

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

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 10 年 7 月 15 日厚生省告示第 205 号及び平成 11 年 3 月 25 日厚生省告示第 50 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 10 年 10 月 15 日及び平成 11 年 6 月 25 日が再評価申請期限であったところであるが、今般、このうち下記製剤につき中央薬事審議会医薬品品質再審査再評価調査会での検討結果を踏まえ、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 のとおりとするので、貴管下関係業者に対し周知徹底方よろしくご配慮願いたい。

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 12 年 2 月 14 日までに行うよう、併せてご指導願いたい。

記

ケイン酸タキシフェン（10mg 錠、20mg 錠）  
アセプロピル（12.5mg 錠、25mg 錠、50mg 錠）  
イダパミド（1mg 錠、2mg 錠）  
ウピジル（15mg 徐放カプセル、30mg 徐放カプセル）  
塩酸アモロロール（10mg 錠、20mg 錠）  
塩酸プロプラノロール（10mg 錠、20mg 錠、60mg 徐放カプセル）  
塩酸マジピン（5mg 錠、10mg 錠、20mg 錠）  
酢酸グアベンス（2mg 錠）  
ニルバジピン（2mg 錠、4mg 錠）  
硫酸ヘンブトロール（10mg 錠、20mg 錠）

## 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。）

### クエン酸タモキシフェン 10mg 錠

溶出試験：本品 1 個をとり，試験液に pH3.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液 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 90 分後，溶出液 20 mL 以上をとり，孔径 0.8  $\mu$ m 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 10 mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別にクエン酸タモキシフェン標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.03g を精密に量り，メタノールに溶かし，正確に 10mL とする．この液 1mL を正確に量り，pH3.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液を加えて正確に 200mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，波長 350nm における吸光度  $A_{T1}$  及び  $A_{T2}$  並びに波長 275nm における吸光度  $A_{S1}$  及び  $A_{S2}$  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．

クエン酸タモキシフェン ( $C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{T2} - A_{T1}}{A_{S2} - A_{S1}} \times \frac{1}{C} \times 45$$

$W_s$  : クエン酸タモキシフェン標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のクエン酸タモキシフェン ( $C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$ ) の表示量 (mg)

クエン酸タモキシフェン標準品：日本薬局方外医薬品規格を準用する．

pH3.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液：0.05mol/L リン酸 1 水素ナトリウムと 0.025mol/L クエン酸を用いて pH を調整する．

## クエン酸タモキシフェン 20mg 錠

溶出試験：本品 1 個をとり，試験液に pH3.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液 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 90 分後，溶出液 20 mL 以上をとり，孔径 0.8  $\mu$ m 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 10 mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別にクエン酸タモキシフェン標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.06g を精密に量り，メタノールに溶かし，正確に 10mL とする．この液 1mL を正確に量り，pH3.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液を加えて正確に 200mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，波長 350nm における吸光度  $A_{T1}$  及び  $A_{T2}$  並びに波長 275nm における吸光度  $A_{S1}$  及び  $A_{S2}$  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．

クエン酸タモキシフェン ( $C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{T2} - A_{T1}}{A_{S2} - A_{S1}} \times \frac{1}{C} \times 45$$

$W_s$  : クエン酸タモキシフェン標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のクエン酸タモキシフェン ( $C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$ ) の表示量 (mg)

クエン酸タモキシフェン標準品：日本薬局方外医薬品規格を準用する．

pH3.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液：0.05mol/L リン酸 1 水素ナトリウムと 0.025mol/L クエン酸を用いて pH を調整する．

## アラセプリル 12.5 m g 錠

溶出試験：本品 1 個をとり，試験液に水 900 m L 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 m L 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 10 m L を除き，次のろ液を試料溶液とする．別にアラセプリル標準品を 105 度で 3 時間乾燥し，その約 0.0125 g を精密に量り，メタノール 2 m L に溶かし，更に水を加えて正確に 100 m L とする．この液 5 m L を正確に量り，水を加えて正確に 50 m L とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，波長 230 n m における吸光度  $A_{T1}$  及び  $A_{S1}$  並びに 300 n m 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．

アラセプリル ( $C_{20}H_{26}N_2O_5S$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 90$$

$W_s$  : アラセプリル標準品の量 ( m g )

$C$  : 1 錠中のアラセプリル ( $C_{20}H_{26}N_2O_5S$ ) の表示量 ( m g )

アラセプリル標準品：日本薬局方外医薬品規格「アラセプリル」．ただし，乾燥したものを定量するとき，アラセプリル ( $C_{20}H_{26}N_2O_5S$ ) 99.0 % 以上を含むもの．

## アラセプリル 25 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 0.5  $\mu$ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き，次のろ液を試料溶液とする。別にアラセプリル標準品を 105 度で 3 時間乾燥し，その約 0.025 g を精密に量り，メタノール 2 mL に溶かし，更に水を加えて正確に 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につき，吸光度測定法により試験を行い，波長 230 nm における吸光度  $A_{T1}$  及び  $A_{S1}$  並びに 300 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。

アラセプリル ( $C_{20}H_{26}N_2O_5S$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 90$$

$W_s$  : アラセプリル標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のアラセプリル ( $C_{20}H_{26}N_2O_5S$ ) の表示量 (mg)

アラセプリル標準品：日本薬局方外医薬品規格「アラセプリル」。ただし，乾燥したものを定量するとき，アラセプリル ( $C_{20}H_{26}N_2O_5S$ ) 99.0 % 以上を含むもの。

## アラセプリル 50 m g 錠

溶出試験：本品 1 個をとり，試験液に水 900 m L 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 m L 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 10 m L を除き，次のろ液を試料溶液とする．別にアラセプリル標準品を 105 度で 3 時間乾燥し，その約 0.05 g を精密に量り，メタノール 2 m L に溶かし，更に水を加えて正確に 100 m L とする．この液 5 m L を正確に量り，水を加えて正確に 50 m L とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，波長 230 n m における吸光度  $A_{T1}$  及び  $A_{S1}$  並びに 300 n m 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．

アラセプリル ( $C_{20}H_{26}N_2O_5S$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{C} \times 90$$

$W_s$  : アラセプリル標準品の量 ( m g )

$C$  : 1 錠中のアラセプリル ( $C_{20}H_{26}N_2O_5S$ ) の表示量 ( m g )

アラセプリル標準品：日本薬局方外医薬品規格「アラセプリル」．ただし，乾燥したものを定量するとき，アラセプリル ( $C_{20}H_{26}N_2O_5S$ ) 99.0 % 以上を含むもの．

## インダパミド 1 mg 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．溶出試験開始 45 分後，溶出液 10mL 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 5mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別にインダパミド標準品を酸化リン( )を乾燥剤として 110 ℃，減圧・0.67kPa 以下で 2 時間乾燥し，その約 0.02g 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，水を加えて正確に 100mL とする．さらにこの液 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法により試験を行い，インダパミドのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する．

本品の 45 分間の溶出率が 70 % 以上のときは適合とする．

インダパミド (  $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot 1/2 H_2O$  ) の表示量に対する溶出率 ( % )

$$= W_s \times \frac{374.85}{365.84} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}$$

$W_s$  : インダパミド標準品の量 ( mg )

