80 0.5 g に溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 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、試料溶液及び標準溶液のニフェジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 15~45%、60 分間の溶出率が 40~70%、6 時間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時におけるニフェジピン ($C_{17}H_{18}N_2O_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times (18/5)$$

W_S : ニフェジピン標準品の秤取量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230 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：リン酸一水素ナトリウム 3.58 g を水 1000 mL に溶かし、この液 900mL にメタノール 1100 mL を加える。この液にリン酸を加えて pH 6.1 に調整する。

流量：ニフェジピンの保持時間が約 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、ニフェ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 4000 段以上、1.5 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、ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

ニフェジピン標準品 ニフェジピン (日局)。ただし乾燥したものを定量したとき、ニフェジピン ($C_{17}H_{18}N_2O_6$) 99.0% 以上を含むもの。

ニフェジピン 20mg 徐放性カプセル (1)

溶出性〈6.10〉 本品 1 個をとり、試験液にポリソルベート 80 0.5 g に溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL をとり、直ちに同量の試験液を補う。採取した溶出液を孔径 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 5 mL を正確に量り、ポリソルベート 80 0.5 g に溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液を加えて正確に 10 mL とし、試料溶液とする。別にニフェジピン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、メタノール 50mL を加えて溶かし、ポリソルベート 80 0.5 g に溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液を加えて正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、ポリソルベート 80 0.5 g に溶出試験第 2 液を加えて 1000 mL とした液を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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、試料溶液及び標準溶液のニフェジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 15~45%、60 分間の溶出率が 35~65%、6 時間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時におけるニフェジピン ($C_{17}H_{18}N_2O_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times (18/5)$$

W_S : ニフェジピン標準品の秤取量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 230 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: リン酸一水素ナトリウム 3.58 g を水 1000 mL に溶かし、この液 900mL にメタノール 1100 mL を加える。この液にリン酸を加えて pH 6.1 に調整する。

流量: ニフェジピンの保持時間が約 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、ニフェ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 4000 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、ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

ニフェジピン標準品 ニフェジピン (日局)。ただし乾燥したものを定量したとき、ニフェジピン ($C_{17}H_{18}N_2O_6$) 99.0%以上を含むもの。

ニフェジピン 5mg 徐放性カプセル (2)

溶出性〈6.10〉 本操作は光を避けて行う。本品1個をとり試験液に溶出試験第2液 900mL を用い、パドル法により、毎分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 を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した溶出試験第2液 20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にニフェジピン標準品（別途ニフェジピン（日局）の乾燥減量〈2.4I〉により乾燥減量を測定しておく）約 25mg 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 8mL を正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に 100mL とする。更に、この液 25mL を正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $50 \mu\text{L}$ ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.0I〉により試験を行い、それぞれの液のニフェジピンのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する。

本品の 60分、90分及び 4時間の溶出率が、それぞれ 10%~40%、40%~70% 及び 75% 以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時におけるニフェジピン ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$) の表示量に対する溶出率(%)
($n=1,2,3$)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{18}{C}$$

W_S : 乾燥物に換算したニフェジピン標準品の量 (mg)

C : 1カプセル中のニフェジピン ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230nm）

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

カラム温度： 40°C 付近の一定温度

移動相：メタノール/0.01mol/Lリン酸水素二ナトリウム試液混液（11：9）にリン酸を加えてpH6.1に調整する。

流量：ニフェジピンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 $50 \mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ニフェ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4000段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液 $50 \mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

ニフェジピン標準品 ニフェジピン（日局）。ただし乾燥したものを定量したとき、ニフェジピン ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$) 99.0%以上を含むもの。

ニフェジピン10mg 徐放性カプセル (2)

溶出性〈6.10〉 本操作は光を避けて行う。本品1個をとり試験液に溶出試験第2液 900mL を用い、パドル法により、毎分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 を正確にとり、直ちに $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に加温した溶出試験第2液 20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45\mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 5mL を正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にニフェジピン標準品 (別途ニフェジピン (日局) の乾燥減量〈2.41〉により乾燥減量を測定しておく) 約 25mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100 mL とする。この液 8mL を正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に 100mL とする。更に、この液 25mL を正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $50\mu\text{L}$ 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、それぞれの液のニフェジピンのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び A_s を測定する。

本品の 60分、90分及び 4 時間の溶出率が、それぞれ 5%~35%、25%~55% 及び 70% 以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時におけるニフェジピン ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$) の表示量に対する溶出率(%)
($n=1,2,3$)

$$= W_s \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_s} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_s} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{36}{C}$$

W_s : 乾燥物に換算したニフェジピン標準品の量 (mg)

C : 1カプセル中のニフェジピン ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 230 nm)

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

カラム温度 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : メタノール/0.01mol/Lリン酸水素二ナトリウム試液混液 (11 : 9) にリン酸を加えてpH6.1に調整する。

流量 : ニフェジピンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 $50\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ニフェ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4000段以上、1.5以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 $50\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

ニフェジピン標準品 ニフェジピン (日局)。ただし乾燥したものを定量したとき、ニフェジピン ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$) 99.0%以上を含むもの。

ニフェジピン15mg 徐放性カプセル (2)

溶出性〈6.10〉 本操作は光を避けて行う。本品1個をとり試験液に溶出試験第2液 900mL を用い、パドル法により、毎分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 を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加熱した溶出試験第2液 20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 5mL を正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に 15mL とし、試料溶液とする。別にニフェジピン標準品 (別途ニフェジピン (日局) の乾燥減量〈2.41〉により乾燥減量を測定しておく) 約 25mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100 mL とする。この液 8mL を正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に 100mL とする。更に、この液 25mL を正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。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ィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のニフェジピンのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び A_s を測定する。

本品の 60分、90分及び 6 時間の溶出率が、それぞれ 5%~35%、35%~65% 及び 70% 以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時におけるニフェジピン ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$) の表示量に対する溶出率(%)
($n=1,2,3$)

$$= W_s \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_s} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_s} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{54}{C}$$

W_s : 乾燥物に換算したニフェジピン標準品の量 (mg)

C : 1カプセル中のニフェジピン ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：230 nm)

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

カラム温度： 40°C 付近の一定温度

移動相：メタノール/0.01mol/Lリン酸水素二ナトリウム試液混液 (11 : 9) にリン酸を加えてpH6.1に調整する。

流量：ニフェジピンの保持時間が約 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、ニフェ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4000段以上、1.5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、ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

ニフェジピン標準品 ニフェジピン (日局)。ただし乾燥したものを定量したとき、ニフェジピン ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$) 99.0%以上を含むもの。

ブロモクリプチンメシル酸塩 2.87mg 錠

溶出性〈6.0I〉 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 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 4mL を正確に量り、0.2mol/L 塩酸試液 4mL を正確に加え、試料溶液とする。別に、ブロモクリプチンメシル酸塩標準品（別途、減圧、0.67kPa 以下、80 $^{\circ}$ C で 5 時間乾燥し、その減量〈2.4I〉を測定しておく）約 16mg を精密に量り、0.2mol/L 塩酸試液に溶かして正確に 200mL とする。この液 4mL を正確に量り、0.2mol/L 塩酸試液を加えて正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 10mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液、標準溶液及び pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液/0.2mol/L 塩酸試液混液（1：1）につき、蛍光光度法〈2.22〉により試験を行い、励起の波長 302nm、蛍光の波長 422nm における蛍光強度 F_T 、 F_S 及び F_B 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。

ブロモクリプチンメシル酸塩($C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4O_3S$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \{(F_T - F_B) / (F_S - F_B)\} \times (1 / C) \times 18$$

W_S : 乾燥物に換算したブロモクリプチンメシル酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1 錠中のブロモクリプチンメシル酸塩($C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \cdot CH_4O_3S$)の表示量(mg)

ブロモクリプチンメシル酸塩標準品 ブロモクリプチンメシル酸塩 (日局).

