

薬食審査発第 1201002 号  
平成 17 年 12 月 1 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15年7月25日厚生労働省告示第265号、平成16年1月21日厚生労働省告示第12号、平成16年4月12日厚生労働省告示第202号、平成16年7月22日厚生労働省告示第299号、平成16年11月25日厚生労働省告示第408号及び平成17年3月9日厚生労働省告示第64号をもって行われた再評価指定については、それぞれ平成15年10月27日、平成16年4月20日、平成16年7月12日、平成16年10月22日、平成17年2月25日及び平成17年6月9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。

なお、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」による溶出試験一変申請を行う場合には、平成18年3月1日までにを行うよう、併せて御指導願いたい。



## 別紙

イトラコナゾール (50mg カプセル)  
塩酸ジセチアミン (25mg 錠)  
プラバスタチンナトリウム (5mg/g 細粒, 10mg/g 細粒, 5mg 錠, 10mg 錠)  
ヒドロキシカルバミド (500mg カプセル)  
塩酸ジシクロベリン (塩酸ジサイクロミン) (100mg/g 散)  
クエン酸ペントキシベリン (30mg カプセル)  
ペリンドプリルエルブミン (2mg 錠, 4mg 錠)  
塩酸セチリジン (5mg 錠, 10mg 錠)  
塩酸テルビナフィン (125mg 錠)  
酢酸クロルマジノン・メストラノール (2mg・0.05mg 錠)  
ベシル酸アムロジピン (2.5mg 錠 a, 5mg 錠 a)  
ベシル酸アムロジピン (2.5mg 錠 b, 5mg 錠 b)  
塩酸ピペタナート、L-グルタミン、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物  
(3mg/g・600mg/g・200mg/g 顆粒)  
トラピジル (100mg/g 細粒, 50mg 錠, 100mg 錠)  
クエン酸ペントキシベリン (30mg 徐放性カプセル)  
フェノールフタレイン酸クロルプロマジン(フェノールフタリン酸クロルプロマジン)  
(180mg/g 細粒)  
グリセロリン酸カルシウム (1g/g 散)  
パラアミノサリチル酸カルシウム (250mg 錠)  
ビスベンチアミン (25mg 錠)  
ピモベンダン (1.25mg カプセル, 2.5mg カプセル)  
クエン酸モサプリド (10mg/g 散, 2.5mg 錠, 5mg 錠)  
メサラジン (250mg 錠)  
セフジトレン ピボキシル (100mg/g 細粒)  
スパルフロキサシン (100mg 錠)  
塩酸セレギリン (2.5mg 錠)  
アカルボース (50mg 錠, 100mg 錠)  
シタラビンオクホスファート (50mg カプセル, 100mg 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ほか、日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。）

### イトラコナゾール 50mg カプセル

溶出試験 シンカーは用いない。本品 1 個をとり、試験液に崩壊試験法の第 1 液 900mL を用い、溶出試験法第 2 法（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 分後に溶出液 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。別に定量用イトラコナゾールを 100°C（減圧）で 4 時間乾燥し、その約 0.028g 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 10mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 255nm 付近における吸光度  $A_T$  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。

イトラコナゾール ( $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$ ) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

$W_S$  : 定量用イトラコナゾールの量(mg)

$C$  : 1 カプセル中のイトラコナゾール ( $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$ ) の表示量(mg)

イトラコナゾール, 定量用  $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$  : 705.63 (±) -1- セク-ブチル-4-[*p*-[4-[*p*-[[2*R*\*, 4*S*\*)-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]- $\Delta^2$ -1, 2, 4-トリアゾリン-5-オンで以下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 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°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°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。

類縁物質 本品 0.10 g をメタノール/テトラヒドロフラン混液 (1 : 1) 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL 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 100 mL とする。この液 5 mL 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10 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法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液の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より大きくなく、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：225 nm）

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 10 cm のステンレス管に 3 µm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：30 °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→ 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。

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0 ~ 20	80 → 50	20 → 50
20 ~ 25	50	50

流 量：毎分 1.5 mL

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10 mLとする。この液10 µL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 1 mg 及び硝酸ミコナゾール 1 mg をメタノール/テトラヒドロフラン混液(1:1) 20 ml に溶かす。この液10 µL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 µL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 0.5 % 以下 (1 g, 105°C, 4 時間)。

含量 99.0%以上 定量法 本品を乾燥し、その約 0.3 g を精密に量り、2-ブタノン/酢酸(100)混液(7:1) 70 ml に溶かし、0.1 mol/L 過塩素酸で

滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い，補正する。

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

試薬・試液

硝酸ミコナゾール[医薬品各条]

別に規定するもののほか，規格及び試験方法は，日本薬局方の通則，製剤総則及び一般試験法による。

## 塩酸ジセチアミン錠 35.65mg

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ 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、0.1mol/L塩酸試液を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸ジセチアミン標準品（別途本品0.2gにつき、水分測定法の容量滴定法、逆滴定により水分を測定しておく）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、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につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長240nmにおける吸光度 $A_1$ 及び $A_s$ を測定する。

本品の30分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

塩酸ジセチアミン ( $C_{18}H_{26}N_4O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_1}{A_s} \times \frac{1}{C} \times 150 \times 1.039$$

$W_s$ : 脱水物に換算した塩酸ジセチアミン標準品の量 (mg)

$C$ : 1錠中の塩酸ジセチアミン ( $C_{18}H_{26}N_4O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$ ) の表示量 (mg)

塩酸ジセチアミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸ジセチアミン」。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、塩酸ジセチアミン ( $C_{18}H_{26}N_4O_6S \cdot HCl$ ) 99.0%以上を含むもの。

## プラバスタチンナトリウム 5mg/g 細粒

溶出試験 本品約 1.0 g を精密に量り，試験液に水 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 15 分後，溶出液 20 mL 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 10 mL 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ミン標準品<sup>1)</sup> (別途本品 0.5 g につき，水分測定法の容量滴定法，直接滴定法により水分を測定しておく) 約 0.023 g を精密に量り，水を加えて溶かし，正確に 100 mL とする．この液 3 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により試験を行い，波長 238 nm における吸光度  $A_{T1}$  及び  $A_{S1}$  並びに波長 265 nm における吸光度  $A_{T2}$  及び  $A_{S2}$  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．

プラバスタチンナトリウム ( $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NaO}_7$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_S$ : 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ミン標準品の量 (mg)

$W_T$ : プラバスタチンナトリウム細粒の秤取量 (g)

$C$ : 1 g 中のプラバスタチンナトリウム ( $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NaO}_7$ ) の表示量 (mg)

### 1) プラバスタチン 1,1,3,3-テトラメチルブチルアミン標準品

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_7 \cdot \text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}$ : 553.77 プラバスタチンの 1,1,3,3-テトラメチルブチルアミン塩で，次に示す方法で精製し，下記の規格に適合するもの．

精製法 プラバスタチンの 1,1,3,3-テトラメチルブチルアミン塩をアセトン/水混液 (49:1) に加え，溶かした後，徐々に冷却する．冷後，析出した結晶をろ取し，得られた結晶を減圧で乾燥する．更に最初から同様の操作をもう一度行う．

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 本品につき，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 3490  $\text{cm}^{-1}$ ，2950  $\text{cm}^{-1}$ ，1728  $\text{cm}^{-1}$ ，1562  $\text{cm}^{-1}$ ，1395  $\text{cm}^{-1}$  及び 1044  $\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める．