$C$  : 1 錠中のインダパミド (  $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot 1/2 H_2O$  ) の表示量 ( mg )

## 操作条件

検出器：紫外吸光光度計 ( 測定波長：287nm )

カラム：内径約 4mm，長さ約 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：40 ℃ 付近の一定温度

移動層：薄めたリン酸 ( 1 : 1000 ) / アセトニトリル / メタノール混液 ( 6 : 3 : 1 )

流量：インダパミドの保持時間が約 6 分になるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 50 μ L につき，上記の条件で操作するとき，インダパミドのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で，理論段数が 3500 以上のものを用いる．

試験の再現性：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，インダパミドのピーク面積の相対標準偏差は 1.5 % 以下である．

インダパミド標準品：日本薬局方外医薬品規格を準用する．

## インダパミド 2 mg 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．溶出試験開始 60 分後，溶出液 10mL 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 5mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別にインダパミド標準品を酸化リン( )を乾燥剤として 110 ℃，減圧・0.67kPa 以下で 2 時間乾燥し，その約 0.04g 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，水を加えて正確に 100mL とする．さらにこの液 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，インダパミドのピーク面積  $A_T$  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．

インダパミド ( $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot 1/2 H_2O$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{374.85}{365.84} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}$$

$W_s$  : インダパミド標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のインダパミド ( $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S \cdot 1/2 H_2O$ ) の表示量 (mg)

## 操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：287nm)

カラム：内径約 4mm，長さ約 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：40 ℃ 付近の一定温度

移動層：薄めたリン酸(1 : 1000)/アセトニトリル/メタノール混液(6 : 3 : 1)

流量：インダパミドの保持時間が約 6 分になるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 50 μ L につき，上記の条件で操作するとき，インダパミドのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で，理論段数が 3500 以上のものを用いる．

試験の再現性：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，インダパミドのピーク面積の相対標準偏差は 1.5 % 以下である．

インダパミド標準品：日本薬局方外医薬品規格を準用する．

## ウラピジル 15 m g 徐放カプセル

溶出試験：本品 1 個をとり、試験液に水 900 m L 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、240 分及び 600 分後、溶出液 10 m L を正確にとり、直ちに水 10 m L を注意して補う。溶出液は孔径 0.45  $\mu$  m 以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液 2 m L を除き、次のろ液 4 m L を正確に量り、水を加えて正確に 5 m L とし、試料溶液とする。別にウラピジル標準品を 105  $^{\circ}$  で 3 時間乾燥し、その約 0.03g を精密に量り、水に溶かし、正確に 200 m L とする。この液 2 m L を正確に量り、水を加えて正確に 25 m L とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 268nm における吸光度  $A_{120}$ 、 $A_{240}$ 、 $A_{600}$  及び  $A_s$  を測定する。

本品の 120 分、240 分及び 600 分間の溶出率が、それぞれ 15 ~ 45 %、35 ~ 65 % 及び 75 % 以上のときは適合とする。

120 分間におけるウラピジル ( $C_{20}H_{29}N_5O_3$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{120}}{A_s} \times \frac{1}{C} \times 45$$

240 分間におけるウラピジル ( $C_{20}H_{29}N_5O_3$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \left[ \frac{A_{120}}{A_s} \times \frac{1}{90} + \frac{A_{240}}{A_s} \right] \times \frac{1}{C} \times 45$$

600 分間におけるウラピジル ( $C_{20}H_{29}N_5O_3$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \left[ \frac{A_{120}}{A_s} \times \frac{1}{90} + \frac{A_{240}}{A_s} \times \frac{1}{90} + \frac{A_{600}}{A_s} \right] \times \frac{1}{C} \times 45$$

$W_s$  : ウラピジル標準品の量 (m g)

$C$  : 1 カプセル中のウラピジル ( $C_{20}H_{29}N_5O_3$ ) の表示量 (m g)

ウラピジル標準品  $C_{20}H_{29}N_5O_3$  6-[[3-[4-(*o*-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル]アミノ]-1,3-ジメチルウラシルで、下記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。

精製法 本品をとり、エタノール(95)を用いて再結晶を 3 回繰り返す、105  $^{\circ}$  で 3 時間乾燥する。

性状 本品は白色～微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 3210 $cm^{-1}$ 、2943 $cm^{-1}$ 、1687 $cm^{-1}$ 、1655 $cm^{-1}$ 、1500 $cm^{-1}$  及び 1240 $cm^{-1}$  付近に吸収を認める。

融点 157 ~ 161

純度試験 類縁物質 本品 0.040g をエタノール(95)5 m L に溶かし、試料溶液とする。この液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液 5  $\mu$  L 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スポットする。次に酢酸エチル・エタノール(95)・強アンモニア水混液(22 : 13 : 1) を展開溶媒として約 15cm 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、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは認めない。

乾燥減量 0.5 % 以下(1g, 105  $^{\circ}$ , 3 時間)。

含量 99.0 % 以上。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.07g を精密に量り、酢酸(100)80 m L 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 m ol/L 過塩素酸 1 m L = 12.916 m g  $C_{20}H_{29}N_5O_3$

## ウラピジル 30 m g 徐放カプセル

溶出試験：本品 1 個をとり，試験液に水 900 m L 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，180 分及び 600 分後，溶出液 10 m L を正確にとり，直ちに水 10 m L を注意して補う．溶出液は孔径 0.45  $\mu$  m 以下のメンブランフィルターでろ過し，初めのろ液 2 m L を除き，次のろ液 4 m L を正確に量り，水を加えて正確に 10 m L とし，試料溶液とする．別にウラピジル標準品を 105  $^{\circ}$  で 3 時間乾燥し，その約 0.03g を精密に量り，水に溶かし，正確に 200 m L とする．この液 2 m L を正確に量り，水を加えて正確に 25 m L とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，吸光度測定法により試験を行い，波長 268nm における吸光度  $A_{90}$ ， $A_{180}$ ， $A_{600}$  及び  $A_s$  を測定する．

本品の 90 分，180 分及び 600 分間の溶出率が，それぞれ 15 ~ 45 %，35 ~ 65 % 及び 80 % 以上のときは適合とする．

90 分間におけるウラピジル ( $C_{20}H_{29}N_5O_3$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{90}}{A_s} \times \frac{1}{C} \times 90$$

180 分間におけるウラピジル ( $C_{20}H_{29}N_5O_3$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \left[ \frac{A_{90}}{A_s} \times \frac{1}{90} + \frac{A_{180}}{A_s} \right] \times \frac{1}{C} \times 90$$

600 分間におけるウラピジル ( $C_{20}H_{29}N_5O_3$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \left[ \frac{A_{90}}{A_s} \times \frac{1}{90} + \frac{A_{180}}{A_s} \times \frac{1}{90} + \frac{A_{600}}{A_s} \right] \times \frac{1}{C} \times 90$$

$W_s$  : ウラピジル標準品の量 (m g)

$C$  : 1 カプセル中のウラピジル ( $C_{20}H_{29}N_5O_3$ ) の表示量 (m g)

ウラピジル標準品  $C_{20}H_{29}N_5O_3$  6-[[3-[4-(*o*-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル]アミノ]-1,3-ジメチルウラシルで，下記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．

