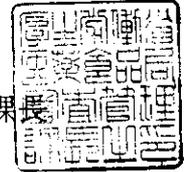


薬食審査発第 0315001 号
平成 17 年 3 月 15 日

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 12 年 10 月 17 日厚生省告示第 337 号、平成 15 年 1 月 31 日厚生労働省告示第 3 号、平成 15 年 4 月 22 日厚生労働省告示第 175 号、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 号及び平成 16 年 4 月 12 日厚生労働省告示第 202 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 13 年 1 月 17 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 4 月 20 日及び平成 16 年 7 月 12 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 17 年 6 月 14 日までに行うよう、併せて御指導願いたい。

別紙

トシル酸スルタミシリン (100mg/g 細粒、375mg 錠)
パモ酸ピランテル (100mg 錠、100mg/g シロップ用)
テプレノン (50mg カプセル)
サラゾスルファピリジン (250mg 腸溶錠、500mg 腸溶錠)
メフェナム酸 (125mg カプセル、250mg カプセル)
オキシメテバノール (2mg 錠)
ヨウ化カリウム (50mg 丸)
オメプラゾール (20mg 腸溶錠)
塩酸ペンタゾシン (25mg 錠)
グリメピリド (1mg 錠、3mg 錠)
塩化カリウム (600mg 徐放錠)
d-マレイン酸クロルフェニラミン (10mg/g 散、2mg 錠、2mg/g シロップ用)
シルニジピン (5mg 錠 a、10mg 錠 a)
シルニジピン (5mg 錠 b、10mg 錠 b)
塩酸キナプリル (5mg 錠、10mg 錠、20mg 錠)
イノシン プラノベクス (400mg 錠)
塩化レボカルニチン (100mg 錠、300mg 錠)
塩酸ファドロゾール水和物 (1mg 錠)
塩酸エピナスチン (10mg 錠、20mg 錠、20mg カプセル)
トシル酸スプラタスト (50mg カプセル、100mg カプセル、50mg/g シロップ用)
フレロキサシン (100mg 錠、150mg 錠)
レボフロキサシン (100mg/g 細粒、100mg 錠)
メチルメチオニンスルホニウムクロライド・メタケイ酸アルミン酸マグネシウム・沈降
炭酸カルシウム・重質炭酸マグネシウム (50mg/g・400mg/g・200mg/g・150mg/g 散)

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。）

トシル酸スルタミシリン 100mg(力価)/g 細粒

溶出試験規格 本品 1.0g 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（ただし、試料は試験液に分散するように投入する）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 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 p-トルエンスルホン酸一水和物を硫酸デシケーター中で 18 時間乾燥し、その約 0.030g を精密に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし正確に 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法により試験を行い、それぞれの液の p-トルエンスルホン酸のピーク面積 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。

スルタミシリンの表示量に対する溶出率（%）

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 90 \times 3.126$$

ただし、

W_S : p-トルエンスルホン酸一水和物の量 (mg)

W_T : トシル酸スルタミシリン細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のスルタミシリンの表示量 [mg (力価)]

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：222nm）

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：35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 13.61g に水を加えて溶かし 1000mL とした後、水酸化カリウム試液を用いて pH 5.5 に調整する。この液 950mL にアセトニトリル 50mL を加える。

流量：p-トルエンスルホン酸の保持時間が約 8 分となるよう調整する。

システム適合性

システムの性能：p-トルエンスルホン酸一水和物約 0.030g を pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 100mL とする。別に、サッカリンナトリウム約 3mg を pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 100mL とする。別に、システムの性能用スルバクタム約 0.025g を pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 50mL とする。別に、システムの性能用アンピシリン約 0.030g を pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 50mL とする。これらの液 2mL ずつを正確にとり、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 20mL とする。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、スルバクタム、サッカリン、p-トルエンスルホン酸、アンピシリンの順に溶出し、それぞれのピークの分離度は 4 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、p-トルエンスルホン酸のピーク面積の相対標準偏差は 1.5%以下である。

システムの性能用スルバクタム

外観 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 1775 cm^{-1} 、1320 cm^{-1} 、1194 cm^{-1} 及び 1121 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

システムの性能用アンピシリン

外観 本品は白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 1775 cm^{-1} 、1689 cm^{-1} 、1607 cm^{-1} 、1576 cm^{-1} 、1496 cm^{-1} 及び 697 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

