

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 20 mL 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 50 mL 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 50 mL 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 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 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 900 mL 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 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 20 mL 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 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 50 mL 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 50 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、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 ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$) 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 900 mL 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 ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$) 99.0% 以上を含むもの。

ニフェジピン 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〈2.41〉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 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〈2.01〉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 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 : 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 10mL 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 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 (2.01) 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 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 $50 \mu\text{L}$ 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 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 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 $50 \mu\text{L}$ 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。

プロモクリプチンメシル酸塩 2.87mg 錠

溶出性〈6.01〉 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、プ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〈2.41〉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。

プ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 : 乾燥物に換算したプロモクリプチンメシル酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のプ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)

プロモクリプチンメシル酸塩標準品 プ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 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、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 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($C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$)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($C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$)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 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、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 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($C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$)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($C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$)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 $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$: 374.27

[[N,N'-1,2-Ethanediybis[N-(carboxymethyl)glycinato]](4 \cdot)-N,N',O,O',ON',ON']calciale(2 \cdot)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 \rightarrow 20）2mL にクロム酸カリウム溶液（1 \rightarrow 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 \sim 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 \rightarrow 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 \sim 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 \rightarrow 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変わるときとする。

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変わるときとする。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 \rightarrow 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 \rightarrow 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 (%)

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

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 \rightarrow 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。

$$\text{トラゾドン塩酸塩 (C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O} \cdot \text{HCl}) \text{ の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ = W_S \times (A_T/A_S) \times (18/5)$$

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 ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O} \cdot \text{HCl}$) 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 μ m 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 $^{\circ}$ C 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 μ L 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 μ L 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 μ L 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 $^{\circ}$ C, 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 C₁₉H₂₂ClN₅O · HCl

4-アミノ安息香酸 n-プロピル NH₂C₆H₄COOCH₂CH₂CH₃ 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 $^{\circ}$ C

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 C₁₀H₁₃NO₂

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 μ m 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 $^{\circ}$ C 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 μ L 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 μ L 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 μ L 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 $^{\circ}$ C，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 $^{\circ}$ C

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 $C_{10}H_{13}NO_2$