

正確に 200 mL とする。37±0.5℃ に加温して用いる。用時製する。

(iv) 沈澱試液の調製 セラペプターゼ用トリクロロ酢酸試液を用いる。37±0.5℃ に加温して用いる。

(v) 操作法 試料溶液 1 mL を正確に量り、共栓試験管 (15×130 mm) に入れ、37±0.5℃ で 5 分間放置した後、基質溶液 5 mL を正確に加え、直ちによく振り混ぜる。この液を 37±0.5℃ で正確に 20 分間放置した後、セラペプターゼ用トリクロロ酢酸試液 5 mL を正確に加え、振り混ぜ、再び 37±0.5℃ で 30 分間放置した後、乾燥ろ紙でろ過する。ろ液 2 mL を正確に量り、無水炭酸ナトリウム溶液 (3 → 50) 5 mL を正確に加え、振り混ぜ、次いで薄めたフォルイン試液 (1 → 3) 1 mL を正確に加え、よく振り混ぜ、37±0.5℃ で 30 分間放置する。この液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 660 nm における吸光度 A_1 を測定する。別に試料溶液 1 mL を正確に量り、セラペプターゼ用トリクロロ酢酸試液 5 mL を正確に加え、振り混ぜた後、基質溶液 5 mL を正確に加え、37±0.5℃ で 30 分間放置し、以下同様に操作して吸光度 A_2 を測定する。また、チロジン標準溶液 2 mL を正確に量り、無水炭酸ナトリウム溶液 (3 → 50) 5 mL を正確に加え、振り混ぜた後、薄めたフォルイン試液 (1 → 3) 1 mL を正確に加え、よく振り混ぜ、以下試料溶液と同様に操作して吸光度 A_3 を測定する。別に 0.2 mol/L 塩酸試液 2 mL を正確に量り、同様に操作して吸光度 A_4 を測定する。

本品 1 mg 当たりのセラペプターゼ単位

$$= \frac{A_1 - A_2}{A_3 - A_4} \times \frac{1}{20} \times 200 \times 176$$

20：反応時間 (分)

200：希釈倍数

176：換算係数

$$\frac{\text{全酵素反応液量}}{\text{ろ液採取量}} \times \text{チロジン標準溶液 2 mL 中のチロジン量}$$

ただし、上記の操作において、基質溶液 5 mL から 1 分間にチロジン相当量 5 μg を生じるセラペプターゼの量を 1 セラペプターゼ単位とする。

貯法 容器 気密容器。

第一部医薬品各条の部 チアミラルナトリウムの条基原の項、性状の項、確認試験の項、純度試験の項 (3) の目及び定量法の項を次のように改める。

チアミラルナトリウム

本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、チアミラルナトリウム ($C_{12}H_{17}N_2NaO_2S$) 97.5 ~ 101.0 % を含む。

性状 本品は淡黄色の結晶又は粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール (95) に溶けやすい。

本品 1.0 g を水 10 mL に溶かした液の pH は 10.0 ~ 11.0 である。

本品は吸湿性である。

本品は光によって徐々に分解する。

本品のエタノール (95) 溶液 (1 → 10) は旋光性を示さない。

確認試験

(1) 本品のエタノール (95) 溶液 (7 → 1000000) 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) 本品を乾燥し、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長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 本品の水溶液 (1 → 10) はナトリウム塩の定性反応を呈する。

純度試験

(3) 類縁物質 本品 0.10 g をエタノール (95) 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL 及び 3 mL をそれぞれ正確に量り、エタノール (95) を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液 (1) 及び標準溶液 (2) 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、標準溶液 (1) 及び標準溶液 (2) の各 10 μL ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にトルエン/メタノール/酢酸エチル混液 (40:7:3) を展開溶媒として約 12 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これをヨウ素蒸気中に一夜放置するとき、試料溶液から得た R_f 値 0.1 付近のスポットは、標準溶液 (2) から得たスポットより濃くない。また、試料溶液の主スポット、原点のスポット及び上記のスポット以外のスポットは、標準溶液 (1) から得たスポットより濃くない。