トシル酸スルタミシリン 375mg (力価) 錠

溶出試験規格 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 15 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に p-トルエンスルホン酸一水和物を硫酸デシケーター中で 18 時間乾燥し、その約 0.030g を精密に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし正確に 50mL 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を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液の p-トルエンスルホン酸のピーク面積 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。

スルタミシリンの表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360 \times 3.126$$

ただし、

W_s : p-トルエンスルホン酸一水和物の量 (mg)

C : 1 錠中のスルタミシリンの表示量 [mg (力価)]

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 222nm)

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 : 35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素カリウム 13.61g に水を加えて溶かし 1000mL とした後、水酸化カリウム試液を用いて pH 5.5 に調整する。この液 950mL にアセトニトリル 50mL を加える。

流量 : p-トルエンスルホン酸の保持時間が約 8 分となるよう調整する。

システム適合性

システムの性能 : p-トルエンスルホン酸一水和物約 0.030g を pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 50mL とする。別に、システムの性能用スルバクタム約 0.025g を pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 25mL とする。別に、システムの性能用アンピシリン約 0.030g を pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 25mL とする。これらの液 2mL ずつを正確にとり、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を

加えて正確に 10mL とする。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、スルバクタム、p-トルエンスルホン酸、アンピシリンの順に溶出し、それぞれのピークの分離度は 5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、p-トルエンスルホン酸のピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

システムの性能用スルバクタム

外観 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 1775 cm^{-1} 、1320 cm^{-1} 、1194 cm^{-1} 及び 1121 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

システムの性能用アンピシリン

外観 本品は白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 1775 cm^{-1} 、1689 cm^{-1} 、1607 cm^{-1} 、1576 cm^{-1} 、1496 cm^{-1} 及び 697 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

パモ酸ピランテル 100mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に日本薬局方崩壊試験法の第 1 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 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 2mL を正確に量り、塩酸のメタノール溶液(9→1000)を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。

別にパモ酸ピランテル標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 0.026g を精密に量り、N,N-ジメチルホルムアミド 25mL に溶解し、さらに塩酸のメタノール溶液(9→1000)を加えて正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、塩酸のメタノール溶液(9→1000)を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき、塩酸のメタノール溶液(9→1000)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 316nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合する。

ピランテル ($C_{11}H_{14}N_2S$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900 \times 0.3469$$

W_S : パモ酸ピランテル標準品の量(mg)

C : 1 錠中のピランテル ($C_{11}H_{14}N_2S$) の表示量(mg)

パモ酸ピランテル標準品 ; パモ酸ピランテル (日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、パモ酸ピランテル ($C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_{23}H_{16}O_6$) 99.0% 以上を含むもの。

パモ酸ピランテル 100mg/g ドライシロップ

溶出試験 本品約 1 g を精密に量り、試験液にポリソルベート 80 の崩壊試験の第 1 液溶液 (1→10000) 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 100 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 2mL を正確に量り、塩酸のメタノール溶液(9→1000)を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。

別にパモ酸ピランテル標準品を 105℃で 2 時間乾燥し、その約 0.026g を精密に量り、N,N-ジメチルホルムアミド 25mL に溶解し、さらに塩酸のメタノール溶液(9→1000)を加えて正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、塩酸のメタノール溶液(9→1000)を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき、塩酸のメタノール溶液(9→1000)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 316nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

ピランテル($C_{11}H_{14}N_2S$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900 \times 0.3469$$

W_S : パモ酸ピランテル標準品の量(mg)

W_T : パモ酸ピランテルドライシロップの秤取量(g)

C : 1g 中のピランテル($C_{11}H_{14}N_2S$)の表示量(mg)

パモ酸ピランテル標準品；パモ酸ピランテル（日局）。ただし、乾燥したものを定量するとき、パモ酸ピランテル($C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_{23}H_{16}O_6$) 99.0%以上を含むもの。

テプレノン 50mg カプセル

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の pH 6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液 (1→20) 900 mL 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 100 回転で試験を行う。溶出試験開始 60 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。別にテプレノン標準品約 0.028 g を精密に量り、エタノール (99.5) に溶かし、正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、ラウリル硫酸ナトリウムの pH 6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液 (1→20) 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法により試験を行い、テプレノンのモノシス体及びオールトランス体のピーク面積の和 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 70 % 以上のときは適合とする。

