

資料No. 1 - 2

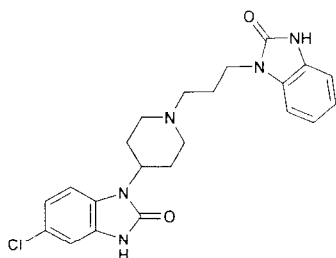
## 第十五改正日本薬局方第一追補（案）

平成19年4月24日  
日本薬局方部会

医薬品各条の部 豚脂の条の次に次の一条を加える。

## ドンペリドン

Domperidone



$C_{22}H_{24}ClN_5O_2$  : 425.91

5-Chloro-1-[1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)propyl]piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

[57808-66-9]

本品を乾燥したものは定量するとき、ドンペリドン ( $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ ) 99.0 ~ 101.0%を含む。

**性状** 本品は白色～微黄色の結晶性の粉末又は粉末である。

本品は酢酸 (100) に溶けやすく、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく、2-プロパノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約 243℃ (分解)。

### 確認試験

(1) 本品の 2-プロパノール/0.1 mol/L 塩酸試液混液 (9:1) 溶液 (1 → 50000) 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し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

### 純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品 2.0 g をとり、第 2 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0 mL を加える (10 ppm 以下)。

(2) 類縁物質 本品 30 mg をメタノール 100 mL に溶かし、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 200 mL 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、試料溶液のドンペリドン以外のピークの面積は、標準溶液のドンペリドンのピーク面積の 1/2 より大きくない。また、試料溶液のドンペリドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のドンペリド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：287 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 25 cm 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チルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：35℃付近の一定温度

移動相：リン酸水素二カリウム 2.72 g を水に溶かし、1000 mL とした液に、リン酸 2.31 g を水に溶かし、1000 mL とした液を加えて pH 3.5 に調整する。この液 500 mL にメタノール 500 mL を加える。

流量：ドンペリドンの保持時間が約9分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からドンペリドンの保持時間の約4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5 mLとする。この液10  $\mu$ Lから得られたドンペリドンのピーク面積が、標準溶液のドンペリドンのピーク面積の30～50%になることを確認する。

システムの性能：本品10 mg及びパラオキシ安息香酸エチル20 mgをメタノール100 mL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、ドンペリドン、パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し、その分離度は1.5以上である。

システムの再現性：標準溶液10  $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ドンペリドンのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

乾燥減量 (2.41) 0.5%以下 (1 g, 105°C, 4 時間)。

強熱残分 (2.44) 0.1%以下 (1 g)。

定量法 本品を乾燥し、その約0.5 gを精密に量り、酢酸(100)50 mLに溶かし、0.1 mol/L 過塩素酸で滴定(2.50)する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 42.59 mg C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

貯法

保存条件 遮光して保存する。

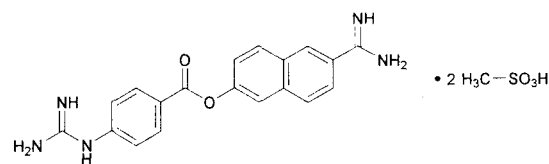
容器 密閉容器。

医薬品各条の部 ナファゾリン・クロルフェニラミン液の条の次に次の三条を加える。

## ナファモスタットメシル酸塩

Nafamostat Mesilate

メシル酸ナファモスタット



C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> · 2CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S : 539.58

6-Amidinonaphthalen-2-yl 4-guanidinobenzoate bis(methanesulfonate)

[82956-11-4]

本品を乾燥したものは定量するとき、ナファモスタットメシル酸塩 (C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> · 2CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S) 99.0～101.0%を含む。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品は0.01 mol/L 塩酸試液に溶ける。

融点：約262°C(分解)。

確認試験

(1) 本品の 0.01 mol/L 塩酸試液溶液 (1 → 200000) 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し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 本品 0.1 g はメシル酸塩の定性反応 (1) (1.09) を呈する。

pH (2.54) 本品 1.0 g を水 50 mL に溶かした液の pH は 4.7 ~ 5.7 である。

#### 純度試験

(1) 溶状 本品 1.0 g を水 50 mL に溶かすとき、液は無色澄明である。

(2) 重金属 (1.07) 本品 2.0 g をとり、第 4 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0 mL を加える (10 ppm 以下)。

(3) 類縁物質 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品 0.10 g を移動相 100 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 10 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とする。更にこの液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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、試料溶液のナファモスタット以外のピーク面積は、標準溶液のナファモスタットのピーク面積の 1/5 より大きくない。また、試料溶液のナファモスタット以外のピークの合計面積は、標準溶液のナファモスタット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：260 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 25 cm 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°C 付近の一定温度

移動相：1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 6.07 g を薄めた酢酸 (100) (3 → 500) 1000 mL に溶かす。この液 700 mL にアセトニトリル 300 mL を加える。