定量法 本品約 0.25 g を精密に量り、メタノール 50 mL 及び希塩酸 5 mL に溶かし、更にメタノールを加えて正確に 100 mL とする。この液 10 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、内標準溶液 10 mL を正確に加え、更に移動相を加えて 200 mL とし、試料溶液とする。別にチアミラル標準品を 105℃、1 時間乾燥し、その約 23 mg を精密に量り、メタノール 50 mL 及び希塩酸 0.5 mL を加えて溶かし、更に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、内標準溶液 10 mL を正確に加え、更に移動相を加えて 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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い、内標準物質のピーク面積に対するチアミラルのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

チアミラルナトリウム ($C_{12}H_{17}N_2NaO_2S$) の量 (mg)

$$= W_S \times \frac{Q_T}{Q_S} \times 10 \times 1.0864$$

W_S : チアミラル標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 安息香酸フェニルのメタノール溶液 (3 → 500)

試験条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：289 nm）

カラム：内径 4 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：25 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：メタノール/pH 4.6 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液混液（13：7）

流量：チアミラルの保持時間が約 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 20 μL につき，上記の条件で操作するとき，チアミラル，内標準物質の順に溶出し，その分離度は 12 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 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チアミラルのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

第一部医薬品各条の部 注射用チアミラルナトリウムの条 乾燥減量の項を削り，基原の項，性状の項及び確認試験の項を次のように改める。

注射用チアミラルナトリウム

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，表示量の 93.0 ~ 107.0 % に対応するチアミラルナトリウム ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$ ；276.33) を含む。

性状 本品は淡黄色の結晶，粉末又は塊である。

本品は吸湿性である。

本品は光によって徐々に分解する。

確認試験

(1) 本品 1.0 g にエタノール (95) 20 mL を加えて激しく振り混ぜた後，ろ過する。残留物を水 1 mL に溶かし，塩化バリウム試液 1 mL を加えるとき，白色の沈殿を生じる。また，この液を遠心分離し，上澄液を静かに取り除いた後，沈殿に希塩酸を滴加するとき，沈殿は泡立って溶ける。

(2) 本品 50 mg にエタノール (95) 100 mL を加えて激しく振り混ぜた後，ろ過する。ろ液 3 mL をとり，エタノール (95) を加えて 200 mL とする。この液につき，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 236 ~ 240 nm 及び 287 ~ 291 nm に吸収の極大を示す。

同条確認試験の項の次に次の pH の項を加える。

pH 本品 1.0 g を水 40 mL に溶かした液の pH は 10.5 ~ 11.5 である。

同条純度試験の項を次のように改める。

純度試験 類縁物質 本品 0.10 g にエタノール (95) 10 mL を加えて激しく振り混ぜた後，ろ過し，ろ液を試料溶液とす

る。以下「チアミラルナトリウム」の純度試験 (3) を準用する。

同条純度試験の項の次に次の五項を加える。

エンドトキシン 1.0 EU/mg 未満。

質量偏差 試験を行うとき，これに適合する。

不溶性異物 第 2 法により試験を行うとき，これに適合する。

不溶性微粒子 第 1 法により試験を行うとき，これに適合する。

無菌 メンブランフィルター法により試験を行うとき，これに適合する。

同条定量法の項を次のように改める。

定量法 本品 10 個をとり，各々の容器を注意して開封する。それぞれの内容物に水を加えて溶かし，各々の容器を水で洗い，洗液は先の液と合わせ，1 mL 中にチアミラルナトリウム ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$) 約 5 mg を含む液となるように水を加えて正確に V mL とする。この液 5 mL を正確に量り，希塩酸 0.5 mL 及び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，内標準溶液 10 mL を正確に加え，更に移動相を加えて 200 mL とし，試料溶液とする。以下「チアミラルナトリウム」の定量法を準用する。

本品 1 個中のチアミラルナトリウム ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$) の量 (mg)

$$= W_s \times \frac{Q_r}{Q_s} \times \frac{V}{50} \times 1.0864$$

W_s ：チアミラル標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 安息香酸フェニルのメタノール溶液 (3 → 500)

