

リスペリドン 3mg 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（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 分後に溶出液 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 を正確に加えて試料溶液とする。別に定量用リスペリドンを 80℃（減圧）で 4 時間乾燥し、その約 0.028g 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 15mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25mL とする。この液 2mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 200mL とし、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法により試験を行い、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。本品の 30 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

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

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{54}{5}$$

W_S : 定量用リスペリドンの量 (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：237 nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用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：水／アセトニトリル混液（13：7）1000mL にトリフルオロ酢酸 1mL を加えた後、アンモニア水（28）を使用して、約 pH2.9 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（1.0mL/min）。

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。

リスペリドン、定量用 $C_{23}H_{27}FN_4O_2$: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-4H-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) でろ取し、残留物を乾燥する(減圧, 60°C, 3 時間)。得られた乾燥物にエタノール 20mL を加え、水浴中で還流しながら更にエタノールを徐々に加えて完全に溶けるまで加える。約 5 分間還流させ、室温で一夜放置後、氷冷しながら、ガラスろ過器 (G3) でろ取し、残留物を冷エタノールで 3 回洗浄し、乾燥する(減圧, 60°C, 8 時間)。

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。

類縁物質 本品 0.1 g を精密に量り、メタノールを加えて溶かし 10 mL とし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の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、いずれも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：260 nm)

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 10 cm のステンレス管に 3 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：30°C 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 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0~15	70→30	30→70
15~20	30	70
20~21	30→70	70→30

流量：毎分 1.5 mL

面積測定範囲：リスペリドンの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2 mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 20 mL とする．この液 10 μ L から得られ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 5~15 % 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 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，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 0.5 % 以下 (1 g, 105°C, 4 時間) .

含量 換算した乾燥物に対して 99.0% 以上 定量法 本品約 0.15 g を精密に量り，2-ブタノン/酢酸 (100) 混液 (7 : 1) 70 mL 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．

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 20.53 mg $C_{23}H_{27}FN_4O_2$

別に規定するもののほか，規格及び試験方法は，日本薬局方の通則，製剤総則及び一般試験法による．

レピリナスト 150 mg 錠

溶出試験：試験液として、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(2→1000)を用いる。本品 1 個をとり、試験液 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、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 2 mL を正確に量り、アセトニトリル／水／酢酸(100)混液(800:200:1)を加えて正確に 20 mL 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 0.030 g を精密に量り、アセトニトリル／水／酢酸(100)混液(800:200:1)を加えて溶かし、正確に 200 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、試験液 5 mL 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 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、試験液 5 mL に、アセトニトリル／水／酢酸(100)混液(800:200:1)を加えて 50 mL とした液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 289 nm における吸光度 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。

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

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

W_s : レピリナスト標準品の量 (mg)

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

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。

塩酸テモカプリル 1mg 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 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。

別に、塩酸テモカプリル標準品（別途本品 1 g につき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定法により水分を測定しておく）約 0.023 g を精密に量り、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 5 mL を正確に量り、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 100 mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液 50 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、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。

本品の 30 分間の溶出率が 85 % 以上のときは適合とする。

塩酸テモカプリル ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 脱水物に換算した塩酸テモカプリル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸テモカプリル ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：234 nm）

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

カラム温度：40 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：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 μL 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、及び 2.0 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、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。

塩酸テモカプリル標準品

$C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$: 513.07 (+)-[(2*S*,6*R*)-6-[[(*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]酢酸一塩酸塩で、次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のペースト法により測定するとき、波数 1758 cm^{-1} , 1733 cm^{-1} , 1676 cm^{-1} , 1496 cm^{-1} , 755 cm^{-1} , 729 cm^{-1} 及び 700 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.10 g を薄めたアセトニトリル(1→2)に溶かし、正確に 200 mL とし、試料溶液とする。試料溶液 $10\text{ }\mu\text{L}$ 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。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、テモカプリルのピーク以外のピークの合計面積は 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：234 nm）

カラム：内径 6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に $5\text{ }\mu\text{m}$ 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： 40°C 付近の一定温度

