

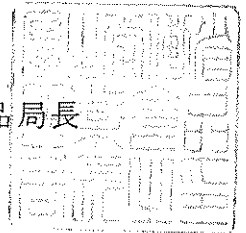


薬食発第 0811005 号

平成 18 年 8 月 11 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。

タンニン酸ジフェンヒドラミン散
Diphenhydramine Tannate Powder

溶出性〈6.10〉 本品の表示量に従いジフェンヒドラミン(C₁₇H₂₁NO)約 30mg に対応する量を精密に量り、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、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 0.45μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にジフェンヒドラミン塩酸塩標準品を 105℃で 3 時間乾燥し、その約 19mg 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 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 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20μL 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、それぞれの液のジフェンヒドラミンのピーク面積 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。

ジフェンヒドラミン(C₁₇H₂₁NO)の表示量に対する溶出率(%)

$$=(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 180 \times 0.875$$

W_S : ジフェンヒドラミン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

W_T : 本品の秤取量(g)

C : 1g 中のジフェンヒドラミンの表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 220nm)

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℃ 付近の一定温度

移動相 : pH3.0 の 0.05mol/L リン酸二水素ナトリウム試液 900mL にトリメチルアミン(30) 3mL 及びアセトニトリル 600mL を加える。

流量 : ジフェンヒドラミンの保持時間が約 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 20μL につき、上記条件で操作するとき、ジフェンヒドラ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 20μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ジフェンヒドラミンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

溶出規格

表示量*	規定時間	溶出率
30mg/g	45分	75%以上

*ジフェンヒドラミンとして

ジフェンヒドラミン塩酸塩標準品 ジフェンヒドラミン塩酸塩(日局). ただし, 乾燥したものを定量したとき, ジフェンヒドラミン塩酸塩($C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$)99.0%以上を含むもの.

トリメチルアミン(30) $(CH_3)_3N$ 無色澄明な液である. 水又はエタノール(95)と混和する.

比重 (2.56) d_4^{20} : 0.67

含量 29.0~31.0%. 定量法 本品約 1.5g を, 0.5mol/L 硫酸 25 mL を正確に入れたフラスコに精密に量り, 過量の硫酸を 1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定 (2.50) する (指示薬: メチルレッド試液 2 滴). 同様の方法で空試験を行う.

0.5mol/L 硫酸 1 mL = 59.11 mg C_3H_9N

メキタジン錠 Mequitazine Tablets

溶出性 (6.10) 本操作は遮光下で行う。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 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 0.5 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 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にメキタジン(C₂₀H₂₂N₂S)約 3.3 μ g を含む液となるように溶出試験第 2 液を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にメキタジン標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60°C で 3 時間減圧乾燥し、その約 15mg を精密に量り、メタノール 50mL に溶かした後、溶出試験第 2 液を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、溶出試験第 2 液を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、溶出試験第 2 液を対照とし、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 253nm 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。

メキタジン(C₂₀H₂₂N₂S)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times (45/2)$$

W_s : メキタジン標準品の秤取量(mg)

C : 1 錠中のメキタジン(C₂₀H₂₂N₂S)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
3mg	45 分	70%以上

メトロニダゾール錠 Metronidazole 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 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 V mL を正確に量り、表示量に従い1mL中にメトロニダゾール($C_6H_9N_3O_3$)約11 μ 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。別にメトロニダゾール標準品をシリカゲルを乾燥剤として24時間減圧乾燥し、その約22mg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320nm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。

メトロニダゾール($C_6H_9N_3O_3$)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 : メトロニダゾール標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のメトロニダゾール($C_6H_9N_3O_3$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
250mg	90分	70%以上

セチプチリンマレイン酸塩錠 Setiptiline Maleate 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 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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にセチプチリンマレイン酸塩(C₁₉H₁₉N・C₄H₄O₄)約1.1 μ 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5mLを正確に量り、メタノール/pH7.5の0.15mol/Lリン酸アンモニウム緩衝液混液(1:1)10mLを正確に加え、試料溶液とする。別にセチプチリンマレイン酸塩標準品を105°Cで1時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、移動相に溶かし、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とする。更にこの液4mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。更にこの液5mLを正確に量り、メタノール/pH7.5の0.15mol/Lリン酸アンモニウム緩衝液混液(1:1)10mLを正確に加え、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、それぞれの液のセチプチリンのピーク面積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。

$$\begin{aligned} & \text{セチプチリンマレイン酸塩(C}_{19}\text{H}_{19}\text{N} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4\text{)の表示量に対する溶出率(\%)} \\ & = W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times (18/5) \end{aligned}$$