第一部医薬品各条の部 チオ硫酸ナトリウムの条基原の項，性状の項，確認試験の項，乾燥減量の項及び定量法の項を次のように改める。

チオ硫酸ナトリウム

本品を乾燥したものは定量するとき，チオ硫酸ナトリウム ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ；158.11) 99.0 ~ 101.0 % を含む。

性状 本品は無色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない。本品は水に極めて溶けやすく，エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

本品は乾燥空気中では風解し，湿った空気中で潮解する。

確認試験

(1) 本品の水溶液 (1 → 10) はチオ硫酸塩の定性反応を呈する。

(2) 本品の水溶液 (1 → 10) はナトリウム塩の定性反応を呈する。

乾燥減量 32.0 ~ 37.0 % (1 g，減圧，40 ~ 45 $^{\circ}\text{C}$ ，16 時間)。

定量法 本品を乾燥し，その約 0.4 g を精密に量り，水 30

mL に溶かし、0.05 mol/L ヨウ素液で滴定する（指示薬：デンプン試液 1 mL）。

0.05 mol/L ヨウ素液 1 mL = 15.81 mg Na₂S₂O₃

第一部医薬品各条の部 チニダゾールの条基原の項、性状の項及び確認試験の項を次のように改める。

チニダゾール

本品を乾燥したものは定量するとき、チニダゾール (C₆H₁₀N₄O₂S) 98.5 ~ 101.0 % を含む。

性状 本品は淡黄色の結晶性の粉末である。

本品は無水酢酸又はアセトンにやや溶けやすく、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、水に極めて溶けにくい。

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。

第一部医薬品各条の部 テガファールの条確認試験の項の次に次の pH の項を加える。

テガファール

pH 本品 0.5 g を水 50 mL に溶かした液の pH は 4.2 ~ 5.2 である。

第一部医薬品各条の部 トラネキサム酸の条基原の項、性状の項及び確認試験の項を次のように改める。

トラネキサム酸

本品を乾燥したものは定量するとき、トラネキサム酸 (C₈H₁₅NO₂) 98.0 ~ 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。

本品は水に溶けやすく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

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トラネキサム酸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。

pH 本品 1.0 g を水 20 mL に溶かした液の pH は 7.0 ~ 8.0 である。

同条純度試験の項及び定量法の項を次のように改める。

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) 塩化物 本品 1.0 g をとり、試験を行う。比較液には 0.01 mol/L 塩酸 0.40 mL を加える (0.014 % 以下)。
- (3) 重金属 本品 2.0 g を水に溶かして 20 mL とし、試料原液とする。試料原液 12 mL に pH 3.5 の塩酸・酢酸アンモニウム緩衝液 2 mL を加え、振り混ぜる。この液にチオアセトアミド試液 1.2 mL を加えて直ちに振り混ぜ、試料溶液とする。別に、鉛標準液 1 mL、試料原液 2 mL 及び水 9 mL の混液を用いて同様に操作し、標準溶液とする。また、水 10 mL 及び試料原液 2 mL の混液を用いて同様に操作し、対照溶液とする。標準溶液の呈する色は、対照溶液よりわずかに濃いことを確認する。各溶液を調製した 2 分後に試料溶液及び標準溶液を比較するとき、試料溶液の呈する色は標準溶液より濃くない (10 ppm 以下)。
- (4) ヒ素 本品 1.0 g を水 10 mL に溶かして検液とし、試験を行う (2 ppm 以下)。
- (5) 類縁物質 本品 0.20 g を水に溶かし、正確に 20 mL とし、試料溶液とする。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とし、この液 1 mL を正確に量り、水を加えて正確に 10 mL 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い、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、トラネキサム酸に対する相対保持時間約 1.5 の試料溶液から得たピーク面積に 1.2 の感度係数を乗じた面積は、標準溶液のトラネキサム酸のピーク面積の $\frac{2}{5}$ より大きくなく、トラネキサム酸に対する相対保持時間約 2.1 の試料溶液から得たピーク面積は、標準溶液のトラネキサム酸のピーク面積の $\frac{1}{5}$ より大きくない。また、これらのピーク及びトラネキサム酸以外の試料溶液の各々のピーク面積は、標準溶液のトラネキサム酸のピーク面積の $\frac{1}{5}$ より大きくない。ただし、トラネキサム酸に対する相対保持時間約 1.1 のピーク面積には 0.005 の感度係数を乗じ、相対保持時間約 1.3 のピーク面積には 0.006 の感度係数を乗じる。また、試料溶液から得たトラネキサム酸以外のピークの合計面積は、標準溶液のトラネキサム酸のピーク面積より大きくない。

