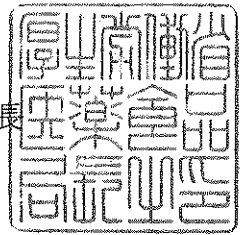


薬食発第 1228001 号

平成 18 年 12 月 28 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長



日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について

日本薬局方外医薬品規格第三部については、平成 13 年 12 月 25 日付け医薬発第 1411 号厚生労働省医薬局長通知により定めたところであるが、今般、その一部を改正し、追加収載を行う溶出試験を別添の通り取りまとめたので、貴管下関係業者に対し周知方御配慮願いたい。

## ダナゾールカプセル

## Danazol Capsules

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液にポリソルベート80 1gに水を加えて50mLとした液900mLを用い、パドル法(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。溶出試験を開始し、規定時間後、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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にダナゾール(C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>)約11 $\mu$ gを含む液となるようにポリソルベート80 1gに水を加えて50mLとした液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にダナゾール標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として60 $^{\circ}$ Cで4時間減圧乾燥し、その約22mgを精密に量り、エタノール(99.5)に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、ポリソルベート80 1gに水を加えて50mLとした液を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 $\mu$ 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、それぞれの液のダナゾールのピーク面積A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ダナゾール(C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>)の表示量に対する溶出率(%)

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

W<sub>S</sub> : ダナゾール標準品の秤取量(mg)

C : 1カプセル中のダナゾール(C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>)の表示量(mg)

## 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 287nm)

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ィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相 : アセトニトリル/0.05 mol/L リン酸二水素アンモニウム試液/テトラヒドロフラン(12 : 9 : 1)

流量 : ダナゾールの保持時間が約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 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ダナゾ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2000段以上、3.0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、ダ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。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg	90分	80%以上

ダナゾール標準品 「ダナゾール」。ただし、乾燥したものを定量するとき、ダナゾール( $C_{22}H_{27}NO_2$ ) 99.0% 以上を含むもの。

## テプレノン細粒 Teprenone Fine Granules

溶出性 (6.10) 本品の表示量に従いテプレノン(C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O)約 50mg に対応する量を精密に量り、試験液にラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(1→50)900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径約 20μm のポリエステル繊維を積層した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。別にテプレノン標準品約 28mg を精密に量り、エタノール(99.5)に溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、ラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(1→50)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 10μL 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、それぞれの液のテプレノンのモノシス体のピーク面積  $A_{Ta}$  及び  $A_{Sa}$  並びにテプレノンのオールトランス体のピーク面積  $A_{Tb}$  及び  $A_{Sb}$  を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

テプレノン(C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O)の表示量に対する溶出率(%)  
=  $(W_S/W_T) \times \{(A_{Ta} + A_{Tb}) / (A_{Sa} + A_{Sb})\} \times (1/C) \times 180$

$W_S$  : テプレノン標準品の量(mg)

$W_T$  : テプレノン細粒の秤取量(g)

$C$  : 1 g 中のテプレノン(C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O)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 5μm 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 : 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 10μL 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、テプレノンの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 10μL 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のピーク面積とテプレノンの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。

#### 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg/g	15分	70%以上

テプレノン標準品  $C_{23}H_{38}O$  : 330.55 (9*E*,13*E*)-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 (2.25) の液膜法により試験を行うとき、波数  $1718\text{cm}^{-1}$ 、 $1442\text{cm}^{-1}$ 、 $1358\text{cm}^{-1}$  及び  $1158\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

#### 類縁物質

(1) 本品 20mg をヘキサン 4mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 20mL とする。この液 1mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 10mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 4 $\mu$ L につき、次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) 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、試料溶液のテプレノンのモノシス体及びテプレノンのオールトランス体以外のピークの合計面積は、標準溶液のテプレノンのモノシス体のピーク面積とテプレノンの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 2m のガラス管にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール 2-ニトロテレフタレート を 149~177 $\mu$ m のガスクロマトグラフィー用ケイソウ土に 5% の割合で被覆したものを充てんする。

カラム温度：210 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

キャリアーガス：窒素又はヘリウム

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。

面積測定範囲：溶媒ピークの後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 2mL を正確に量り、ヘキサンを加えて正確に 10mL とする。この液 4 $\mu$ L から得たテプレノンのモノシス体のピーク面積とテプレノンの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

