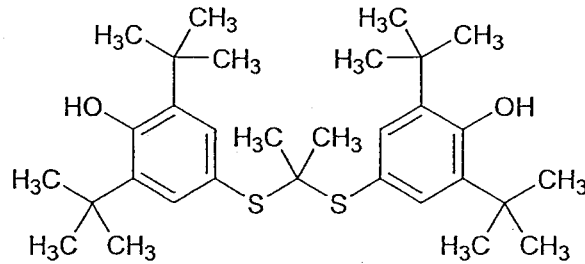


プロブコール

ProbucoI



$C_{31}H_{48}O_2S_2$: 516.84

4,4'-[Propan-2,2-diylbis(sulfandiyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)phenol]

[23288-49-5]

本品を乾燥したものは定量するとき、プロブコール ($C_{31}H_{48}O_2S_2$) 98.5 ~ 101.0%を含む。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はテトラヒドロフランに極めて溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

本品は光によって徐々に淡黄色となる。

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プロブコール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プロブコール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) 125 ~ 128°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 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品 0.40 g をエタノール (99.5) 5 mL に溶かし、移動相を加えて 20 mL とし、試料溶液とする。この液 1 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 1 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 5 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、試料溶液のプロブコールに対する相対保持時間約 0.9 のピーク面積は、標準溶液のプロブコールのピーク面積より大きくなく、試料溶液のプロブコールに対する相対保持時間約 1.9 のピーク面積は、標準溶液のプロブコールのピーク面積の 25 倍より大きくない。また、試料溶液のプロブコール及び上記のピーク以外のピークの面積は、標準溶液のプロブコールのピーク面積の 5 倍より大きくない。更に、試料溶液のプロブコール以外のピークの合計面積は、標準溶液のプロブコールのピーク面積の 50 倍より大きくない。ただし、プロブコールに対する相対保持時間約 0.9 及び約 1.9 のピーク面積はそれぞれ感度係数 1.2 及び 1.4 を乗じて補正する。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は、定量法の試験条件を準用する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からプロブコールの保持時間の約 3 倍の範囲。ただし、プロブコールに対する相対保持時間約 0.5 のピークを除く。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10 mL とする。この液 5 μ L から得たプロブコールのピーク面積が、標準溶液のプロブコールのピーク面積の 14 ~ 26% になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 1 mL に移動相を加えて 50 mL とする。この液 1 mL にフタル酸ビス (シス-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル) の移動相溶液 (1 → 1000) 1 mL, エタノール (99.5) 5 mL 及び移動相を加えて 20 mL とする。この液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、フタル酸ビス (シス-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)、プロブコールの順に溶出し、その分離度は 6 以上である。

システムの再現性：標準溶液 5 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、プロブコールのピーク面積の相対標準偏差は5%以下である。

(3) 残留溶媒 別に規定する。

乾燥減量 (2.41) 0.5%以下 (1g, 減圧, 80°C, 1時間)。

強熱残分 (2.44) 0.1%以下 (1g)。

定量法 本品及びプロブコール標準品を乾燥し、その約60mgずつを精密に量り、それぞれをテトラヒドロフラン5mLに溶かし、移動相を加えて正確に50mLとする。これらの液5mLずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液5mLを正確に加えた後、移動相を加えて100mL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 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するプロブコールのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

プロブコール ($C_{31}H_{48}O_2S_2$) の量 (mg) = $W_s \times (Q_T/Q_S)$

W_s : プロブコール標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 フタル酸ビス (シス-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル) 0.2g をテトラヒドロフラン 1 mL に溶かし、移動相を加えて 50 mL とする。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：242 nm)

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 25 cm 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：アセトニトリル/水混液 (93 : 7)

流量：プロブコールの保持時間が約 13 分になるように調整する。

システムの適合性

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、内標準物質、プロブコールの順に溶出し、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 μ 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プロブコ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