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トラネキサム酸の保持時間の約 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 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 25 mL とする。この液 20 μL から得たトラネキサム酸のピーク面積が、標準溶液のトラネキサム酸のピーク面積の 14 ~ 26 % になることを確認する。

同条確認試験の項の次に次の pH の項を加える。

右段へ

次頁へつづく

アキママ

システムの再現性：標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、トラネキサム酸のピーク面積の相対標準偏差は 7 % 以下である。

定量法 本品及びトラネキサム酸標準品を乾燥し、その約 50 mg ずつを精密に量り、それぞれを水に溶かし、正確に 25 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 20 μL 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、それぞれの液のトラネキサム酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{トラネキサム酸 (C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{) の量 (mg)} = W_S \times \frac{A_T}{A_S}$$

W_S ：トラネキサム酸標準品の秤取量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：220 nm)

カラム：内径 6.0 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用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：無水リン酸二水素ナトリウム 11.0 g を水 500 mL に溶かし、トリエチルアミン 5 mL 及びラウリル硫酸ナトリウム 1.4 g を加える。リン酸又はリン酸溶液 (1 \rightarrow 10) で pH を 2.5 に調整した後、水を加えて 600 mL とする。この液にメタノール 400 mL を加える。

流量：トラネキサム酸の保持時間が約 20 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 5 mL をとり、別に 4-アミノメチル安息香酸 10 mg を水に溶かし、100 mL とした液 1 mL を加えた後、水を加えて 50 mL とする。この液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、トラネキサム酸、4-アミノメチル安息香酸の順に溶出し、その分離度は 5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、トラネキサム酸のピーク面積の相対標準偏差は 0.6 % 以下である。

は濃紫色を呈する。

質量偏差 試験を行うとき、これに適合する。

溶出性 別に規定する。

定量法 本品 20 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。トラネキサム酸 ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$) 約 0.1 g に対応する量を精密に量り、水 30 mL を加え、よく振り混ぜた後、水を加えて正確に 50 mL とする。この液を遠心分離し、上澄液を孔径 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。別にトラネキサム酸標準品を 105 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間乾燥し、その約 50 mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 25 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 30 μL 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、それぞれの液のトラネキサム酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{トラネキサム酸 (C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{) の量 (mg)} = W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times 2$$

W_S ：トラネキサム酸標準品の秤取量 (mg)

試験条件

検出器、カラム及び移動相は「トラネキサム酸」の定量法の試験条件を準用する。

カラム温度：35 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

流量：トラネキサム酸の保持時間が約 16 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 5 mL をとり、別に 4-アミノメチル安息香酸 10 mg を水に溶かし、100 mL とした液 1 mL を加えた後、水を加えて 50 mL とする。この液 30 μL につき、上記の条件で操作するとき、トラネキサム酸、4-アミノメチル安息香酸の順に溶出し、その分離度は 3 以上である。

システムの再現性：標準溶液 30 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、トラネキサム酸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。

トラネキサム酸錠

Tranexamic Acid Tablets

本品は定量するとき、表示量の 95.0 ~ 105.0 % に対応するトラネキサム酸 ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ：157.21) を含む。

製法 本品は「トラネキサム酸」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「トラネキサム酸」0.5 g に対応する量をとり、水 50 mL を加えてよく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 5 mL にニンヒドリン試液 1 mL を加え、3 分間加熱するとき、液は濃紫色を呈する。