類縁物質 本品 0.05 g を水/メタノール混液 (11:9) 50 mL に溶かし，試料溶液とする．この液 5 mL を正確に量り，水/メタノール混液 (11:9) を加えて正確に 100 mL とし，標準原液とする．この液 6 mL を正確に量り，水/メタノ



ール混液 (11 : 9) 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  $\mu$ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のプラバスタチン以外のピークの合計面積は標準溶液のプラバスタチンのピーク面積より大きくない (0.3 % 以下)。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長 : 238 nm)

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化した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：水 / メタノール / 酢酸 (100) / トリエチルアミン混液 (550:450:1:1)

ただし、酢酸 (100) 及びトリエチルアミンはホールピペットを用いて加える。

流量：プラバスタチンの保持時間が約 21 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プラバスタチンの保持時間の約 2.5 倍の範囲。

#### システム適合性

検出の確認：標準原液 1 mL を正確に量り、水 / メタノール混液 (11 : 9) を加えて 100 mL とする。この液 10  $\mu$ L から得たプラバスタチンのピーク面積が、標準溶液のプラバスタチンのピーク面積の 10 ~ 25 % になることを確認する。

システムの性能：本品 5 mg を水 / メタノール混液 (11 : 9) 50 mL に溶かす。この液 10  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、プラバスタチンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 4000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 10  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、プラバスタチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

水分 0.3 % 以下 (0.5 g, 容量滴定法, 直接滴定)。

含量 換算した脱水物に対し、プラバスタチン ( $C_{23}H_{36}O_7$ ) 75.9~77.4% を含む。

定量法 本品約 0.5 g を精密に量り、エタノール (99.5) / 水混液 (9 : 1) 30 mL を加えて溶かし、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する (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 = 42.45 mg  $C_{23}H_{36}O_7$

## プラバスタチンナトリウム 10mg/g 細粒

溶出試験 本品約 0.5 g を精密に量り，試験液に水 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後，溶出液 20 mL 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 10 mL 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ミン標準品<sup>1)</sup> (別途本品 0.5 g につき，水分測定法の容量滴定法，直接滴定法により水分を測定しておく) 約 0.023 g を精密に量り，水を加えて溶かし，正確に 100 mL とする。この液 3 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により試験を行い，波長 238 nm における吸光度  $A_{T1}$  及び  $A_{S1}$  並びに波長 265 nm における吸光度  $A_{T2}$  及び  $A_{S2}$  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。

プラバスタチンナトリウム ( $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NaO}_7$ ) の表示量に対する溶出率(%)

$$= \frac{W_s}{W_T} \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 27 \times 0.806$$

$W_s$ : 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ミン標準品の量 (mg)

$W_T$ : プラバスタチンナトリウム細粒の秤取量 (g)

$C$ : 1 g 中のプラバスタチンナトリウム ( $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NaO}_7$ ) の表示量 (mg)

### 1) プラバスタチン 1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミン標準品

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_7 \cdot \text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}$ : 553.77 プラバスタチンの 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン塩で，次に示す方法で精製し，下記の規格に適合するもの。

精製法 プラバスタチンの 1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミン塩を アセトン/水混液 (49 : 1) に加え，溶かした後，徐々に冷却する。冷後，析出した結晶をろ取し，得られた結晶を減圧で乾燥する。更に最初から同様の操作をもう一度行う。

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 本品につき，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 3490  $\text{cm}^{-1}$ ，2950  $\text{cm}^{-1}$ ，1728  $\text{cm}^{-1}$ ，1562  $\text{cm}^{-1}$ ，1395  $\text{cm}^{-1}$  及び 1044  $\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.05 g を水/メタノール混液 (11 : 9) 50 mL に溶かし，試料溶液とする。この液 5 mL を正確に量り，水/メタノール混液 (11 : 9) を加えて正確に 100 mL とし，標準原液とする。この液 6 mL を正確に量り，水/メタノ

ール混液 (11 : 9) 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  $\mu$ L につき, 次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う. 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, 試料溶液のプラバスタチン以外のピークの合計面積は標準溶液のプラバスタチンのピーク面積より大きくない (0.3 % 以下) .

#### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 238 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化した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 / メタノール / 酢酸 (100) / トリエチルアミン混液 (550 : 450 : 1 : 1)

ただし, 酢酸 (100) 及びトリエチルアミンはホールピペットを用いて加える.

流量 : プラバスタチンの保持時間が約 21 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プラバスタチンの保持時間の約 2.5 倍の範囲.

#### システム適合性

検出の確認 : 標準原液 1 mL を正確に量り, 水 / メタノール混液 (11 : 9) を加えて 100 mL とする. この液 10  $\mu$ L から得たプラバスタチンのピーク面積が, 標準溶液のプラバスタチンのピーク面積の 10 ~ 25 % になることを確認する.

システムの性能 : 本品 5 mg を水 / メタノール混液 (11 : 9) 50 mL に溶かす. この液 10  $\mu$ L につき, 上記の条件で操作するとき, プラバスタチンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ 4000 段以上, 2.0 以下である.

システムの再現性 : 標準溶液 10  $\mu$ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, プラバスタチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である.

水分 0.3 % 以下 (0.5 g, 容量滴定法, 直接滴定) .

含量 換算した脱水物に対し, プラバスタチン ( $C_{23}H_{36}O_7$ ) 75.9 ~ 77.4% を含む.

定量法 本品約 0.5 g を精密に量り, エタノール (99.5) / 水混液 (9 : 1) 30 mL を加えて溶かし, 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する (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 = 42.45 mg  $C_{23}H_{36}O_7$

## プラバスタチンナトリウム 5mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20 mL 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 10 mL 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ミン標準品<sup>1)</sup> (別途本品 0.5 g につき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定法により水分を測定しておく) 約 0.023 g を精密に量り、水を加えて溶かし、正確に 100 mL とする。この液 3 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により試験を行い、波長 238 nm における吸光度  $A_{T1}$  及び  $A_{S1}$  並びに波長 265 nm における吸光度  $A_{T2}$  及び  $A_{S2}$  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。

プラバスタチンナトリウム ( $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NaO}_7$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 27 \times 0.806$$

$W_s$ : 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ミン標準品の量 (mg)

$C$ : 1 錠中のプラバスタチンナトリウム ( $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NaO}_7$ ) の表示量 (mg)

### 1) プラバスタチン 1,1,3,3 - テトラメチルブチルアミン標準品

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_7 \cdot \text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}$  : 553.77 プラバスタチンの 1,1,3,3 - テトラメチルブチルアミン塩で、次に示す方法で精製し、下記の規格に適合するもの。

精製法 プラバスタチンの 1,1,3,3 - テトラメチルブチルアミン塩を アセトン/水混液 (49 : 1) に加え、溶かした後、徐々に冷却する。冷後、析出した結晶をろ取し、得られた結晶を減圧で乾燥する。更に最初から同様の操作をもう一度行う。

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 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数  $3490\ \text{cm}^{-1}$ ,  $2950\ \text{cm}^{-1}$ ,  $1728\ \text{cm}^{-1}$ ,  $1562\ \text{cm}^{-1}$ ,  $1395\ \text{cm}^{-1}$  及び  $1044\ \text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.05 g を水/メタノール混液 (11 : 9) 50 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 5 mL を正確に量り、水/メタノール混液 (11 : 9) を加えて正確に 100 mL とし、標準原液とする。この液 6 mL を正確に量り、水/メタノール混液 (11 : 9) 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 10  $\mu$ L につき，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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，試料溶液のプラバスタチン以外のピークの合計面積は標準溶液のプラバスタチンのピーク面積より大きくない（0.3 % 以下）。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：238 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化した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／メタノール／酢酸（100）／トリエチルアミン混液（550:450:1:1）