流量：ナファモスタットの保持時間が約 7 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ナファモスタットの保持時間の約 4 倍の範囲

#### システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50 mL とする。この液 15 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とする。この液 10  $\mu$ L から得たナファモスタットのピーク面積が、標準溶液のナファモスタットのピーク面積の 1.1 ~ 1.9% になることを確認する。

システムの性能：本品 0.1 g を移動相に溶かし、100 mL とする。この液 10 mL を量り、移動相を加えて 100 mL とする。この液 5 mL に 6-アミジノ-2-ナフトールメタンスルホン酸塩の移動相溶液 (1 → 20000) 5 mL を加えた液 10  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、6-アミジノ-2-ナフトール、ナファモスタットの順に溶出し、その分離度は 6 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、ナファモスタット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°C, 3 時間)。

強熱残分 (2.44) 0.1% 以下 (1 g)。

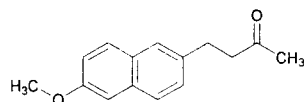
定量法 本品を乾燥し、その約 0.25 g を精密に量り、ギ酸 4 mL に溶かし、無水酢酸 50 mL を加え、0.1 mol/L 過塩素酸で滴定 (2.50) する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 26.98 mg C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·2CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

貯法 容器 気密容器.

## ナブメトン

Nabumetone



C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> : 228.29

4-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)butan-2-one

[42924-53-8]

本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、ナブメトン (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>) 98.0 ~ 101.0%を含む。

**性状** 本品は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品はアセトニトリルにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

### 確認試験

(1) 本品のメタノール溶液 (1 → 30000) 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し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はナブメトン標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はナブメトン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

**融点** (2.60) 79 ~ 84°C

### 純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品 1.0 g をとり、第2法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 1.0 mL を加える (10 ppm 以下)。

(2) 類縁物質 本品 20 mg をアセトニトリル 20 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 5 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 50 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 20 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。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、試料溶液の類縁物質 G のピーク面積は、標準溶液のナブメトンのピーク面積の 3/5 倍より大きくなく、ナブメトン及び類縁物質 G 以外のピークの面積は、標準溶液のナブメトンのピーク面積の 1/5 倍より大きくない。また、試料溶液のナブメトン以外のピークの合計面積は、標準溶液のナブメトンのピーク面積の 1.6 倍より大きくない。ただし、ナブメトンのピークに対する相対保持時間が約 0.73, 0.85, 0.93, 1.2, 1.9, 2.6 及び 2.7 の類縁物質 A, B, C, D, E, F 及び G のピーク面積はそれぞれ感度係数 0.12, 0.94, 0.25, 0.42, 1.02, 0.91 及び 0.1 を乗じて補正する。

### 試験条件

検出器, カラム及びカラム温度は定量法の試験条件を準用する。

移動相 A : 水/酢酸 (100) 混液 (999 : 1)

移動相 B : アセトニトリル/テトラヒドロフラン混液 (7 : 3)

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 ~ 12	60	40
12 ~ 28	60 → 20	40 → 80

流量：毎分 1.3 mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後からナブメトンの保持時間の約 3 倍の範囲

#### システム適合性

システムの性能は定量法のシステム適合性を準用する。

検出の確認：標準溶液 2 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 10 mL とする。この液 10  $\mu$ L から得たナブメトンのピーク面積が、標準溶液のナブメトンのピーク面積の 14 ~ 26% になることを確認する。

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、ナブメトン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) 0.2% 以下 (1 g, 容量滴定法, 直接滴定)。

**強熱残分** (2.44) 0.1% 以下 (1 g)。

**定量法** 本品及びナブメトン標準品 (別途本品と同様の方法で水分 (2.48) を測定しておく) 約 20 mg ずつを精密に量り、それぞれをアセトニトリルに溶かし、正確に 20 mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。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、それぞれの液のナブメトンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

$$\text{ナブメトン (C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{) の量 (mg)} = W_S \times (A_T / A_S)$$

$W_S$ : 脱水物に換算したナブメトン標準品の秤取量 (mg)

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：254 nm)

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 4  $\mu$ 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°C 付近の一定温度

移動相：水/酢酸 (100) 混液 (999 : 1) 600 mL にアセトニトリル/テトラヒドロフラン混液 (7 : 3) 400 mL を加える。

流量：ナブメトンの保持時間が約 10 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、ナブメトンの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 6000 段以上、1.5 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、ナブメトンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

**貯法** 容器 気密容器。

## ナブメトン錠

Nabumetone Tablets

本品は定量するとき、表示量の 95.0 ~ 105.0% に対応するナブメトン (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> : 228.29) を含む。