移動相：リン酸溶液(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（毎分約 1 mL の一定量）。

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 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)を加え正確に 50 mL とする。更にこの液 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)を加え正確に 50 mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)を加え正確に 50 mL とする。この液 $10\text{ }\mu\text{L}$ から得たテモカプリルのピーク面積は、試料溶液のテモカプリルのピーク面積

の 0.07～0.13% と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。

試験の再現性：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 0.5 % 以下 (1 g, 容量滴定法, 直接滴定)

含量 換算した脱水物に対し、塩酸テモカプリル ($C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$) 99.5 % 以上を含む。

本品約 0.8 g を精密に量り，無水酢酸／酢酸(100)混液 (7 : 3) 80 mL 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 mol/L 過塩素酸 1 mL = 51.31 mg $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$

塩酸テモカプリル 2mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第2法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 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し、初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に、塩酸テモカプリル標準品（別途本品 1 g につき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定法により水分を測定しておく）約 0.023 g を精密に量り、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 5 mL を正確に量り、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 50 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、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。

本品の 30 分間の溶出率が 85 % 以上のときは適合とする。

塩酸テモカプリル ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : 脱水物に換算した塩酸テモカプリル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸テモカプリル ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 234 nm)

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

カラム温度 : 40 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相 : 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 μL 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、及び 2.0 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、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。

塩酸テモカプリル標準品

$C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$: 513.07 (+)-[(2*S*,6*R*)-6-[[(*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]酢酸一塩酸塩で、次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のペースト法により測定するとき、波数 1758 cm^{-1} , 1733 cm^{-1} , 1676 cm^{-1} , 1496 cm^{-1} , 755 cm^{-1} , 729 cm^{-1} 及び 700 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.10 g を薄めたアセトニトリル(1→2)に溶かし、正確に 200 mL とし、試料溶液とする。試料溶液 $10\text{ }\mu\text{L}$ 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。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、テモカプリルのピーク以外のピークの合計面積は 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：234 nm）

カラム：内径 6 mm、長さ 15 cm のステンレス管に $5\text{ }\mu\text{m}$ 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：40℃ 付近の一定温度

移動相：リン酸溶液(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（毎分約 1 mL の一定量）。

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 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)を加え正確に 50 mL とする。更にこの液 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)を加え正確に 50 mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)を加え正確に 50 mL とする。この液 $10\text{ }\mu\text{L}$ から得たテモカプリルのピーク面積は、試料溶液のテモカプリルのピーク面積の 0.07～0.13% と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。

試験の再現性：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 0.5 % 以下 (1 g, 容量滴定法, 直接滴定)

含量 換算した脱水物に対し、塩酸テモカプリル ($C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$) 99.5 % 以上を含む。

本品約 0.8 g を精密に量り，無水酢酸/酢酸(100)混液 (7 : 3) 80 mL 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 mol/L 過塩素酸 1 mL = 51.31 mg $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$

塩酸テモカプリル 4mg 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 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に、塩酸テモカプリル標準品（別途本品 1 g につき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定法により水分を測定しておく）約 0.023 g を精密に量り、薄めたアセトニトリル（1 \rightarrow 2）を加えて正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とする。この液 10 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 50 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、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。

本品の 30 分間の溶出率が 85 % 以上のときは適合とする。

塩酸テモカプリル ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_S : 脱水物に換算した塩酸テモカプリル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸テモカプリル ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 234 nm)

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

カラム温度 : 40 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相 : 薄めたリン酸 (1 \rightarrow 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 μL 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、及び 2.0 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、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。

塩酸テモカプリル標準品

$C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$: 513.07 (+)-[(2*S*,6*R*)-6-[[(*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]酢酸一塩酸塩で、次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のペースト法により測定するとき、波数 1758 cm^{-1} , 1733 cm^{-1} , 1676 cm^{-1} , 1496 cm^{-1} , 755 cm^{-1} , 729 cm^{-1} 及び 700 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.10 g を薄めたアセトニトリル(1→2)に溶かし、正確に 200 mL とし、試料溶液とする。試料溶液 $10\text{ }\mu\text{L}$ 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。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、テモカプリルのピーク以外のピークの合計面積は 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：234 nm）