精製法 本品をとり，エタノール(95)を用いて再結晶を 3 回繰り返す，105  $^{\circ}$  で 3 時間乾燥する．

性状 本品は白色～微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 3210 $cm^{-1}$ ，2943 $cm^{-1}$ ，1687 $cm^{-1}$ ，1655 $cm^{-1}$ ，1500 $cm^{-1}$  及び 1240 $cm^{-1}$  付近に吸収を認める．

融点 157 ~ 161

純度試験 類縁物質 本品 0.040g をエタノール(95) 5 m L に溶かし，試料溶液とする．この液につき，薄層クロマトグラフ法により試験を行う．試料溶液 5  $\mu$  L 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スポットする．次に酢酸エチル・エタノール(95)・強アンモニア水混液(22 : 13 : 1) を展開溶媒として約 15c m 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，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは認めない．

乾燥減量 0.5 % 以下(1g，105  $^{\circ}$ ，3 時間)．

含量 99.0 % 以上．

定量法 本品を乾燥し，その約 0.07g を精密に量り，酢酸(100) 80 m L 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 m ol/L 過塩素酸 1 m L = 12.916 m g  $C_{20}H_{29}N_5O_3$

## 塩酸アモスラロール 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 5mL 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．別に塩酸アモスラロール標準品（脱水物に換算しておく）約 0.022g を精密に量り，水に溶かし，正確に 200mL 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 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，アモスラロールのピーク面積  $A_T$  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．

塩酸アモスラロール( $C_{18}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl$ )の表示量に対する溶出率(%)

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

$W_s$ ：脱水物に換算した塩酸アモスラロール標準品の量 (mg)

$C$ ：1 錠中の塩酸アモスラロール( $C_{18}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl$ )の表示量(mg)

### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：272nm）

カラム：内径約 4mm，長さ約 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：30 付近の一定温度

移動相：pH5.7 の 0.01mol/L リン酸塩緩衝液・アセトニトリル混液（67：33）

流量：アモスラロールの保持時間が約 5 分になるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 50  $\mu$  L につき，上記の条件で操作するとき，アモスラロールのピークのシンメトリー係数が 1.7 以下で，理論段数が 4000 以上のものを用いる．

試験の再現性：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，アモスラロールのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である．

塩酸アモスラロール標準品：日本薬局方外医薬品規格「塩酸アモスラロール」．ただし，定量するとき，換算した脱水物に対し，塩酸アモスラロール( $C_{18}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl$ )99.0 % 以上を含むもの．

## 塩酸アモスラロール 20mg 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 5mL を除き，次のろ液 2.5mL を正確に量り，水を加えて正確に 10mL とし，試料溶液とする．別に塩酸アモスラロール標準品（脱水物に換算しておく）約 0.022g を精密に量り，水に溶かし，正確に 200mL 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 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，アモスラロールのピーク面積  $A_T$  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．

塩酸アモスラロール( $C_{18}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl$ )の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_s$ ：脱水物に換算した塩酸アモスラロール標準品の量 (mg)

$C$ ：1 錠中の塩酸アモスラロール( $C_{18}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl$ )の表示量 (mg)

### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：272nm）

カラム：内径約 4mm，長さ約 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：30 付近の一定温度

移動相：pH5.7 の 0.01mol/L リン酸塩緩衝液・アセトニトリル混液（67：33）

流量：アモスラロールの保持時間が約 5 分になるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 50  $\mu$  L につき，上記の条件で操作するとき，アモスラロールのピークのシンメトリー係数が 1.7 以下で，理論段数が 4000 以上のものを用いる．

試験の再現性：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，アモスラロールのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である．

塩酸アモスラロール標準品：日本薬局方外医薬品規格「塩酸アモスラロール」．ただし，定量するとき，換算した脱水物に対し，塩酸アモスラロール( $C_{18}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl$ ) 99.0 % 以上を含むもの．

## 塩酸プロプラノロール 10 mg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 9mL を正確に量り，水を加えて正確に 10mL とし，試料溶液とする．別に塩酸プロプラノロール標準品を 105 で 4 時間乾燥し，その約 0.05g を精密に量り，水に溶かし，正確に 50mL とする．この液 1mL 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，吸光度測定法により試験を行い，波長 290nm 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．

塩酸プロプラノロール( $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ )の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 20$$

$W_s$  : 塩酸プロプラノロール標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中の塩酸プロプラノロール( $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ ) の表示量 (mg)

塩酸プロプラノロール標準品：日本薬局方外医薬品規格を準用する．

## 塩酸プロプラノロール 20mg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。溶出試験開始15分後、溶出液20mL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9mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別に塩酸プロプラノロール標準品を105 で4時間乾燥し、その約0.05gを精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとする。この液1mL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、吸光度測定法により試験を行い、波長290nm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。

塩酸プロプラノロール( $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 40$$

$W_s$ ：塩酸プロプラノロール標準品の量(mg)

$C$ ：1錠中の塩酸プロプラノロール( $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ )の表示量(mg)

塩酸プロプラノロール標準品：日本薬局方外医薬品規格を準用する。

## 塩酸プロプラノロール 60 mg徐放カプセル

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 法により（シンカーを用いる）毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験開始 2.5 時間，5 時間及び 24 時間後に溶出液 20mL をとり，直ちに  $37 \pm 0.5$  に加温した水 20mL を注意して補う．採取した溶出液を孔径  $0.45 \mu\text{m}$  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 3mL を正確に量り，水を加えて正確に 20mL とし，試料溶液とする．別に塩酸プロプラノロール標準品を 105 で 4 時間乾燥し，その約 0.05g を精密に量り，水に溶かし，正確に 50mL とする．この液 1mL 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，吸光度測定法により試験を行い，波長 290nm における吸光度  $A_{2.5}$ ， $A_5$ ， $A_{24}$  及び  $A_s$  を測定する．

本品の 2.5 時間，5 時間及び 24 時間の溶出率が，それぞれ 15 ~ 45%、35 ~ 65% 及び 85 % 以上のときは適合とする．

2.5 時間における塩酸プロプラノロール( $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ )の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{2.5}}{A_s} \times \frac{120}{C}$$

5 時間における塩酸プロプラノロール( $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ )の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \left( \frac{A_{2.5}}{A_s} \times \frac{1}{45} + \frac{A_5}{A_s} \right) \times \frac{120}{C}$$

24 時間における塩酸プロプラノロール( $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ )の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \left( \frac{A_{2.5}}{A_s} \times \frac{1}{45} + \frac{A_5}{A_s} \times \frac{1}{45} + \frac{A_{24}}{A_s} \right) \times \frac{120}{C}$$

$W_s$ ：塩酸プロプラノロール標準品の量 (mg)

$C$ ：1 カプセル中の塩酸プロプラノロール( $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ )の表示量 (mg)

塩酸プロプラノロール標準品：日本薬局方外医薬品規格を準用する．

## 塩酸マニジピン 5mg 錠

溶出試験：本操作は光を避けて行う。本品 1 個をとり、試験液に pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)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 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸マニジピン標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.025g を精密に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)に溶かし、正確に 50mL とする。この液 1mL を正確に量り、試験液を加えて 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$  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、マニジピンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

塩酸マニジピン ( $C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_s$  : 塩酸マニジピン標準品の量(mg)