テプレノン ($\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}$) 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 : テプレノン標準品の量 (mg)

C : 1 カプセル中のテプレノン ($\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 210 nm)

カラム : 内径 4.6 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用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 40 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相 : アセトニトリル/水混液 (87 : 13)

流量 : テプレノンのオールトランス体の保持時間が約 8 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 10 μL につき、上記の条件で操作するとき、テプレノンのモノシス体、オールトランス体の順に溶出し、その分離度は 1.0 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 10 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、テプレノンのモノシス体及びオールトランス体のピーク面積の和の相対標準偏差は 1.5 % 以下である。

テプレノン標準品 $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}$: 330.55 (9E,13E)-6,10,14,18-テトラメチル-5,9,13,17-ノナデカテトラエン-2-オンの (5E:5Z) 幾何異性体混合物で、下記

の規格に適合するもの。

性状 本品は無色～微黄色澄明の油状の液である。

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

類縁物質

(1) 本品 0.020 g をとり、ヘキサン 4 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 20 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $4\ \mu\text{L}$ につき、次の条件でガス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、試料溶液の溶媒ピーク、テプレノンのモノシス体及びオールトランス体以外のピーク面積の和は、標準溶液のテプレノンのモノシス体とオールトランス体のピーク面積の和より大きくない。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 4mm、長さ 2 m のガラス管にガスクロマトグラフ用ポリエチレングリコール 2-ニトロテレフタレート を $149\sim 177\ \mu\text{m}$ のガスクロマトグラフ用ケイソウ土に 5 % の割合で被覆したものの又はこれと同等以上のものを充てんする。

カラム温度： $210\ \text{°C}$ 付近の一定温度

キャリアーガス：窒素またはヘリウム

流量：テプレノンのオールトランス体の保持時間が約 19 分になるように調整する。

ピーク面積測定範囲：溶媒ピークの後ろからテプレノンのオールトランス体の保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2 mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 10 mL とする。この液 $4\ \mu\text{L}$ から得たテプレノンのモノシス体とオールトランス体のピーク面積の和が、標準溶液のテプレノンのモノシス体とオールトランス体のピーク面積の和の 15 ~ 25 % になることを確認する。

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

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

(2) 本品 0.010 g をとり、酢酸エチル 2 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、酢酸エチルを加えて正確に 20 mL とする。こ

の液 1 mL を正確に量り，酢酸エチルを加えて正確に 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法により試験を行う．試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする．次にヘキサン／イソプロピルエーテル混液（7：3）を展開溶媒として約 10 cm 展開した後，薄層板を風乾する．これにリンモリブデン酸 n 水和物の酢酸(100)溶液（1→20）を噴霧した後，90 $^{\circ}$ C で 20 分間加熱するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは，2 個以下であり，標準溶液から得たスポットより濃くない．

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

0.5mol/L 塩酸 1mL = 165.28 mg $C_{23}H_{38}O$

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH 6.8 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 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，pH 6.8 に調整する．

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

サラゾスルファピリジン 250mg 腸溶錠

溶出試験

〔pH1.2〕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 法により、毎分 50 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 0.5 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 1mL を正確に量り、希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に 25mL とし、試料溶液とする。別にサラゾスルファピリジン標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、希水酸化ナトリウム試液/崩壊試験法の第 1 液混液 (24 : 1) を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、希水酸化ナトリウム試液/崩壊試験法の第 1 液混液 (24 : 1) 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 460nm の吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 120 分間の溶出率が 5% 以下のときは適合とする。

サラゾスルファピリジン ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 1125$$

W_S : サラゾスルファピリジン標準品の量(mg)

C : 1 錠中のサラゾスルファピリジン ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) の表示量(mg)

〔pH6.8〕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) 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 90 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.5 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 1mL 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 25mL とし、試料溶液とする。別にサラゾスルファピリジン標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL 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 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 360nm の吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

サラゾスルファピリジン ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 1125$$

W_s : サラゾスルファピリジン標準品の量(mg)

C : 1錠中のサラゾスルファピリジン ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) の表示量(mg)

サラゾスルファピリジン標準品 サラゾスルファピリジン標準品(日局). ただし, 乾燥したものを定量するとき, サラゾスルファピリジン ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) 99.0%以上を含むもの.