**製法** 本品は「ナブメトン」をとり、錠剤の製法により製する。

**確認試験** 本品を粉末とし、表示量に従い「ナブメトン」80 mgに対応する量を取り、メタノール 50 mLを加え、10 分間振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液 1 mLを取り、メタノールを加えて 50 mL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 259 ~ 263 nm, 268 ~ 272 nm, 316 ~ 320 nm 及び 330 ~ 334 nm に吸収の極大を示す。

**製剤均一性** (6.02) 質量偏差試験を行うとき、適合する。

**溶出性** (6.10) 試験液にポリソルベート 80 3 gに水を加えて 100 mLとした液 900 mLを用い、パドル法により、毎分 75 回転で試験を行うとき、本品の 60 分間の溶出率は 70%以上である。

本品 1 個を取り、試験を開始し、規定された時間に溶出液 20 mL 以上を取り、孔径 0.5  $\mu\text{m}$  以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mLを除き、次のろ液  $V$  mLを正確に量り、表示量に従い 1 mL中にナブメトン ( $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ) 約 89  $\mu\text{g}$  を含む液となるように、エタノール (99.5) 20 mLに試験液を加えて 50 mLとした液を加えて正確に  $V'$  mLとし、試料溶液とする。別にナブメトン標準品(別途「ナブメトン」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約 22 mgを精密に量り、エタノール (99.5) に溶かし、正確に 100 mLとする。この液 10 mLを正確に量り、試験液を加えて正確に 25 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、エタノール (99.5) 20 mLに試験液を加えて 50 mLとした液を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長 331 nmにおける吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

$$\text{ナブメトン } (\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2) \text{ の表示量に対する溶出率 } (\%) = W_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times 360$$

$W_S$ : 脱水物に換算したナブメトン標準品の秤取量 (mg)

$C$ : 1 錠中のナブメトン ( $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ) の表示量 (mg)

**定量法** 本品 20 個以上を取り、その質量を精密に量り、粉末とする。ナブメトン ( $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ) 約 0.2 g に対応する量を精密に量り、水 10 mLを加えて振り混ぜ、メタノール 40 mLを加えて 30 分間振り混ぜた後、メタノールを加えて正確に 100 mLとする。この液を遠心分離し、上澄液 5 mLを正確に量り、内標準溶液 5 mLを正確に加えた後、メタノールを加えて 50 mLとし、試料溶液とする。別にナブメトン標準品(別途「ナブメトン」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約 40 mgを精密に量り、メタノール 50 mL及び内標準溶液を正確に 20 mL加えて溶かした後、メタノールを加えて 200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu\text{L}$ 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面積に対するナブメトンのピーク面積の比  $Q_T$  及び  $Q_S$  を求める。

$$\text{ナブメトン } (\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2) \text{ の量 } (\text{mg}) = W_S \times (Q_T / Q_S) \times 5$$

$W_S$ : 脱水物に換算したナブメトン標準品の秤取量 (mg)

**内標準溶液** パラオキシ安息香酸-2-エチルヘキシル 0.12 gをメタノールに溶かし、100 mLとする。

#### 試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 254 nm)

カラム: 内径 4 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu\text{m}$  の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 25°C付近の一定温度

移動相: アセトニトリル/水/酢酸 (100) 混液 (550 : 450 : 1)

流量: ナブメトンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

#### システム適合性

システムの性能: 標準溶液 10  $\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ナブメトン、内標準物質の順に溶出し、その分離度は 13 以上である。

システムの再現性: 標準溶液 10  $\mu\text{L}$ 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

積に対するナブメトンのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法 容器 密閉容器。

医薬品各条の部 ニカルジピン塩酸塩注射液の条採取容量の項の次に次の三項を加える。

### ニカルジピン塩酸塩注射液

不溶性異物〈6.06〉 第1法により試験を行うとき、適合する。

不溶性微粒子〈6.07〉 試験を行うとき、適合する。

無菌〈4.06〉 メンブランフィルター法により試験を行うとき、適合する。

医薬品各条の部 ニコチン酸注射液の条確認試験の項の次に次の一項を加える。

### ニコチン酸注射液

エンドキシン〈4.01〉 3.0 EU/mg 未満。

同条採取容量の項の次に次の三項を加える。

不溶性異物〈6.06〉 第1法により試験を行うとき、適合する。

不溶性微粒子〈6.07〉 試験を行うとき、適合する。

無菌〈4.06〉 メンブランフィルター法により試験を行うとき、適合する。

医薬品各条の部 ニコランジルの条確認試験の項を次のように改める。

### ニコランジル

#### 確認試験

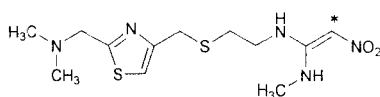
(1) 本品の水溶液 (1 → 50000) につき、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

医薬品各条の部 ニコランジルの条の次に次の二条を加える。

### ニザチジン

Nizatidine



及びC\*位幾何異性体



C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> : 331.46

(1EZ)-N-{2-[(2-[(Dimethylamino)methyl]thiazol-4-yl)methyl]sulfanyl}ethyl}-N'-methyl-2-nitroethene-1,1-diamine  
[76963-41-2]