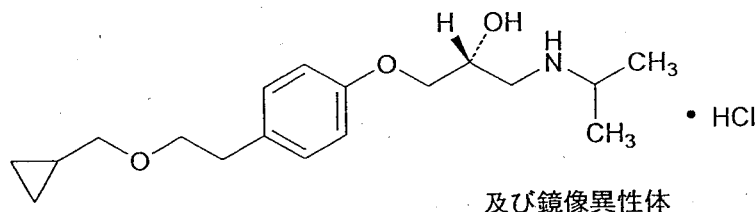
保存条件 遮光して保存する。

容器 気密容器。

ベタキソロール塩酸塩

Betaxolol Hydrochloride

塩酸ベタキソロール



$C_{18}H_{29}NO_3 \cdot HCl$: 343.89

(2*RS*)-1-[4-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol monohydrochloride
[63659-19-8]

本品を乾燥したものは定量するとき、ベタキソロール塩酸塩 ($C_{18}H_{29}NO_3 \cdot HCl$) 99.0 ~ 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。

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

本品 1.0 g を水 50 mL に溶かした液の pH は 4.5 ~ 6.5 である。

本品の水溶液 (1 → 100) は旋光性を示さない。

確認試験

(1) 本品のエタノール (99.5) 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と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) の塩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と同様の強度の吸収を認める。

(3) 本品の水溶液 (1 → 10) は塩化物の定性反応 (2) (1.09) を呈する。

融点 (2.60) 114 ~ 117°C

純度試験

(1) 溶状 本品 1.0 g を水 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 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) ヒ素 (1.11) 本品 2.0 g をとり、第 3 法により検液を調製し、試験を行う (1 ppm 以下)。

(4) 類縁物質 I 本品 0.10 g をメタノール 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 3 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50 mL 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 20 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 10 μ 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。次に酢酸エチル/水/酢酸 (100) 混液 (10 : 3 : 3) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これをヨウ素蒸気中に 1 時間放置するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは 3 個以下であり、標準溶液から得たスポットより濃くない。

(5) 類縁物質 II 本品 0.10 g を移動相 50 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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、試料溶液のベタキソロール以外のピーク面積は、標準溶液のベタキソロールのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のベタキソロール以外のピークの合計面積は、標準溶液のベタキソロールのピーク面積の 2 倍より大きくない。

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 273 nm)

カラム : 内径 4.6 mm、長さ 15 cm 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チルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度 : 25°C 付近の一定温度

移動相 : 1 mol/L 塩酸試液を加えて pH 3.0 に調整した薄めた 0.05 mol/L リン酸二水素カリウム試液 (1 → 2) / アセトニトリル/メタノール混液 (26 : 7 : 7)

流量 : ベタキソロールの保持時間が約 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ベタキシ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 4 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 20 mL とする．この液 10 μ L から得たベタキシロールのピーク面積が，標準溶液のベタキシロールのピーク面積の 14 ~ 26% になることを確認する．

システムの性能：本品 50 mg 及び 2-ナフトール 5 mg を移動相 200 mL に溶かす．この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ベタキシロール，2-ナフトールの順に溶出し，その分離度は 10 以上である．

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ベタキシロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

(6) 残留溶媒 別に規定する．

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) .

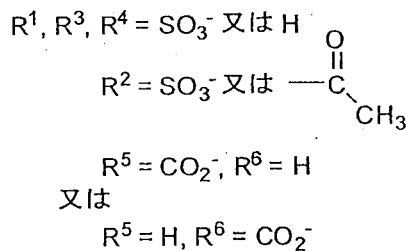
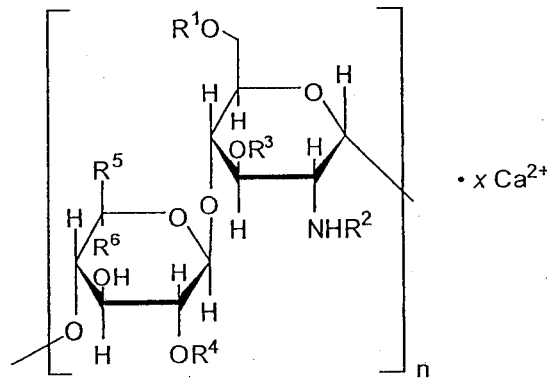
定量法 本品を乾燥し，その約 0.3 g を精密に量り，酢酸 (100) 30 mL に溶かし，無水酢酸 30 mL を加え，0.1 mol/L 過塩素酸で滴定 (2.50) する (電位差滴定法) . 同様の方法で空試験を行い，補正する．