サラゾスルファピリジン 500mg 腸溶錠

溶出試験

〔pH 1.2〕本品 1 個をとり、試験液に崩壊試験法の第 1 液 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 120 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μm 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、希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とする。別にサラゾスルファピリジン標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 22 mg を精密に量り、希水酸化ナトリウム試液／崩壊試験法の第 1 液混液 (49 : 1) を加えて溶かし正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、希水酸化ナトリウム試液／崩壊試験法の第 1 液混液 (49 : 1) 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 460 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 5% 以下のときは適合とする。

サラゾスルファピリジン ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 2250$$

W_S : サラゾスルファピリジン標準品の採取量 (mg)

C : 1 錠中のサラゾスルファピリジン ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) の表示量 (mg)

〔pH 6.8〕本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 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 90 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μm 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、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とする。別にサラゾスルファピリジン標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 22 mg を精密に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて溶かし正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→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につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 360 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 70% 以上のときは適合とする。

サラゾスルファピリジン ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 2250$$

W_S : サラゾスルファピリジン標準品の採取量 (mg)

C : 1 錠中のサラゾスルファピリジン ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) の表示量 (mg)

サラゾスルファピリジン標準品 日本薬局方医薬品各条「サラゾスルファピリジン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、サラゾスルファピリジン ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) 99.0%以上を含むもの。

メフェナム酸 125mg カプセル

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を添加した pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液¹⁾ 900 mL 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 100 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 0.5 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、pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液²⁾ を加えて正確に 50 mL とし、試料溶液とする。別にメフェナム酸標準品³⁾ をデシケータ〔酸化リン (V)〕で 4 時間減圧乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 285 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。本品の 45 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

メフェナム酸 ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 450$$

W_s : 脱水物に換算したメフェナム酸標準品の秤取量 (mg)

C : 1 カプセル中のメフェナム酸 ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$) の表示量 (mg)

試薬・試液

1) ラウリル硫酸ナトリウムを添加したリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH6.8 無水リン酸水素二ナトリウム 7.1 g を水に溶かし, 1000 mL とする。この液にクエン酸一水和物 5.3 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加えて, pH6.8 に調整する。この液適当量にラウリル硫酸ナトリウム 20.0g を溶かし, 1000mL とする。

2) リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH8.0 無水リン酸水素二ナトリウム 7.1 g を水に溶かし, 1000 mL とする。この液にクエン酸一水和物 5.3 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加えて, pH8.0 に調整する。

3) メフェナム酸標準品 メフェナム酸標準品 (日局)

メフェナム酸 250mg カプセル

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を添加した pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液¹⁾ 900 mL 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 100 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 0.5 μm 以下のメンブレ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、pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液²⁾ を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とする。別にメフェナム酸標準品³⁾ をデシケータ〔酸化リン(V)〕で4時間減圧乾燥し、その約 28 mg を精密に量り、希水酸化ナトリウム試液を加えて正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、pH8.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 285 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

メフェナム酸 ($C_{15}H_{15}NO_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_s : 脱水物に換算したメフェナム酸標準品の秤取量 (mg)

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

試薬・試液

1) ラウリル硫酸ナトリウムを添加したリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH6.8 無水リン酸水素二ナトリウム 7.1 g を水に溶かし, 1000 mL とする。この液にクエン酸一水和物 5.3 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加えて, pH6.8 に調整する。この液適当量にラウリル硫酸ナトリウム 40.0g を溶かし, 1000mL とする。

2) リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH8.0 無水リン酸水素二ナトリウム 7.1 g を水に溶かし, 1000 mL とする。この液にクエン酸一水和物 5.3 g を水に溶かして 1000 mL とした液を加えて, pH8.0 に調整する。

3) メフェナム酸標準品 メフェナム酸標準品 (日局)

オキシメテバノール 2mg 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 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き，次のろ液 5mL を正確に量り，移動相 5mL を正確に加えて試料溶液とする。別に，オキシメテバノール標準品（別途 105 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間乾燥し，その減量を測定しておく）約 0.028g を精密に量り，移動相を加えて正確に 250mL とする。この液の 2mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 200mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 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い，オキシメテバノールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

オキシメテバノール ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{36}{5}$$

W_s : 乾燥物に換算したオキシメテバノール標準品の量(mg)