本品を乾燥したものは定量するとき、ニザチジン (C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) 98.0 ~ 101.0%を含む。

**性状** 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがある。

本品はメタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

#### 確認試験

(1) 本品のメタノール溶液 (1 → 100000) 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し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はニザチジン標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は乾燥したニザチジン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

**融点** (2.60) 130 ~ 135°C (乾燥後)。

#### 純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品 2.0 g をとり、第 4 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0 mL を加える。ただし、硫酸 3 mL を用いる (10 ppm 以下)。

(2) 類縁物質 本品 50 mg を移動相 A/移動相 B 混液 (19 : 6) 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 3 mL を正確に量り、移動相 A/移動相 B 混液 (19 : 6) を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行う。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、試料溶液のニザチジン以外のピーク面積は標準溶液のニザチジンのピーク面積の 1/5 より大きくない。また、試料溶液のニザチジン以外のピークの合計面積は、標準溶液のニザチジンのピーク面積より大きくない。

#### 試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：254 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 25 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25°C 付近の一定温度

移動相 A：酢酸アンモニウム 5.9 g を水 760 mL に溶かし、ジエチルアミン 1 mL を加えた後、酢酸 (100) を加えて pH 7.5 に調整する。

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 ~ 3	76	24
3 ~ 20	76 → 50	24 → 50
20 ~ 45	50	50

流量：毎分 1.0 mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後からニザチジンの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り、移動相 A/移動相 B 混液 (19 : 6) を加えて正確に 25 mL とする。

この液 50  $\mu\text{L}$  から得たニザチジンのピーク面積が、標準溶液のニザチジンのピーク面積の 15 ~ 25% になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、ニザチジ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 20000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ニザチジ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 (2 g, 100°C, 1 時間)。

**強熱残分** (2.44) 0.1% 以下 (1 g)。

**定量法** 本品及びニザチジン標準品を乾燥し、その約 15 mg ずつを精密に量り、それぞれを移動相に溶かし、正確に 50 mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu\text{L}$  ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、それぞれのニザチジンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

$$\text{ニザチジン (C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2) \text{ の量 (mg)} = W_S \times (A_T / A_S)$$

$W_S$  : ニザチジン標準品の秤取量 (mg)

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：254 nm)

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

カラム温度：40°C 付近の一定温度

移動相：酢酸アンモニウム 5.9 g を水 760 mL に溶かし、ジエチルアミン 1 mL を加えた後、酢酸 (100) で pH 7.5 に調整する。この液にメタノール 240 mL を加える。

流量：ニザチジンの保持時間が約 10 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  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、ニザチジ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、1.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 10  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ニザチジンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

**貯法** 容器 気密容器。

## ニザチジンカプセル

### Nizatidine Capsules

本品は定量するとき、表示量の 95.0 ~ 105.0% に対応するニザチジン (C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> : 331.46) を含む。

**製法** 本品は「ニザチジン」をとり、カプセル剤の製法により製する。

**確認試験** 本品の内容物を取り出し、粉末とする。表示量に従い「ニザチジン」50 mg に対応する量を取り、メタノール 50 mL を加えてよく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 1 mL をとり、メタノールを加えて 100 mL 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 239 ~ 244 nm 及び波長 323 ~ 327 nm に吸収の極大を示す。

**製剤均一性** (6.02) 次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品 1 個の内容物を取り出し、「ニザチジン」75 mg 当たり移動相 50 mL を正確に加え、10 分間激しく振り混ぜ

た後、遠心分離する。上澄液  $V$  mL を正確に量り、内標準溶液 5 mL を正確に加え、1 mL 中にニザチジン ( $C_{12}H_{21}N_5O_2S_2$ ) 約 0.3 mg を含む液となるように移動相を加えて  $V'$  mL とし、試料溶液とする。以下定量法を準用する。

$$\text{ニザチジン } (C_{12}H_{21}N_5O_2S_2) \text{ の量 (mg)} = W_S \times (Q_T / Q_S) \times (V' / V)$$

$W_S$  : ニザチジン標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 フェノールの移動相溶液 (1 → 100)

**溶出性** (6.10) 試験液に水 900 mL を用い、シンカーを使用して、パドル法により、毎分 50 回転で試験するとき、本品の 15 分間の溶出率は 80% 以上である。

本品 1 個をとり、試験開始後、規定された時間に溶出液 10 mL 以上をとり、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 2 mL を除き、次のろ液  $V$  mL を正確に量り、表示量に従い 1 mL 中にニザチジン ( $C_{12}H_{21}N_5O_2S_2$ ) 約 10  $\mu\text{g}$  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。別にニザチジン標準品を 100°C で 1 時間乾燥し、その約 25 mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 314 nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

$$\text{ニザチジン } (C_{12}H_{21}N_5O_2S_2) \text{ の表示量に対する溶出率 (\%)} = W_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times 36$$