ただし、酢酸（100）及びトリエチルアミンはホールピペットを用いて加える。

流量：プラバスタチンの保持時間が約 21 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プラバスタチンの保持時間の約 2.5 倍の範囲。

#### システム適合性

検出の確認：標準原液 1 mL を正確に量り，水／メタノール混液（11：9）を加えて 100 mL とする。この液 10  $\mu$ L から得たプラバスタチンのピーク面積が，標準溶液のプラバスタチンのピーク面積の 10 ~ 25 % になることを確認する。

システムの性能：本品 5 mg を水／メタノール混液（11：9）50 mL に溶かす。この液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，プラバスタチンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 4000 段以上，2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 10  $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，プラバスタチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

水分 0.3 % 以下（0.5 g，容量滴定法，直接滴定）。

含量 換算した脱水物に対し，プラバスタチン（ $C_{23}H_{36}O_7$ ）75.9~77.4%を含む。

定量法 本品約 0.5 g を精密に量り，エタノール（99.5）／水混液（9：1）30 mL を加えて溶かし，0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する（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 = 42.45 mg  $C_{23}H_{36}O_7$

## プラバスタチンナトリウム 10mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45  $\mu\text{m}$  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 10 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。別にプラバスタチン 1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミン標準品<sup>1)</sup> (別途本品 0.5 g につき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定法により水分を測定しておく) 約 0.023 g を精密に量り、水を加えて溶かし、正確に 100 mL とする。この液 3 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により試験を行い、波長 238 nm における吸光度  $A_{T1}$  及び  $A_{S1}$  並びに波長 265 nm における吸光度  $A_{T2}$  及び  $A_{S2}$  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。

プラバスタチンナトリウム ( $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NaO}_7$ ) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 54 \times 0.806$$

$W_S$ : 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ミン標準品の量 (mg)

$C$ : 1 錠中のプラバスタチンナトリウム ( $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NaO}_7$ ) の表示量 (mg)

### 1) プラバスタチン 1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミン標準品

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_7 \cdot \text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}$ : 553.77 プラバスタチンの 1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミン塩で、次に示す方法で精製し、下記の規格に適合するもの。

精製法 プラバスタチンの 1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチルアミン塩を アセトン/水混液 (49:1) に加え、溶かした後、徐々に冷却する。冷後、析出した結晶をろ取し、得られた結晶を減圧で乾燥する。更に最初から同様の操作をもう一度行う。

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 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数  $3490\text{ cm}^{-1}$ 、 $2950\text{ cm}^{-1}$ 、 $1728\text{ cm}^{-1}$ 、 $1562\text{ cm}^{-1}$ 、 $1395\text{ cm}^{-1}$  及び  $1044\text{ cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.05 g を水/メタノール混液 (11:9) 50 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 5 mL を正確に量り、水/メタノール混液 (11:9) を加えて正確に 100 mL とし、標準原液とする。この液 6 mL を正確に量り、水/メタノ

ール混液 (11 : 9) 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  $\mu$ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のプラバスタチン以外のピークの合計面積は標準溶液のプラバスタチンのピーク面積より大きくない (0.3 % 以下)。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：238 nm)

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化した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：水 / メタノール / 酢酸 (100) / トリエチルアミン混液 (550:450:1:1)

ただし、酢酸 (100) 及びトリエチルアミンはホールピペットを用いて加える。

流量：プラバスタチンの保持時間が約 21 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プラバスタチンの保持時間の約 2.5 倍の範囲。

#### システム適合性

検出の確認：標準原液 1 mL を正確に量り、水 / メタノール混液 (11 : 9) を加えて 100 mL とする。この液 10  $\mu$ L から得たプラバスタチンのピーク面積が、標準溶液のプラバスタチンのピーク面積の 10 ~ 25 % になることを確認する。

システムの性能：本品 5 mg を水 / メタノール混液 (11 : 9) 50 mL に溶かす。この液 10  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、プラバスタチンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 4000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 10  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、プラバスタチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

水分 0.3 % 以下 (0.5 g, 容量滴定法, 直接滴定)。

含量 換算した脱水物に対し、プラバスタチン ( $C_{23}H_{36}O_7$ ) 75.9~77.4% を含む。

定量法 本品約 0.5 g を精密に量り、エタノール (99.5) / 水混液 (9 : 1) 30 mL を加えて溶かし、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する (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 = 42.45 mg  $C_{23}H_{36}O_7$

## ヒドロキシカルバミド 500mg カプセル剤

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法（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 15 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  $\mu\text{L}$  ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のヒドロキシカルバミドのピーク面積  $A_r$  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。

ヒドロキシカルバミド ( $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_r}{A_s} \times \frac{1}{C} \times 1800$$

$W_s$  : ヒドロキシカルバミド標準品の量 (mg)

$C$  : 1 カプセル中のヒドロキシカルバミド ( $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$ ) 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  $\mu\text{m}$  の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 25°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 分になるよう調整する。

### システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 5  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、溶媒ピークとヒドロキシカルバミドの分離度は 2.0 以上であり、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  $\mu\text{L}$  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。

ヒドロキシカルバミド標準品 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の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3430 $\text{cm}^{-1}$ , 3330  $\text{cm}^{-1}$ , 1642 $\text{cm}^{-1}$ , 1591 $\text{cm}^{-1}$  及び 1409 $\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 10.0mg を水 1.0mL に溶かし、試料溶液とする。別に尿素 10.0mg を



水 100mL に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、ろ紙クロマトグラフ法により試験を行う。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、20~25℃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 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  $\mu$ L 及び標準溶液 20  $\mu$ L 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/塩酸混液 (49 : 1) 溶液 (1 $\rightarrow$ 100) を均等に噴霧した後、90℃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、標準溶液から得たスポットより濃くない。

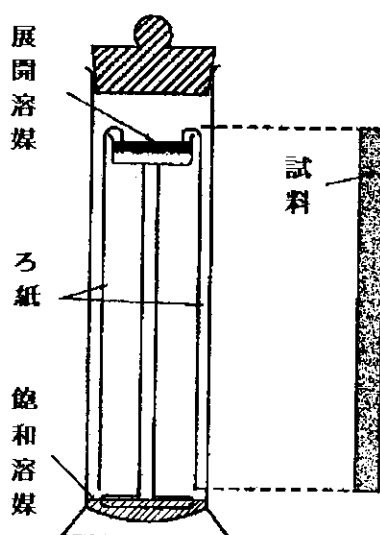


図 展開用容器

乾燥減量 1.0%以下 (1g, 減圧, 60℃, 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、窒素定量法により試験を行う。

0.005mol/L 硫酸 1mL = 0.7606mg  $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$

## 塩酸ジサイクロミン 100mg/g 散

溶出試験 本品約 0.1g 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 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後に溶出液 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。別に塩酸ジサイクロミン標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 0.022g 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、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 100  $\mu\text{L}$  ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のジサイクロミンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

塩酸ジサイクロミン ( $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_S$  : 塩酸ジサイクロミン標準品の量 (mg)

$W_T$  : 塩酸ジサイクロミン散の秤取量 (g)

$C$  : 1g 中の塩酸ジサイクロミン ( $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ ) の表示量 (mg)

### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 215nm)

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/0.05mol/L 酢酸アンモニウム試液混液 (17:3)

流量 : ジサイクロミンの保持時間が約 10 分になるように調整する。

### システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 100  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、ジサイクロミンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 100  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ジサイクロミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

塩酸ジサイクロミン標準品 日本薬局方外医薬品規格「塩酸ジサイクロミン」.