ンのモノシス体のピーク面積とテプレノンの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 1mL にヘキサン 1mL を加えた液 1 $\mu$ 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、テプレノンの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 $\mu$ 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のピーク面積とテプレノンの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 10mg を酢酸エチル 2mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、酢酸エチルを加えて正確に 20mL とする。この液 1mL を正確に量り、酢酸エチルを加えて正確に 10mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 $\mu$ L ずつを薄層クロマトグラフィー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 10cm 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°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、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 0.7g を精密に量り、ヒドロキシルアミン試液 25mL 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〈2.50〉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 = 165.3mgC<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O

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ィー用 ガスクロマトグラフィー用に製造したもの。

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 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、pH 6.8 に調整する。

## メフェナム酸カプセル Mefenamic Acid Capsules

溶出性 (6.10) 本品 1 個をとり、試験液にラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(1→50)900mL を用い、パドル法(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。溶出試験を開始し、規定時間後、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  $V$ mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にメフェナム酸( $C_{15}H_{15}NO_2$ )約 14 $\mu$ g を含む液となるように 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  $V'$ mL とし、試料溶液とする。別にメフェナム酸標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し、その約 28mg を精密に量り、希水酸化ナトリウム試液に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL 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 100mL 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 (2.24) により試験を行い、波長 285nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

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

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

$W_S$  : 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)

### 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
125mg	45 分	80%以上
250mg	45 分	75%以上

メフェナム酸標準品 メフェナム酸(日局).

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH6.8 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 1000 mL とした液を加え、pH6.8 に調整する。

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH8.0 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、pH8.0 に調整する。

## イトラコナゾールカプセル Itraconazole Capsules

溶出性 (6.10) 本品1個をとり、試験液に溶出試験第1液 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、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  $V$ mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にイトラコナゾール( $C_{35}H_{38}Cl_2 N_8O_4$ )約 28  $\mu$ g を含む液となるように溶出試験第1液を加えて正確に  $V'$ mL とし、試料溶液とする。別にイトラコナゾール標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 28mg 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、溶出試験第1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につき、溶出試験第1液を対照とし、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 255nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

イトラコナゾール( $C_{35}H_{38}Cl_2 N_8O_4$ )の表示量に対する溶出率(%)

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

$W_S$  : イトラコナゾール標準品の秤取量(mg)

$C$  : 1 カプセル中のイトラコナゾール( $C_{35}H_{38}Cl_2 N_8O_4$ )の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50mg	90 分	70%以上

イトラコナゾール標準品  $C_{35}H_{38}Cl_2 N_8O_4$  : 705.63 (±)-1-セク-ブチル-4-{p-[4-(p-{{(2R\*,4S\*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-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、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 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 $^{\circ}$ 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 $^{\circ}$ 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。

確認試験 本品 10mg に 2-プロパノール 100mL を加え、超音波を用いて分散しながら溶解する。この液 10mL に 2-プロパノールを加えて 100mL とした液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定するとき、波長 261~265nm に吸収の極大を示す。

類縁物質 本品 0.10g をメタノール/テトラヒドロフラン混液(1:1)10mL 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/テトラヒドロフラン混液(1:1)を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL 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 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ィ (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、試料溶液のイトラコナゾール以外のピークの面積は、標準溶液のピーク面積の 1/2 より大きくない。また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：225nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 10cm のステンレス管に 3 $\mu$ 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 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。

注入後の時間(分)	移動相 A(vol%)	移動相 B (vol%)
0~20	80→50	20→50
20~25	50	50

流量：毎分 1.5mL

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 10mL とする。この液 10 $\mu$ L 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 1mg 及び硝酸ミコナゾール 1mg をメタノール/テトラヒドロフラン混液(1:1) 20ml 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、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 $\mu$ L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 (2.41) 0.5%以下 (1 g, 105 $^{\circ}$ C, 4時間).

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、2-ブタノン/酢酸(100)混液(7:1)70mLに溶かし、0.1mol/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 1mL = 35.28mg  $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$

硝酸ミコナゾール ミコナゾール硝酸塩 (日局).