$C$  : 1 錠中の塩酸マニジピン ( $C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$ ) の表示量(mg)

## 操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：228nm）

カラム：内径約 4.6mm，長さ約 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 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル / 0.05mol/L リン酸二水素カリウム混液(3:2)

流量：マニジピンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 20  $\mu$  L につき、上記の条件で操作するとき、マニジピンのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で、理論段数が 1500 以上のものを用いる。

試験の再現性：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、マニジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

## 塩酸マニジピン標準品

### 一般名塩酸マニジピン

化学名:(±)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(m-トリフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]エチルエステル、メチルエステル二塩酸塩

精製法: 塩酸マニジピン ( $C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$ ) に 7 倍量の 95vol%メタノールを加え、加熱還流下で溶解する。室温でゆっくりかき混ぜながら徐々に冷却し、更に、室温で 6 時間かき混ぜた後、一夜放置する。析出した結晶をろ取し、約 2 倍量の 95vol%メタノールで洗浄し、室温で約 10 時間減圧乾燥した後、60 ~ 70 で約 20 時間乾燥する。

性状: 白色 ~ 帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末でにおいはない。

### 確認試験:

- (1) 本品のメタノール溶液(1 : 1000)2mL に希塩酸 3mL 及び亜鉛粉末 0.5g を加え、5 分間放置した後、ろ過する。ろ液につき、芳香族第一アミンの定性反応を行うとき、液は赤紫色を呈する。
- (2) 本品の水/メタノール混液(1:1)溶液(1 : 1000)5mL にドラージェンドルフ試液 2 ~ 3 滴を加えて振り混ぜるとき、だいたい色の沈殿を生じる。
- (3) 本品のメタノール溶液(1 : 100000)につき、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 226 ~ 231nm 及び 350 ~ 354nm に吸収の極大を示す。
- (4) 本品 3mg 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  $3344\text{cm}^{-1}$ 、 $2356\text{cm}^{-1}$ 、 $1720\text{cm}^{-1}$ 、 $1651\text{cm}^{-1}$ 、 $1349\text{cm}^{-1}$ 、 $1219\text{cm}^{-1}$ 、及び  $706\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。
- (5) 本品 0.1g に水 10mL を加え、激しく振り混ぜ、ろ過する。ろ液 3mL にアンモニア試液 1 滴を加え、5 分間放置した後、ろ過する。ろ液に希硝酸 0.5mL 及び硝酸銀試液 1mL を加えるとき、白色の沈殿を生じる。沈殿を分取し、この一部に希硝酸を加えても溶けない。また、他の一部に過量のアンモニア試液を加えるとき、溶ける。

吸光度: (228nm):460 ~ 490 (乾燥後, 1mg, メタノール, 100mL)

性状: 黄色透明 [0.5g, アセトニトリル/水混液(1:1), 10mL]

類縁物質: 次に示す液体クロマトグラフ法及び薄層クロマトグラフ法の 2 つの方法で試験を行うとき、いずれの試験にも適合する。

### (j)液体クロマトグラフ法 総類縁物質質量: 0.5%以下

本品を乾燥し、その 0.10g をアセトニトリル/水混液(1:1)に溶かし、正確に 50mL とし、試料原液とする。試料原液 5mL を正確に量り、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。別に試料原液 1mL を正確に量り、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、アセトニトリル/水混液(1:1)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  $\mu\text{L}$  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。試料溶液のマニジピン以外のピーク面積及び標準溶液のマニジピンのピーク面積を自動積分法により測定し、総類縁物質を求める。

### 操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 228nm)

カラム: 内径約 4mm、長さ約 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: 25 付近の一定温度

移動相: アセトニトリル/0.1mol/L リン酸塩緩衝液, pH4.6 混液 (51 : 49)

流量: マニジピンの保持時間が約 10 分になるように調整する。

検出感度：標準溶液から得たマニジピンのピークの高さが 1.5 ~ 3cm になるように調整する。

面積測定範囲：マニジピンの保持時間の約 3.5 倍の範囲

カラムの選定：カラム選定液 20  $\mu$  L につき、上記の条件で操作するとき、マニジピン、内標準物質（安息香酸ブチル）の順に溶出し、その分離度が 5 以上のものを用いる。

カラム選定液：試験原液 5mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加えた後、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて 100mL とし、カラム選定液とする。

内標準溶液：安息香酸ブチルのアセトニトリル溶液（7 5000）

#### (ii) 薄層クロマトグラフ法

本品を乾燥し、その 0.10g をアセトン/ジエチルアミン溶液（1 20）混液(9:1)5mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、アセトン/ジエチルアミン溶液（1 20）混液(9:1)を加えて正確に 200mL 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。試験溶液及び標準溶液 5  $\mu$  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スポットする。次に酢酸エチル/ジエチルアミン混液(200:1)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、試料溶液から得た主スポット（マニジピンの Rf 値は約 0.5）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。

乾燥減量: 1.5% 以下（1 g, 105 , 4 時間）

強熱残分: 0.10% 以下（1 g）

定量法:本品を乾燥し、その約 0.6g を精密に量り、希硫酸/酢酸（100）混液(1:1)100mL に溶かし、0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム（ ）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。ただし、含量は得られた定量値（%）から総類縁物質 (i)液体クロマトグラフ法で得た類縁物質質量（%）を減じた値とする。

0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム（ ）液 1mL=34.182mg  $C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$

試薬及び試液:

安息香酸ブチル（ $CH_3COOCH_2CH_2CH_2CH_3$ ）

本品のアセトニトリル溶液（7 10000）につき、類縁物質の(i)液体クロマトグラフ法により試験を行うとき、マニジピンの保持時間付近にピークを認めない。

0.1mol/L リン酸塩緩衝液，pH4.6:リン酸二水素カリウム 13.6g を水に溶かし，1000mL とした液に，薄めた水酸化カリウム試液（1 10）を加えて pH を 4.6 に調整する。

## 塩酸マニジピン 10mg 錠

溶出試験：本操作は光を避けて行う。本品 1 個をとり、試験液に pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)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 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸マニジピン標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.05g を精密に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)に溶かし、正確に 50mL とする。この液 1mL を正確に量り、試験液を加えて 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$  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、マニジピンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

塩酸マニジピン ( $C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_s$  : 塩酸マニジピン標準品の量(mg)

$C$  : 1 錠中の塩酸マニジピン ( $C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$ ) の表示量(mg)

## 操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：228nm）

カラム：内径約 4.6mm，長さ約 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 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル / 0.05mol/L リン酸二水素カリウム混液(3:2)

流量：マニジピンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 20  $\mu$  L につき、上記の条件で操作するとき、マニジピンのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で、理論段数が 1500 以上のものを用いる。

試験の再現性：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、マニジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

## 塩酸マニジピン標準品

### 一般名塩酸マニジピン

化学名:(±)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(m-トリフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジノール]エチルエステル、メチルエステル二塩酸塩

精製法: 塩酸マニジピン ( $C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$ ) に7倍量の95vol%メタノールを加え、加熱還流下で溶解する。室温でゆっくりかき混ぜながら徐々に冷却し、更に、室温で6時間かき混ぜた後、一夜放置する。析出した結晶をろ取し、約2倍量の95vol%メタノールで洗浄し、室温で約10時間減圧乾燥した後、60～70℃で約20時間乾燥する。