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05mol/L, pH4.0 酢酸(100)3.0g に水を加えて 1000mL とした液に, 酢酸ナトリウム三水和物 3.4g を水に溶かして 500mL とした液を加え, pH4.0 に調整する.

酢酸アンモニウム試液, 0.05mol/L 酢酸アンモニウム 0.385g を水に溶かし, 100mL とする.

## クエン酸ペントキシベリン 30mg カプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法（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45分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ 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。別にクエン酸ペントキシベリン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として60℃で4時間減圧乾燥し、その約0.033g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30 $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のペントキシベリンのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

本品の45分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

クエン酸ペントキシベリンの表示量に対する溶出率(%)

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

$W_s$  : クエン酸ペントキシベリン標準品の量 (mg)

$C$  : 1カプセル中のクエン酸ペントキシベリンの表示量 (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 $\mu$ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 40℃付近の一定温度

移動相 : 水/アセトニトリル/トリエチルアミン混液 (600 : 400 : 1) に、リン酸を加えてpH3.0に調整する。

流量 : ペントキシベリンの保持時間が約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30 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ペントキシベリンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.0以下である。

システムの再現性 : 標準溶液30 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ペントキシベリンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

クエン酸ペントキシベリン標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する.

## ペリンドプリルエルブミン 2 mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45  $\mu\text{m}$  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、次のろ液を試料溶液とする。別に定量用ペリンドプリルエルブミン（別途本品 0.1 g につき、水分測定法の電量滴定法により水分を測定しておく）約 0.022 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 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 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法により試験を行い、それぞれの液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積  $A_T$  および  $A_S$  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。

ペリンドプリルエルブミン ( $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{2} \times 9$$

$W_s$  : 脱水物に換算した定量用ペリンドプリルエルブミンの量 (mg)

2 : 1 錠中のペリンドプリルエルブミン ( $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$ ) の表示量 (mg)

9 : 換算係数

### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 215 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 : 50°C 付近の一定温度

移動相 : リン酸水素二ナトリウム十二水和物 17.9 g 及び 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.46 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 2.5 に調整する。この液 600 mL にアセトニトリル 400 mL を加える。

流量 : ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

### システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、ペリンドプリルエルブミンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 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。

返すとき、ペリンドプリルエルブミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

定量用ペリンドプリルエルブミン  $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$ :441.61 (-)-(2S, 3aS, 7aS)-三級ブチルアンモニウム 1-[(S)-2-[[[S)-1-(エトキシカルボニル)ブチル]アミノ]-1-オキソプロピル]オクタヒドロインドール-2-カルボキシラートで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

#### 確認試験

本品0.01 gをとり、赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定するとき、波数  $2640\text{ cm}^{-1}$ 、 $1745\text{ cm}^{-1}$ 、 $1643\text{ cm}^{-1}$ 及び  $1566\text{ cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める。

#### 純度試験

##### (1) 光学異性体

本品0.05 gを移動相10 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5  $\mu\text{L}$ につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のペリンドプリルエルブミン以外のピークの合計面積は、標準溶液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積の0.4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 215 nm）

カラム：内径約4 mm、長さ約25 cmのステンレス管に5  $\mu\text{m}$ 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：50°C付近の一定温度

移動相：1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.04 gを水750 mLに溶かし、薄めた過塩素酸(5→12)を加えてpHを2.0に調整し、更に水を加えて800 mLとする。この液にアセトニトリル220 mL及びn-アミルアルコール4 mLを加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約100分になるように調整する。

カラムの選定：類縁物質の試験条件Iのカラムの選定と同様に操作するとき、ペリンドプリルエルブミン、パラオキシ安息香酸プロピルの順

に溶出し、その分離度が 20 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 5 $\mu$ L から得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが 6~10 mm になるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の 0.5~1.5 倍の範囲

## (2) 類縁物質

本品 0.05 g を試験条件 I の移動相 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、条件 I の移動相を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 $\mu$ L につき、次の条件 I 及び条件 II で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、条件 I 及び条件 II のそれぞれの標準溶液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積に対する、試料溶液のペリンドプリルエルブミン以外の各々のピーク面積の比は 0.6 以下で、それらのピークの合計面積の比の和は 1.6 以下である。

### 試験条件 I

検出器、カラム及びカラム温度は、光学異性体の試験条件を準用する。  
移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 17.9 g 及び 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.46 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 2.5 に調整する。この液 600 mL にアセトニトリル 400 mL を加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 0.025 g を移動相 25 mL に溶かす。この液及びパラオキシ安息香酸プロピルの移動相溶液 (1 $\rightarrow$ 4000) のそれぞれ 2 mL を正確に量り、移動相を加えて 20 mL とする。この液 3 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、ペリンドプリルエルブミン、パラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し、その分離度が 18 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 10 $\mu$ L から得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが 50 mm 以上になるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の約 5 倍の範囲

### 試験条件 II

検出器、カラム及びカラム温度は、光学異性体の試験条件を準用し、カラムの選定は、試験条件 I を準用する。

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 17.9 g 及び 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.46 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 2.5 に調整する。この液 400 mL にアセトニトリル 500 mL を加え



る。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約3分になるように調整する。

検出感度：標準溶液 10  $\mu$ L から得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが 75 mm 以上になるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の約 2.5~6 倍の範囲

水分 0.5%以下 (0.1 g, 電量滴定法)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品約 0.15 g を精密に量り、酢酸 (100) 50 mL に溶かし、0.05 mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.05 mol/L 過塩素酸 1 mL = 11.040 mg  $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$

## ペリンドプリルエルブミン 4 mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20 mL 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 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。別に定量用ペリンドプリルエルブミン（別途本品 0.1 g につき、水分測定法の電量滴定法により水分を測定しておく）約 0.022 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 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 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法により試験を行い、それぞれの液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積  $A_T$  および  $A_S$  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。

ペリンドプリルエルブミン ( $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{4} \times 18$$

$W_s$  : 脱水物に換算した定量用ペリンドプリルエルブミンの量 (mg)

4 : 1 錠中のペリンドプリルエルブミン ( $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$ ) の表示量 (mg)

18 : 換算係数

### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 215 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 : 50°C 付近の一定温度

移動相 : リン酸水素二ナトリウム十二水和物 17.9 g 及び 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.46 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 2.5 に調整する。この液 600 mL にアセトニトリル 400 mL を加える。

流量 : ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

### システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、ペリンドプリルエルブミンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 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。

返すとき、ペリンドプリルエルブミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

定量用ペリンドプリルエルブミン  $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$  : 441.61 (-)-(2S,3aS,7aS)-三級ブチルアンモニウム 1-[(S)-2-[[ (S)-1-(エトキシカルボニル)ブチル]アミノ]-1-オキソプロピル]オクタヒドロインドール-2-カルボキシラートで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

#### 確認試験

本品0.01 gをとり、赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定するとき、波数  $2640\text{ cm}^{-1}$ ,  $1745\text{ cm}^{-1}$ ,  $1643\text{ cm}^{-1}$  及び  $1566\text{ cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

#### 純度試験

##### (1) 光学異性体

本品0.05 gを移動相10 mLに溶かし、試料溶液とする。この液1 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5  $\mu$ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のペリンドプリルエルブミン以外のピークの合計面積は、標準溶液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積の0.4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 215 nm）

カラム：内径約4 mm、長さ約25 cmのステンレス管に5  $\mu$ 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：50°C付近の一定温度