ジセチアミン塩酸塩錠  
Dicethiamine Hydrochloride Tablets  
セトチアミン塩酸塩錠

溶出性 (6.10) 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にジセチアミン塩酸塩水和物(C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S·HCl·H<sub>2</sub>O)約40 $\mu$ gを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとする。この液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。別にジセチアミン塩酸塩標準品(別途0.2gにつき、容量滴定法、直接滴定により水分(2.48)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を加えた後、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(2.24)により試験を行い、波長240nmにおける吸光度A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ジセチアミン塩酸塩水和物(C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S·HCl·H<sub>2</sub>O)の表示量に対する溶出率(%)  

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 150 \times 1.039$$

W<sub>S</sub> : 脱水物に換算したジセチアミン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のジセチアミン塩酸塩水和物(C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S·HCl·H<sub>2</sub>O)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
35.65mg	30分	80%以上

ジセチアミン塩酸塩標準品 「ジセチアミン塩酸塩水和物」。ただし、定量するとき、換算した脱水物に対し、ジセチアミン塩酸塩(C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S·HCl)99.0%以上を含むもの。

プラバスタチンナトリウム細粒  
Pravastatin Sodium Fine Granules

溶出性 (6.10) 本品の表示量に従いプラバスタチンナトリウム( $C_{23}H_{35}NaO_7$ )約 5mg に対応する量を精密に量り、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、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。別にプラバスタチン 1,1,3,3-テトラメチルブチルアンモニウム標準品 (別途 0.5g につき、容量滴定法、直接滴定により水分 (2.48) を測定しておく)約 23mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 3mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 238nm における吸光度  $A_{T1}$  及び  $A_{S1}$  並びに 265nm における吸光度  $A_{T2}$  及び  $A_{S2}$  を測定する。本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

プラバスタチンナトリウム ( $C_{23}H_{35}NaO_7$ ) の表示量に対する溶出率(%)

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

$W_S$  : 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ンモニウム標準品の秤取量 (mg)

$W_T$  : 本品の秤取量(g)

$C$  : 1g 中のプラバスタチンナトリウム( $C_{23}H_{35}NaO_7$ )の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg/g	15 分	85%以上
10mg/g	15 分	85%以上

## プラバスタチンナトリウム錠 Pravastatin Sodium Tablets

溶出性 (6.10) 本品1個をとり、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、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  $V$ mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にプラバスタチンナトリウム( $C_{23}H_{35}NaO_7$ )約 5.6 $\mu$ g を含む液となるように水を加えて正確に  $V'$ 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ンモニウム標準品(別途 0.5g につき、容量滴定法、直接滴定により水分 (2.48) を測定しておく)約 23mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 3mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 238nm における吸光度  $A_{T1}$  及び  $A_{S1}$  並びに 265nm における吸光度  $A_{T2}$  及び  $A_{S2}$  を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

プラバスタチンナトリウム( $C_{23}H_{35}NaO_7$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \{(A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2})\} \times (V' / V) \times (1 / C) \times 27 \times 0.806$$

$W_S$  : 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ンモニウム標準品の秤取量 (mg)

$C$  : 1 錠中のプラバスタチンナトリウム( $C_{23}H_{35}NaO_7$ )の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg	15 分	85%以上
10mg	30 分	85%以上

## イノシンプラノベクス錠 Inosine Pranobex Tablets

溶出性 (6.10) 本品1個をとり、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、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  $V$  mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にイノシンプラノベクス  $[C_{10}H_{12}N_4O_5 \cdot 3(C_9H_9NO_3 \cdot C_5H_{13}NO)]$  約 8.9 $\mu$ g を含む液となるように水を加えて正確に  $V'$  mL とし、試料溶液とする。別にイノシンプラノベクス標準品(別途 0.5g につき、容量滴定法、直接滴定により水分 (2.48) を測定しておく)約 22mg 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 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 258nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

イノシンプラノベクス  $[C_{10}H_{12}N_4O_5 \cdot 3(C_9H_9NO_3 \cdot C_5H_{13}NO)]$  の表示量に対する溶出率(%) =  $W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 36$

$W_S$  : 脱水物に換算したイノシンプラノベクス標準品の量(mg)

$C$  : 1錠中のイノシンプラノベクス  $[C_{10}H_{12}N_4O_5 \cdot 3(C_9H_9NO_3 \cdot C_5H_{13}NO)]$  の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
400mg	90 分	75%以上

イノシンプラノベクス標準品  $C_{10}H_{12}N_4O_5 \cdot 3(C_9H_9NO_3 \cdot C_5H_{13}NO)$  : 1115.23 1:3 complex of inosine and 2-hydroxypropyl-dimethylammonium 4-acetamidobenzoate で、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

(1)本品の水溶液(1→80000)につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定するとき、波長 256～260nm 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 (2.25) の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、3140 $cm^{-1}$ , 1690 $cm^{-1}$ , 1600 $cm^{-1}$ , 1520 $cm^{-1}$ , 1260 $cm^{-1}$  及び 1160 $cm^{-1}$  に吸収を認める。

旋光度〈2.49〉  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-11 \sim -15^\circ$  (脱水物に換算したものの1g, 水, 20mL, 100mm).