カラム：内径 6 mm、長さ 15 cm のステンレス管に $5\text{ }\mu\text{m}$ 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：40℃ 付近の一定温度

移動相：リン酸溶液(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（毎分約 1 mL の一定量）。

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 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)を加え正確に 50 mL とする。更にこの液 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)を加え正確に 50 mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 5 mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)を加え正確に 50 mL とする。この液 $10\text{ }\mu\text{L}$ から得たテモカプリルのピーク面積は、試料溶液のテモカプリルのピーク面積の 0.07～0.13% と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。

試験の再現性：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 0.5 % 以下 (1 g, 容量滴定法, 直接滴定)

含量 換算した脱水物に対し、塩酸テモカプリル ($C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$) 99.5 % 以上を含む。

本品約 0.8 g を精密に量り，無水酢酸／酢酸(100)混液 (7 : 3) 80 mL 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 mol/L 過塩素酸 1 mL = 51.31 mg $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2 \cdot HCl$

エグアレンナトリウム 25mg/g 顆粒

溶出試験 本品約 0.2g を精密に量り、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 75 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を、試料溶液とする。別にエグアレンナトリウム標準品を 80℃で 2 時間乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5 mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 284nm 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。

エグアレンナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3 \cdot S \cdot 1/3 H_2O$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{45}{2}$$

W_S : エグアレンナトリウム標準品の量 (mg)

W_T : 本品の採取量 (g)

C : 1g 中のエグアレンナトリウム ($C_{15}H_{17}NaO_3 \cdot S \cdot 1/3 H_2O$) の表示量 (mg)

エグアレンナトリウム標準品 : $C_{15}H_{17}NaO_3 \cdot S \cdot 1/3 H_2O$: 306.35 3-エチル-7-イソプロピル-1-アズレンスルホン酸ナトリウム・1/3水和物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 エグアレンナトリウム 10g に対して 30mL の割合でエタノール (99.5) を加え、加温して溶かし、温時ろ過する。冷後、析出した結晶を集め、エタノール (99.5) 2mL ずつ 3 回洗い、さらにエタノール (99.5) から再結晶し、得られた結晶をエタノール (99.5) 5mL ずつ 2 回洗う。得られた結晶を 80℃で 2 時間乾燥しデシケーター (シリカゲル) 中で放冷する。

性状 本品は青色の結晶又は結晶性粉末である。

確認試験

(1) 紫外吸収スペクトル 本品の水溶液 (1→4000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 580nm 付近に幅広い吸収の極大を示す。さらに、本品の水溶液 (1→200000)

の吸収スペクトルを測定するとき、波長237～241nm, 283～287nm及び293～297nmに吸収の極大を示す。

(2) 赤外吸収スペクトル 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、 2950cm^{-1} , 1576cm^{-1} , 1385cm^{-1} , 1179cm^{-1} 及び 1047cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(3) 核磁気共鳴スペクトル 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタノール溶液(1→50)につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法(^1H)により測定するとき、 $\delta 1.4$ 付近に多重線のシグナル Aを、 $\delta 3.0$ 付近に幅広い多重線のシグナル Bを、 $\delta 7.2$ 付近に三重線のシグナル Cを、 $\delta 7.7$ 付近に二重線のシグナル Dを、 $\delta 8.0$ 付近に単一線のシグナル Eを、 $\delta 8.3$ 付近に二重線のシグナル Fを、 $\delta 9.2$ 付近に単一線又はわずかに分裂した二重線のシグナル Gを示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D : E : F : G はほぼ 9 : 3 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 である。