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 34.39 mg $C_{18}H_{29}NO_3 \cdot HCl$

貯法 容器 気密容器.

ヘパリンカルシウム

Heparin Calcium



[37270-89-6]

本品は、健康な食用ブタの腸粘膜から得た D-グルコサミン及びウロン酸 (L-イズロン酸又は D-グルクロン酸) の二糖単位からなる硫酸化グリコサミノグリカンのカルシウム塩である。本品は、血液の凝固を遅延する作用を有する。本品は、1 mg 中 150 ヘパリン単位以上を含む。

本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、表示単位の 90 ~ 110% を含み、また、カルシウム (Ca:40.08) 8.0 ~ 12.0% を含む。

性状 本品は白色～帯灰褐色の粉末又は粒である。

本品は水に溶けやすく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

確認試験

(1) 本品 10 mg を水 5 mL に溶かした液に 1 mol/L 塩酸試液 0.1 mL 及びトルイジンブルー O 溶液 (1 → 20000) 5 mL を加えるとき、液は紫色～赤紫色を呈する。

(2) 本品 50 mg を水 5 mL に溶かした液は、カルシウム塩の定性反応 (1.09) を呈する。

pH (2.54) 本品 1.0 g を水 100 mL に溶かした液の pH は 6.0 ~ 8.0 である。

純度試験

(1) 溶状 本品 0.5 g を水 20 mL に溶かすとき、液は澄明である。この液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行うとき、波長 400 nm における吸光度は 0.05 以下である。

(2) 塩化物 (1.03) 本品 0.5 g をとり、試験を行う。比較液には 0.01 mol/L 塩酸 0.30 mL を加える (0.021% 以下)。

(3) 重金属 (1.07) 本品 0.5 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 1.5 mL を加える (30 ppm 以下)。

(4) バリウム 本品 30 mg を水 3.0 mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 1.0 mL に希硫酸 3 滴を加え、10 分間放置するとき、液は混濁しない。

(5) 残留溶媒 別に規定する。

(6) 総窒素 本品を乾燥し、その約 0.1 g を精密に量り、窒素定量法 (1.08) により試験を行うとき、窒素 (N: 14.01) の量は 3.0% 以下である。

(7) たん白質 (4) の試料溶液 1.0 mL にトリクロロ酢酸溶液 (1 → 5) 5 滴を加えるとき、液は沈殿又は混濁を生じない。

(8) 過硫酸化コンドロイチン硫酸 本品 20 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d₄ の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1 → 10000) 0.60 mL に溶かし、試料溶液とする。この液につき核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d₄ を内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 (2.21) プロトン共鳴周波数 400 MHz 以上の装置 (1) を用いる方法により ¹H を測定するとき、 δ 2.13 ~ 2.23 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の *N*-アセチル基に由来するシグナルを認めない。

試験条件

温度：25°C

スピニング：オフ

データポイント数：32,768

スペクトル範囲：DHO のシグナルを中心に ± 6.0 ppm

パルス角：90°

繰り返しパルス待ち時間：20 秒

ダミーキャン：4 回

積算回数：ヘパリンの *N*-アセチル基のプロトンのシグナルの S/N 比が 200 以上得られる回数

ウィンドウ関数：指数関数 (Line broadening factor = 0.2 Hz)