移動相：1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.04 gを水750 mLに溶かし、薄めた過塩素酸(5→12)を加えてpHを2.0に調整し、更に水を加えて800 mLとする。この液にアセトニトリル220 mL及びn-アミルアルコール4 mLを加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約100分になるように調整する。

カラムの選定：類縁物質の試験条件Iのカラムの選定と同様に操作するとき、ペリンドプリルエルブミン、パラオキシ安息香酸プロピルの順

に溶出し、その分離度が 20 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 5  $\mu$ L から得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが 6~10 mm になるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の 0.5~1.5 倍の範囲

## (2) 類縁物質

本品 0.05 g を試験条件 I の移動相 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、条件 I の移動相を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu$ L につき、次の条件 I 及び条件 II で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、条件 I 及び条件 II のそれぞれの標準溶液のペリンドプリルエルブミンのピーク面積に対する、試料溶液のペリンドプリルエルブミン以外の各々のピーク面積の比は 0.6 以下で、それらのピークの合計面積の比の和は 1.6 以下である。

### 試験条件 I

検出器、カラム及びカラム温度は、光学異性体の試験条件を準用する。  
移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 17.9 g 及び 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.46 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 2.5 に調整する。この液 600 mL にアセトニトリル 400 mL を加える。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 0.025 g を移動相 25 mL に溶かす。この液及びパラオキシ安息香酸プロピルの移動相溶液 (1 $\rightarrow$ 4000) のそれぞれ 2 mL を正確に量り、移動相を加えて 20 mL とする。この液 3  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、ペリンドプリルエルブミン、パラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し、その分離度が 18 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 10  $\mu$ L から得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが 50 mm 以上になるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の約 5 倍の範囲

### 試験条件 II

検出器、カラム及びカラム温度は、光学異性体の試験条件を準用し、カラムの選定は、試験条件 I を準用する。

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 17.9 g 及び 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 1.46 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH を 2.5 に調整する。この液 400 mL にアセトニトリル 500 mL を加える。

る。

流量：ペリンドプリルエルブミンの保持時間が約3分になるように調整する。

検出感度：標準溶液10 $\mu$ Lから得たペリンドプリルエルブミンのピーク高さが75 mm以上になるように調整する。

面積測定範囲：ペリンドプリルエルブミンの保持時間の約2.5~6倍の範囲

水分 0.5%以下 (0.1 g, 電量滴定法)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品約0.15 gを精密に量り、酢酸(100) 50 mLに溶かし、0.05 mol/L 過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.05 mol/L 過塩素酸 1 mL = 11.040 mg  $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$

## 塩酸セチリジン 5mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始15分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸セチリジン標準品を60°Cで3時間減圧乾燥し、その約0.025g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15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸セチリジン ( $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{1}{C} \times 18$$

$W_s$  : 塩酸セチリジン標準品の量 (mg)

$C$  : 1錠中の塩酸セチリジン ( $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ ) の表示量 (mg)

塩酸セチリジン標準品  $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$  : 461.81 (±)-2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ酢酸 二塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数1741 $cm^{-1}$ 、1496 $cm^{-1}$ 、1137 $cm^{-1}$ 及び759 $cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gを移動相50mL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50mLとする。この液5mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 $\mu$ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のセチリジン以外のピーク(セチリジンに対する相対保持時間約0.3、約0.8、約0.9、約1.4及び約2.5)の各々のピーク面積は、標準溶液から得たセチリジンのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のセチリジン以外のピークの合計面積は、標準溶液のセチリジンのピーク面積の2.5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：230nm)

カラム：内径 4.0mm，長さ 25cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフ用シリカゲルを充填する。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/薄めた 0.5mol/L 硫酸試液(2 $\rightarrow$ 25)0.04mol/L 硫酸溶液混液(47：3)

流量：セチリジンの保持時間が約 9 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セチリジンの保持時間の約 3 倍の範囲  
システム適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り，移動相を加え正確に 10mL とし，この液 10 $\mu$ L から得たセチリジンのピーク面積が，標準溶液のセチリジンのピーク面積の 35 $\sim$ 65%になることを確認する。

システムの性能：本品 20mg を移動相に溶かし，100mL とする。この液 5mL をとりアミノピリンの移動相溶液(1 $\rightarrow$ 2500) 3mL を加え，さらに移動相を加えて 20mL とする。この液 10 $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，セチリジン，アミノピリンの順に溶出し，その分離度は 7 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，セチリジンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

乾燥減量 1.0%以下(1g，減圧，60 $^{\circ}$ C，3時間)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し，その約 0.1g を精密に量り，アセトン/水混液(7:3)70mL に溶かし，0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する(電位差滴定法)。ただし，第二変曲点を終点とする。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=15.394mg  $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$

アミノピリン  $C_{13}H_{17}N_3O$  白色 $\sim$ 微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点 107 $\sim$ 109 $^{\circ}$ C

## 塩酸セチリジン 10mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ 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、水を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸セチリジン標準品を60°Cで3時間減圧乾燥し、その約0.025g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により試験を行い、波長230nmにおける吸光度 $A_1$ 及び $A_2$ を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸セチリジン ( $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_1}{A_2} \times \frac{1}{C} \times 36$$

$W_s$  : 塩酸セチリジン標準品の量 (mg)

$C$  : 1錠中の塩酸セチリジン ( $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ ) の表示量 (mg)

塩酸セチリジン標準品  $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$  : 461.81 (±)2-[4-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ酢酸 二塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数1741 $cm^{-1}$ 、1496 $cm^{-1}$ 、1137 $cm^{-1}$ 及び759 $cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gを移動相50mL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50mLとする。この液5mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 $\mu$ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のセチリジン以外のピーク(セチリジンに対する相対保持時間約0.3、約0.8、約0.9、約1.4及び約2.5)の各々のピーク面積は、標準溶液から得たセチリジンのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のセチリジン以外のピークの合計面積は、標準溶液のセチリジンのピーク面積の2.5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：230nm)

カラム：内径 4.0mm, 長さ 25cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフ用シリカゲルを充填する.

カラム温度：25° C 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/薄めた 0.5mol/L 硫酸試液(2→25)0.04mol/L 硫酸溶液混液(47：3)

流量：セチリジンの保持時間が約 9 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セチリジンの保持時間の約 3 倍の範囲  
システム適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り，移動相を加え正確に 10mL とし，この液 10 $\mu$ L から得たセチリジンのピーク面積が，標準溶液のセチリジンのピーク面積の 35～65%になることを確認する.

システムの性能：本品 20mg を移動相に溶かし，100mL とする．この液 5mL をとりアミノピリンの移動相溶液(1→2500) 3mL を加え，さらに移動相を加えて 20mL とする．この液 10 $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，セチリジン，アミノピリンの順に溶出し，その分離度は 7 以上である.

システムの再現性：標準溶液 10 $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，セチリジンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である.

乾燥減量 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 0.1g を精密に量り，アセトン/水混液(7:3)70mL に溶かし，0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する(電位差滴定法). ただし，第二変曲点を終点とする. 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=15.394mg  $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$

アミノピリン  $C_{13}H_{17}N_3O$  白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である.