類縁物質 本品 25mg を移動相に溶かし, 正確に 50mL とし, 試料溶液とする.  
別に 4-アミノ安息香酸 20mg を移動相に溶かし, 正確に 100mL とする. この液 3mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に 50mL とする. 更にこの液 2.5mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に 20mL とし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液 5 $\mu$ 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〉により試験を行う. それぞれの液の各々のピーク高さを測定するとき, 試料溶液のイノシン及び4-アセトアミノ安息香酸以外のピーク高さは, 標準溶液の4-アミノ安息香酸のピーク高さより大きくない.

#### 試験条件

検出器, カラム, カラム温度, 移動相及び流量は定量法(1)の試験条件を準用する.

面積測定範囲: 溶媒のピークの後から 4-アセトアミノ安息香酸の保持時間の約 3 倍の範囲

#### システム適合性

検出の確認: 標準溶液 4mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に 20mL とする. この液 5 $\mu$ L から得た 4-アミノ安息香酸のピーク高さが, 標準溶液の 4-アミノ安息香酸のピーク高さの 10~30% になることを確認する.

システムの性能: イノシン標準品 20mg 及びフタル酸 90mg を移動相 100mL に溶かす. この液 5 $\mu$ L につき, 上記の条件で操作するとき, イノシン, フタル酸の順に溶出し, その分離度は 10 以上である.

システムの再現性: 標準溶液 5 $\mu$ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, 4-アミノ安息香酸のピーク高さの相対標準偏差は 2% 以下である.

水分〈2.48〉 0.5%以下(0.5g, 容量滴定法, 直接滴定).

強熱残分〈2.44〉 0.1%以下(1g).

含量 換算した脱水物に対して, イノシン( $C_{10}H_{12}N_4O_5$ )23.5~25.5%, 4-アセトアミノ安息香酸( $C_9H_9NO_3$ )47.5~49.5%及びジメチルアミノ-2-プロパノール( $C_5H_{13}NO$ )26.5~28.5%を含む. また, それらの合計は 99.0%以上を含む.

#### 定量法

(1)イノシン及び4-アセトアミノ安息香酸 本品約 50mg を精密に量り, 移動相に溶かし, 50mL とする. この液 5mL を正確に量り, 内標準溶液 20mL を正確に加え, 移動相を加えて 50mL とし, 試料溶液とする. 別にイノシン標準品を 105°C で 3 時間乾燥し, その約 25mg を精密に量り, 移動相に溶かし, 正確に 100mL とし, 標準原液(1)とする. 別に 4-アセトアミノ安息香酸標準品約 25mg を精密に量り, 移動相に溶かし, 正確に 100mL とし, 標準原液(2)とする. 標準原液(1)5mL 及び標準原液(2)10mL を正確に量り, 内標準溶液 20mL を正確に

加え、移動相を加えて 50mL 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ィー〈2.01〉により試験を行い、内標準物質のピーク高さに対するイノシン及び4-アセトアミノ安息香酸のピーク高さの比  $Q_{T1}$ 、 $Q_{T2}$ 、 $Q_{S1}$  及び  $Q_{S2}$  を求める。

イノシン( $C_{10}H_{12}N_4O_5$ )の量(mg) =  $W_{S1} \times (Q_{T1}/Q_{S1}) \times (1/2)$

4-アセトアミノ安息香酸( $C_9H_9NO_3$ )の量(mg) =  $W_{S2} \times (Q_{T2}/Q_{S2})$

$W_{S1}$  : イノシン標準品の量(mg)

$W_{S2}$  : 4-アセトアミノ安息香酸標準品の量(mg)

内標準溶液 フタル酸の移動相溶液(1→2000)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 254nm)

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ィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素ナトリウム二水和物 15.6g に水を加えて 1000mL とする。この液 930mL にアセトニトリル 70mL を加える。