エデト酸カルシウム二ナトリウム 500mg 腸溶性錠

溶出性〈6.10〉 [pH1.2] 本品 1 個をとり、試験液に溶出試験第 1 液 900mL を用い、パドル法により、毎分 100 回転で試験を行う。溶出試験開始 120 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 1mL を正確に量り、0.01mol/L 塩化鉄 (III) 試液 2.5mL を正確に加え、0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別にエデト酸カルシウム二ナトリウム標準品 (別途 0.2g につき、容量滴定法、直接滴定法により水分〈2.48〉を測定しておく) 約 0.11g を精密に量り、溶出試験第 1 液に溶かし、正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、溶出試験第 1 液を加えて正確に 100mL とする。更に、この液 10mL を正確に量り、0.01mol/L 塩化鉄 (III) 試液 5mL を正確に加え、0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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、それぞれの液のエデト酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 120 分間の溶出率が 5% 以下のときは適合とする。

エデト酸カルシウム二ナトリウム ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{CaN}_2\text{Na}_2\text{O}_8$) 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 : 脱水物に換算したエデト酸カルシウム二ナトリウム標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のエデト酸カルシウム二ナトリウム ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{CaN}_2\text{Na}_2\text{O}_8$) の表示量 (mg)

[pH6.8] 本品 1 個をとり、試験液に溶出試験第 2 液 900mL を用い、パドル法により、毎分 100 回転で試験を行う。溶出試験開始 120 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 1mL を正確に量り、0.01mol/L 塩化鉄 (III) 試液 2.5mL を正確に加え、0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別にエデト酸カルシウム二ナトリウム標準品 (別途 0.2g につき、容量滴定法、直接滴定法により水分〈2.48〉を測定しておく) 約 0.11g を精密に量り、溶出試験第 2 液に溶かし、加えて正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、溶出試験第 2 液を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 10mL を正確に量り、0.01mol/L 塩化鉄 (III) 試液 5mL を正確に加え、0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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、それぞれの液のエデト酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 120 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

エデト酸カルシウム二ナトリウム ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{CaN}_2\text{Na}_2\text{O}_8$) 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 : 脱水物に換算したエデト酸カルシウム二ナトリウム標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のエデト酸カルシウム二ナトリウム ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{CaN}_2\text{Na}_2\text{O}_8$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：255nm）

カラム：内径 4mm, 長さ 25cm 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℃付近の一定温度

移動相：0.01mol/L 臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム溶液にリン酸を加えて pH2.5 に調整した液/アセトニトリル混液（96：4）

流量：エドト酸の保持時間が約 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、エドト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、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、エドト酸のピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

0.01mol/L 塩化鉄（Ⅲ）試液 塩化鉄（Ⅲ）六水和物 0.27g を 0.01mol/L 塩酸試液に溶かし、100mL とする。

エドト酸カルシウム二ナトリウム標準品 C₁₀H₁₂CaN₂Na₂O₈：374.27

[[N,N'-1,2-Ethanediybis[N-(carboxymethyl)glycinato]](4-)-N,N',O,O',ON,ON']calciale(2-)disodium で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の粉末又は粒で、においはなく、わずかに塩味がある。本品は水に溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

確認試験

(1) 本品の水溶液（1→20）2mL にクロム酸カリウム溶液（1→200）1mL 及び L-アスコルビン酸 20mg を加えて振り混ぜ、2 分間放置する。この液に酢酸(31)1mL を加え、水浴中で 2 分間加熱するとき、液は紫色を呈する。

(2) 本品 0.5g を水 20mL に溶かし、希塩酸 2mL を加えるとき、白色の沈殿を生じる。必要ならばガラス棒で試験管の内壁をこする。沈殿をろ取りし、水 100mL で洗い、105℃で 1 時間乾燥するとき、その融点（2.60）は 240～244℃（分解）である。

(3) (2) のろ液はカルシウム塩の定性反応（1.09）（2）（3）及び（4）を呈する。

(4) 本品の水溶液（1→20）5mL にアンモニア試液 1mL を加えた後、シュウ酸アンモニウム試液 5mL を加えるとき、沈殿を生じない。この液に酢酸(31)2mL を加えて酸性にするととき、白色の沈殿を生じる。

(5) (4) の沈殿をろ過するとき、ろ液はナトリウム塩の定性反応（1.09）（1）を呈する。

pH（2.54） 本品 2.0g を水に溶かし 10mL とした液の pH は 6.5～8.0 である。

純度試験

(1) 溶状 本品 1.0g を水 50mL に溶かすとき、液は無色澄明である。

(2) シアン化物 本品 1.0g を丸底フラスコにとり、水 100mL に溶かし、リン酸 10mL を加えて蒸留する。受器にはあらかじめ 0.5mol/L 水酸化ナトリウム液 15mL を入れた 100mL のメスシリンダーを用い、これに冷却器の先端を浸し、全量が 100mL となるまで蒸留し、試料溶液とする。試料溶液 20mL を共栓試験管にとり、フェノールフタレイン試液 1 滴を加え、希酢酸で中和し、pH6.8 のリン酸塩緩衝液 5mL 及び薄めたトルエンスルホンクロロアミドナトリウム試液（1→5）1.0mL を加えて直ちに栓をして静

かに混和した後、2～3分間放置し、ピリジン・ピラズロン試液 5mL を加えてよく混和し、20～30℃で 50 分間放置するとき、液の色は次の比較液より濃くない。

比較液：シアン標準液 1.0mL を正確に量り、0.5mol/L 水酸化ナトリウム液 15mL 及び水を加えて正確に 1000mL とする。この液 20mL を共栓試験管にとり、以下試料溶液と同様に操作する。

(3) 重金属〈1.07〉 本品 1.0g をとり、第 2 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0mL を加える (20ppm 以下)。

(4) ヒ素〈1.11〉 本品 1.0g をとり、第 1 法により検液を調製し、試験を行う (2ppm 以下)。

(5) エデト酸ナトリウム 本品 1.00g をとり、水 50mL を加えて溶かし、pH10.7 のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液 5mL を加え、0.01mol/L 塩化マグネシウム液で滴定〈2.50〉するとき、その量は 3.0mL 以下である (指示薬：エリオクロムブラック T・塩化ナトリウム指示薬 40mg)。ただし、滴定の終点は液の青色が赤色になるときとする。

水分〈2.48〉 13.0%以下 (0.2g, 容量滴定, 直接滴定)。

強熱残分〈2.44〉 71.0～76.0% (脱水物換算, 1g)。

含量 換算した脱水物に対し、99.0%以上。 定量法 本品約 0.5g を精密に量り、水を加えて溶かし、正確に 200mL とし、この液 20mL を正確に量り、水 80mL を加え、更に希硝酸を加えて pH を 2～3 に調整し、0.01mol/L 硝酸ビスマス液で滴定〈2.50〉する (指示薬：キシレノールオレンジ試液 2 滴)。ただし、滴定の終点は液の黄色が赤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。

0.01mol/L 硝酸ビスマス液 1mL = 3.7427mg $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$

エトポシド 25mg カプセル

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（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。溶出試験開始 30 分後、溶出液 10 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 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にエトポシド標準品（別途エトポシド（日局）と同様の方法で水分 (2.48) を測定しておく）約 70 mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 25 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 200 mL 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ィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液のエトポシドのピーク面積 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。

エトポシド ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{13}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 脱水物に換算したエトポシド標準品の秤取量 (mg)