融点 107～109° C

## 塩酸テルビナフィン 125mg 錠

溶出試験 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、溶出試験法 第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.5 $\mu$ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 2mL を正確に量り、薄めた酢酸 (100) (1 $\rightarrow$ 100) を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。別に、塩酸テルビナフィン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 0.016g を精密に量り、薄めた酢酸 (100) (1 $\rightarrow$ 100) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL 及び pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 5mL を正確に量り、薄めた酢酸 (100) (1 $\rightarrow$ 100) 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、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 5mL に薄めた酢酸 (100) (1 $\rightarrow$ 100) を加えて 50mL とした液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 283nm における吸光度  $A_r$  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。

塩酸テルビナフィン ( $C_{21}H_{25}N \cdot HCl$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_r}{A_s} \times \frac{1}{C} \times 900$$

$W_s$ : 塩酸テルビナフィン標準品の量 (mg)

$C$ : 1 錠中の塩酸テルビナフィン ( $C_{21}H_{25}N \cdot HCl$ ) の表示量 (mg)

塩酸テルビナフィン標準品  $C_{21}H_{25}N \cdot HCl$ : 327.90 (E)-N-(6,6-ジメチル-2-ヘプテン-4-イニル)-N-メチル-1-ナフタレンメチルアミン 塩酸塩で、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 塩酸テルビナフィン 15g に薄めたエタノール (99.5) (17 $\rightarrow$ 50) 50mL を加え、加温して溶かす。熱時ろ過し、放冷後接種し、更に冷却し析出した結晶をろ取し、冷却した薄めたエタノール (99.5) (17 $\rightarrow$ 50) 少量で洗う。同様の操作を行い再結晶を繰り返して得た結晶を、50 $^{\circ}$ C で 10 時間減圧乾燥し、更に 60 $^{\circ}$ C で 5 時間減圧乾燥する。

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) 本品のメタノール溶液 (1 $\rightarrow$ 40000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 281~285nm に吸収の極大を示す。更に、この液 3mL をとり、メタノールを加えて 25mL とした液につき、吸収スペクトルを測定するとき、波長 221~225nm に吸収の極大を示す。

(2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 2970 $cm^{-1}$ , 2440 $cm^{-1}$ , 2220 $cm^{-1}$ , 1633 $cm^{-1}$ , 1598 $cm^{-1}$ , 1515 $cm^{-1}$  及び 959 $cm^{-1}$  付近に吸収を認める。

吸光度  $\frac{1\%}{1\text{cm}}$  (283nm) : 232~252 (0.05g, メタノール, 2000mL)

類縁物質 本品 0.05g をメタノール 20mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 $\mu$ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のテルビナフィン以外のピーク合計面積は、標準溶液のテルビナフィンのピーク面積より大きくない。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：282nm）

カラム：内径 4.0mm, 長さ 10cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：薄めたリン酸（1 $\rightarrow$ 25）を用いて pH8.0 に調整した薄めたテトラメチルアンモニウムヒドロキシド溶液（9 $\rightarrow$ 2000）／アセトニトリル／テトラヒドロフラン混液（10：7：3）

移動相 B：アセトニトリル／テトラヒドロフラン／薄めたリン酸（1 $\rightarrow$ 25）を用いて pH8.0 に調整した薄めたテトラメチルアンモニウムヒドロキシド溶液（9 $\rightarrow$ 2000）混液（63：27：10）

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

注入後からの時間（分）	移動相 A（%）	移動相 B（%）
0 ~ 5	100	0
5 ~ 30	100 $\rightarrow$ 0	0 $\rightarrow$ 100
30 ~ 32	0	100

流量：テルビナフィンの保持時間が約 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テルビナフィンの保持時間の約 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、メタノールを加えて正確に 10mL とする。この液 20 $\mu$ L から得たテルビナフィンのピーク面積が、標準溶液のテルビナフィンのピーク面積の 14~26% になることを確認する。

システムの性能：本品 0.024g 及びテルフェニル 4mg をメタノール 500mL に溶かす。この液 20 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、テルフェニル、テルビナフィンの順に溶出し、その分離度は 10 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 $\mu$ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，テルビナフィンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

乾燥減量 0.5%以下 (1g, 105 $^{\circ}$ C, 4時間)

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し，その約 0.26g を精密に量り，酢酸 (100) 5mL に溶かし，無水酢酸 50mL を加え，0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い，補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 32.790mg  $C_{21}H_{25}N \cdot HCl$

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，0.05mol/L, pH4.0 酢酸 (100) 3.0g に水を加えて 1000mL とした液に，酢酸ナトリウム三水和物 3.4g を水に溶かして 500mL とした液を加え，pH4.0 に調整する。

酢酸クロルマジノン 2mg・メストラノール 0.05mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液にラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000) 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 60 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 $\mu$ 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。別に酢酸クロルマジノン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100mL とし、標準原液 (1) とする。また、メストラノール標準品を 105 $^{\circ}$ C で 3 時間乾燥し、その約 0.028g 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 2mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とし、標準原液 (2) とする。標準原液 (1) 及び標準原液 (2) 2mL ずつを正確に量り、ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000) 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 100 $\mu$ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液の酢酸クロルマジノンのピーク面積  $A_{Ta}$  及び  $A_{Sa}$  並びにメストラノールのピーク面積  $A_{Tb}$  及び  $A_{Sb}$  を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が酢酸クロルマジノン 80%以上及びメストラノール 75%以上のときは適合とする。

酢酸クロルマジノン ( $C_{23}H_{29}ClO_4$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sa} \times \frac{A_{Ta}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{C_a} \times 9$$

メストラノール ( $C_{21}H_{26}O_2$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sb} \times \frac{A_{Tb}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{C_b} \times \frac{9}{50}$$

$W_{Sa}$  : 酢酸クロルマジノン標準品の量 (mg)

$W_{Sb}$  : メストラノール標準品の量 (mg)

$C_a$  : 1 錠中の酢酸クロルマジノン ( $C_{23}H_{29}ClO_4$ ) の表示量 (mg)

$C_b$  : 1 錠中のメストラノール ( $C_{21}H_{26}O_2$ ) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 酢酸クロルマジノン 紫外吸光光度計 (測定波長 : 285nm)

メストラノール 蛍光光度計 (測定波長 : 励起波長 281nm, 蛍光波長 302nm)

カラム : 内径 4mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル／水混液（3：2）

流量：酢酸クロルマジノンの保持時間が約 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 100 $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，酢酸クロルマジノンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 3000 段以上，1.5 以下であり，メストラノールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 3000 段以上，1.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 100 $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，酢酸クロルマジノン及びメストラノールのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ 1.5%以下及び 3.0%以下である。

酢酸クロルマジノン標準品 酢酸クロルマジノン標準品（日局）。

メストラノール標準品 メストラノール標準品（日局）。

## ベシル酸アムロジピン 2.5mg錠 (a)

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分75回転で試験を行う。溶出試験開始15分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液2mLを正確に量り、移動相2mLを正確に加え、試料溶液とする。別にベシル酸アムロジピン標準品を105 $^{\circ}$ Cで2時間乾燥し、その約0.019g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2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。更にこの液2mLを正確に量り、移動相2mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のアムロジピンのピーク面積 $A_T$ 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。

ベシル酸アムロジピン ( $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ ) の表示量に対する溶出率(%)

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

$W_S$  : ベシル酸アムロジピン標準品の量(mg)

$C$  : 1錠中のベシル酸アムロジピン ( $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ ) の表示量(mg)

## 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：237nm）

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 $\mu$ 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：35 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：トリエチルアミン7mLを正確に量り、水を加えて正確に1000mLとした液にリン酸を加え、pHを3.0に調整する。この液500mLにメタノール300mL及びアセトニトリル200mLを加える。

流量：アムロジピンの保持時間が約9分になるように調整する。

## システム適合性

システムの性能：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、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、アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