W_S : セチプチリンマレイン酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のセチプチリンマレイン酸塩(C₁₉H₁₉N・C₄H₄O₄)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 262nm)

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

カラム温度 : 40°C付近の一定温度

移動相 : メタノール300mLにリン酸水素二アンモニウム溶液(33→100000)にリン酸二水素アンモニウム溶液(29→100000)を加えてpH7.5に調整した液100mLを加える。

流量 : セチプチリンの保持時間が約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50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、セチプチ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 50 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，セチプチリンのピーク面積の相対標準偏差は 2% 以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
1mg	15 分	80%以上

セチプチリンマレイン酸塩標準品 $C_{19}H_{19}N \cdot C_4H_4O_4$: 377.43 2,3,4,9,-Tetrahydro-2-methyl-1*H*-dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-*c*]pyridine maleate 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 セチプチリンマレイン酸塩 2g にエタノール(99.5)20mL を加え，加温して溶かし，熱時ろ過する。ろ液を冷却し，析出した結晶をろ取し，氷冷したエタノール(99.5)少量で洗う。得られた結晶を風乾した後，60 $^{\circ}$ C で 3 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 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 (2.24) により吸収スペクトルを測定するとき，波長 261～263nm に吸収の極大を示す。

吸光度 (2.24) $E_{1cm}^{1\%}$ (262nm) : 330～340(乾燥後，25mg，メタノール，2000mL)。

融点 (2.60) 155～158 $^{\circ}$ C

類縁物質 本品 0.10g をメタノール 5mL 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 50mL 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 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ィー (2.03) 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ィー用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次に 1-プロパノール/水/酢酸(100)混液(4 : 1 : 1)を展開溶媒として約 10cm 展開した後，薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長 : 254nm)を照射するとき，試料溶液から得たセチプチリン(R_f 値約 0.45)及びマレイン酸(R_f 値約 0.60)のスポット以外のスポットは，標準溶液から得たセチプチリンのスポットより濃くない。

乾燥減量 (2.41) 0.5%以下(1g，105 $^{\circ}$ C，1 時間)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し，その約 0.2g を精密に量り，酢酸(100)40mL 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。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=37.74mg $C_{19}H_{19}N \cdot C_4H_4O_4$

リン酸アンモニウム緩衝液, 0.15mol/L , $\text{pH}7.5$ リン酸水素二アンモニウム 19.8g
を水に溶かして 1000mL とした液に, リン酸二水素アンモニウム 17.3g を水に溶
かして 1000mL とした液を加え, $\text{pH}7.5$ に調整する.

リスペリドン細粒

Risperidone Fine Granules

溶出性 〈6.10〉 本品の表示量に従いリスペリドン($C_{23}H_{27}FN_4O_2$)約 3mg 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 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 3mL を正確に量り、薄めた塩酸(1→137)3mL を正確に加え、試料溶液とする。別にリスペリドン標準品を 80°C で 4 時間減圧乾燥し、その約 17mg 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 3mL を正確に量り、薄めた塩酸(1→137)3mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 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、それぞれの液のリスペリドンのピーク面積 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。

リスペリドン($C_{23}H_{27}FN_4O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : リスペリドン標準品の秤取量(mg)

W_T : 本品の秤取量(g)

C : 1g 中のリスペリドン($C_{23}H_{27}FN_4O_2$)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 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 25°C 付近の一定温度

移動相 : 水/アセトニトリル混液(13 : 7)1000mL にトリフルオロ酢酸 1mL を加え、アンモニア水(28)を加えて pH2.9 \pm 0.1 とした後、水/アンモニア水(28)混液(1 : 1)を加えて pH3.0 \pm 0.1 に調整する。