C : 1 カプセル中のエトポシド ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{13}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：240 nm）

カラム：内径 4.6 mm、長さ 25 cm 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°C 付近の一定温度

移動相：硫酸ナトリウム十水和物 6.44 g を薄めた酢酸 (100) (1→100) に溶かし、1000 mL とした液にアセトニトリル 400 mL を加える。

流量：エトポシドの保持時間が約 7 分になるよう調整する。

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、エトポシ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、エトポシドのピーク面積の相対標準偏差は 1.5 % 以下である。

エトポシド標準品 エトポシド（日局）。

エトポシド 50mg カプセル

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 (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。溶出試験開始 30 分後、溶出液 10 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 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にエトポシド標準品 (別途エトポシド (日局) と同様の方法で水分 <2.48> を測定しておく) 約 70 mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 25 mL とする。この液 2 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 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、それぞれの液のエトポシドのピーク面積 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。

エトポシド ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{13}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 脱水物に換算したエトポシド標準品の秤取量 (mg)

C : 1 カプセル中のエトポシド ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{13}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 240 nm)

カラム: 内径 4.6 mm, 長さ 25 cm 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°C 付近の一定温度

移動相: 硫酸ナトリウム十水和物 6.44 g を薄めた酢酸 (100) (1→100) に溶かし、1000 mL とした液にアセトニトリル 400 mL を加える。

流量: エトポシドの保持時間が約 7 分になるよう調整する。

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、エトポシ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、エトポシドのピーク面積の相対標準偏差は 1.5 % 以下である。

エトポシド標準品 エトポシド (日局)。

エトポシド 100mg カプセル

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（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。溶出試験開始 30 分後、溶出液 10 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 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にエトポシド標準品（別途エトポシド（日局）と同様の方法で水分 (2.48) を測定しておく）約 70 mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 25 mL とする。この液 2 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 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 (2.01) により試験を行い、それぞれの液のエトポシドのピーク面積 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。

エトポシド ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{13}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1/C) \times 144$$

W_S : 脱水物に換算したエトポシド標準品の秤取量 (mg)

C : 1 カプセル中のエトポシド ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{13}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 240 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 25 cm のステンレス管に 5 μm 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 : 35°C 付近の一定温度

移動相 : 硫酸ナトリウム十水和物 6.44 g を薄めた酢酸 (100) (1→100) に溶かし、1000 mL とした液にアセトニトリル 400 mL を加える。

流量 : エトポシドの保持時間が約 7 分になるよう調整する。

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、エトポシ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、エトポシドのピーク面積の相対標準偏差は 1.5 % 以下である。

エトポシド標準品 エトポシド (日局)。

トラゾドン塩酸塩錠 25mg

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、トラゾドン塩酸塩標準品を 105°Cで3時間減圧乾燥し、その約 28 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 50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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、試料溶液及び標準溶液のトラゾドンのピーク面積 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。

トラゾドン塩酸塩 ($C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (18/5)$$

W_S : トラゾドン塩酸塩標準品の量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：254 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：リン酸水素二アンモニウム 2.6 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を用いて pH を 6.5 に調整する。この液 300 mL をとり、メタノール 700 mL を加える。

流量：トラゾドンの保持時間が約 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 10 μL につき、上記の条件で操作するとき、トラゾド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 10 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、トラゾドンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

トラゾドン塩酸塩標準品 次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、トラゾドン塩酸塩 ($C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$) 99.5% 以上を含む。

精製法 本品をエタノール (99.5) で再結晶する。

性状 本品は白色の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〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 1704 cm^{-1} 、1641 cm^{-1} 、1596 cm^{-1} 、1436 cm^{-1} 及び 743 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 25 mg を水/アセトニトリル混液 (3:2) 25 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (3:2) 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 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、試料溶液のトラゾドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のトラゾドンのピーク面積の 1/2 より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254 nm）

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 25 cm のステンレス管に 5 μm 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℃ 付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル／ジエチルアミン混液（1200：800：1）

流量：トラゾドンの保持時間が約 15 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トラゾドンの保持時間の約 1.5 倍の範囲。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 20 μL から得たトラゾドンのピーク高さが 5～15 mm になるように調整する。

システムの性能：4-アミノ安息香酸イソプロピル及び 4-アミノ安息香酸 n-プロピル 5 mg ずつをメタノール 100 mL に溶かす。この液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、4-アミノ安息香酸イソプロピル、4-アミノ安息香酸 n-プロピルの順に溶出し、その分離度は 1.5 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、トラゾドンのピーク面積の相対標準偏差は 2% 以下である。

乾燥減量 (2.41) 0.5% 以下 (1g, 減圧, 105℃, 3 時間)

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 80 mL を加え、加温して溶かす。冷後、0.1 mol/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 1 mL = 40.83 mg $C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$

4-アミノ安息香酸 n-プロピル $NH_2C_6H_4COOCH_2CH_2CH_3$ 含量 98.0% 以上含む。白～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点 (2.60) 72～76℃

定量法 本品約 0.3 g を精密に量り、酢酸 (100) 50 mL に溶かし、0.1 mol/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 1 mL = 17.92 mg $C_{10}H_{13}NO_2$

トラゾドン塩酸塩 50mg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 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 10 mL とし、試料溶液とする。別に、トラゾドン塩酸塩標準品を 105 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間減圧乾燥し、その約 28 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 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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、試料溶液及び標準溶液のトラゾドンのピーク面積 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。

トラゾドン塩酸塩 ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O} \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (18 / 5)$$

W_S : トラゾドン塩酸塩標準品の量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：254 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：リン酸水素二アンモニウム 2.6 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を用いて pH を 6.5 に調整する。この液 300 mL をとり、メタノール 700 mL を加える。

流量：トラゾドンの保持時間が約 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 10 μL につき、上記の条件で操作するとき、トラゾド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 10 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、トラゾドンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

トラゾドン塩酸塩標準品 次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、トラゾドン塩酸塩 ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O} \cdot \text{HCl}$) 99.5% 以上を含む。

精製法 本品をエタノール (99.5) で再結晶する。

性状 本品は白色の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〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 1704 cm^{-1} , 1641 cm^{-1} , 1596 cm^{-1} , 1436 cm^{-1} 及び 743 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 25 mg を水/アセトニトリル混液 (3:2) 25 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (3:2) 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 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、試料溶液のトラゾドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のトラゾドンのピーク面積の 1/2 より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254 nm）

カラム：内径 4.6 mm、長さ 25 cm 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：30℃ 付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル／ジエチルアミン混液（1200：800：1）

流量：トラゾドンの保持時間が約 15 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トラゾドンの保持時間の約 1.5 倍の範囲。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 20 μL から得たトラゾドンのピーク高さが 5～15 mm になるように調整する。

システムの性能：4-アミノ安息香酸イソプロピル及び 4-アミノ安息香酸 n-プロピル 5 mg ずつをメタノール 100 mL に溶かす。この液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、4-アミノ安息香酸イソプロピル、4-アミノ安息香酸 n-プロピルの順に溶出し、その分離度は 1.5 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、トラゾドンのピーク面積の相対標準偏差は 2% 以下である。

乾燥減量〈2.41〉 0.5% 以下（1g、減圧、105℃、3時間）

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 80 mL を加え、加温して溶かす。冷後、0.1 mol/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 1 mL = 40.83 mg $C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$

4-アミノ安息香酸 n-プロピル $NH_2C_6H_4COOCH_2CH_2CH_3$ 含量 98.0% 以上含む。白～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点〈2.60〉 72～76℃