$W_S$  : ニザチジン標準品の秤取量 (mg)

$C$  : 1 カプセル中のニザチジン ( $C_{12}H_{21}N_5O_2S_2$ ) の表示量 (mg)

**定量法** 本品 10 個以上をとり、内容物を取り出し、その質量を精密に量り、粉末とする。ニザチジン ( $C_{12}H_{21}N_5O_2S_2$ ) 約 0.15 g に対応する量を精密に量り、移動相 50 mL を正確に加え、10 分間激しく振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液 5 mL を正確に量り、内標準溶液 5 mL を正確に加え、更に移動相を加えて 50 mL とし、試料溶液とする。別にニザチジン標準品を 100°C で 1 時間乾燥し、その約 15 mg を精密に量り、移動相 30 mL に溶かし、内標準溶液 5 mL を正確に加え、更に移動相を加えて 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu\text{L}$  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面積に対するニザチジンのピーク面積の比  $Q_T$  及び  $Q_S$  を求める。

$$\text{ニザチジン } (C_{12}H_{21}N_5O_2S_2) \text{ の量 (mg)} = W_S \times (Q_T / Q_S) \times 10$$

$W_S$  : ニザチジン標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 フェノールの移動相溶液 (1 → 100)

#### 試験条件

検出器 : 紫外吸光度計 (測定波長 : 254 nm)

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

カラム温度 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : 酢酸アンモニウム 5.9 g を水 760 mL に溶かした後、ジエチルアミン 1 mL を加え、酢酸 (100) で pH 7.5 に調整する。この液に メタノール 240 mL を加える。

流量 : ニザチジンの保持時間が約 10 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  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、ニザチジンの順に溶出し、その分離度は 3 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10  $\mu\text{L}$  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ニザチジンのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0%以下である。

**貯 法** 容器 気密容器。

医薬品各条の部 無水乳糖の条基原の項及び確認試験の項を次のように改める。

## 無水乳糖

本品は  $\beta$ -乳糖又は  $\beta$ -乳糖と  $\alpha$ -乳糖の混合物である。

◆本品は異性体比を  $\alpha$ 、 $\beta$ -乳糖含有率で表示する。◆

◆**確認試験** 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は無水乳糖標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。◆

医薬品各条の部 ネオスチグミンメチル硫酸塩注射液の条採取容量の項の次に次の三項を加える。

## ネオスチグミンメチル硫酸塩注射液

**不溶性異物** 〈6.06〉 第1法により試験を行うとき、適合する。

**不溶性微粒子** 〈6.07〉 試験を行うとき、適合する。

**無 菌** 〈4.06〉 メンブランフィルター法により試験を行うとき、適合する。

医薬品各条の部 ノルアドレナリン注射液の条純度試験の項の次に次の一項を加える。

## ノルアドレナリン注射液

**エンドトキシン** 〈4.01〉 300 EU/mg 未満。

同条採取容量の項の次に次の三項を加える。

**不溶性異物** 〈6.06〉 第1法により試験を行うとき、適合する。

**不溶性微粒子** 〈6.07〉 試験を行うとき、適合する。

**無 菌** 〈4.06〉 メンブランフィルター法により試験を行うとき、適合する。

医薬品各条の部 バクロフェン錠の条確認試験の項の次に次の一項を加える。

## バクロフェン錠

**製剤均一性** 〈6.02〉 次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品1個をとり、0.1 mol/L 塩酸試液 5 mL を加え、超音波により粒子を小さく分散させ、更に、10 分間振り混ぜた後、1 mL 中にバクロフェン ( $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ ) 約 0.5 mg を含む液となるように 0.1 mol/L 塩酸試液を加えて正確

に  $V$  mL とし、遠心分離する。上澄液 5 mL を正確に量り、フェノールフタレイン試液 2 滴を加え、希水酸化ナトリウム試液で中和した後、水を加えて正確に 50 mL とし、試料溶液とする。別にバクロフェン標準品（別途「バクロフェン」と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく）約 25 mg を精密に量り、0.1 mol/L 塩酸試液に溶かし、正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、フェノールフタレイン試液 2 滴を加え、希水酸化ナトリウム試液で中和した後、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 2 mL ずつを正確に量り、それぞれにニンヒドリン・塩化スズ（Ⅱ）試液 4 mL を加えて振り混ぜた後、水浴上で 20 分間加熱し、直ちに 2 分間激しく振り混ぜる。冷後、それぞれに水/1-プロパノール混液（1：1）を加えて正確に 25 mL とする。これらの液につき、水 2 mL を用いて同様に操作して得た液を対照とし、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長 570 nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

$$\text{バクロフェン (C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{) の量 (mg) = } W_S \times (A_T / A_S) \times (V / 50)$$