ベシル酸アムロジピン標準品  $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$  (±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(*o*-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボン酸ベンゼンスルホン酸を次に示す方法により精製したもので、下記の規格に適合するもの。

精製法 ベシル酸アムロジピンをエタノール (99.5) で再結晶し、60℃、減圧で18時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

#### 確認試験

- (1) 本品の0.01 mol/L塩酸・メタノール試液溶液 (1→40000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 235~239nm 及び 358~362nm 付近に吸収の極大を示す。
- (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数  $3150\text{cm}^{-1}$ ,  $1697\text{cm}^{-1}$ ,  $1674\text{cm}^{-1}$ ,  $1616\text{cm}^{-1}$ ,  $1493\text{cm}^{-1}$ ,  $1092\text{cm}^{-1}$ , 及び  $754\text{cm}^{-1}$  付近に主な吸収を認める。

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (237nm) : 338~345 (0.025g, 0.01mol/L 塩酸メタノール試液, 1000mL) . ただし、105℃で2時間乾燥したもの。

#### 純度試験

類縁物質 本品 0.10g を、水/アセトニトリル混液 (1:1) 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (1:1) を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 3mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (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 $\mu$ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のアムロジピン及びアムロジピンに対する相対保持時間 約 0.15 のベンゼンスルホン酸以外のピークの合計面積は、標準溶液のアムロジピンのピーク面積の 1/3 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：237 nm)

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 3  $\mu$ 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：35℃付近の一定温度

移動相 A：水/トリフルオロ酢酸混液 (5000:1)

移動相 B：アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液 (5000:1)



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を制御する。

注入後からの 時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0~30	80→20	20→80
30~45	20	80

流量：毎分 1.0mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後から、アムロジピンの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り、水／アセトニトリル混液 (1 : 1) を加えて正確に 10mL とする。この液 10 $\mu$ L から得たアムロジピンのピーク面積が、標準溶液のアムロジピンのピーク面積の 7~13% となることを確認する。

システムの性能：標準溶液 10 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 70000 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 10  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

水分 0.1%以下 (0.5g, 電量滴定法)。

## ベシル酸アムロジピン 2.5mg 錠 (b)

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分75回転で試験を行う。溶出試験開始30分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液2mLを正確に量り、移動相2mLを正確に加え、試料溶液とする。

別にベシル酸アムロジピン標準品を105 $^{\circ}$ Cで2時間乾燥し、その約0.019g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2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、移動相2mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のアムロ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75%以上のときは適合とする。

アムロジピン ( $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$=W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 18 \times 0.721$$

ただし、

$W_s$ : ベシル酸アムロジピン標準品の量 (mg)

$C$ : 1錠中のアムロジピン ( $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ ) の表示量 (mg)

### 試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 237nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に5 $\mu$ 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: 35 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: トリエチルアミン7mLを正確に量り、水を加えて正確に1000mLとした液にリン酸を加え、pHを3.0に調整する。この液500mLにメタノール300mL及びアセトニトリル200mLを加える。

流量: アムロジピンの保持時間が約9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50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、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，アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

ベシル酸アムロジピン標準品： $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$  (±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(*o*-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボン酸ベンゼンスルホン酸を次に示す方法により精製したもので，下記の規格に適合するもの。

精製法 ベシル酸アムロジピンをエタノール (99.5) で再結晶し，60 $^{\circ}$ C，減圧で 18 時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

#### 確認試験

(1) 本品の 0.01 mol/L 塩酸・メタノール試液溶液 (1 $\rightarrow$ 40000)につき，紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき，波長 235 $\sim$ 239 nm 及び 358 $\sim$ 362 nm 付近に吸収の極大を示す。

(2) 本品につき，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 3150  $cm^{-1}$ ，1697  $cm^{-1}$ ，1674  $cm^{-1}$ ，1616  $cm^{-1}$ ，1493  $cm^{-1}$ ，1092  $cm^{-1}$  及び 754  $cm^{-1}$  付近に主な吸収を認める。

吸光度  $E_{1cm}^{1\%}$  (237 nm)：338 $\sim$ 345 (0.025 g，0.01 mol/L 塩酸・メタノール試液，1000 mL)。ただし，105  $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥したもの。

#### 純度試験

類縁物質 本品 0.10 g を，水/アセトニトリル混液 (1：1) 50 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 (1：1) を加えて正確に 100 mL とする。更にこの液 3 mL を正確に量り，水/アセトニトリル混液 (1：1) を加えて正確に 10 mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu$ L ずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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，試料溶液のアムロジピン及びアムロジピンに対する相対保持時間 約 0.15 のベンゼンスルホン酸以外のピークの合計面積は，標準溶液のアムロジピンのピーク面積の 1/3 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：237 nm)

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 3  $\mu$ 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：35  $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A : 水 / トリフルオロ酢酸混液 (5000 : 1)

移動相 B : アセトニトリル / トリフルオロ酢酸混液 (5000 : 1)

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を制御する。

注入後からの 時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0~30	80→20	20→80
30~45	20	80

流量 : 毎分 1.0 mL

面積測定範囲 : 溶媒のピークの後から, アムロジピンの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認 : 標準溶液 1 mL を正確に量り, 水 / アセトニトリル混液 (1 : 1) を加えて正確に 10 mL とする. この液 10  $\mu$ L から得たアムロジピンのピーク面積が, 標準溶液のアムロジピンのピーク面積の 7~13 % となることを確認する.

システムの性能 : 標準溶液 10  $\mu$ L につき, 上記の条件で操作するとき, アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 7000 段以上, 1.5 以下である.

システムの再現性 : 標準溶液 10  $\mu$ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である.

水分 0.1 % 以下 (0.5 g, 電量滴定法) .

## ベシル酸アムロジピン 5mg 錠 (a)

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 75 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 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 2mL を正確に量り、試験液 2mL を正確に加える。更にこの液 2mL を正確に量り、移動相 2mL を正確に加え、試料溶液とする。別にベシル酸アムロジピン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 0.019g 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 2mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 2mL を正確に量り、移動相 2mL を正確に加え、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法により試験を行い、それぞれの液のアムロ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 80% 以上のときは適合とする。

ベシル酸アムロジピン ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 36$$

$W_S$  : ベシル酸アムロジピン標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のベシル酸アムロジピン ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$ ) の表示量 (mg)

## 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 237nm)

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 : トリエチルアミン 7mL を正確に量り、水を加えて正確に 1000mL とした液にリン酸を加え、pH を 3.0 に調整する。この液 500mL にメタノール 300mL 及びアセトニトリル 200mL を加える。

流量 : アムロジピンの保持時間が約 9 分になるように調整する。

## システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 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、アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

ベシル酸アムロジピン標準品  $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$  (±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(*o*-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボン酸ベンゼンスルホン酸を次に示す方法により精製したもので、下記の規格に適合するもの。

精製法 ベシル酸アムロジピンをエタノール (99.5) で再結晶し、60℃、減圧で 18 時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

#### 確認試験

(1) 本品の 0.01 mol/L 塩酸・メタノール試液溶液 (1→40000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 235~239nm 及び 358~362nm 付近に吸収の極大を示す。

(2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数  $3150\text{cm}^{-1}$ ,  $1697\text{cm}^{-1}$ ,  $1674\text{cm}^{-1}$ ,  $1616\text{cm}^{-1}$ ,  $1493\text{cm}^{-1}$ ,  $1092\text{cm}^{-1}$ , 及び  $754\text{cm}^{-1}$  付近に主な吸収を認める。

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (237nm) : 338~345 (0.025g, 0.01mol/L 塩酸メタノール試液, 1000mL) . ただし、105℃で 2 時間乾燥したもの。

#### 純度試験

類縁物質 本品 0.10g を、水/アセトニトリル混液 (1 : 1) 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (1 : 1) を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 3mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (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  $\mu$ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のアムロジピン及びアムロジピンに対する相対保持時間 約 0.15 のベンゼンスルホン酸以外のピークの合計面積は、標準溶液のアムロジピンのピーク面積の 1/3 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 : 237 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 3  $\mu$ 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 : 35℃付近の一定温度

移動相 A : 水/トリフルオロ酢酸混液 (5000 : 1)

移動相 B : アセトニトリル/トリフルオロ酢酸混液 (5000 : 1)

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を制御する.