システム適合性

過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.10 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d₄ の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1 → 10000) 0.60 mL に溶かし標準溶液とする。標準溶液 0.60 mL にヘパリンカルシウム約 20 mg を溶かし、システム適合性試験用溶液とする。この液につき、上記の条件で操作するとき、 δ 2.02 ~ 2.06 ppm にヘパリンの *N*-アセチル基に由来するシグナル、及び δ 2.13 ~ 2.23 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の *N*-アセチル基に由来するシグナルを認める。

乾燥減量 (2.41) 8%以下 (50 mg, 減圧, 60°C, 3 時間)。

エンドキシン (4.01) 0.0030 EU/ヘパリン単位未満。

定量法

(1) ヘパリン

(i) 基質液 *N*-ベンゾイル-L-イソロイシル-L-グルタミル(γ -OR)-グリシル-L-アルギニル-*p*-ニトロアニリド塩酸塩 15 mg を水 20 mL に溶解する。

(ii) 活性化血液凝固 X 因子液 ウシ由来活性化血液凝固 X 因子を水に溶かし、1 mL 中に 0.426 単位を含む液を調製する。

(iii) 緩衝液 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール 6.06 g を水 750 mL に溶かし、1 mol/L 塩酸試液を加えて pH8.4 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。

(iv) 反応停止液 酢酸 (100) 20 mL に水を加え、40 mL とする。

(v) ヘパリン標準溶液 ヘパリンナトリウム標準品を生理食塩液に溶かし、1 mL 中に 10 単位を含むように調製した液 100 μ L に緩衝液を加えて正確に 5 mL とし、標準原液とする。次の表に従い、標準原液にアンチトロンビン III 試液、ヒト正常血漿及び緩衝液を加え、ヘパリン標準溶液 (1)、ヘパリン標準溶液 (2)、ヘパリン標準溶液 (3)、ヘパリン標準溶液 (4) 及びヘパリン標準溶液 (5) を調製する。

No.	ヘパリン標準溶液	緩衝液 (μ L)	アンチトロン ビン III 試液 (μ L)	ヒト正常 血漿 (μ L)	標準 原液 (μ L)
	ヘパリン濃度 (単位/mL)				
(1)	0	800	100	100	0
(2)	0.02	700	100	100	100
(3)	0.04	600	100	100	200
(4)	0.06	500	100	100	300
(5)	0.08	400	100	100	400

(vi) 試料溶液 本品の表示単位に従い、その適量を精密に量り、生理食塩液に溶かし、1 mL 中に約 0.5 単位を含む液を調製する。この液 100 μ L にアンチトロンビン III 試液 100 μ L、ヒト正常血漿 100 μ L 及び緩衝液 700 μ L を加え、試料溶液とする。

(vii) 操作法 試験管に試料溶液 400 μ L を入れ、37°C で 4 分間加温する。これに活性化血液凝固 X 因子液 200 μ L を加えてよく混和し、37°C で正確に 30 秒間加温した後、あらかじめ 37°C に加温した基質液 400 μ L を加えてよく混和する。37°C で正確に 3 分間加温した後、反応停止液 600 μ L を加え、直ちに混和する。この液につき、試料溶液 400 μ L に反応停止液 600 μ L 及び水 600 μ L を加えて混和したものを対照とし、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により波長 405 nm における吸光度を測定する。ヘパリン標準溶液 (1)、ヘパリン標準溶液 (2)、ヘパリン標準溶液 (3)、

ヘパリン標準溶液 (4) 及びヘパリン標準溶液 (5)を試料溶液と同様に操作して、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により波長 405 nm における吸光度を測定する。

(viii) 計算法 ヘパリン標準溶液のヘパリン濃度と吸光度から検量線を作成し、試料溶液のヘパリン濃度 C を求め、次式により本品 1 mg 中のヘパリン単位を計算する。

$$\text{本品 1 mg 中のヘパリン単位} = C \times 10 \times (b/a)$$

a : 本品の秤取量 (mg)

b : 本品を生理食塩液に溶かし、1 mL 中に約 0.5 単位を含む液を製したときの全容量 (mL)