$W_S$  : バクロフェン標準品の秤取量 (mg)

医薬品各条の部 パパベリン塩酸塩注射液の条確認試験の項の次に次の一項を加える。

### パパベリン塩酸塩注射液

エンドキシシ 〈4.01〉 6.0 EU/mg 未満。

同条採取容量の項の次に次の三項を加える。

不溶性異物 〈6.06〉 第 1 法により試験を行うとき、適合する。

不溶性微粒子 〈6.07〉 試験を行うとき、適合する。

無菌 〈4.06〉 メンブランフィルター法により試験を行うとき、適合する。

医薬品各条の部 パルナパリンナトリウムの条基原の項を次のように改める。

### パルナパリンナトリウム

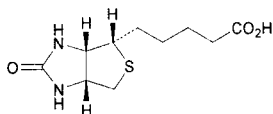
本品は健康なブタの腸粘膜から得たへパリンナトリウムを酸化的に分解して得た低分子へパリンナトリウムで、質量平均分子量は 4500 ~ 6500 である。

医薬品各条の部 沈降 B 型肝炎ワクチンの条の次に次の一条を加える。

### ビオチン

Biotin

ビタミン H



$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  : 244.31

5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentanoic acid

[58-85-5]

本品を乾燥したものは定量するとき、ビオチン ( $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ ) 98.5 ~ 101.0%を含む。

**性状** 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水又はエタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

本品は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：約 231°C (分解)。

**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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

**旋光度**(2.49)  $[\alpha]_D^{20}$  : +89 ~ +93° (乾燥後, 0.4 g, 希水酸化ナトリウム試液, 20 mL, 100 mm)。

#### 純度試験

(1) 溶状 本品 1.0 g を 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム試液 10 mL に溶かすとき、液は無色澄明である。

(2) 重金属 (1.07) 本品 2.0 g をとり、第 2 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0 mL を加える (10 ppm 以下)。

(3) ヒ素 (1.11) 本品 0.7 g をケルダールフラスコにとり、硝酸 5 mL 及び硫酸 2 mL を加え、フラスコの口に小漏斗をのせ、白煙が発生するまで注意して加熱する。冷後、硝酸 2 mL ずつを 2 回加えて加熱し、更に過酸化水素 (30) 2 mL ずつを数回加えて液が無色～微黄色となるまで加熱する。冷後、シュウ酸アンモニウム飽和溶液 2 mL を加え、再び白煙が発生するまで加熱濃縮する。冷後、水を加えて 5 mL とし、これを検液とし、試験を行う (2.8 ppm 以下)。

(4) 類縁物質 本品 0.10 g を薄めたアンモニア水 (28) (7 → 100) 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、薄めたアンモニア水 (28) (7 → 100) を加えて正確に 100 mL とする。この液 10 mL を正確に量り、薄めたアンモニア水 (28) (7 → 100) を加えて正確に 50 mL 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 5  $\mu$ 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 1-ブタノール/水/酢酸 (100) 混液 (5 : 2 : 1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾し、更に 105°C で 30 分間乾燥する。これに 4-ジメチルアミノシナムアルデヒドのエタノール (99.5) 溶液 (1 → 500) /硫酸のエタノール (99.5) 溶液 (1 → 50) 混液 (1 : 1) を均等に噴霧するとき、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。

**乾燥減量** (2.41) 0.5%以下 (0.5 g, 105°C, 4 時間)。

**強熱残分** (2.44) 0.1%以下 (1 g)。

**定量法** 本品を乾燥し、その約 0.25 g を精密に量り、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液 20 mL を正確に加えて溶かし、過量の水酸化ナトリウムを 0.1 mol/L 塩酸で滴定 (2.50) する (指示薬：フェノールフタレイン試液 2 滴)。同様の方法で空試験を行う。

0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液 1 mL = 24.43 mg  $C_{10}H_{16}N_2O_3S$

**貯法** 容器 気密容器。

医薬品各条の部 ビサコジル坐剤の条確認試験の項の次に次の一項を加える。

## ビスコジル坐剤

**製剤均一性** (6.02) 次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品1個をとり、1 mL 中にビスコジル (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>) 約 0.2 mg を含む液となるようにテトラヒドロフランを加え、40°Cに加熱し、振り混ぜて溶かす。冷後、1 mL 中にビスコジル (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>) 約 10 μg を含む液となるように、更にテトラヒドロフランを加えて正確に V mL とする。この液 5 mL を正確に量り、以下定量法を準用する。

$$\text{ビスコジル (C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{) の量 (mg) = } W_S \times (Q_T / Q_S) \times (V / 50)$$

$W_S$  : ビサコジル標準品の採取量 (mg)