質量偏差 試験を行うとき、これに適合する。

溶出性 別に規定する。

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。トラネキサム酸 ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$) 約 5 g に対応する

第一部医薬品各条の部 トラネキサム酸の条の次に次の三条を加える。

トラネキサム酸カプセル

Tranexamic Acid Capsules

本品は定量するとき、表示量の 95.0 ~ 105.0 % に対応するトラネキサム酸 ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ：157.21) を含む。

製法 本品は「トラネキサム酸」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「トラネキサム酸」0.5 g に対応する量をとり、水 50 mL を加えてよく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 5 mL にニンヒドリン試液 1 mL を加え、3 分間加熱するとき、液

量を精密に量り、水 150 mL を加え、超音波を用いて完全に崩壊させた後、水を加えて正確に 200 mL とする。この液を遠心分離し、上澄液 4 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とし、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。別にトラネキサム酸標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 50 mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 25 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 30 μL 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、それぞれの液のトラネキサム酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{トラネキサム酸 (C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{) の量 (mg)} = W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times 100$$

W_S : トラネキサム酸標準品の秤取量 (mg)

試験条件

検出器、カラム及び移動相は「トラネキサム酸」の定量法の試験条件を準用する。

カラム温度: 35°C 付近の一定温度

流量: トラネキサム酸の保持時間が約 16 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 5 mL をとり、別に 4-アミノメチル安息香酸 10 mg を水に溶かし、100 mL とした液 1 mL を加えた後、水を加えて 50 mL とする。この液 30 μL につき、上記の条件で操作するとき、トラネキサム酸、4-アミノメチル安息香酸の順に溶出し、その分離度は 3 以上である。

システムの再現性: 標準溶液 30 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、トラネキサム酸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。

トラネキサム酸注射液

Tranexamic Acid Injection

本品は水性の注射剤である。

本品は定量するとき、表示量の 95.0 ~ 105.0 % に対応するトラネキサム酸 ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$; 157.21) を含む。

製法 本品は「トラネキサム酸」をとり、注射剤の製法により製する。

性状 本品は無色澄明の液である。

確認試験 本品の表示量に従い「トラネキサム酸」50 mg に対応する容量をとり、水を加えて 5 mL とし、ニンヒドリン試液 1 mL を加え、加熱するとき、液は濃紫色を呈する。

pH 7.0 ~ 8.0

エンドトキシン 0.12 EU/mg 未満。

実容量 試験を行うとき、これに適合する。

不溶性異物 第 1 法により試験を行うとき、これに適合する。

不溶性微粒子 第 1 法により試験を行うとき、これに適合する。

無菌 メンブランフィルター法により試験を行うとき、これ

右段へ

に適合する。

定量法 本品のトラネキサム酸 ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$) 約 0.1 g に対応する容量を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とし、試料溶液とする。別にトラネキサム酸標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 50 mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 25 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 30 μL 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、それぞれの液のトラネキサム酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{トラネキサム酸 (C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{) の量 (mg)} = W_S \times \frac{A_T}{A_S}$$

W_S : トラネキサム酸標準品の秤取量 (mg)

試験条件

検出器、カラム及び移動相は「トラネキサム酸」の定量法の試験条件を準用する。

カラム温度: 35°C 付近の一定温度

流量: トラネキサム酸の保持時間が約 16 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 5 mL をとり、別に 4-アミノメチル安息香酸 10 mg を水に溶かし、100 mL とした液 1 mL を加えた後、水を加えて 50 mL とする。この液 30 μL につき、上記の条件で操作するとき、トラネキサム酸、4-アミノメチル安息香酸の順に溶出し、その分離度は 3 以上である。

システムの再現性: 標準溶液 30 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、トラネキサム酸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 密封容器。

第一部医薬品各条の部 トリクロルメチアジドの条基原の項、性状の項、確認試験の項、純度試験の項 (4) の目、(5) の目及び定量法の項を次のように改める。

トリクロルメチアジド

本品を乾燥したものは定量するとき、トリクロルメチアジド ($\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$) 97.5 ~ 102.0 % を含む。