定量法 本品約 0.3 g を精密に量り、酢酸（100）50 mL に溶かし、0.1 mol/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 1 mL = 17.92 mg $C_{10}H_{13}NO_2$

スルファジメトキシシン 1g/g 散

溶出性 <6.10> 本品約 50 mg を精密に量り、試験液に pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900 mL 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 120 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 4 mL を正確に量り、1 mol/L 塩酸試液を加えて正確に 20 mL とし、試料溶液とする。別にスルファジメトキシシン標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、1 mol/L 塩酸試液を加えて溶かし、正確に 200 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 5 mL を加えた後、1 mol/L 塩酸試液を加えて正確に 25 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 267 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 120 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

スルファジメトキシシン ($C_{12}H_{14}N_4O_4S$) 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 : スルファジメトキシシン標準品の秤取量 (mg)

W_T : 本品の秤取量 (g)

C : 1 g 中のスルファジメトキシシン ($C_{12}H_{14}N_4O_4S$) の表示量 (mg)

スルファジメトキシシン標準品 日本薬局方外医薬品規格「スルファジメトキシシン」。

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH7.5 0.05 mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000 mL に、クエン酸一水和物 5.25 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加え、pH7.5 に調整する。

クロルプロマジン塩酸塩 25mg・プロメタジン塩酸塩 12.5mg・フェノバルビタール 40mg 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 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 60 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。別にクロルプロマジン塩酸塩標準品を 105 $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥し、その約 28mg、プロメタジン塩酸塩標準品を 105 $^{\circ}$ C で 3 時間乾燥し、その約 14mg 及びフェノバルビタール標準品を 105 $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥し、その約 44mg 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 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 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、それぞれの液のクロルプロマジンのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 、プロメタジンのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} 並びにフェノバルビタールのピーク面積 A_{Tc} 及び A_{Sc} を測定する。

本品の 60 分間の溶出率がクロルプロマジン塩酸塩 75%以上、プロメタジン塩酸塩 75%以上及びフェノバルビタール 70%以上のときは適合とする。

クロルプロマジン塩酸塩 ($C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sa} \times (A_{Ta} / A_{Sa}) \times (1 / C_a) \times 90$$

プロメタジン塩酸塩 ($C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sb} \times (A_{Tb} / A_{Sb}) \times (1 / C_b) \times 90$$

フェノバルビタール ($C_{12}H_{12}N_2O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_{Sa} : クロルプロマジン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

W_{Sb} : プロメタジン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

W_{Sc} : フェノバルビタール標準品の秤取量 (mg)

C_a : 1 錠中のクロルプロマジン塩酸塩 ($C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$) の表示量 (mg)

C_b : 1 錠中のプロメタジン塩酸塩 ($C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$) の表示量 (mg)

C_c : 1 錠中のフェノバルビタール ($C_{12}H_{12}N_2O_3$) の表示量 (mg)

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 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 : 0.025mol/L リン酸二水素ナトリウム溶液 / アセトニトリル混液 (27 : 13)

流量 : フェノバルビタ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 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、フェノバルビタール、プロメタジン、クロルプロマジンの順に溶出し、フェノバルビタールとプロメタジンの分離度は 6 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，クロルプロマジンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

クロルプロマジン塩酸塩標準品　クロルプロマジン塩酸塩（日局）。

プロメタジン塩酸塩標準品　プロメタジン塩酸塩（日局）。ただし，乾燥したものを定量するとき，プロメタジン塩酸塩（C₁₇H₂₀N₂S・HCl）99.0%以上を含むもの。

フェノバルビタール標準品　フェノバルビタール（日局）。

クロルプロマジン塩酸塩 12.5mg・プロメタジン塩酸塩 12.5mg・フェノバルビタール 30mg 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 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始 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、次のろ液を試料溶液とする。別にクロルプロマジン塩酸塩標準品を 105 $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥し、その約 14mg、プロメタジン塩酸塩標準品を 105 $^{\circ}$ C で 3 時間乾燥し、その約 14mg 及びフェノバルビタール標準品を 105 $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥し、その約 33mg 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 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 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、それぞれの液のクロルプロマジンのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 、プロメタジンのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} 並びにフェノバルビタールのピーク面積 A_{Tc} 及び A_{Sc} を測定する。

本品の 90 分間の溶出率がクロルプロマジン塩酸塩 75%以上、プロメタジン塩酸塩 75%以上及びフェノバルビタール 70%以上のときは適合とする。

クロルプロマジン塩酸塩 ($C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sa} \times (A_{Ta} / A_{Sa}) \times (1 / C_a) \times 90$$

プロメタジン塩酸塩 ($C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sb} \times (A_{Tb} / A_{Sb}) \times (1 / C_b) \times 90$$

フェノバルビタール ($C_{12}H_{12}N_2O_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_{Sa} : クロルプロマジン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

W_{Sb} : プロメタジン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

W_{Sc} : フェノバルビタール標準品の秤取量 (mg)

C_a : 1 錠中のクロルプロマジン塩酸塩 ($C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$) の表示量 (mg)

C_b : 1 錠中のプロメタジン塩酸塩 ($C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$) の表示量 (mg)

C_c : 1 錠中のフェノバルビタール ($C_{12}H_{12}N_2O_3$) の表示量 (mg)

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 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: 0.025mol/L リン酸二水素ナトリウム溶液 / アセトニトリル混液 (27 : 13)

流量: フェノバルビタ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 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、フェノバルビタール、プロメタジン、クロルプロマジンの順に溶出し、フェノバルビタールとプロメタジンの分離度は 6 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，クロルプロマジンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

クロルプロマジン塩酸塩標準品　クロルプロマジン塩酸塩（日局）。

プロメタジン塩酸塩標準品　プロメタジン塩酸塩（日局）。ただし，乾燥したものを定量するとき，プロメタジン塩酸塩（C₁₇H₂₀N₂S・HCl）99.0%以上を含むもの。

フェノバルビタール標準品　フェノバルビタール（日局）。

プロメタジン塩酸塩 5mg錠

溶出性〈6.10〉本品1個をとり、試験液に溶出試験第2液900mLを用い、パドル法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験を開始45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。別にプロメタジン塩酸塩標準品を105 $^{\circ}$ Cで3時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、溶出試験第2液に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、溶出試験第2液を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、溶出試験第2液を対照とし、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長249nm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。

プロメタジン塩酸塩 ($C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 18$$

W_S : プロメタジン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

C : 1錠中のプロメタジン塩酸塩 ($C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$) の表示量 (mg)

プロメタジン塩酸塩標準品 プロメタジン塩酸塩 (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、プロメタジン塩酸塩 ($C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$) 99.0%以上を含むもの。

プロメタジン塩酸塩 25mg 錠

溶出性〈6.10〉本品 1 個をとり、試験液に溶出試験第 2 液 900mL を用い、パドル法により、毎分 100 回転で試験を行う。溶出試験を開始 45 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 4mL を正確に量り、溶出試験第 2 液を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。別にプロメタジン塩酸塩標準品を 105 $^{\circ}$ C で 3 時間乾燥し、その約 28mg を精密に量り、溶出試験第 2 液に溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、溶出試験第 2 液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、溶出試験第 2 液を対照とし、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長 249nm 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。

$$\begin{aligned} & \text{プロメタジン塩酸塩 (C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HCl) の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ & = W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 90 \end{aligned}$$

W_S : プロメタジン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のプロメタジン塩酸塩 (C₁₇H₂₀N₂S · HCl) の表示量 (mg)

プロメタジン塩酸塩標準品 プロメタジン塩酸塩 (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、プロメタジン塩酸塩 (C₁₇H₂₀N₂S · HCl) 99.0%以上を含むもの。