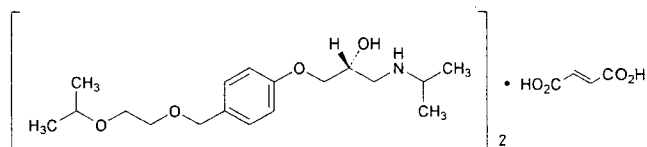
内標準溶液 パラオキシ安息香酸エチルのアセトニトリル溶液 (3 → 100000)

医薬品各条の部 乾燥BCGワクチンの条の次に次の二条を加える。

## ビソプロロールフマル酸塩

Bisoprolol Fumarate

フマル酸ビソプロロール



及び鏡像異性体

2C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> : 766.96

(2*RS*)-1-(4-([2-(1-Methylethoxy)ethoxy]methyl)phenoxy)-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol hemifumarate

[104344-23-2]

本品を乾燥したものは定量するとき、ビソプロロールフマル酸塩 (2C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) 98.5 ~ 101.0%を含む。

**性状** 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール (99.5) 又は酢酸 (100) に溶けやすい。

本品の水溶液 (1 → 10) は旋光性を示さない。

### 確認試験

(1) 本品のメタノール溶液 (1 → 10000) 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し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

**融点** (2.60) 101 ~ 105°C

### 純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品 2.0 g をとり、第 2 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0 mL を加える (10 ppm 以下)。

(2) 類縁物質 本品 50 mg を水/アセトニトリル混液 (4 : 1) 100 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (4 : 1) を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$ 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面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のビソプロロール以外のピーク的面積は、標準溶液のビソプロロールのピーク面積の 1/2 より大きくない。また、試料溶液のビソプロロール以外のピークの合計面積は、標準溶液のビソプロロール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：225 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 15 cm 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チ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：リン酸二水素カリウム 4.08 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH 2.5 に調整する。この液 800 mL にアセトニトリル 200 mL を加える。

流量：ビソプロロールの保持時間が約 8 分になるように調整する。

面積測定範囲：フマル酸のピークの後からビソプロロ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 2 mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (4 : 1) を加えて正確に 20 mL とする。

この液 20  $\mu$ L から得たビソプロロールのピーク面積が、標準溶液のビソプロロ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：標準溶液 20  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、ビソプロロ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 5000 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性：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、ビソプロロールのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

**乾燥減量** (2.41) 0.5% 以下 (1 g, 減圧, 酸化リン (V), 80°C, 5 時間)。

**強熱残分** (2.44) 0.1% 以下 (1 g)。

**定量法** 本品を乾燥し、その約 0.6 g を精密に量り、酢酸 (100) 70 mL に溶かし、0.1 mol/L 過塩素酸で滴定 (2.50) する (指示薬：クリスタルバイオレット試液 2 滴)。ただし、滴定の終点は液の紫色が青色を経て青緑色になるときとする。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 = 38.35 mg  $2C_{18}H_{31}NO_4 \cdot C_4H_4O_4$

**貯法** 容器 気密容器。

## ビソプロロールフマル酸塩錠

Bisoprolol Fumarate Tablets

フマル酸ビソプロロール錠

本品は定量するとき、表示量の 95.0 ~ 105.0% に対応するビソプロロールフマル酸塩 ( $2C_{18}H_{31}NO_4 \cdot C_4H_4O_4$  : 766.96) を含む。

**製法** 本品は「ビソプロロールフマル酸塩」をとり、錠剤の製法により製する。

**確認試験** 本品を粉末とし、表示量に従い「ビソプロロールフマル酸塩」10 mg に対応する量を取り、メタノール 60 mL を加え、10 分間激しく振り混ぜた後、メタノールを加えて 100 mL とし、孔径 0.45  $\mu$ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。ろ液につき、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 271 ~



275 nm に吸収の極大を示す。

**製剤均一性** (6.02) 次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品 1 個をとり、水 8 mL を加え、振り混ぜて崩壊させた後、水を加えて正確に 10 mL とし、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 3 mL を除き、次のろ液  $V$  mL を正確に量り、1 mL 中にビソプロロールフマル酸塩 ( $2\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ) 約 0.1 mg 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。別に定量用フマル酸ビソプロロールを酸化リン (V) を乾燥剤として 80°C で 5 時間減圧乾燥し、その約 20 mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 200 mL 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 271.5 nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

$$\text{ビソプロロールフマル酸塩 } (2\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4) \text{ の量 (mg)} = W_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / 20)$$

$W_S$  : 定量用フマル酸ビソプロロールの秤取量 (mg)

**溶出性** (6.10) 試験液に溶出試験第 2 液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 30 分間の溶出率は 85% 以上である。

本品 1 個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45  $\mu\text{m}$  以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液  $V$  mL を正確に量り、表示量に従い 1 mL 中にビソプロロールフマル酸塩 [ $(\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4)_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ] 約 2.8  $\mu\text{g}$  を含む液となるように試験液を加えて正確に  $V'$  mL とし、試料溶液とする。別に定量用フマル酸ビソプロロールを酸化リン (V) を乾燥剤として 80°C で 5 時間減圧乾燥し、その約 14 mg を精密に量り、試験液に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50  $\mu\text{L}$  ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液のビソプロロールのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