性状 本品は白色の粉末である。

本品は *N,N*-ジメチルホルムアミド又はアセトンに溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール (95) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品のアセトン溶液 (1 → 50) は旋光性を示さない。

融点: 約 270°C (分解)。

確認試験

(1) 本品のエタノール (95) 溶液 (3 → 250000) 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し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はトリクロルメチアジド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。

右段へ
キカル

(2) 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トリクロルメチアジド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。

(3) 本品につき、炎色反応試験(2)を行うとき、緑色を呈する。

純度試験

(4) ヒ素 本品 0.6 g をとり、第 5 法により検液を調製し、試験を行う。ただし、*N,N*-ジメチルホルムアミド 20 mL を用いる (3.3 ppm 以下)。

(5) 類縁物質 本品 25 mg をアセトニトリル 50 mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ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、トリクロルメチアジドに対する相対保持時間が約 0.3 の 4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミドの量は 2.0 % 以下であり、類縁物質の総量は 2.5 % 以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：268 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用フェニルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：薄めたリン酸 (1 \rightarrow 1000)/アセトニトリル混液 (3:1)

移動相 B：アセトニトリル/薄めたリン酸 (1 \rightarrow 1000)混液 (3:1)

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。

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0 ~ 10	100	0
10 ~ 20	100 \rightarrow 0	0 \rightarrow 100

流量：毎分 1.5 mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後からトリクロルメチアジドの保持時間の約 2.5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 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 1 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 20 mL とする。この液 10 μ L から得たトリクロルメチアジドのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のトリクロルメチアジドのピーク面積の 3.5 ~ 6.5 % になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 5 mL に水 5 mL を加え、60 $^{\circ}$ C の水浴中で 30 分間加温する。冷後、この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド、トリクロルメチアジドの順に溶出し、トリ

クロルメチアジドの保持時間に対する 4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミドの保持時間の比は、約 0.3 であり、また、トリクロルメチアジ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 5000 段以上、1.2 以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、トリクロルメチアジ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 本品及びトリクロルメチアジド標準品を乾燥し、その約 25 mg ずつを精密に量り、それぞれに内標準溶液 20 mL ずつを正確に加えて溶かす。この液 1 mL ずつにアセトニトリルを加えて 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 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い、内標準物質のピーク面積に対するトリクロルメチアジドのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

トリクロルメチアジド ($C_6H_3Cl_3N_3O_2S_2$) の量 (mg)

$$= W_s \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

W_s ：トリクロルメチアジド標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 3-ニトロフェノールのアセトニトリル溶液 (1 \rightarrow 800)

試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：268 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用フェニルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：薄めたリン酸 (1 \rightarrow 1000)/アセトニトリル混液 (3:1)

流量：トリクロルメチアジドの保持時間が約 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 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、トリクロルメチアジドの順に溶出し、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 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トリクロルメチアジドのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

第一部医薬品各条の部 トリクロルメチアジドの条の次に次の一条を加える。

トリクロルメチアジド錠

Trichlormethiazide Tablets

本品は定量するとき、表示量の 93.0 ~ 107.0 % に対応するトリクロルメチアジド ($C_8H_6Cl_2N_3O_2S_2$: 380.66) を含む。
製法 本品は「トリクロルメチアジド」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「トリクロルメチアジド」4 mg に対応する量を取り、アセトン 10 mL を加え、5 分間激しく振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別にトリクロルメチアジド標準品 4 mg をアセトン 10 mL に溶かし、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。次に酢酸エチル/ヘキサン/メタノール混液（10:4:1）を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254 nm）を照射するとき、試料溶液及び標準溶液から得た主スポットの R_f 値は等しい。

純度試験 類縁物質 本品をめのう製乳鉢を用いて粉末とし、表示量に従い「トリクロルメチアジド」10 mg に対応する量を取り、アセトニトリル 20 mL を加え、15 分間激しく振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。試料溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、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それらの量を求めるとき、トリクロルメチアジドに対する相対保持時間が約 0.3 の 4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミドの量は 4.0 % 以下であり、トリクロルメチアジド以外のピークの合計量は 5.0 % 以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：268 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用フェニルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：薄めたリン酸（1 \rightarrow 1000）/アセトニトリル混液（3:1）