注入後からの 時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0~30	80→20	20→80
30~45	20	80

流量：毎分 1.0mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後から、アムロジピンの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (1 : 1) を加えて正確に 10mL とする。この液 10 $\mu$ L から得たアムロジピンのピーク面積が、標準溶液のアムロジピンのピーク面積の 7~13% となることを確認する。

システムの性能：標準溶液 10 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 70000 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 10 $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。  
水分 0.1% 以下 (0.5g, 電量滴定法)。

## ベシル酸アムロジピン 5mg 錠 (b)

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 75 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 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 2mL を正確に量り、水 2mL を正確に加える。この液 2mL を正確に量り、移動相 2mL を正確に加え、試料溶液とする。

別にベシル酸アムロジピン標準品を  $105^{\circ}\text{C}$  で 2 時間乾燥し、その約 0.019g 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 2mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、移動相 2mL を正確に加え、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法により試験を行い、それぞれの液のアムロ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 70% 以上のときは適合とする。

アムロジピン ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$=W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 36 \times 0.721$$

ただし、

$W_s$ : ベシル酸アムロジピン標準品の量 (mg)

$C$ : 1 錠中のアムロジピン ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5$ ) の表示量 (mg)

### 試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 237nm)

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用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度:  $35^{\circ}\text{C}$  付近の一定温度

移動相: トリエチルアミン 7mL を正確に量り、水を加えて正確に 1000mL とした液にリン酸を加え、pH を 3.0 に調整する。この液 500mL にメタノール 300mL 及びアセトニトリル 200mL を加える。

流量: アムロジピンの保持時間が約 9 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  $50\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、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、アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

ベシル酸アムロジピン標準品： $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$  (±)-3-エチル 5-メチル 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-( $\sigma$ -クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボン酸ベンゼンスルホン酸を次に示す方法により精製したもので、下記の規格に適合するもの。

精製法 ベシル酸アムロジピンをエタノール(99.5)で再結晶し、60 $^{\circ}$ C、減圧で18時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

#### 確認試験

(1) 本品の0.01 mol/L塩酸・メタノール試液溶液(1 $\rightarrow$ 40000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長235~239 nm及び358~362 nm付近に吸収の極大を示す。

(2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数3150  $cm^{-1}$ 、1697  $cm^{-1}$ 、1674  $cm^{-1}$ 、1616  $cm^{-1}$ 、1493  $cm^{-1}$ 、1092  $cm^{-1}$ 及び754  $cm^{-1}$ 付近に主な吸収を認める。

吸光度  $E_{1cm}^{1\%}$  (237 nm)：338~345(0.025 g, 0.01 mol/L塩酸・メタノール試液, 1000 mL)。ただし、105 $^{\circ}$ Cで2時間乾燥したもの。

#### 純度試験

類縁物質 本品0.10 gを、水/アセトニトリル混液(1:1)50 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(1:1)を加えて正確に100 mLとする。更にこの液3 mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に10 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10  $\mu$ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のアムロジピン及びアムロジピンに対する相対保持時間約0.15のベンゼンスルホン酸以外のピークの合計面積は、標準溶液のアムロジピンのピーク面積の1/3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：237 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に3  $\mu$ 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：35 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相 A : 水 / トリフルオロ酢酸混液 (5000 : 1)

移動相 B : アセトニトリル / トリフルオロ酢酸混液 (5000 : 1)

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を制御する.

注入後からの 時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0~30	80→20	20→80
30~45	20	80

流量 : 毎分 1.0 mL

面積測定範囲 : 溶媒のピークの後から, アムロジピンの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認 : 標準溶液 1 mL を正確に量り, 水 / アセトニトリル混液 (1 : 1) を加えて正確に 10 mL とする. この液 10  $\mu$ L から得たアムロジピンのピーク面積が, 標準溶液のアムロジピンのピーク面積の 7~13 % となることを確認する.

システムの性能 : 標準溶液 10  $\mu$ L につき, 上記の条件で操作するとき, アムロジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 70000 段以上, 1.5 以下である.

システムの再現性 : 標準溶液 10  $\mu$ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, アムロジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である.

水分 0.1 % 以下 (0.5 g, 電量滴定法) .

塩酸ピペタナート 3mg/g・L-グルタミン 600 mg/g・水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物 200 mg/g 顆粒

溶出試験 本品約 1g を精密に量り，試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 45 分後，溶出液 20mL 以上をとり，孔径 0.45  $\mu$ m 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 10mL を除き，次のろ液を試料溶液(1)とする．試料溶液(1) 1mL を正確に量り，pH4.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸塩緩衝液 1mL を正確に加え，試料溶液(2)とする．

本品の 45 分間の溶出率がそれぞれ以下を満たすときは適合とする．

#### L-グルタミン

別に L-グルタミン標準品を 105°C で 3 時間乾燥し，その約 0.033g を精密に量り，pH4.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸塩緩衝液に溶かし，正確に 50mL とする．この液 1mL を正確に量り，水 1mL を正確に加え，標準溶液とする．試料溶液(2) 及び標準溶液 10  $\mu$ L ずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い，それぞれの液の L-グルタミンのピーク面積  $A_T$  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．

L-グルタミン ( $C_5H_{10} N_2O_3$ ) の表示量に対する溶出率(%)

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

$W_s$  : L-グルタミン標準品の量 (mg)

$W_T$  : 塩酸ピペタナート・L-グルタミン・水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物顆粒の秤取量 (g)

$C$  : 1g 中の L-グルタミンの表示量 (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  $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．

カラム温度：25°C 付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム 1.442g を薄めたリン酸 (1→1000) 1000mL に溶かす．この液 550mL にアセトニトリル 200mL 及びメタノール 150mL を加

える。

流量：L-グルタミンの保持時間が約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  $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，L-グルタミ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  $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，L-グルタミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

#### 塩酸ピペタナート

別に塩酸ピペタナート標準品を 105℃で 2 時間乾燥し，その約 0.033g を精密に量り，水に溶かし，正確に 200mL とする。この液 2mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする。試料溶液 (1) 及び標準溶液 50  $\mu$ L ずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い，それぞれの液のピペタナート及びベンジル酸のピーク面積の和  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

塩酸ピペタナート ( $C_{21}H_{25}NO_3 \cdot HCl$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 9$$

$W_S$  : 塩酸ピペタナート標準品の量 (mg)

$W_T$  : 塩酸ピペタナート・L-グルタミン・水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物顆粒の秤取量 (g)

$C$  : 1g 中の塩酸ピペタナートの表示量 (mg)

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：220nm)

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

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：1-デカンスルホン酸ナトリウム 0.977g を薄めたリン酸 (1→1000) 1000mL に溶かす。この液 570mL にアセトニトリル 330mL 及びメタノール 100mL を加える。

流量：ピペタナートの保持時間が約8分になるように調整する。