性状: 白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末でにおいはない。

### 確認試験:

- (1) 本品のメタノール溶液(1/1000)2mLに希塩酸3mL及び亜鉛粉末0.5gを加え、5分間放置した後、ろ過する。ろ液につき、芳香族第一アミンの定性反応を行うとき、液は赤紫色を呈する。
- (2) 本品の水/メタノール混液(1:1)溶液(1/1000)5mLにドラージェンドルフ試液2～3滴を加えて振り混ぜるとき、だいたい色の沈殿を生じる。
- (3) 本品のメタノール溶液(1/100000)につき、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226～231nm及び350～354nmに吸収の極大を示す。
- (4) 本品3mg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 $3344\text{cm}^{-1}$ 、 $2356\text{cm}^{-1}$ 、 $1720\text{cm}^{-1}$ 、 $1651\text{cm}^{-1}$ 、 $1349\text{cm}^{-1}$ 、 $1219\text{cm}^{-1}$ 、及び $706\text{cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める。
- (5) 本品0.1gに水10mLを加え、激しく振り混ぜ、ろ過する。ろ液3mLにアンモニア試液1滴を加え、5分間放置した後、ろ過する。ろ液に希硝酸0.5mL及び硝酸銀試液1mLを加えるとき、白色の沈殿を生じる。沈殿を分取し、この一部に希硝酸を加えても溶けない。また、他の一部に過量のアンモニア試液を加えるとき、溶ける。

吸光度: (228nm):460～490(乾燥後, 1mg, メタノール, 100mL)

性状: 黄色透明〔0.5g, アセトニトリル/水混液(1:1), 10mL〕

類縁物質: 次に示す液体クロマトグラフ法及び薄層クロマトグラフ法の2つの方法で試験を行うとき、いずれの試験にも適合する。

### (j)液体クロマトグラフ法 総類縁物質質量: 0.5%以下

本品を乾燥し、その0.10gをアセトニトリル/水混液(1:1)に溶かし、正確に50mLとし、試料原液とする。試料原液5mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別に試料原液1mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液(1:1)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20μL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。試料溶液のマニジピン以外のピーク面積及び標準溶液のマニジピンのピーク面積を自動積分法により測定し、総類縁物質を求める。

### 操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 228nm)

カラム: 内径約4mm、長さ約15cmのステンレス管に5μm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℃付近の一定温度

移動相: アセトニトリル/0.1mol/Lリン酸塩緩衝液, pH4.6混液(51:49)

流量: マニジピンの保持時間が約10分になるように調整する。

検出感度：標準溶液から得たマニジピンのピークの高さが 1.5 ~ 3cm になるように調整する。

面積測定範囲：マニジピンの保持時間の約 3.5 倍の範囲

カラムの選定：カラム選定液 20  $\mu$  L につき、上記の条件で操作するとき、マニジピン、内標準物質（安息香酸ブチル）の順に溶出し、その分離度が 5 以上のものを用いる。

カラム選定液：試験原液 5mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加えた後、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて 100mL とし、カラム選定液とする。

内標準溶液：安息香酸ブチルのアセトニトリル溶液（7 5000）

#### (ii) 薄層クロマトグラフ法

本品を乾燥し、その 0.10g をアセトン/ジエチルアミン溶液（1 20）混液(9:1)5mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、アセトン/ジエチルアミン溶液（1 20）混液(9:1)を加えて正確に 200mL 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。試験溶液及び標準溶液 5  $\mu$  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スポットする。次に酢酸エチル/ジエチルアミン混液(200:1)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、試料溶液から得た主スポット（マニジピンの Rf 値は約 0.5）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。

乾燥減量: 1.5% 以下（1 g, 105 , 4 時間）

強熱残分: 0.10% 以下（1 g）

定量法:本品を乾燥し、その約 0.6g を精密に量り、希硫酸/酢酸（100）混液(1:1)100mL に溶かし、0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム（ ）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。ただし、含量は得られた定量値（%）から総類縁物質 (i)液体クロマトグラフ法で得た類縁物質質量（%）を減じた値とする。

0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム（ ）液 1mL=34.182mg  $C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$

試薬及び試液:

安息香酸ブチル（ $CH_3COOCH_2CH_2CH_2CH_3$ ）

本品のアセトニトリル溶液（7 10000）につき、類縁物質の(i)液体クロマトグラフ法により試験を行うとき、マニジピンの保持時間付近にピークを認めない。

0.1mol/L リン酸塩緩衝液，pH4.6:リン酸二水素カリウム 13.6g を水に溶かし、1000mL とした液に、薄めた水酸化カリウム試液（1 10）を加えて pH を 4.6 に調整する。

## 塩酸マニジピン 20mg 錠

溶出試験：本操作は光を避けて行う。本品 1 個をとり、試験液に pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)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 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸マニジピン標準品を 105 で 4 時間乾燥し、その約 0.10g を精密に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)に溶かし、正確に 50mL とする。この液 1mL を正確に量り、試験液を加えて 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$  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、マニジピンのピーク面積  $A_T$  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。

塩酸マニジピン ( $C_{35}H_{38}NO_6 \cdot 2HCl$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_s$  : 塩酸マニジピン標準品の量(mg)

$C$  : 1 錠中の塩酸マニジピン ( $C_{35}H_{38}NO_6 \cdot 2HCl$ ) の表示量(mg)

## 操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：228nm）

カラム：内径約 4.6mm，長さ約 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 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル / 0.05mol/L リン酸二水素カリウム混液(3:2)

流量：マニジピンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 20  $\mu$  L につき、上記の条件で操作するとき、マニジピンのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で、理論段数が 1500 以上のものを用いる。

試験の再現性：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、マニジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

## 塩酸マニジピン標準品

### 一般名塩酸マニジピン

化学名:( $\pm$ )-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(*m*-トリフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジール]エチルエステル、メチルエステル二塩酸塩

精製法: 塩酸マニジピン ( $C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$ ) に7倍量の95vol%メタノールを加え、加熱還流下で溶解する。室温でゆっくりかき混ぜながら徐々に冷却し、更に、室温で6時間かき混ぜた後、一夜放置する。析出した結晶をろ取し、約2倍量の95vol%メタノールで洗浄し、室温で約10時間減圧乾燥した後、60～70℃で約20時間乾燥する。

性状: 白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末でにおいはない。

### 確認試験:

- (1) 本品のメタノール溶液(1 : 1000)2mL に希塩酸 3mL 及び亜鉛粉末 0.5g を加え、5分間放置した後、ろ過する。ろ液につき、芳香族第一アミンの定性反応を行うとき、液は赤紫色を呈する。
- (2) 本品の水/メタノール混液(1:1)溶液(1 : 1000)5mL にドラージェンドルフ試液 2～3滴を加えて振り混ぜるとき、だいたい色の沈殿を生じる。
- (3) 本品のメタノール溶液(1 : 100000)につき、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 226～231nm 及び 350～354nm に吸収の極大を示す。
- (4) 本品 3mg 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  $3344\text{cm}^{-1}$ ,  $2356\text{cm}^{-1}$ ,  $1720\text{cm}^{-1}$ ,  $1651\text{cm}^{-1}$ ,  $1349\text{cm}^{-1}$ ,  $1219\text{cm}^{-1}$ , 及び  $706\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。
- (5) 本品 0.1g に水 10mL を加え、激しく振り混ぜ、ろ過する。ろ液 3mL にアンモニア試液 1滴を加え、5分間放置した後、ろ過する。ろ液に希硝酸 0.5mL 及び硝酸銀試液 1mL を加えるとき、白色の沈殿を生じる。沈殿を分取し、この一部に希硝酸を加えても溶けない。また、他の一部に過量のアンモニア試液を加えるとき、溶ける。