(2) カルシウム 本品約 50 mg を精密に量り、水 20 mL に溶かし、8 mol/L 水酸化カリウム試液 2 mL を加え、時々振り混ぜながら、3 ~ 5 分間放置した後、NN 指示薬 0.1 g を加え、直ちに 0.01 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定 (2.50) する。ただし、滴定の終点は液の赤紫色が青色に変わるときとする。

0.01 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液 1 mL = 0.4008 mg Ca

貯法 容器 気密容器。

ミノサイクリン塩酸塩錠
Minocycline Hydrochloride Tablets
塩酸ミノサイクリン錠

本品は定量するとき、表示された力価の90.0～110.0%に対応するミノサイクリン(C₂₃H₂₇N₃O₇:457.48)を含む。

製法 本品は「ミノサイクリン塩酸塩」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「ミノサイクリン塩酸塩」10 mg (力価) に対応する量を取り、塩酸のメタノール溶液(19→20000)625 mLを加えてよく振り混ぜた後、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221～225 nm, 261～265 nm及び354～358 nmに吸収の極大を示す。

純度試験 類縁物質 本操作は、試料溶液を調製した後、速やかに試験を行う。本品5個以上をとり、粉末とする。表示量に従い「ミノサイクリン塩酸塩」50 mg (力価) に対応する量を取り、移動相60 mLを加えて激しく振り混ぜた後、移動相を加えて100 mLとする。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。試料溶液20 μL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、各々のピーク面積を自動積分法により測定する。面積百分率法によりミノサイクリンに対する相対保持時間約0.83のエピミノサイクリンの量を求めるとき、2.0%以下である。

試験条件

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

面積測定範囲: 溶媒のピークの後からミノサイクリンの保持時間の約2.5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: 試料溶液2 mLに移動相を加えて100 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、移動相を加えて正確に100 mLとする。この液20 μLから得たミノサイクリンのピーク面積が、システム適合性試験用溶液20 μLから得たミノサイクリンのピーク面積の3.5～6.5%になることを確認する。

システムの再現性: システム適合性試験用溶液20 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ミノサイクリン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) 12.0%以下(本品を粉末としたもの0.5 g, 容量滴定法, 逆滴定)。

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、移動相60 mLを加えて15分間超音波処理した後、1 mL中に「ミノサイクリン塩酸塩」約0.5 mg (力価)を含む液となるように移動相を加えて正確にV mLとする。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。以下定量法を準用する。

ミノサイクリン(C₂₃H₂₇N₃O₇)の量 [mg (力価)] = $W_S \times (A_T/A_S) \times (V/50)$

W_S: ミノサイクリン塩酸塩標準品の秤取量 [mg (力価)]

溶出性 (6.10) 試験液に水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 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V' mLを正確に量り、表示量に従い1 mL中に「ミノサイクリン塩酸塩」約9 μg (力価)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。別にミノサイクリン塩酸塩標準品約30 mg (力価)に対応する量を精密に量り、水に溶かし、正確に100 mLとする。この液4 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348 nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定する。

ミノサイクリン(C₂₃H₂₇N₃O₇)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: ミノサイクリン塩酸塩標準品の秤取量 [mg (力価)]

C: 1錠中のミノサイクリン(C₂₃H₂₇N₃O₇)の表示量 [mg (力価)]

定量法 本品の「ミノサイクリン塩酸塩」約1 g (力価) に対応する個数を取り、移動相120 mLを加えて15分間超音波処理した後、移動相を加えて正確に200 mLとする。この液を遠心分離し、上澄液5 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50 mLとし、試料溶液とする。別にミノサイクリン塩酸塩標準品約25 mg (力価) に対応する量を精密に量り、移動相に溶かし、正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 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) により試験を行い、それぞれの液のミノサイクリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