アリメマジン酒石酸塩 10mg/g 散

溶出性〈6.10〉 本品約 0.25 g を精密に量り、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 15 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。別にアリメマジン酒石酸塩標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 200 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 251 nm における吸光度 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。

アリメマジン酒石酸塩 ($(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : アリメマジン酒石酸塩標準品の秤取量 (mg)

W_T : 本品の秤取量 (g)

C : 1g 中のアリメマジン酒石酸塩 ($(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$) の表示量 (mg)

アリメマジン酒石酸塩標準品 アリメマジン酒石酸塩 (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、アリメマジン酒石酸塩 ($(C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6$) 99.0% 以上を含むもの。

アリメマジン酒石酸塩 2.5mg 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 15 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。別にアリメマジン酒石酸塩標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 200 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 251 nm における吸光度 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。

$$\begin{aligned} & \text{アリメマジン酒石酸塩 } ((C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6) \text{ の表示量に対する溶出率 } (\%) \\ & = W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 9 \end{aligned}$$

W_S : アリメマジン酒石酸塩標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のアリメマジン酒石酸塩 $((C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6)$ の表示量 (mg)

アリメマジン酒石酸塩標準品 アリメマジン酒石酸塩 (日局) . ただし、乾燥したものを定量するとき、アリメマジン酒石酸塩 $((C_{18}H_{22}N_2S)_2 \cdot C_4H_6O_6)$ 99.0% 以上を含むもの。

プラジカンテル 600mg 錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液にポリソルベート80 20gに水を加えて1000 mLとした液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、次のろ液を試料溶液とする。別にプラジカンテル標準品（別途本品1gにつき、50°Cで2時間減圧乾燥し、その減量を測定しておく）約34 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に20 mLとする。この液10 mLを正確に量り、ポリソルベート80 20gに水を加えて1000 mLとした液を加えて正確に25 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ィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のプラジカンテルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の試験開始45分後の溶出率が70%以上のときは適合とする。

プラジカンテル ($C_{19}H_{24}N_2O_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times 3$$

W_S : 乾燥物に換算したプラジカンテル標準品の秤取量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 263 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: アセトニトリル/水混液 (3:2)

流量: プラジカンテルの保持時間が約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50 μLにつき、上記の条件で操作するとき、プラジカンテ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50 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、プラジカンテルのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

プラジカンテル標準品 ($C_{19}H_{24}N_2O_2$): 312.41 (±) ·2· (シクロヘキシルカルボニル) ·1, 2, 3, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ·4*H*ピラジノ[2, 1-*a*]イソキノリン·4-オンで、下記の規格に適合するもの。必要な場合は次に示す方法により精製する。

精製法 メタノールから再結晶し減圧乾燥する。

性状 本品は白色～ほとんど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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル(図1)を比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験

- (1) 溶状 本品 2.0 g にエタノール (95) 20 mL を加えて溶かすとき、液は澄明である。
- (2) 塩化物〈1.03〉 本品 0.5 g に水 30 mL を加え、沸騰させ、冷後ろ過する。ろ紙を洗い、ろ液及び洗液を合わせ、水を加えて正確に 50 mL とし、検液とする。別に塩素標準液 (5 ppm Cl) 6 mL を正確に量り、水 9 mL を正確に加えて比較液とする。検液及び比較液それぞれ 15 mL に希硝酸 1 mL ずつを加えて混和し、あらかじめ硝酸銀試液 1 mL を入れておいた試験管に移す。遮光して 5 分間放置した後、黒色の背景を用い、両者の混濁を比較するとき、検液の呈する混濁は、比較液の呈する混濁より濃くない (0.02 %以下)。
- (3) リン酸塩 塩化物の項で得た検液及び比較液としてリン酸標準液 (5 ppm PO₄) のそれぞれ 10 mL を正確に量り、硫酸銅溶液 5 mL、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物溶液 (3→100) 2 mL、1-アミノ-2-ナフトール-4-スルホン酸試液 1 mL 及び過塩素酸溶液 (3→100) 1 mL を加え混和する。15 分間放置した後、両者の色を比較するとき、検液の色は、比較液の色より濃くない (0.05 %以下)。
- (4) 重金属〈1.07〉 本品 2.0 g を石英製又は磁製のろつぼに量り、硫酸マグネシウムの希硫酸溶液 (1→4) 4 mL を加えて混和し、水浴上で蒸発乾固した後、徐々に加熱して炭化する。冷後、少量の薄めた硫酸 (11→200) で潤し、800 °C 以下で強熱して灰化する。ただし、強熱時間は 2 時間を越えない。冷後、残留物を希塩酸 5 mL で溶かし、さらに希塩酸 5 mL で洗い、それぞれの液を合わせる。次にフェノールフタレイン試液 0.1 mL を加え、アンモニア水 (28) を液が微赤色となるまで滴加する。この液が消えるまで酢酸 (100) を滴加し、さらに酢酸 (100) 0.5 mL を加え、必要ならばろ過する。これに水を加えて 20 mL とし、試料溶液とする。別に鉛標準液 (10 ppm Pb) 2 mL を石英製又は磁製のろつぼにとり、以下試料溶液の調製法と同様に操作し、標準溶液とする。試料溶液 12 mL をネスラー管にとり、pH 3.5 の酢酸塩緩衝液 2 mL を加え検液とする。別に試料溶液 2 mL をネスラー管にとり、標準溶液 10 mL 及び pH 3.5 の酢酸塩緩衝液 2 mL を加え対照液とする。検液、比較液及び対照液に、チオアセトアミド試液 1.2 mL ずつを加えて混和し、2 分間放置した後、それぞれの液の色を比較する。比較的呈する色は対照液の呈する色よりわずかに褐色を帯び、検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃くない。(10 ppm 以下)。
- (5) 類縁物質 本品 0.04 g を水/アセトニトリル混液 (11 : 9) 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (11 : 9) に溶かし正確に 20 mL とする。更にこの液 5 mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (11 : 9) 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 20 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、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、試料溶液のプラジカンテル以外のピーク面積の合計は、標準溶液のプラジカンテルのピーク面積より大きくない (0.5 %以下)。

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 mm、長さ 25 cm 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°C 付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル混液 (11 : 9)

流量：プラジカンテルの保持時間が約 10 分になるように調整する。

面積測定範囲：プラジカンテルのピーク保持時間の約 2.5 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，移動相を加えて正確に 20 mL とする。

この液 20 μ L から得たプラジカンテルのピーク面積が，標準溶液 20 μ L から得たプラジカンテルのピーク面積の 5～15 % になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 20 μ L につき，上記の条件で操作するとき，プラジカンテ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 10,000 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，プラジカンテ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, 減圧, 50°C, 2 時間)

強熱残分 (2.44) 0.1 % 以下 (1 g)

含量 99.0 % 以上. 定量法 100 % より，塩化物の量，リン酸塩の量，類縁物質の量，乾燥減量及び強熱残分の量 (%) を差し引いて定量値とする。

塩素標準液 (5 ppm Cl) 塩化ナトリウム 0.824 g を正確に量り，水を加えて 1000 mL とする。この液 1 mL を正確に量り，水を加えて正確に 100 mL とする。用時製する。

リン酸標準液 (5 ppm PO₄) リン酸二水素カリウム 0.716 g を正確に量り，水を加えて正確に 1000 mL とする。

硫酸銅溶液 硫酸銅 (II) 5 水和物 0.25 g 及び酢酸アンモニウム 4.5 g を酢酸(100) (12→100) に溶かし 100 mL とする。

鉛標準液 (10 ppm Pb) 硝酸鉛 (II) 0.400 g を正確に量り，水を加えて正確に 250 mL とする。この液 1 mL を正確に量り，水を加えて正確に 100 mL とする。用時製する。