移動相 B：アセトニトリル/薄めたリン酸（1 \rightarrow 1000）混液（3:1）

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。

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0 ~ 10	100	0
10 ~ 20	100 \rightarrow 0	0 \rightarrow 100

流量：毎分 1.5 mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後からトリクロルメチアジドの保持時間の約 2.5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：「トリクロルメチアジド」25 mg をアセトニトリル 50 mL に溶かす。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 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 1 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 20 mL とする。この液 10 μ L から得たトリクロルメチアジドのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のトリクロルメチアジドのピーク面積の 3.5 ~ 6.5 % になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 5 mL に水 5 mL を加え、60 $^{\circ}$ C の水浴中で 30 分間加温する。冷後、この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド、トリクロルメチアジドの順に溶出し、トリクロルメチアジドの保持時間に対する 4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミドの保持時間の比は、約 0.3 であり、また、トリクロルメチアジ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 5000 段以上、1.2 以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 3 回繰り返すとき、トリクロルメチアジドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

含量均一性 次の方法により試験を行うとき、これに適合する。

本品 1 個をとり、薄めたリン酸（1 \rightarrow 50）5 mL を加え、崩壊させる。表示量に従い、トリクロルメチアジド ($C_8H_6Cl_2N_3O_2S_2$) 2 mg 当たり内標準溶液 10 mL を正確に加え、アセトニトリルを加えて 25 mL とし、15 分間激しく振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液をとり、1 mL 中にトリクロルメチアジド ($C_8H_6Cl_2N_3O_2S_2$) 約 40 μ g を含む液となるように移動相を加え、試料溶液とする。別にトリクロルメチアジド標準品を 105 $^{\circ}$ C で 3 時間乾燥し、その約 20 mg を精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、内標準溶液 5 mL を正確に加え、アセトニトリル 10 mL 及び薄めたリン酸（1 \rightarrow 50）5 mL を加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L につき、定量法の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するトリクロルメチアジドのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

トリクロルメチアジド ($C_8H_6Cl_2N_3O_2S_2$) の量 (mg)

$$= W_S \times \frac{Q_T}{Q_S} \times C \times \frac{1}{20}$$

W_S : トリクロルメチアジド標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のトリクロルメチアジド ($C_8H_6Cl_2N_3O_2S_2$) の表示量 (mg)

内標準溶液 3-ニトロフェノールのアセトニトリル溶液（1 \rightarrow 5000）

溶出性 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。溶出試験を開始し、15 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 V mL を正確に量り、表示量に従い 1 mL 中にトリクロルメチアジド ($\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$) 約 1.1 μg を含む液となるように薄めたリン酸 (1 \rightarrow 50) を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にトリクロルメチアジド標準品を 105 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間乾燥し、その約 22 mg を精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に 200 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 50) 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 40 μL 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、それぞれの液のトリクロルメチアジドのピーク面積 A_{T_s} 及び A_{S_s} 並びに試料溶液のトリクロルメチアジドに対する相対保持時間約 0.3 のピーク面積 A_{T_b} を測定するとき、本品の 15 分間の溶出率は 75 % 以上である。

トリクロルメチアジド ($\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{T_s} + 0.95A_{T_b}}{A_{S_s}} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}$$

W_s : トリクロルメチアジド標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のトリクロルメチアジド ($\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$) の表示量 (mg)