吸光度: (228nm):460～490 (乾燥後, 1mg, メタノール, 100mL)

性状: 黄色透明 [0.5g, アセトニトリル/水混液(1:1), 10mL]

類縁物質: 次に示す液体クロマトグラフ法及び薄層クロマトグラフ法の2つの方法で試験を行うとき、いずれの試験にも適合する。

### (j)液体クロマトグラフ法 総類縁物質質量: 0.5%以下

本品を乾燥し、その0.10gをアセトニトリル/水混液(1:1)に溶かし、正確に50mLとし、試料原液とする。試料原液5mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別に試料原液1mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、アセトニトリル/水混液(1:1)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。試料溶液のマニジピン以外のピーク面積及び標準溶液のマニジピンのピーク面積を自動積分法により測定し、総類縁物質を求める。

### 操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 228nm)

カラム: 内径約4mm、長さ約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℃付近の一定温度

移動相: アセトニトリル/0.1mol/Lリン酸塩緩衝液, pH4.6混液(51:49)

流量: マニジピンの保持時間が約10分になるように調整する。

検出感度：標準溶液から得たマニジピンのピークの高さが 1.5 ~ 3cm になるように調整する。

面積測定範囲：マニジピンの保持時間の約 3.5 倍の範囲

カラムの選定：カラム選定液 20  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、マニジピン、内標準物質（安息香酸ブチル）の順に溶出し、その分離度が 5 以上のものを用いる。

カラム選定液：試験原液 5mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加えた後、アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて 100mL とし、カラム選定液とする。

内標準溶液：安息香酸ブチルのアセトニトリル溶液（7 5000）

#### (ii) 薄層クロマトグラフ法

本品を乾燥し、その 0.10g をアセトン/ジエチルアミン溶液（1 20）混液(9:1)5mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、アセトン/ジエチルアミン溶液（1 20）混液(9:1)を加えて正確に 200mL 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。試験溶液及び標準溶液 5  $\mu$ 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スポットする。次に酢酸エチル/ジエチルアミン混液(200:1)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、試料溶液から得た主スポット（マニジピンの Rf 値は約 0.5）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。

乾燥減量: 1.5% 以下（1 g, 105 , 4 時間）

強熱残分: 0.10% 以下（1 g）

定量法:本品を乾燥し、その約 0.6g を精密に量り、希硫酸/酢酸（100）混液(1:1)100mL に溶かし、0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム（ ）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。ただし、含量は得られた定量値（%）から総類縁物質 (i)液体クロマトグラフ法で得た類縁物質質量（%）を減じた値とする。

0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム（ ）液 1mL=34.182mg  $C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$

試薬及び試液:

安息香酸ブチル（ $CH_3COOCH_2CH_2CH_2CH_3$ ）

本品のアセトニトリル溶液（7 10000）につき、類縁物質の(i)液体クロマトグラフ法により試験を行うとき、マニジピンの保持時間付近にピークを認めない。

0.1mol/L リン酸塩緩衝液，pH4.6:リン酸二水素カリウム 13.6g を水に溶かし、1000mL とした液に、薄めた水酸化カリウム試液（1 10）を加えて pH を 4.6 に調整する。

## 酢酸グアナベンズ 2 mg 錠

溶出試験：本操作は光を避けて行う。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 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 15mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に酢酸グアナベンズ標準品を酸化リン( )を乾燥剤として 50 で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とする。更に、この液 10mL 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 40  $\mu$ 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、グアナベンズのピーク面積  $A_T$  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。

酢酸グアナベンズ ( $C_8H_8Cl_2N_4 \cdot C_2H_4O_2$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_s$  : 酢酸グアナベンズ標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中の酢酸グアナベンズ ( $C_8H_8Cl_2N_4 \cdot C_2H_4O_2$ ) の表示量 (mg)

## 操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：271nm)

カラム：内径約 4.6mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフ用 オクチ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：0.05mol/L リン酸一アンモニウム溶液に薄めたリン酸 (1 2) を加えて pH を 3.0 に調整した後、孔径 0.45  $\mu$ m 以下のメンブランフィルターでろ過した液 700 mL に、アセトニトリル 220mL 及びメタノール 80mL を加えて混和する。

流量：グアナベンズの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 40  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、グアナベンズのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で、理論段数が 4000 以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液 40  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、グアナベンズのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

酢酸グアナベンズ標準品：日本薬局方「酢酸グアナベンズ」。ただし、乾燥したものを定量するとき、酢酸グアナベンズ ( $C_8H_8Cl_2N_4 \cdot C_2H_4O_2$ ) 99.0 % 以上を含むもの。

## ニルバジピン 2 mg 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し，初めのろ液 5mL を除き，次のろ液 10mL を正確に量り，メタノール 1mL を正確に加えて試料溶液とする．別にニルバジピン標準品を 105 で 2 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 50mL 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 100mL とする．この液 1mL を正確に量り，水 10mL を正確に加えて標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$  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，ニルバ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 85% 以上のときは適合とする．

ニルバジピン ( $C_{19}H_{19}N_3O_6$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_s$  : ニルバジピン標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のニルバジピン ( $C_{19}H_{19}N_3O_6$ ) の表示量 (mg)

### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：242nm）

カラム：内径約 4mm，長さ約 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 付近の一定温度

移動相：pH7.4 のリン酸塩緩衝液 / メタノール / アセトニトリル混液 (7 : 7 : 6)

流量：ニルバジピンの保持時間が約 5 分になるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 20  $\mu$  L につき，上記の条件で操作するとき，ニルバジピンのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で，理論段数が 2000 以上のものを用いる．

試験の再現性：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，ニルバジピンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である．

ニルバジピン標準品： $C_{19}H_{19}N_3O_6$ （±）5-イソプロピル-3-メチル-2-シアノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(m-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボキシラートで，下記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．

精製法 本品 20g をエタノール(99.5) 50mL に加熱還流下かき混ぜながら溶かし，ろ過する．ろ紙は約 60 に加熱したエタノール(99.5) 10mL で洗い，ろ液と洗液を合わせる．この液をかき混ぜながら徐々に冷却し，析出し始めた結晶を含む溶液を約 50 で 15 分間かき混ぜた後，約 2 時間かけて約 5 まで冷却する．析出した結晶をろ取し，得られた結晶を約 5 に冷却したエタノール(99.5) 30mL で洗い，室温で 24 時間風乾し，ニルバジピン標準品を得る．