流量 : 4-アセトアミノ安息香酸の保持時間が約 12 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 : イノシン標準品 20mg 及びフタル酸 90mg を移動相 100mL に溶かす。この液 5 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、イノシン、フタル酸の順に溶出し、その分離度は 10 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 5 $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク高さに対するイノシン及び4-アセトアミノ安息香酸のピーク高さの比の相対標準偏差はそれぞれ 2% 以下である。

(2) ジメチルアミノ-2-プロパノール 本品約 0.1g を精密に量り、水 1mL に溶かし、内標準溶液 9mL を正確に加え、試料溶液とする。別にジメチルアミノ-2-プロパノール標準品(別途 1g につき、容量滴定法、直接滴定により水分〈2.48〉を測定しておく)約 0.3g を精密に量り、水を加えて正確に 10mL とする。この液 1mL を正確に量り、内標準溶液 9mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 2 $\mu$ L につき、次の条件でガスクロマトグラフィー〈2.02〉により試験を行い、内標準物質のピーク高さに対するジメチルアミノ-2-プロパノールのピーク面積の比  $Q_T$  及び  $Q_S$  を求める。

ジメチルアミノ-2-プロパノール( $C_5H_{13}NO$ )の量(mg) =  $W_S \times (Q_T/Q_S) \times (1/10)$

$W_S$  : 脱水物に換算したジメチルアミノ-2-プロパノール標準品の量(mg)

内標準溶液 *n*-アミルアルコール約 0.6g にアセトンを加えて 200mL とする。



#### 試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3mm, 長さ 2m のガラス管に 149~177 $\mu$ m のガスクロマトグラフィー用ケイソウ土にポリエチレングリコール 4000 を 10%及び水酸化カリウムを 3%の割合で被覆したものを充てんする。

カラム温度：110 $^{\circ}$ C付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：ジメチルアミノ-2-プロパノールの保持時間が約 4 分になるように調整する。

#### システム適合性

システムの性能：標準溶液 2 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、ジメチルアミノ-2-プロパノール、*n*-アミルアルコールの順に流出し、その分離度は 5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 5 $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するジメチルアミノ-2-プロパノールのピーク面積の比の相対標準偏差は 2%以下である。

#### 4-アセトアミノ安息香酸標準品 $C_9H_9NO_3$ : 179.17 4-acetamidobenzoic acid

性状 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 (2.25) の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、3300 $cm^{-1}$ , 1690 $cm^{-1}$ , 1520 $cm^{-1}$ , 1425 $cm^{-1}$ , 1260 $cm^{-1}$  及び 1180 $cm^{-1}$  付近に吸収を認める。

融点 (2.60) 256~260 $^{\circ}$ C

類縁物質 本品 25mg を移動相 100mL 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 100mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 $\mu$ 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) により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク高さを測定するとき、試料溶液の 4-アセトアミノ安息香酸以外のピーク高さは、標準溶液の 4-アセトアミノ安息香酸のピーク高さより高くない。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：254nm)

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ィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：35 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物 15.6g に水を加えて 1000mL とする。この液 930mL にアセトニトリル 70mL を加える。

流量：4-アセトアミノ安息香酸の保持時間が約12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4-アセトアミノ安息香酸の保持時間の約3倍の範囲

#### システム適合性

システムの性能：イノシン標準品 20mg 及びフタル酸 90mg を移動相に溶かし 100mL とする。この液 5 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、イノシン、フタル酸の順に溶出し、その分離度は10以上である。

システムの再現性：標準溶液 5 $\mu$ L につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、4-アセトアミノ安息香酸のピーク高さの相対標準偏差は2%以下である。

乾燥減量 (2.41) 0.5%以下(0.5g, 60 $^{\circ}$ C, 減圧, 3時間, シリカゲル).