ミノサイクリン ($C_{23}H_{27}N_3O_7$) の量 [mg (力価)] = $W_s \times (A_T/A_S) \times 40$

W_s : ミノサイクリン塩酸塩標準品の秤取量 [mg (力価)]

試験条件

検出器, カラム, カラム温度及び流量は「ミノサイクリン塩酸塩」の定量法の試験条件を準用する。

移動相: シュウ酸アンモニウム-水和物溶液 (7 → 250) / *N,N*-ジメチルホルムアミド / 0.1 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液混液 (11 : 5 : 4) にテトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液を加えて pH6.5 に調整する。

システム適合性

システムの性能: 塩酸ミノサイクリン 50 mg を水 25 mL に溶かす。この液 5 mL を水浴上で 60 分間加熱した後、水を加えて 25 mL とする。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、エピミノサイクリン、ミノサイクリンの順に溶出し、その分離度は 2.0 以上である。

システムの再現性: 標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ミノサイクリンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 気密容器。

注射用メロペネム

Meropenem for Injection

本品は用時溶解して用いる注射剤である。

本品は定量するとき、表示された力価の93.0～107.0%に対応するメロペネム ($C_{17}H_{25}N_3O_5S$: 383.46) を含む。

製法 本品は「メロペネム水和物」をとり、注射剤の製法により製する。

性状 本品は白色～淡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 (2.25) の臭化カリウム錠剤法により吸収スペクトルを測定するとき、波数 3410cm^{-1} 、 1750cm^{-1} 、 1655cm^{-1} 、 1583cm^{-1} 及び 1391cm^{-1} 付近に吸収を認める。

pH (2.54) 本品の表示量に従い「メロペネム水和物」0.25 g (力価) に対応する量を水 5 mL に溶かした液の pH は 7.3～8.3 である。

純度試験

(1) 溶状 本品の表示量に従い「メロペネム水和物」1.0 g (力価) に対応する量をとり、水 20 mL に溶かすとき、液は澄明で、液の色は次の比較液より濃くない。

比較液：塩化コバルト (II) の色の比較原液 0.3 mL 及び塩化鉄 (III) の色の比較原液 1.2 mL に薄めた塩酸 (1 → 40) 18.5 mL を加える。

(2) 類縁物質 別に規定する。

乾燥減量 (2.41) 9.5～12.0% (0.1 g, 減圧・0.67 kPa 以下, 60°C, 3 時間)。

エンドキシシン (4.01) 0.12 EU/mg (力価) 未満。

製剤均一性 (6.02) 質量偏差試験を行うとき、適合する。

不溶性異物 (6.06) 第 2 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。

定量法 本品 10 個以上をとり、内容物の質量を精密に量る。「メロペネム水和物」約 50 mg (力価) に対応する量を精密に量り、内標準溶液 10 mL を正確に加えて溶かし、pH 5.0 のトリエチルアミン・リン酸塩緩衝液を加えて 100 mL とし、試料溶液とする。別にメロペネム標準品約 50 mg (力価) に対応する量を精密に量り、内標準溶液 10 mL を正確に加えて溶かし、pH 5.0 のトリエチルアミン・リン酸塩緩衝液を加えて 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 μL 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メロペネムのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{メロペネム (C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S) の量 [mg (力価)]} = W_S \times (Q_T / Q_S)$$

W_S : メロペネム標準品の秤取量 [mg (力価)]

内標準溶液 ベンジルアルコールの pH 5.0 のトリエチルアミン・リン酸塩緩衝液溶液 (1 → 300)

試験条件

「メロペネム水和物」の定量法の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能は「メロペネム水和物」の定量法のシステム適合性を準用する。

システムの再現性：標準溶液 5 μL 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メロペネム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 密封容器。本品は、プラスチック製水性注射剤容器を使用することができる。