流量 : リスペリドンの保持時間が約 3 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 μ L につき、上記の条件で操作するとき、リスペリ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 3500 段以上、2.5 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 100 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返

すとき、リスペリドン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
10mg/g	30分	75%以上

リスペリドン標準品 $C_{23}H_{27}FN_4O_2$: 410.48 3{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-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 リスペリドン 10g に水 50mL を加え、10 分間激しく振り混ぜる。この液をガラスろ過器(G3)を用いてろ過し、残留物を 60℃で 3 時間減圧乾燥する。得られた乾燥物にエタノール(95)20mL を加え、水浴中で還流しながら完全に溶けるまで更にエタノール(95)を徐々に加える。この液を約 5 分間還流させ、室温で一夜放置した後、氷冷しながら、ガラスろ過器(G3)を用いてろ過する。残留物を冷エタノール(95)で 3 回洗浄した後、60℃で 8 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 本品の 2-プロパノール溶液(1→40000)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 233～239nm, 277～281nm 及び 283～287nm に吸収の極大を示す。

類縁物質 本品 0.10g をメタノール 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 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、試料溶液のリスペリドン以外のピークの面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積より大きくなく、試料溶液のリスペリドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 1.5 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：260nm)

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

カラム温度：30℃付近の一定温度

移動相 A：酢酸アンモニウム溶液(1→200)

移動相 B：メタノール

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。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~2	70	30
2~17	70→30	30→70
17~22	30	70

流量：毎分 1.5mL

面積測定範囲：リスペリドンの保持時間の約 1.6 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 20mL とする。この液 10 μ L から得たリスペリドンのピーク面積が、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 7~13%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、リスペリ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 10000 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、リスペリド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 (2.41) 0.5%以下(1g, 減圧, 80°C, 4 時間)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.15g 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。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 20.52 mg $C_{23}H_{27}FN_4O_2$

リスペリドン錠 Risperidone 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 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 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にリスペリドン ($C_{23}H_{27}FN_4O_2$) 約 0.56 μ g を含む液となるように薄めた塩酸(1 \rightarrow 137)を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にリスペリドン標準品 80 $^{\circ}$ C で 4 時間減圧乾燥し、約 22mg を精密に量り、メタノールに溶かし、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 200mL とする。この液 3mL を正確に量り、薄めた塩酸(1 \rightarrow 137)3mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 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、それぞれの液のリスペリドンのピーク面積 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。

リスペリドン ($C_{23}H_{27}FN_4O_2$) の表示量に対する溶出率 (%)
$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times (9/4)$$

W_S : リスペリドン標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のリスペリドン ($C_{23}H_{27}FN_4O_2$) 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 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : 水/アセトニトリル混液 (13 : 7) 1000mL にトリフルオロ酢酸 1mL を加え、アンモニア水 (28) を加えて pH 2.9 \pm 0.1 とした後、水/アンモニア水 (28) 混液 (1 : 1) を加えて pH 3.0 \pm 0.1 に調整する。

流量 : リスペリドンの保持時間が約 3 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 μ L につき、上記の条件で操作するとき、リスペリ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 3500 段以上、2.5 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 100 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、リスペリドン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
1mg	30分	75%以上
2mg	30分	80%以上
3mg	30分	75%以上

リスペリドン標準品 $C_{23}H_{27}FN_4O_2$: 410.48 3{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-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 リスペリドン 10g に水 50mL を加え、10 分間激しく振り混ぜる。この液をガラスろ過器(G3)を用いてろ過し、残留物を 60℃で 3 時間減圧乾燥する。得られた乾燥物にエタノール(95)20mL を加え、水浴中で還流しながら完全に溶けるまで更にエタノール(95)を徐々に加える。この液を約 5 分間還流させ、室温で一夜放置した後、氷冷しながら、ガラスろ過器(G3)を用いてろ過する。残留物を冷エタノール(95)で 3 回洗浄した後、60℃で 8 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 本品の 2-プロパノール溶液(1→40000)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 233～239nm, 277～281nm 及び 283～287nm に吸収の極大を示す。

類縁物質 本品 0.10g をメタノール 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 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、試料溶液のリスペリドン以外のピークの面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積より大きくなく、試料溶液のリスペリドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 1.5 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：260nm)