ビソプロロールフマル酸塩 ( $2\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_S$  : 定量用フマル酸ビソプロロールの秤取量 (mg)

$C$  : 1 錠中のビソプロロールフマル酸塩 ( $2\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ) の表示量 (mg)

#### 試験条件

検出器、カラム、カラム温度及び流量は定量法の試験条件を準用する。

移動相：リン酸二水素カリウム 4.08 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加え、pH 2.5 に調整する。この液 750 mL にアセトニトリル 250 mL を加える。

#### システム適合性

システムの性能：標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、ビソプロロ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 3000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 50  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ビソプロロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

**定量法** 本品 20 個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。ビソプロロールフマル酸塩 ( $2\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ) 約 20 mg に対応する量を精密に量り、水/アセトニトリル混液 (3 : 1) 70 mL 及び内標準溶液 10 mL を正確に加え、10 分間激しく振り混ぜた後、水/アセトニトリル混液 (3 : 1) を加えて 100 mL とする。この液を孔径 0.45  $\mu\text{m}$  以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液 3 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に定量用フマル酸ビソプロロールを酸化リン (V) を乾燥剤として 80°C で 5 時間減圧乾燥し、その約 20 mg を精密に量り、内標準溶液 10 mL を正確に加え、水/アセトニトリル混液 (3 : 1) に溶かし、100 mL 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ィー (2.01) により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するビソプロロールのピーク面積の比  $Q_T$  及び  $Q_S$  を求める。

ビソプロロールフマル酸塩 ( $2C_{18}H_{31}NO_4 \cdot C_4H_4O_4$ ) の量 (mg) =  $W_S \times (Q_T / Q_S)$

$W_S$  : 定量用フマル酸ビソプロロールの秤取量 (mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸イソプロピルの水/アセトニトリル混液 (3 : 1) 溶液 (1 → 250)

#### 試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 225 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm 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チ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 : リン酸二水素カリウム 4.08 g を水 1000 mL に溶かし, リン酸を加えて pH 2.5 に調整する。この液 800 mL にアセトニトリル 200 mL を加える。

流量 : ビソプロロ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 20  $\mu$ L につき, 上記の条件で操作するとき, フマル酸, ビソプロロール, 内標準物質の順に溶出し, ビソプロロールと内標準物質の分離度は 12 以上である。

システムの再現性 : 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, 内標準物質のピーク面積に対するビソプロロールのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

#### 貯法 容器 気密容器。

医薬品各条の部 ヒドララジン塩酸塩錠の条確認試験の項の次に次の一項を加える。

### ヒドララジン塩酸塩錠

製剤均一性 (6.02) 次の方法により含量均一性試験を行うとき, 適合する。

本品 1 個をとり, 0.1 mol/L 塩酸試液 25 mL を加え, 超音波により粒子を小さく分散させる。更に, よく振り混ぜた後, 0.1 mol/L 塩酸試液を加えて正確に 50 mL とし, 遠心分離する。上澄液  $V$  mL を正確に量り, 1 mL 中にヒドララジン塩酸塩 ( $C_8H_8N_4 \cdot HCl$ ) 約 10  $\mu$ g を含む液となるように 0.1 mol/L 塩酸試液を加えて正確に  $V'$  mL とし, 試料溶液とする。別に定量用塩酸ヒドララジンを 105°C で 3 時間乾燥し, その約 25 mg を精密に量り, 0.1 mol/L 塩酸試液に溶かし, 正確に 50 mL とする。この液 2 mL を正確に量り, 0.1 mol/L 塩酸試液を加えて正確に 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 260 nm における吸光度  $A_{T1}$  及び  $A_{S1}$  並びに波長 350 nm における吸光度  $A_{T2}$  及び  $A_{S2}$  を測定する。

ヒドララジン塩酸塩 ( $C_8H_8N_4 \cdot HCl$ ) の量 (mg) =  $W_S \times \{(A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2})\} \times (V' / V) \times (1 / 50)$

$W_S$  : 定量用塩酸ヒドララジンの秤取量 (mg)

医薬品各条の部 ヒプロメロースフタル酸エステル条基原の項, 性状の項, 確認試験の項, 粘度の項, 純度試験の項, 水分の項, 強熱残分の項, 定量法の項及び貯法の項を次のように改める。

### ヒプロメロースフタル酸エステル

[9050-31-1]

本医薬品各条は, 三薬局方での調和合意に基づき規定した医薬品各条である。

なお, 三薬局方で調和されていない部分は「◆ ◆」で囲むことにより示す。