純度試験

(1) 1-エチル-5-イソプロピルアズレン, 1,3-ジエチル-5-イソプロピルアズレン 本品0.020gをとり、メタノールに溶かし、正確に100mLとし、試料溶液とする。別に1-エチル-5-イソプロピルアズレン0.010g及び1,3-ジエチル-5-イソプロピルアズレン0.010gをとり、メタノールに溶かし、正確に100mL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とし、その1mLを正確に量りメタノールを加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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1-エチル-5-イソプロピルアズレンのピーク面積は、標準溶液の1-エチル-5-イソプロピルアズレンのピーク面積より大きくない。また、試料溶液の1,3-ジエチル-5-イソプロピルアズレンのピーク面積は、標準溶液の1,3-ジエチル-5-イソプロピルアズレンのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：285nm）

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

カラム温度：20 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：0.02mol/Lリン酸緩衝液（pH6.0）／アセトニトリル混液（1 : 4）

流量：1-エチル-5-イソプロピルアズレンの保持時間が約9分

になるように調整する。

面積測定範囲：1-エチル-5-イソプロピルアズレンの保持時間の約2倍の範囲。

システム適合性

システムの性能：標準溶液20 μ Lにつき上記の条件で操作するとき1-エチル-5-イソプロピルアズレン, 1,3-ジエチル-5-イソプロピルアズレンの順に溶出し, その分離度が3以上のものを用いる。

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, 1-エチル-5-イソプロピルアズレンのピーク面積の相対標準偏差は5%以下である。

(2) 類縁物質 本品0.02gをとり, 移動相を加えて溶かし, 正確に100mLとし, 試料溶液とする。この液1mLを正確に量り, 移動相を加えて正確に100mLとし, その5mLを正確に量り, 移動相を加えて正確に100mLとし, 標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μ Lにつき, 次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき, 試料溶液のエグアレンのピークに対する保持時間の相対比0.25以上の類縁物質のピークの合計面積は, 標準溶液のエグアレンのピーク面積より大きくない。また, 試料溶液のエグアレンのピークに対する保持時間の相対比0.25未満の類縁物質のピークの合計面積は, 標準溶液のエグアレンのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：285nm）

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

カラム温度：20 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：0.02mol/Lリン酸緩衝液（pH6.0）／アセトニトリル混液（7：3）

流量：エグアレンの保持時間が約12分になるように調整する。

面積測定範囲：エグアレンの保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液5mLを正確に量り, 移動相を加えて正確に25mLとする。この液20 μ Lから得たエグアレンのピーク面積が, 標準溶液のエグアレンのピーク面積の15~25%になることを確認する。

システムの性能：パラオキシ安息香酸メチル0.01gをとり, 試料溶液5mLを加えた後, 移動相を加えて25mLとする。この液20 μ L

につき上記の条件で操作するとき、パラオキシ安息香酸メチル、エグアレンの順に溶出し、その分離度が2.0以上のものを用いる。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、エグアレンのピーク面積の相対標準偏差は5%以下である。

乾燥減量 1.0%以下 (0.5g, 80°C, 2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、水30mLに溶かし、あらかじめ塩酸12mLを流したのち水約100mLを流して中性になるまで洗浄したカラムクロマトグラフ用強酸性イオン交換充填剤(H型)2gを用いて調製した直径15mmのクロマトグラフ柱に入れ、1分間に5mLの流速で流出させる。次に水50mLでクロマトグラフ柱を洗い、洗液は先の流出液に合わせ、0.05mol/L水酸化ナト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。

0.05mol/L水酸化ナトリウム液 1mL=15.318mg $C_{15}H_{17}NaO_3S \cdot \frac{1}{3} H_2O$

1-エチル-5-イソプロピルアズレン $C_{15}H_{18}$ 青色澄明の液である。

確認試験

(1)本品のメタノール溶液(1 \rightarrow 4000)につき、紫外可視吸光光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長615nm付近に吸収の極大を示す。さらに本品のメタノール溶液(1 \rightarrow 400000)の吸収スペクトルを測定するとき、波長279~283nmに吸収の極大を示す。

(2)本品につき、赤外吸収スペクトル法の液膜法により測定するとき、2950 cm^{-1} 及び1572 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験

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100mLとし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 μ Lずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にn-ヘキサン/クロロホルム混液(5:1)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。