C : 1 錠中のオキシメテバノール ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：285nm）

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

カラム温度：40 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム 1.0g に薄めたリン酸 (1 \rightarrow 1000)500 mL を加えて溶かした後，水酸化ナトリウム試液で pH3.0 に調整する。この液 240mL にテトラヒドロフラン 70mL を加えて混和する。

流量：オキシメテバノールの保持時間が約 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 μL につき，上記の条件で操作するとき，オキシメテバ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，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，オキシメテバノールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

オキシメテバノール標準品

日本薬局方外医薬品規格「オキシメテバノール」。

ただし，定量するとき，換算した乾燥物に対し，オキシメテバノール ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$) 99.0% 以上を含むもの。

ヨウ化カリウム50mg丸

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。別に定量用ヨウ化カリウムを105°Cで4時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、水を加えて溶かし正確に100mLとする。この10mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、これを標準溶液とする。標準溶液、試料溶液の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法により試験を行い、ヨウ化物イオンのピーク面積 A_s 及び A_t を測定する。

本品の90分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

ヨウ化カリウム (K I) の表示量に対する溶出率 (%)

$$=W \times \frac{A_t}{A_s} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_s : 定量用ヨウ化カリウムの量 (mg)

C : 1丸中のヨウ化カリウム (K I) 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5cmのプラスチック管に10 μ mの液体クロマトグラフ用陰イオン交換充填剤（ポリメタクリレート系ゲル）を充填する。

カラム温度：40°C付近の一定温度

移動相：グルコン酸カリウム0.30g、四ホウ酸ナトリウム十水和物0.50g、ホウ酸1.80gを水900mLに溶解させ、次にアセトニトリル100mL、グリセリン5mLを加えて混和したもの。

流量：ヨウ化物イオンの保持時間が約15分になるように調整する。

システムの適合性

システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ヨウ化物イオ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800段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ヨウ化物イオンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

オメプラゾール20mg錠

溶出試験

[pH 1.2] 本品 1 個をとり、試験液に崩壊試験法の第 1 液 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 120 分後に溶出液 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し、初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にオメプラゾール標準品約 0.022 g を精密に量り、エタノール (95) に溶かし、正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、崩壊試験法の第 1 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 323 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 5 % 以下のときは適合とする。

オメプラゾール ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : オメプラゾール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のオメプラゾール ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$) の表示量 (mg)

[pH 6.8] 本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 \rightarrow 2) 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 分後に溶出液 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し、初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にオメプラゾール標準品約 0.022 g を精密に量り、エタノール (95) に溶かし、正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 \rightarrow 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につき、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1 \rightarrow 2) 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 293 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。

オメプラゾール ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : オメプラゾール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のオメプラゾール ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$) の表示量 (mg)

オメプラゾール標準品 $C_{17}H_{19}N_3O_3S$: 345.42 (±) 5-メトキシ-2-[[[4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]ベンズイミダゾールで、下記

の規格に適合するもの。

必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 オメプラゾール84 gにメタノール／アンモニア水 (28) 混液 (100 : 1) 380 mL及びジクロロメタン160 mLを加え、30℃に加温し、かき混ぜながら溶かした後、活性炭を加えて15分間かき混ぜ、ろ過する。ろ液を減圧で約390 gとなるまで濃縮し、メタノール／アンモニア水 (28) 混液 (100 : 1) 120 mLを加え、室温で5分間かき混ぜた後、約5℃に冷却し、更に3時間かき混ぜる。析出した結晶をろ過し、約5℃に冷却したメタノール／アンモニア水 (28) 混液 (100 : 1) 84 mLで洗い、結晶は室温で24時間風乾した後、更にデシケーター (減圧, シリカゲル) で4時間乾燥し、オメプラゾール標準品を得る (約70 g)。

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

- (1) 本品のエタノール (95) 溶液 (1 → 1000) 1 mLにpH 7.4のリン酸塩緩衝液を加えて50 mLとした液につき、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273～277 nm及び299～303 nm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1626 cm^{-1} 、1407 cm^{-1} 、1204 cm^{-1} 、1015 cm^{-1} 及び809 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質

- (1) 本品 0.05 g を移動相 50 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 10 μL 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。各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、オメプラゾール以外の物質の総量は 0.20% 以下である。ただし、試料溶液は調製後、速やかに注入する。