性状 本品は黄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  $3350\text{cm}^{-1}$ ， $2240\text{cm}^{-1}$ ， $1710\text{cm}^{-1}$ ， $1650\text{cm}^{-1}$ ， $1525\text{cm}^{-1}$ ， $1350\text{cm}^{-1}$ ， $1215\text{cm}^{-1}$  及び  $1100\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める．

融点 167 ~ 171

純度試験 類縁物質 本品 0.02g をアセトニトリル 20mL に溶かし，試料溶液とする．試料溶液 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．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それらの量を求めるとき，個々の類縁物質は 0.07 % 以下であり，それらの合計は 0.1 % 以下である．

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：240nm）

カラム：内径約 4mm，長さ約 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 付近の一定温度

移動相：pH7.4 のリン酸塩緩衝液 / メタノール / アセトニトリル混液 (32:27:18)

流量：ニルバジピンの保持時間が約 12 分になるように調整する．

カラムの選定：試料溶液 1mL に，アセトニトリルを加えて 10mL とする．この液 5  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で操作し，ニルバジピンのピークからカラムの理論段数を求めるとき 3300 段以上，シンメトリー係数を求めるとき 1.3 以下となるカラムを用いる．

検出感度：試料溶液 1mL を正確に量り，アセトニトリルを加えて正確に 100mL とする．この液 5  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で操作するとき，ニルバジピンのピークの高さが 15 ~ 30mm 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ニルバジピンの保持時間の約 2.5 倍の範囲．

乾燥減量 0.10 % 以下 (1g，105 ， 2 時間) 含量 99.0% 以上．

定量法 本品約 0.1g をヨウ素瓶に精密に量り，酢酸(100) 20mL に溶かし，希硫酸 20mL を加え，更に 0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム( )液 10mL を正確に加え，密栓して時々振り混ぜながら 30 分間放置する．この液にヨウ化カリウム 1g 及び水 50mL を加え，遊離したヨウ素を 0.02mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する．ただし，滴定の終点は，液が終点近くで淡黄色になったとき，デンプン試液 3mL を加え，生じた青色が脱色するときとする．同様の方法で空試験を行う．

0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム( )液 1mL = 19.269 mg  $C_{19}H_{19}N_3O_6$

## ニルバジピン 4 mg 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し，初めのろ液 5mL を除き，次のろ液 10mL を正確に量り，メタノール 1mL を正確に加えて試料溶液とする．別にニルバジピン標準品を 105 で 2 時間乾燥し，その約 0.044g 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 5mL 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 1mL を正確に量り，水 10mL を正確に加えて標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$  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，ニルバ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 85% 以上のときは適合とする．

ニルバジピン ( $C_{19}H_{19}N_3O_6$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_s$  : ニルバジピン標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のニルバジピン ( $C_{19}H_{19}N_3O_6$ ) の表示量 (mg)

### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：242nm）

カラム：内径約 4mm，長さ約 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 付近の一定温度

移動相：pH7.4 のリン酸塩緩衝液 / メタノール / アセトニトリル混液 (7 : 7 : 6)

流量：ニルバジピンの保持時間が約 5 分になるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 20  $\mu$  L につき，上記の条件で操作するとき，ニルバジピンのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で，理論段数が 2000 以上のものを用いる．

試験の再現性：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，ニルバジピンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である．

ニルバジピン標準品： $C_{19}H_{19}N_3O_6$ （±）5-イソプロピル-3-メチル-2-シアノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(m-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボキシラートで，下記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．

精製法 本品 20g をエタノール(99.5) 50mL に加熱還流下かき混ぜながら溶かし，ろ過する．ろ紙は約 60 に加熱したエタノール(99.5) 10mL で洗い，ろ液と洗液を合わせる．この液をかき混ぜながら徐々に冷却し，析出し始めた結晶を含む溶液を約 50 で 15 分間かき混ぜた後，約 2 時間かけて約 5 まで冷却する．析出した結晶をろ取り，得られた結晶を約 5 に冷却したエタノール(99.5) 30mL で洗い，室温で 24 時間風乾し，ニルバジピン標準品を得る．

性状 本品は黄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  $3350\text{cm}^{-1}$ ， $2240\text{cm}^{-1}$ ， $1710\text{cm}^{-1}$ ， $1650\text{cm}^{-1}$ ， $1525\text{cm}^{-1}$ ， $1350\text{cm}^{-1}$ ， $1215\text{cm}^{-1}$  及び  $1100\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める．

融点 167 ~ 171

純度試験 類縁物質 本品 0.02g をアセトニトリル 20mL に溶かし，試料溶液とする．試料溶液 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．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それらの量を求めるとき，個々の類縁物質は 0.07 % 以下であり，それらの合計は 0.1 % 以下である．

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：240nm）

カラム：内径約 4mm，長さ約 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 付近の一定温度

移動相：pH7.4 のリン酸塩緩衝液 / メタノール / アセトニトリル混液 (32:27:18)

流量：ニルバジピンの保持時間が約 12 分になるように調整する．

カラムの選定：試料溶液 1mL に，アセトニトリルを加えて 10mL とする．この液 5  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で操作し，ニルバジピンのピークからカラムの理論段数を求めるとき 3300 段以上，シンメトリー係数を求めるとき 1.3 以下となるカラムを用いる．

検出感度：試料溶液 1mL を正確に量り，アセトニトリルを加えて正確に 100mL とする．この液 5  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で操作するとき，ニルバジピンのピークの高さが 15 ~ 30mm 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ニルバジピンの保持時間の約 2.5 倍の範囲．

乾燥減量 0.10 % 以下 (1g，105 ， 2 時間) 含量 99.0% 以上．

定量法 本品約 0.1g をヨウ素瓶に精密に量り，酢酸(100) 20mL に溶かし，希硫酸 20mL を加え，更に 0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム( )液 10mL を正確に加え，密栓して時々振り混ぜながら 30 分間放置する．この液にヨウ化カリウム 1g 及び水 50mL を加え，遊離したヨウ素を 0.02mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する．ただし，滴定の終点は，液が終点近くで淡黄色になったとき，デンプン試液 3mL を加え，生じた青色が脱色するときとする．同様の方法で空試験を行う．

0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム( )液 1mL = 19.269 mg  $C_{19}H_{19}N_3O_6$

## 硫酸ペンブトロール 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．溶出試験開始 15 分後，溶出液 10mL 以上をとり，孔径 0.8  $\mu$  m 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 4mL 以上を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に硫酸ペンブトロール標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.025g を精密に量り，水を加えて溶かし正確に 50mL 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 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，ペンブトロールのピーク面積  $A_T$  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．

硫酸ペンブトロール [(C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>] の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_s$ ：硫酸ペンブトロール標準品の量 (mg)

$C$ ：1 錠中の硫酸ペンブトロール [(C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>] の表示量 (mg)

## 操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：272nm)

カラム：内径約 4.6mm，長さ約 25cm のステンレス管に 5  $\mu$  m の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 付近の一定温度

移動相：メタノール・0.02mol/L リン酸二水素アンモニウム・酢酸(100)混液 (300:100:1)

流量：ペンブトロールの保持時間が約 6 分となるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 50  $\mu$  L につき，上記の条件で操作するとき，ペンブトロールのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で，理論段数が 3000 以上のものを用いる．