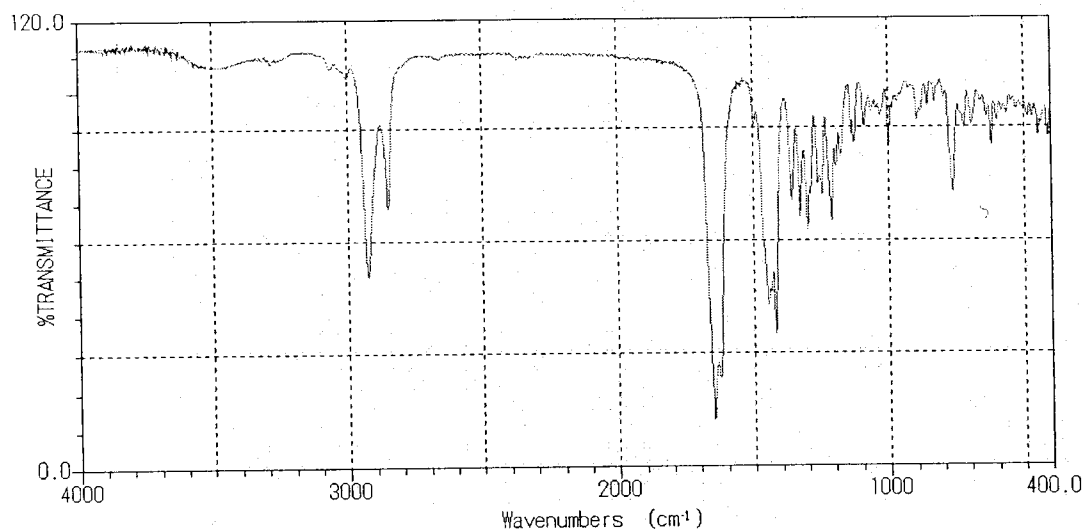


図 1 プラジカンテルの参照スペクトル

ヒドロキシジン塩酸塩 10 mg 錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に pH4.0 の 0.05 mol/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 100 回転で試験を行う。溶出試験開始 90 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。別にヒドロキシジン塩酸塩標準品を 105 \square で 2 時間乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、pH4.0 の 0.05 mol/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 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 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 232 nm 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 75% 以上のときは適合とする。

ヒドロキシジン塩酸塩 ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)
= $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 36$

W_S : ヒドロキシジン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のヒドロキシジン塩酸塩 ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$) の表示量 (mg)

ヒドロキシジン塩酸塩標準品 ヒドロキシジン塩酸塩 (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ヒドロキシジン塩酸塩 ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$: 447.83) 99.0 % 以上を含むもの。

ヒドロキシジン塩酸塩 25 mg 錠

溶出性〈6.10〉 本品 1 個をとり、試験液に pH4.0 の 0.05 mol/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 100 回転で試験を行う。溶出試験開始 180 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 4 mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05 mol/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。別にヒドロキシジン塩酸塩標準品を 105 $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、pH4.0 の 0.05 mol/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 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 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 232 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 180 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

ヒドロキシジン塩酸塩 ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : ヒドロキシジン塩酸塩標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のヒドロキシジン塩酸塩 ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$) の表示量 (mg)

ヒドロキシジン塩酸塩標準品 ヒドロキシジン塩酸塩 (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ヒドロキシジン塩酸塩 ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$: 447.83) 99.0 % 以上を含むもの。

ヒドロクロロチアジド 25mg 錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2) 900 mL 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 30 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 1 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 4 mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に 10 mL とし、試料溶液とする。別にヒドロクロロチアジド標準品を 105℃で 2 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、メタノール 4 mL を加えて溶かし、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に 100 mL とする。この液 10 mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)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につき、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)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 272 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率は 80%以上である。

ヒドロクロロチアジド($C_7H_8ClN_3O_4S_2$)の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (9 / 2)$$

W_S : ヒドロクロロチアジド標準品の量 (mg)

ヒドロクロロチアジド標準品 ヒドロクロロチアジド(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ヒドロクロロチアジド($C_7H_8ClN_3O_4S_2$) 99.0%以上を含むもの。

ジアゼパム 10mg/g 散

溶出性〈6.10〉 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 100 回転で試験を行う．溶出試験開始 120 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．別にジアゼパム標準品を 105°C で 2 時間乾燥し，その約 22mg を精密に量り，エタノール (95) に溶かし，正確に 100mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い，波長 230nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品の 120 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする．

ジアゼパム ($C_{16}H_{13}ClN_2O$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : ジアゼパム標準品 (乾燥物) の秤取量 (mg)

W_T : 本品の秤取量 (g)

C : 1g 中のジアゼパム ($C_{16}H_{13}ClN_2O$) の表示量 (mg)

ジアゼパム標準品 ジアゼパム (日局) . ただし，乾燥したものを定量するとき，ジアゼパム ($C_{16}H_{13}ClN_2O$) 99.0% 以上を含むもの．

ジアゼパム 2mg 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 100 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 $0.45\mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にジアゼパム標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、エタノール (95) 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。この液 10mL 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 230nm 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 75%以上のときは適合とする。

ジアゼパム ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : ジアゼパム標準品 (乾燥物) の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のジアゼパム ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$) の表示量 (mg)

ジアゼパム標準品 ジアゼパム (日局) . ただし、乾燥したものを定量するとき、ジアゼパム ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$) 99.0%以上を含むもの。

ジアゼパム 3mg 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75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6mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別にジアゼパム標準品を105 $^{\circ}$ Cで2時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、エタノール(95)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200mL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230nm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70%以上のときは適合とする。

ジアゼパム ($C_{16}H_{13}ClN_2O$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 15$$

W_S : ジアゼパム標準品の秤取量 (mg)

C : 1錠中のジアゼパム ($C_{16}H_{13}ClN_2O$) の表示量 (mg)

ジアゼパム標準品 ジアゼパム (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ジアゼパム ($C_{16}H_{13}ClN_2O$) 99.0%以上を含むもの。

ジアゼパム 5mg 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 100 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 4mL を正確に量り、水を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にジアゼパム標準品を 105 $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、エタノール (95) 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。この液 10mL 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 230nm 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 75% 以上のときは適合とする。

ジアゼパム ($C_{16}H_{13}ClN_2O$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (45 / 2)$$

W_S : ジアゼパム標準品 (乾燥物) の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のジアゼパム ($C_{16}H_{13}ClN_2O$) の表示量 (mg)

ジアゼパム標準品 ジアゼパム (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ジアゼパム ($C_{16}H_{13}ClN_2O$) 99.0% 以上を含むもの。

ジアゼパム 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100回転で試験を行う。溶出試験開始120分後、溶出液20mL以上をとり、孔径 $0.45\mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液4mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別にジアゼパム標準品を 105°C で2時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、エタノール(95)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。この液10mL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230nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。
本品の120分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

ジアゼパム ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$) 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 : ジアゼパム標準品 (乾燥物) の秤取量 (mg)

C : 1錠中のジアゼパム ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$) の表示量 (mg)

ジアゼパム標準品 ジアゼパム (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ジアゼパム ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$) 99.0%以上を含むもの。

スルファドキシシン 500 mg・ピリメタミン 25 mg 錠

溶出性〈6.10〉 本品 1 個をとり、試験液に溶出試験第 2 液 900 mL 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 30 分後及び 60 分後、溶出液 20 mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した溶出試験第 2 液 20 mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50 mL とし、試料溶液とする。別にピリメタミン標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、アセトニトリル 70 mL を加えて 30 分間激しく振り混ぜた後、移動相を加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、スルファドキシシン標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 28 mg を精密に量り込んだ 50 mL のメスフラスコに入れ、移動相を加えて正確に 50 mL とする。更にこの液 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液それぞれ 10 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、それぞれの液のスルファドキシシンのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 及びピリメタミンのピーク面積 A_{Tb30} 、 A_{Tb60} 及び A_{Sb} を測定する。