1,3-ジエチル-5-イソプロピルアズレン $C_{17}H_{22}$ 青色澄明の液である。

確認試験

(1)本品のメタノール溶液(1→4000)につき、紫外可視吸光光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長640nm付近に吸収の極大を示す。さらに、本品のメタノール溶液(1→400000)の吸収スペクトルを測定するとき、波長282~286nmに吸収の極大を示す。

(2)本品につき、赤外吸収スペクトル法の液膜法により測定するとき、 2950cm^{-1} 及び 1572cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験

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100mLとし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 μL 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n-ヘキサン/クロロホルム混液(5:1)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以外のスポットは標準溶液から得たスポットより濃くない。

0.02mol/Lリン酸緩衝液(pH6.0)

リン酸二水素カリウム2.7gを水に溶かして1000mLとした液に、リン酸水素二ナトリウム十二水和物7.2gを水に溶かして1000mLとした液を加え、pH6.0に調製する。

別添2

標準製剤について

有効成分名	剤型	含量	整理番号	標準製剤	標準ロット	標準製剤提供者		
塩酸シプロヘプタジン	散剤	10mg/g	4905A	ペリアクチン散1%	4FC07H	萬有製薬(株)		
	錠剤	4mg	4905B	ペリアクチン錠	2MC04H			
タンニン酸ジフェンヒドรามミン	散剤	100mg/g	4910A	レスタミンAコーワ散	IP2S	興和(株)		
メキタジン	錠剤	3mg	4913A	ゼスラン錠	ZET11HX	旭化成ファーマ(株)		
				ニホラジン錠	AU10	アルフレッサファーマ(株)		
メトニターゾール	錠剤	250mg	4923A	フラシール内服錠	3013	塩野義製薬(株)		
マレイン酸セチプロチリン	錠剤	1mg	4935A	テシパール錠	201	持田製薬(株)		
リスパリトン	錠剤	10mg/g	5204A	リスパターール細粒1%	398BCB	ヤンセンファーマ(株)		
				1mg	5204B		リスパターール錠1mg	437ABK
				2mg	5204C		リスパターール錠2mg	402ABJ
				3mg	5204D		リスパターール錠3mg	011CCE
レピリナスト	錠剤	150mg	5301B	ロメット錠150mg	K001A	三菱ウェルファーマ(株)		
塩酸テモカプリル	錠剤	1mg	5311A	エースコール錠1mg	PM001	三共(株)		
		2mg	5311B	エースコール錠2mg	PE187			
		4mg	5311C	エースコール錠4mg	NP024			
エタレンナトリウム	顆粒剤	25mg/g	5317A	アスロキサ顆粒	A27H	寿製薬(株)		

別添 3

医薬品の範囲及び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		
塩酸シプロヘプタジーン	散剤	10mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	4905A
	錠剤	4mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	4905B
タンニン酸ジフェニトドラミン	散剤	100mg/g	4.0	1.2, 6.8, 水	50	4910A
メキタジーン	錠剤	3mg	6.8	1.2, 4.0, 水	50	4913A
メトロダゾール	錠剤	250mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	4923A
マレイン酸セチプロチン	錠剤	1mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	4935A
リスペリドン	細粒剤	10mg/g	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5204A
		1mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5204B
		2mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5204C
		3mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5204D
レピリナスト	錠剤	150mg	6.8* ¹ 0.2%テウリル硫酸ナトリウム 添加	1.2, 4.0, 水	50	5301B
塩酸テモカゾール	錠剤	1mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5311A
		2mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5311B
		4mg	水	1.2, 4.0, 6.8	50	5311C
エグアレナトリウム	顆粒剤	25mg/g	6.8	1.2, 4.0, 水	75	5118B

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）

pH6.8*¹：薄めた McIlvaine 緩衝液（0.05mol/L リン酸一水素ナトリウムと 0.025mol/L クエン酸で pH6.8 に調整する。）

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）

以上、試験液及び回転数以外の溶出試験の詳細については、平成 10 年 7 月 15 日付医薬審第 595 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施手順等について」を参照すること。