含量 99.0%以上. 定量法 本品約 0.3g を精密に量り, エタノール(99.5)50mL に溶かし, 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定 (2.50) する(指示薬: フェノールフタレイン試液 3 滴). 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=17.92mg  $C_9H_9NO_3$

ジメチルアミノ-2-プロパノール標準品  $C_5H_{13}NO$ : 103.16 1-dimethylamino-2-propanol

性状 本品は無色澄明の液で、特異なおいがある。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) の液膜法により測定するとき、2780 $cm^{-1}$ 、1460 $cm^{-1}$ 、1260 $cm^{-1}$ 、1040 $cm^{-1}$  付近に吸収を認める。

比重 (2.56)  $d_{20}^{20}$ : 0.849~0.853

沸点 (2.57) 120~124 $^{\circ}$ C

類縁物質 本品 0.5 $\mu$ L につき、次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行い、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、ジメチルアミノ-2-プロパノールのピーク以外のピークの合計面積は1%以下である。

#### 試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3mm, 長さ 2m のガラス管に 149~177 $\mu$ m のガスクロマトグラフィー用ケイソウ土にポリエチレングリコール 4000 を 10%及び水酸化カリウムを 3%の割合で被覆したものを充てんする。

カラム温度：110 $^{\circ}$ C付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：ジメチルアミノ-2-プロパノールの保持時間が約4分になるように調整する。

面積測定範囲：空気のピークの後からジメチルアミノ-2-プロパノールの保持時間の約5倍の範囲

#### システム適合性

検出の確認：本品 1mL にアセトンを加えて 100mL 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 2mL を正確に量り、アセトンを加えて正確に 10mL とする。この液 0.5 $\mu$ L から得たジメチルアミノ-2-プロパノールのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のジメチルアミノ-2-プロパノールのピーク面積の 10~30% になることを確認する。

システムの性能：本品 0.3g 及び *n*-アミルアルコール 0.3g をアセトン 25mL に溶かす。この液 0.5 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、ジメチルアミノ-2-プロパノール、*n*-アミルアルコールの順に流出し、その分離度は 5 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 0.5 $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ジメチルアミノ-2-プロパノールのピーク面積の相対標準偏差は 5.0% 以下である。

水分 (2.48) 2.0% 以下(1g, 容量滴定法, 直接滴定)。

含量 99.0% 以上(脱水物換算)。 定量法 本品約 2.0g を精密に量り、水 50mL を加え、1mol/L 塩酸で滴定 (2.50) する(指示薬：プロモクレゾールグリーン・メチルレッド試液 3 滴)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

1mol/L 塩酸 1mL = 103.2mg C<sub>5</sub>H<sub>13</sub>NO

## ヒドロキシカルバミドカプセル Hydroxycarbamide Capsules

溶出性 (6.10) 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法(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。溶出試験を開始し、規定時間後、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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にヒドロキシカルバミド(CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)約0.56mgを含む液となるように水を加えて正確にV' mLとし、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 $\mu$ 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、それぞれの液のヒドロキシカルバミドのピーク面積A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ヒドロキシカルバミド(CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 1800$$

W<sub>S</sub> : ヒドロキシカルバミド標準品の秤取量(mg)

C : 1カプセル中のヒドロキシカルバミド(CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)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 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 25°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分になるように調整する。

### システム適合性

システムの性能 : 標準溶液5 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、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 $\mu$ 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。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
500mg	15分	85%以上

ヒドロキシカルバミド標準品  $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$  : 76.05 ヒドロキシカルバミドで、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 (2.25) 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 50.0mg を水に溶かし、正確に 5mL とし、試料溶液とする。別に尿素 10.0mg を水に溶かし、正確に 100mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、ろ紙クロマトグラフィーにより試験を行う。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、 $20\sim 25^\circ\text{C}$  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 及びクエン酸一水和物 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  $100\mu\text{L}$  及び標準溶液  $20\mu\text{L}$  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 (95)/塩酸混液 (49 : 1) 溶液 (1→100) を均等に噴霧した後、 $90^\circ\text{C}$  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 個以下であり、標準溶液から得たスポットより濃くない。

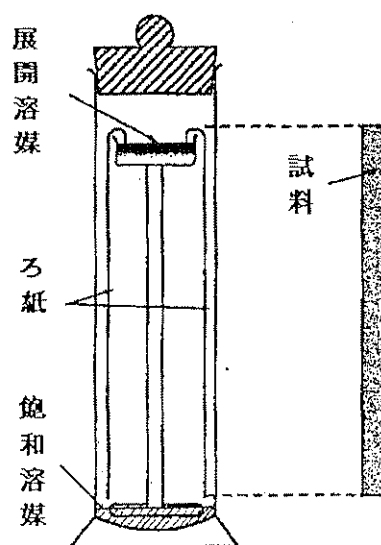


図 展開用容器

乾燥減量 (2.41) 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 (1.08) により試験を行う.

0.005mol/L 硫酸 1mL = 0.7605mg $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$