本品の 30 分間のスルファドキシシンの溶出率が 75% 以上、60 分間のピリメタミンの溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

スルファドキシシン ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sa} \times (A_{Ta} / A_{Sa}) \times (1 / C_a) \times 1800$$

ピリメタミン ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sb} \times [(A_{Tb60} / A_{Sb}) + (A_{Tb30} / A_{Sb}) \times (1 / 45)] \times (1 / C_b) \times 90$$

W_{Sa} : スルファドキシシン標準品の量 (mg)

W_{Sb} : ピリメタミン標準品の量 (mg)

C_a : 1 錠中のスルファドキシシン ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$) の表示量 (mg)

C_b : 1 錠中のピリメタミン ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 230 nm)

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

カラム温度 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : 薄めたトリエチルアミン (1→500) 190 mL とアセトニトリル 60 mL を混和した後、薄めたリン酸 (1→10) を加えて pH4.0 に調整する。

流量 : スルファドキシシンの保持時間が約 7 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 10 μL につき、上記の条件で操作するとき、ピリメタミン、スルファドキシシンの順に溶出し、その分離度は 8 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 10 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、スルファドキシシン及びピリメタミ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。

スルファドキシシン標準品 $C_{12}H_{14}N_4O_4S$: 310.33 4-アミノ-*N*-(5,6-ジメトキシ-4-ピリミジニル) ベンゼンスルホンアミド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、においはない。

確認試験 本品を乾燥し、その 0.6 mg をとり、臭化カリウム 150 mg を加えて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 3461 cm^{-1} , 3372 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} , 1583 cm^{-1} , 1318 cm^{-1} , 1156 cm^{-1} 及び 830 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点〈2.60〉 197~200°C

類縁物質 本品 50mg をアンモニア水 (28) のメタノール溶液 (1→100) 5.0 mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 2 mL を正確に量り、アンモニア水 (28) のメタノール溶液 (1→100) を加えて正確に 100 mL とし、更にこの液 1 mL を正確に量り、アンモニア水 (28) のメタノール溶液 (1→100) を加えて正確に 10 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。次にヘプタン/クロロホルム/エタノール (99.5) /酢酸 (100) 混液 (4 : 4 : 4 : 1) を展開溶媒として約 12 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°C, 4時間)

含量 99.5%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.5 g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 30 mL に溶かし、水 10 mL を加えた後、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で淡青色を呈するまで滴定〈2.50〉する (指示薬 : チモールフタレイン試液 0.5 mL)。別に *N,N*-ジメチルホルムアミド 30 mL に水 26 mL を加えた液につき、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 = 31.033mg $C_{12}H_{14}N_4O_4S$

ピリメタミン標準品 $C_{12}H_{13}ClN_4$: 248.72 2,4-ジアミノ-5-(*p*-クロロフェニル)-6-エチルピリミジンで、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、においはない。

確認試験 本品を乾燥し、その 0.5 mg をとり、臭化カリウム 150 mg を加えて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 3462 cm^{-1} , 3306 cm^{-1} , 1626 cm^{-1} , 1574 cm^{-1} , 1437 cm^{-1} 及び 832 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点〈2.60〉 238~242°C

類縁物質 本品 0.050 g をメタノール 5.0 mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL とし、更にこの液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 10 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。次にメタノール/1-ブタノール/水/酢酸 (100) 混液 (16 : 2 : 1 : 1) を展開溶媒として約 12 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これを塩素を満たした槽中に約 1 分間放置した後取り出し、空気を吹きつけて過剰の塩素を除く。次に TDM 溶液を薄層板に均等に噴霧し、直ちに観察するとき、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°C, 4時間)

含量 99.5%以上. 定量法 本品を乾燥し, その約 0.3 g を精密に量り, 非水滴定用酢酸 75 mL を加えて溶かし, 0.1 mol/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 1 mL = 24.872 mg $C_{12}H_{13}ClN_4$

TDM 溶液 A, B 液の全量及び C 液の 1.5 mL を用事混合する.

A 液: 4,4'-テトラメチルジアミノジフェニルメタン 2.5 g を酢酸 (100) 10 mL に溶かし, 水 50 mL を加える.

B 液: ヨウ化カリウム 5 g を水 100 mL に溶かす.

C 液: ニンヒドリン 0.3 g を水 90 mL に溶かし, 酢酸 (100) 10 mL を加える.

フェニトイン 16.667mg・フェノバルビタール 8.333mg・安息香酸ナトリウムカフェイン
16.667mg 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 75 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分、45 分及び 90 分後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに 37±0.5°C に加温した水 20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 0.45µm 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 5 mL 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、フェニトイン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 27mg 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 10mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とし、フェニトイン標準原液とする。また、フェノバルビタール標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 18mg を精密に量り、水に溶かして正確に 200mL とし、フェノバルビタール標準原液とする。更に、無水カフェイン標準品を 80°C で 4 時間乾燥し、その約 18mg を精密に量り、水に溶かして正確に 200mL とし、カフェイン標準原液とする。フェノバルビタール標準原液及びカフェイン標準原液 10mL ずつを正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、フェノバルビタール・カフェイン混合標準原液とする。フェニトイン標準原液 5mL を正確に量り、フェノバルビタール・カフェイン混合標準原液 5mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 30µL 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、それぞれの液のカフェインのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 、フェノバルビタールのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} 並びにフェニトインのピーク面積 A_{Tc} 及び A_{Sc} を測定する。

本品の 45 分間のカフェイン及びフェノバルビタールの溶出率がそれぞれ 85% 以上及び 85% 以上で、15 分間及び 90 分間のフェニトインの溶出率がそれぞれ 55% 以下及び 70% 以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時における安息香酸ナトリウムカフェインの表示量に対する溶出率 (%)
(n=2)

$$= W_{Sa} \times \left[\frac{A_{Ta(n)}}{A_{Sa}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Ta(i)}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_a} \times \frac{4500}{49}$$

n 回目の溶出液採取時におけるフェノバルビタール($C_{12}H_{12}N_2O_3$)の表示量に対する溶出率 (%)
(n=2)

$$= W_{Sb} \times \left[\frac{A_{Tb(n)}}{A_{Sb}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Tb(i)}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_b} \times 45$$

n 回目の溶出液採取時におけるフェニトイン($C_{15}H_{12}N_2O_2$)の表示量に対する溶出率 (%)
(n=1, 3)

$$= W_{Sc} \times \left[\frac{A_{Tc(n)}}{A_{Sc}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Tc(i)}}{A_{Sc}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_c} \times 90$$

W_{Sa} : 無水カフェイン標準品の秤取量 (mg)

W_{sb} : フェノバルビタール標準品の秤取量 (mg)
 W_{sc} : フェニトイン標準品の秤取量 (mg)
 C_a : 1錠中の安息香酸ナトリウムカフェインの表示量 (mg)
 C_b : 1錠中のフェノバルビタールの表示量 (mg)
 C_c : 1錠中のフェニトインの表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 245nm)
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 : 45 $^{\circ}$ C付近の一定温度
移動相 : pH4.3 の 0.01mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液/メタノール混液 (29 : 21)
流量 : フェニトインの保持時間が約 14.2 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 30 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, カフェイン, フェノバルビタール及びフェニトインの順に溶出し, 隣り合うピークの分離度は 1.5 以上である。また, それぞれのピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ 1500 段以上, 2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 30 μ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, それぞれのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