試験の再現性：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，ペンブトロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

硫酸ペンブトロール標準品：日本薬局方「硫酸ペンブトロール」．ただし，乾燥したものを定量するとき，硫酸ペンブトロール [(C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>] 99.0% 以上を含むもの．

## 硫酸ペンブトロール 20mg 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．溶出試験開始後 15 分後に溶出液 10mL 以上をとり，孔径 0.8  $\mu$  m 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 4mL 以上を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に硫酸ペンブトロール標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.05g を精密に量り，水を加えて溶かし正確に 50mL 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 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，ペンブトロールのピーク面積  $A_T$  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．

硫酸ペンブトロール [(C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>] の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_s$ ：硫酸ペンブトロール標準品の量 (mg)

$C$ ：1 錠中の硫酸ペンブトロール [(C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>] の表示量 (mg)

### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：272nm)

カラム：内径約 4.6mm、長さ約 25cm のステンレス管に 5  $\mu$  m の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 付近の一定温度

移動相：メタノール・0.02mol/L リン酸二水素アンモニウム・酢酸(100)混液 (300:100:1)

流量：ペンブトロールの保持時間が約 6 分となるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 50  $\mu$  L につき，上記の条件で操作するとき，ペンブトロールのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で，理論段数が 3000 以上のものを用いる．

試験の再現性：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，ペンブトロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

硫酸ペンブトロール標準品：日本薬局方「硫酸ペンブトロール」．ただし，乾燥したものを定量するとき，硫酸ペンブトロール [(C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>] 99.0% 以上を含むもの．

別添 2

標準製剤等について

有効成分名	剤型	含量	標準製剤	標準ロット	標準製剤製造業者
ケン酸タキシフェン	錠剤	10mg	ルバデックス	NP359	ゼネカ(株)
		20mg	ルバデックスD	NL160	
アラセプリル	錠剤	12.5mg	セタブリル錠12.5mg	9022	大日本製薬(株)
		25mg	セタブリル錠25mg	02402	
		50mg	セタブリル錠50mg	91103	
インタロミド	錠剤	1mg	ナトリックス錠	8W0416	京都薬品工業(株)
		2mg	ナトリックス錠2	9O0128	
ウラジール	徐放性カプセル剤	15mg	エプランチル15	B91780	科研製薬(株)
		30mg	エプランチル30	C91501	
塩酸アモスロール	錠剤	10mg	ロガン錠10mg	C004Y03	山之内製薬(株)
		20mg	ロガン錠20mg	B001Y01	
塩酸プロプラノロール	錠剤	10mg	インテラル錠10mg	NS985	住友製薬(株)
		20mg	インテラル錠20mg	NJ321	
	徐放性カプセル剤	60mg	インテラルLA	NS096	
塩酸マジピオン	錠剤	5mg	カスロット錠5	0120	武田薬品工業(株)
		10mg	カスロット錠10	0463	
		20mg	カスロット錠20	0493	
酢酸グアナヘンズ	錠剤	2mg	ワインス錠	S118	(株)アスウェル
ニルジピオン	錠剤	2mg	ニルジール錠2mg	2660	藤沢薬品工業(株)
		4mg	ニルジール錠4mg	8610	
硫酸ヘンプトロール	錠剤	10mg	ヘンタブレシン10mg	47U021	ヘキスト・マリオン・ルセル(株)
		20mg	ヘンタブレシン20mg	9D002A	

別添 3

標準的な溶出試験条件について

有効成分名	剤型	含量	試験液 (pH)		回転数 (rpm)	整理番号
			基準液	その他		
クエン酸チキソフェン	錠剤	10mg	3.0	1.2, 6.8, 水	50	30051
		20mg	3.0	1.2, 6.8, 水	50	30052
アラセプリル	錠剤	12.5mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32011
		25mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32012
		50mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32013
イダハミド	錠剤	1mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32021
		2mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32022
ウレピジル	徐放性カプセル剤	15mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32031
		30mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32032
塩酸アモスロール	錠剤	10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32041
		20mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32042
塩酸プロプラノロール	錠剤	10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32111
		20mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32112
	徐放性カプセル剤	60mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32113
塩酸マジピオン	錠剤	5mg	4.0	1.2, 6.8, 水	50	32121
		10mg	4.0	1.2, 6.8, 水	50	32122
		20mg	4.0	1.2, 6.8, 水	50	32123
酢酸グアナヘンズ	錠剤	2mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32161
ニルバジピオン	錠剤	2mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32211
		4mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32212
硫酸ヘソプロロール	錠剤	10mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32261
		20mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	32262

装置：日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法（パドル法）

試験液 次の試験液 900mL を適当な方法で脱気して用いる。

pH1.2：日本薬局方崩壊試験の第1液

pH4.0：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（0.05mol/L）

pH6.8：日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液（1 2）

水：日本薬局方精製水

その他：薄めた McIlvaine の緩衝液（0.05mol/L リン酸一水素ナトリウムと  
0.025mol/L クエン酸を用いて pH を調整）



事務連絡  
平成11年12月7日

各都道府県薬務主管課 御中

厚生省医薬安全局審査管理課

医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等の訂正について

平成11年11月11日医薬審第1654号審査管理課長通知「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」に誤りがありましたので、下記のとおり訂正方よろしくお願いいたします。

記

1. 2ページ、クエン酸タモキシフェン10mg錠溶出試験の8行目

(誤)	(正)
波長 350nm における吸光度 $A_{T1}$ 及び $A_{T2}$ 並びに波長 275nm における吸光度 $A_{S1}$ 及び $A_{S2}$	波長 350nm における吸光度 $A_{T1}$ 及び $A_{S1}$ 並びに波長 275nm における吸光度 $A_{T2}$ 及び $A_{S2}$

2. 3ページ、クエン酸タモキシフェン20mg錠溶出試験の8行目

(誤)	(正)
波長 350nm における吸光度 $A_{T1}$ 及び $A_{T2}$ 並びに波長 275nm における吸光度 $A_{S1}$ 及び $A_{S2}$	波長 350nm における吸光度 $A_{T1}$ 及び $A_{S1}$ 並びに波長 275nm における吸光度 $A_{T2}$ 及び $A_{S2}$



事 務 連 絡  
平成 12 年 1 月 12 日

各都道府県薬務主管課 御中

厚生省医薬安全局審査管理課

医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等の訂正について

平成 11 年 11 月 11 日医薬審第 1654 号審査管理課長通知「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」により示された公的溶出試験（案）のうち、アラセプリル製剤に係るものについては、検討の結果、一部不相当であることが判明し、現行（案）については廃止し今後別途通知することとしましたので、同通知の一部を下記により訂正方ご配慮下さいますようお願いいたします。

なお、当該製剤に係る公的溶出試験（案）及び溶出試験一変申請の期限については、再度検討の上、別途連絡することとします。

記

1. 1 ページ、記の 2 行目、「アラセプリル（12.5mg 錠、25mg 錠、50mg 錠）」を削除
2. 4 ページを全面削除
3. 5 ページを全面削除
4. 6 ページを全面削除
5. 32 ページ、別添 2、表中、「アラセプリル」に係る欄を削除
6. 33 ページ、別添 3、表中、「アラセプリル」に係る欄を削除