試験条件

- 検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：280 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用オクチルシリル化シリカゲルを充てんする。
- カラム温度：25℃付近の一定温度
- 移動相：pH 7.6 のリン酸塩緩衝液／アセトニトリル混液 (29 : 11)
- 流量：オメプラゾールの保持時間が約 8 分になるように調整する。
- 面積測定範囲：オメプラゾールの保持時間の約 10 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 100 mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 10 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とする。この 10 μL から得たオメプラゾールのピーク面積が、システム適合性試験用溶液 10 μL から得たオメプラゾールのピーク面積の 5～15% になることを確認する。

システムの性能：オメプラゾール 0.01 g 及び 1,2-ジニトロベンゼン

0.025 g をとり、ホウ酸ナトリウム溶液 (19→5000) 5 mL を正確に加えた後、エタノール (95) を加えて正確に 100 mL とする。この液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、オメプラゾール、1,2-ジニトロベンゼンの順に溶出し、その分離度は 10 以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オメプラゾールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

(2) 本品 0.10g をとり、ジクロロメタン 10 mL を正確に加えて溶かし、試料溶液とする。別に本品 0.10 g をとり、アンモニア水 (28) 飽和ジクロロメタン/ジクロロメタン混液 (1 : 1) 10 mL を正確に加えて溶かす。この液 1 mL を正確に量り、アンモニア水 (28) 飽和ジクロロメタン/ジクロロメタン混液 (1 : 1) を加えて正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、アンモニア水 (28) 飽和ジクロロメタン/ジクロロメタン混液 (1 : 1) を加えて正確に 20 mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板に窒素气流中でスポットする。次にクロロホルム/メタノール混液 (9 : 1) を展開溶媒とし、アンモニア水 (28) 10 mL を満たしたビーカーを 2 個入れた槽中で約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾し、105°C で 10 分間乾燥する。冷後、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。また、この薄層板に塩化鉄 (III) 六水和物溶液 (33→100) /ヘキサシアノ鉄 (III) 酸カリウム溶液 (1→100) (1 : 1) を均等に噴霧するとき、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。ただし、試料溶液は調製後、速やかにスポットする。

乾燥減量 0.20% 以下 (1 g, 減圧, 酸化リン (V), 50°C, 2 時間)。

含量 99.0% 以上。 定量法 本品約 0.4 g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 70 mL に溶かし、0.1 mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液で滴定する (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 テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液 1 mL = 34.542 mg
 $C_{17}H_{19}N_3O_3S$

リン酸塩緩衝液, pH 7.6 リン酸水素二ナトリウム十二水和物 2.83 g 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 0.21 g を水に溶かし、1000 mL とする。必要ならば薄めたリン酸 (1→100) を加えて pH を 7.6 に調整する。

1,2-ジニトロベンゼン $C_6H_4(NO_2)_2$ 帯黄白色～帯褐黄色の結晶又は結

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ペースト法により測定するとき、波数 3100 cm^{-1} 、 1585 cm^{-1} 、 1526 cm^{-1} 、 1352 cm^{-1} 及び 793 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 $116\sim 119^{\circ}\text{C}$

塩酸ペンタゾシン 25mg 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 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。別に塩酸ペンタゾシン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 100°C で 5 時間減圧乾燥し、その約 0.020g を精密に量り、水に溶かし正確に 100mL とする。この液 4mL を正確に量り、水を加えて正確に 25mL 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 278nm 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。

塩酸ペンタゾシン($C_{19}H_{27}NO \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 144$$

W_s : 塩酸ペンタゾシン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ペンタゾシン($C_{19}H_{27}NO \cdot HCl$)の表示量 (mg)

塩酸ペンタゾシン標準品 $C_{19}H_{27}NO \cdot HCl$: 321.89

(±)-(2*RS*,6*RS*,11*RS*)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol monohydrochloride[64024-15-3]で、下記の規格に適合するもの。

本品を乾燥したものは定量するとき、塩酸ペンタゾシン($C_{19}H_{27}NO \cdot HCl$)99.0%以上を含む。

精製法 塩酸ペンタゾシン 10 g を約 70°C に加温したエタノール (99.5) 75mL に溶かし、ろ過する。ろ液を約 70°C に保ち、ヘキサン 225 mL をかき混ぜながら徐々に加えた後、室温で一夜放置する。析出した結晶をろ取り、酸化リン(V)を乾燥剤として 100°C で 5 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶である。