モサプリドクエン酸塩錠

Mosapride Citrate Tablets

クエン酸モサプリド錠

本品は定量するとき、表示量の 95.0 ~ 105.0% に対応するモサプリドクエン酸塩 ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$: 614.02) を含む。

製法 本品は「モサプリドクエン酸塩水和物」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験

(1) 本品を粉末とし、表示量に従いモサプリドクエン酸塩 ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) 10 mg に対応する量を取り、希酢酸 10 mL を加え、10 分間振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 5 mL にドラーゲンドルフ試液 0.3 mL を加えるとき、だいたい色の沈殿を生じる。

(2) 定量法で得た試料溶液につき、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 及び 306 ~ 310 nm に吸収の極大を示す。

(3) 本品を粉末とし、表示量に従いモサプリドクエン酸塩 ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) 20 mg に対応する量を取り、メタノール 10 mL を加え、10 分間振り混ぜた後、ろ過する。ろ液を減圧で蒸発乾固し、残留物にピリジン/無水酢酸混液 (3:1) 5 mL を加えてよく振り混ぜ、30 分間放置するとき、液は赤褐色を呈する。

純度試験 類縁物質 本品 20 個以上をとり、粉末とする。表示量に従いモサプリドクエン酸塩 ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) 10 mg に対応する量を取り、水 1 mL を加えて潤す。更に、メタノール 9 mL を加えて 20 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 20 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 20 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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、試料溶液のモサプリドに対する相対保持時間約 0.60 及び約 0.85 のピーク面積は、標準溶液のモサプリドのピーク面積より大きくなく、モサプリド及び上記のピーク以外のピークの面積は、標準溶液のモサプリドのピーク面積の 2/5 より大きくない。また、試料溶液のモサプリド以外のピークの合計面積は、標準溶液のモサプリドのピーク面積の 2 倍より大きくない。

試験条件

検出器、カラム、カラム温度、移動相 A、移動相 B 及び流量は「モサプリドクエン酸塩水和物」の純度試験 (2) の試験条件を準用する。

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 ~ 40	85 → 45	15 → 55

面積測定範囲：溶媒のピークの後から注入後 40 分まで

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25 mL とする。この液 10 μ L から得たモサプリドのピーク面積が、標準溶液のモサプリドのピーク面積の 3.0 ~ 5.0% 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、モサプリドのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 40000 段以上、1.5 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、モサプリドのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である。

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 5 mL を加え、よく振り混ぜて崩壊させる。次にメタノール 20 mL を加え、20 分間振り混ぜた後、メタノールを加えて正確に 50 mL とする。この液を遠心分離し、上澄液 V mL を正確に量り、1 mL 中にモサプリドクエン酸塩 ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) 約 20 μ g を含む液となるようにメタノールを加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。以下定量法を準用する。

モサプリドクエン酸塩 ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の量 (mg) = $W_s \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/50)$

W_s : 脱水物に換算した定量用クエン酸モサプリドの秤取量 (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 45 分間の溶出率は 80% 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 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 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 中にモサプリドクエン酸塩 ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) 約 2.8 μ 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。別に定量用クエン酸モサプリド (別途「モサプリドクエン酸塩水和物」と同様の方法で水分 (2.48) を測定しておく) 約 30 mg を精密に量り、移動相に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 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、それぞれの液のモサプリドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

モサプリドクエン酸塩 ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)
 $= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 9$

W_S : 脱水物に換算した定量用クエン酸モサプリドの秤取量 (mg)

C : 1 錠中のモサプリドクエン酸塩 ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 274 nm)

カラム: 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm 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: クエン酸三ナトリウム二水和物 8.82 g を水 800 mL に溶かし、希塩酸を加えて pH 3.3 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。この液 240 mL にメタノール 90 mL 及びアセトニトリル 70 mL を加える。