カラム：内径 4.6mm, 長さ 10cm のステンレス管に 3μm 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填する。

カラム温度：30℃付近の一定温度

移動相 A：酢酸アンモニウム溶液(1→200)

移動相 B：メタノール

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。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~2	70	30
2~17	70→30	30→70
17~22	30	70

流量：毎分 1.5mL

面積測定範囲：リスペリドンの保持時間の約 1.6 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 20mL とする。この液 10 μ L から得たリスペリドンのピーク面積が、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 7~13% になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、リスペリ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 10000 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、リスペリド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 (2.41) 0.5% 以下(1g, 減圧, 80°C, 4 時間)。

含量 99.0% 以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.15g 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。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 20.52 mg $C_{23}H_{27}FN_4O_2$

レピリナスト錠 Repirinast Tablets

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→500)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 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 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にレピリナスト($C_{20}H_{21}NO_5$)約 0.17mg を含む液となるよう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→500)を加えて正確に V' mL とする。この液 2mL を正確に量り、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)を加えて 20mL とし、試料溶液とする。別にレピリナスト標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 17mg を精密に量り、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)に溶かし、正確に 100mL 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→500)5mL を正確に加えた後、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)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、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→500)5mL にアセトニトリル/水/酢酸(100)混液(800:200:1)を加えて 50mL とした液を対照とし、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 289nm 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。

レピリナスト($C_{20}H_{21}NO_5$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 900$$

W_S : レピリナスト標準品の秤取量(mg)

C : 1 錠中のレピリナスト($C_{20}H_{21}NO_5$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
150mg	30 分	80%以上

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 1000mL とした液を加え、pH6.8 に調整する。

テモカプリル塩酸塩錠 Temocapril Hydrochloride 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 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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にテモカプリル塩酸塩(C₂₃H₂₈N₂O₅S₂·HCl)約1.1 μ 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。別にテモカプリル塩酸塩標準品(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22mgを精密に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)に溶かし、正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。更にこの液5mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液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、それぞれの液のテモカプリルのピーク面積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。

テモカプリル塩酸塩(C₂₃H₂₈N₂O₅S₂·HCl)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times (9/2)$$

W_S : 脱水物に換算したテモカプリル塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のテモカプリル塩酸塩(C₂₃H₂₈N₂O₅S₂·HCl)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 234nm)

カラム : 内径6mm, 長さ15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 40°C付近の一定温度

移動相 : 薄めたリン酸(1→500)/アセトニトリル混液(43 : 32)

流量 : テモカプリルの保持時間が約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50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、テモカプリ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9000段以上、2.0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、テモカプリ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
1mg	30分	85%以上
2mg	30分	85%以上
4mg	30分	85%以上

テモカプリル塩酸塩標準品 $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$: 513.07 (+)-((2*S*,6*R*)-6-[(1*S*)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ}-5-オキソ-2-(2-チエニル)ペルヒドロ-1,4-チアゼピン-4-イル)酢酸塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色～淡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) のペースト法により測定するとき、波数 1758cm^{-1} , 1733cm^{-1} , 1676cm^{-1} , 1496cm^{-1} , 755cm^{-1} , 729cm^{-1} 及び 700cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.10g を薄めたアセトニトリル(1→2) 200mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。試料溶液の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テモカプリル以外のピークの合計量を求めるとき、0.5%以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：234nm)

カラム：内径 6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：薄めたリン酸(1→500)/アセトニトリル混液(63：37)

流量：テモカプリルの保持時間が約 11 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モカプリルの保持時間の約 4 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 5mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)を加えて正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)を加えて正確に 50mL 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 5mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)を加えて正確に 50 mL とする。この液 10 μ L から得たテモカプリルのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のテモカプリルのピーク面積の 7～13%になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、テモカプリルの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 9000 段以上、2.0 以下である。

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、テモカプリルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

水分 (2.48) 0.5%以下(1g, 容量滴定法, 直接滴定)。

含量 換算した脱水物に対し99.5%以上。定量法 本品約0.8gを精密に量り, 無水酢酸/酢酸(100)混液(7:3)80mL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。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=51.31mg $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$