確認試験 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 3210 cm^{-1} 、2660 cm^{-1} 、1677 cm^{-1} 、1613 cm^{-1} 、1509 cm^{-1} 、1440 cm^{-1} 、1222 cm^{-1} 、857 cm^{-1} 及び 802 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品 0.23 g をクロロホルム 5mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、クロロホルムを加えて正確に 20mL とする。

更にこの液 1mL を正確に量り、クロロホルムを加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/メタノール/イソプロピルアミン混液 (94 : 3 : 3) を展開溶媒として約 13cm 展開した後、薄層板を風乾する。これをヨウ素蒸気中に 5 分間放置し、薄層板を取り出して 10 分間放置した後、薄めた硫酸 (1 → 5) を均等に噴霧する。これを 15 分間放置するとき、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 (0.25 %以下)。

乾燥減量 0.5%以下 (1 g, 減圧, 酸化リン (V), 100°C, 5 時間)

定量法 本品を乾燥し、その約 0.5 g を精密に量り、酢酸 (100) 20 mL に溶かした後、無水酢酸 80mL を加え、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。

0.1mol/L 過塩素酸 1 mL = 32.189 mg $C_{19}H_{27}NO \cdot HCl$

グリメピリド 1mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、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 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、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。別にグリメピリド標準品約 0.022g を精密に量り、アセトニトリルを加えて正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、アセトニトリル 8mL を正確に加えた後、pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 200mL とする。この液 10mL を正確に量り、pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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法により試験を行い、グリメピリドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

グリメピリド ($C_{24}H_{34}N_4O_5S$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : グリメピリド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のグリメピリド ($C_{24}H_{34}N_4O_5S$) の表示量 (mg)

試験条件 :

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 228nm)

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 : 25°C 付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.5g を水 500mL に溶かした液にアセトニトリル 500mL を加え、薄めたリン酸 (1→5) で pH3.5 に調整する。

流量 : グリメピリドの保持時間が約 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 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、グリメピリドのピークの理論段数およびシンメトリー係数は、それぞれ 3000 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、グリメピリドのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

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

グリメピリド標準品 次の規格に適合するもので, 必要ならば下記の方法で精製する.

精製法 本品を水/エタノール (99.5) 混液に水酸化ナトリウムで溶解させ, ろ過後, 硝酸酸性として析出させ, 更に 80°C の水で洗浄して精製する.

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である.

確認試験

(1)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 3369cm^{-1} , 3289cm^{-1} , 1707cm^{-1} , 1675cm^{-1} , 1346cm^{-1} , 1155cm^{-1} 及び 617cm^{-1} 付近に吸収を認める.

(2)本品 0.02g を重水素化ジメチルスルホキシド 0.5mL に溶かし, 核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 (^1H) により測定するとき, δ 2.0ppm 付近及び δ 4.2ppm 付近に単一線のシグナル A 及び B を, δ 7.8ppm 付近に二重線のシグナル C を示し, 各シグナルの面積強度比 A:B:C は, ほぼ 3 : 2 : 2 である.

純度試験

第 1 法 本品 0.010g を薄めたアセトニトリル (9→10) 50mL に溶かし, 試料溶液とする. この液 1mL を正確に量り, 薄めたアセトニトリル (9→10) を加えて正確に 250mL とし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液 $10\mu\text{L}$ 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, 試料溶液のスルホンアミド体 (グリメピリドに対する相対保持時間は約 0.3) のピーク面積は標準溶液のグリメピリドのピーク面積の $5/4$ 倍より大きくない. また, 試料溶液のグリメピリド及びスルホンアミド体以外のピークの合計面積は標準溶液のグリメピリド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: 228nm)

カラム: 内径 4mm, 長さ 25cm のステンレス管に $3\mu\text{m}$ 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: リン酸二水素ナトリウム 0.5g を水 500mL に溶かした液にアセトニトリル 500mL を加え, 薄めたリン酸 (1→5) で pH3.5 に調整する.

流量: グリメピリドの保持時間が約 20 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: 試料溶液 $10\mu\text{L}$ につき, 上記の条件で操作するとき,