流量: モサプリドの保持時間が約 9 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、モサプリドのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 4000 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、モサプリド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。モサプリドクエン酸塩 ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) 約 10 mg に対応する量を精密に量り、水 2 mL を加えて潤す。次にメタノール 70 mL を加え、20 分間振り混ぜた後、メタノールを加えて正確に 100 mL とし、遠心分離する。上澄液 10 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50 mL とし、試料溶液とする。別に定量用クエン酸モサプリド (別途「モサプリドクエン酸塩水和物」と同様の方法で水分 (2.48) を測定しておく) 約 53 mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 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 273 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

モサプリドクエン酸塩 ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の量 (mg) $= W_S \times (A_T/A_S) \times (1/5)$

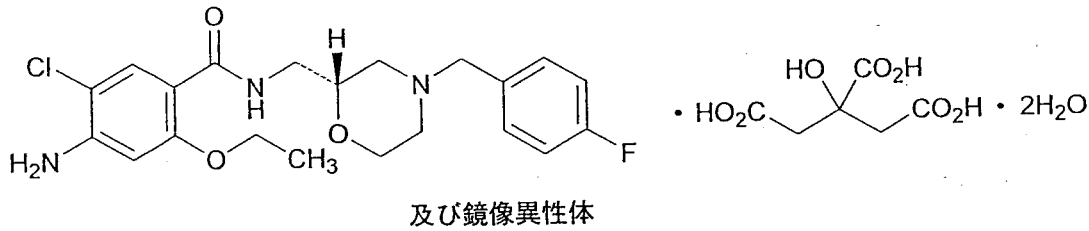
W_S : 脱水物に換算した定量用クエン酸モサプリドの秤取量 (mg)

貯法 容器 気密容器。

モサプリドクエン酸塩水和物

Mosapride Citrate Hydrate

クエン酸モサプリド



$C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7 \cdot 2H_2O$: 650.05

4-Amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-{[(2*RS*)-4-(4-fluorobenzyl)morpholin-2-yl]methyl}benzamide monocitrate dihydrate

[636582-62-2]

本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、モサプリドクエン酸塩 ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$: 614.02) 98.5 ~ 101.0%を含む。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

本品は *N,N*-ジメチルホルムアミド又は酢酸 (100) に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (1 → 20) 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 → 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。

(3) 本品の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (1 → 10) はクエン酸塩の定性反応 (1) (1.09) を呈する。

純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品 1.0 g を白金るつぼにとり、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 (20 ppm 以下)。

(2) 類縁物質 本品 0.10 g をメタノール 50 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 50 mL 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 20 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 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、試料溶液のモサプリドに対する相対保持時間約 0.47 のピーク面積は、標準溶液のモサプリドのピーク面積の 3 倍より大きくなく、モサプリド及び上記のピーク以外のピーク面積は、標準溶液のモサプリドのピーク面積より大きくない。また、試料溶液のモサプリド以外のピークの合計面積は、標準溶液のモサプリドのピーク面積の 5 倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：274 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 15 cm 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 A：クエン酸三ナトリウム二水和物 8.82 g を水 800 mL に溶かし、希塩酸を加えて pH 4.0 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。

移動相 B：アセトニトリル

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 ~ 35	80 → 45	20 → 55

流量：毎分 1.0 mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後から注入後 35 分まで

システム適合性

検出の確認：標準溶液 4 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 5 μ L から得たモサプリドのピーク面積が，標準溶液のモサプリドのピーク面積の 15 ～ 25% になることを確認する．

システムの性能：標準溶液 5 μ L につき，上記の条件で操作するとき，モサプリドのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 40000 段以上，1.5 以下である．

システムの再現性：標準溶液 5 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，モサプリドのピーク面積の相対標準偏差は 5.0% 以下である．

(3) 残留溶媒 別に規定する．

水分 (2.48) 5.0 ～ 6.5% (0.5 g, 容量滴定法, 逆滴定) ．

強熱残分 (2.44) 0.1% 以下 (1 g, 白金るつぼ) ．

定量法 本品約 0.5 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 (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 = 61.40 mg $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$

貯法 容器 密閉容器．