無水カフェイン標準品 無水カフェイン (日局)。ただし, 乾燥したものを定量するとき, 無水カフェイン($C_8H_{10}N_4O_2$)99.0%以上を含むもの。

フェノバルビタール標準品 フェノバルビタール (日局)。

フェニトイン標準品 フェニトイン (日局)。

0.01mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.3 酢酸ナトリウム三水和物 1.36g を水 970mL に溶かし, 酢酸(100)を加え, pH4.3 に調整した後, 水を加えて 1000mL とする。

フェニトイン 20.833mg・フェノバルビタール 8.333mg・安息香酸ナトリウムカフェイン
16.667mg 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 75 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分、45 分及び 120 分後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水 20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45\mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 5 mL 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、フェニトイン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 27mg 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 10mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とし、フェニトイン標準原液とする。また、フェノバルビタール標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 18mg を精密に量り、水に溶かして正確に 200mL とし、フェノバルビタール標準原液とする。更に、無水カフェイン標準品を 80°C で 4 時間乾燥し、その約 18mg を精密に量り、水に溶かして正確に 200mL とし、カフェイン標準原液とする。フェノバルビタール標準原液及びカフェイン標準原液 10mL ずつを正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、フェノバルビタール・カフェイン混合標準原液とする。フェニトイン標準原液 5mL を正確に量り、フェノバルビタール・カフェイン混合標準原液 5mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 30 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、それぞれの液のカフェインのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 、フェノバルビタールのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} 並びにフェニトインのピーク面積 A_{Tc} 及び A_{Sc} を測定する。

本品の 45 分間のカフェイン及びフェノバルビタールの溶出率がそれぞれ 85% 以上及び 85% 以上で、15 分間及び 120 分間のフェニトインの溶出率がそれぞれ 50% 以下及び 70% 以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時における安息香酸ナトリウムカフェインの表示量に対する溶出率 (%)
(n=2)

$$= W_{Sa} \times \left[\frac{A_{Ta(n)}}{A_{Sa}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Ta(i)}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_a} \times \frac{4500}{49}$$

n 回目の溶出液採取時におけるフェノバルビタール($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$)の表示量に対する溶出率 (%)

(n=2)

$$= W_{Sb} \times \left[\frac{A_{Tb(n)}}{A_{Sb}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Tb(i)}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_b} \times 45$$

n 回目の溶出液採取時におけるフェニトイン($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$)の表示量に対する溶出率 (%)

(n=1, 3)

$$= W_{Sc} \times \left[\frac{A_{Tc(n)}}{A_{Sc}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Tc(i)}}{A_{Sc}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_c} \times 90$$

W_{Sa} : 無水カフェイン標準品の秤取量 (mg)

W_{sb} : フェノバルビタール標準品の秤取量 (mg)
 W_{sc} : フェニトイン標準品の秤取量 (mg)
 C_a : 1錠中の安息香酸ナトリウムカフェインの表示量 (mg)
 C_b : 1錠中のフェノバルビタールの表示量 (mg)
 C_c : 1錠中のフェニトインの表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 245nm)
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 : 45 $^{\circ}$ C付近の一定温度
移動相 : pH4.3 の 0.01mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液/メタノール混液 (29 : 21)
流量 : フェニトインの保持時間が約 14.2 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 30 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, カフェイン, フェノバルビタール及びフェニトインの順に溶出し, 隣り合うピークの分離度は 1.5 以上である。また, それぞれのピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ 1500 段以上, 2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 30 μ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, それぞれのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

無水カフェイン標準品 無水カフェイン (日局)。ただし, 乾燥したものを定量するとき, 無水カフェイン($C_8H_{10}N_4O_2$)99.0%以上を含むもの。

フェノバルビタール標準品 フェノバルビタール (日局)。

フェニトイン標準品 フェニトイン (日局)。

0.01mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.3 酢酸ナトリウム三水和物 1.36g を水 970mL に溶かし, 酢酸(100)を加え, pH4.3 に調整した後, 水を加えて 1000mL とする。

フェニトイン 25mg・フェノバルビタール 8.333mg・安息香酸ナトリウムカフェイン 16.667mg
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75回転で試験を行う。溶出試験開始15分、45分及び180分後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに37±0.5℃に加温した水20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径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、フェニトイン標準品を105℃で2時間乾燥し、その約27mg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10mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100mLとし、フェニトイン標準原液とする。また、フェノバルビタール標準品を105℃で2時間乾燥し、その約18mgを精密に量り、水に溶かして正確に200mLとし、フェノバルビタール標準原液とする。更に、無水カフェイン標準品を80℃で4時間乾燥し、その約18mgを精密に量り、水に溶かして正確に200mLとし、カフェイン標準原液とする。フェノバルビタール標準原液及びカフェイン標準原液10mLずつを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、フェノバルビタール・カフェイン混合標準原液とする。フェニトイン標準原液5mLを正確に量り、フェノバルビタール・カフェイン混合標準原液5mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液30µL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、それぞれの液のカフェインのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 、フェノバルビタールのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} 並びにフェニトインのピーク面積 A_{Tc} 及び A_{Sc} を測定する。

本品の45分間のカフェイン及びフェノバルビタールの溶出率がそれぞれ85%以上及び85%以上で、15分間及び180分間のフェニトインの溶出率がそれぞれ45%以下及び70%以上のときは適合とする。

n回目の溶出液採取時における安息香酸ナトリウムカフェインの表示量に対する溶出率(%)
(n=2)

$$= W_{Sa} \times \left[\frac{A_{Ta(n)}}{A_{Sa}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Ta(i)}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_a} \times \frac{4500}{49}$$

n回目の溶出液採取時におけるフェノバルビタール($C_{12}H_{12}N_2O_3$)の表示量に対する溶出率(%)

(n=2)

$$= W_{Sb} \times \left[\frac{A_{Tb(n)}}{A_{Sb}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Tb(i)}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_b} \times 45$$

n回目の溶出液採取時におけるフェニトイン($C_{15}H_{12}N_2O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

(n=1, 3)

$$= W_{Sc} \times \left[\frac{A_{Tc(n)}}{A_{Sc}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Tc(i)}}{A_{Sc}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_c} \times 90$$

W_{Sa} : 無水カフェイン標準品の秤取量 (mg)

W_{sb} : フェノバルビタール標準品の秤取量 (mg)
 W_{sc} : フェニトイン標準品の秤取量 (mg)
 C_a : 1錠中の安息香酸ナトリウムカフェインの表示量 (mg)
 C_b : 1錠中のフェノバルビタールの表示量 (mg)
 C_c : 1錠中のフェニトインの表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：245nm）

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：45 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：pH4.3 の 0.01mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液／メタノール混液（29：21）

流量：フェニトインの保持時間が約 14.2 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 30 μ L につき，上記の条件で操作するとき，カフェイン，フェノバルビタール及びフェニトインの順に溶出し，隣り合うピークの分離度は 1.5 以上である。また，それぞれのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 1500 段以上，2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 30 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，それぞれのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

無水カフェイン標準品 無水カフェイン（日局）。ただし，乾燥したものを定量するとき，無水カフェイン($C_8H_{10}N_4O_2$)99.0%以上を含むもの。

フェノバルビタール標準品 フェノバルビタール（日局）。

フェニトイン標準品 フェニトイン（日局）。

0.01mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，pH4.3 酢酸ナトリウム三水和物 1.36g を水 970mL に溶かし，酢酸(100)を加え，pH4.3 に調整した後，水を加えて 1000mL とする。