試験条件

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: 「トリクロルメチアジド」25 mg をアセトニトリル 50 mL に溶かす。この液 1 mL にアセトニトリルを加えて 50 mL とする。この液 5 mL に水 5 mL を加え、60 $^{\circ}\text{C}$ の水浴中で 30 分間加温する。冷後、この液 10 μL につき、上記の条件で操作するとき、4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド、トリクロルメチアジドの順に溶出し、トリクロルメチアジドの保持時間に対する 4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミドの保持時間の比は、約 0.3 であり、また、トリクロルメチアジ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 5000 段以上、1.2 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 40 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、トリクロルメチアジ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、めう製乳鉢を用いて粉末とする。トリクロルメチアジド ($\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$) 約 2 mg に対応する量を精密に量り、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 50) 5 mL を加え、内標準溶液 10 mL を正確に加え、アセトニトリル 10 mL を加え、15 分間激しく振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液 2 mL をとり、移動相 2 mL を加え、試料溶液とする。別にトリクロルメチアジド標準品を 105 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間乾燥し、その約 40 mg を精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に 200 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、内標準溶液 5 mL を正確に加え、アセトニトリル 10 mL 及び薄めたリン酸 (1 \rightarrow 50) 5 mL を加え、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い、内標準物質のピーク面積に対するトリクロルメチアジドのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

トリクロルメチアジド ($\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$) の量 (mg)

$$= W_s \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{1}{20}$$

W_s : トリクロルメチアジド標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 3-ニトロフェノールのアセトニトリル溶液 (1 \rightarrow 5000)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 268 nm)

カラム: 内径 4.6 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フェニルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 25 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相: 薄めたリン酸 (1 \rightarrow 1000)/アセトニトリル混液 (3:1)

流量: トリクロルメチアジドの保持時間が約 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 μL につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、トリクロルメチアジドの順に溶出し、その分離度は 2.0 以上である。

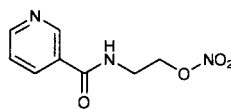
システムの再現性: 標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するトリクロルメチアジドのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

貯法 容器 気密容器。

第一部医薬品各条の部 ニコモール錠の条の次に次の一条を加える。

ニコランジル

Nicorandil



$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$: 211.17

N -[2-(Nitrooxy)ethyl]pyridine-3-carboxamide

[65141-46-0]

本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、ニコランジル ($\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$) 98.5 ~ 101.0 % を含む。

性状 本品は白色の結晶である。

本品はメタノール、エタノール (99.5)、酢酸 (100) に溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。融点: 約 92 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

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) 硫酸塩 本品 2.0 g を希エタノール 20 mL に溶かし、希塩酸 1 mL 及び水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は 0.005 mol/L 硫酸 0.40 mL、希エタノール 20 mL、希塩酸 1 mL 及び水を加えて 50 mL とする (0.010 % 以下)。

(2) 重金属 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) 類縁物質 本品 20 mg を移動相 10 mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ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するとき、ニコランジルに対する相対保持時間が約 0.86 の *N*-(2-ヒドロキシエチル)イソニコチン酸アミド硝酸エステルとのピーク面積はニコランジルのピーク面積の 0.5 % 以下、それ以外のそれぞれのピーク面積は 0.1 % 未満、ニコランジル及び *N*-(2-ヒドロキシエチル)イソニコチン酸アミド硝酸エステル以外のピークの合計面積は全ピーク面積の 0.25 % 以下である。

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 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用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：水/テトラヒドロフラン/トリエチルアミン/トリフルオロ酢酸混液 (982 : 10 : 5 : 3)

流量：ニコランジルの保持時間が約 18 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ニコランジルの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 500 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 1 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 から得たニコランジルのピーク面積がシステム適合性試験用溶液のニコランジルのピーク面積の 2 ~ 8 % になることを確認する。

システムの性能：*N*-(2-ヒドロキシエチル)イソニコチン酸アミド硝酸エステル 10 mg を移動相に溶かし、100 mL とする。この液 1 mL をとり、試料溶液 10 mL を加えた液につき、上記の条件で操作するとき、*N*-(2-ヒドロキシエチル)イソニコチン酸アミド硝酸エステル、ニコランジルの順に溶出し、その分離度は 3.0 以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ニコランジルのピーク面積の相対標準偏差は 1.5 % 以下である。

水分 0.1 % 以下 (2 g、容量滴定法、直接滴定)。

強熱残分 0.1 % 以下 (1 g)。

定量法 本品約 0.3 g を精密に量り、無水酢酸/酢酸 (100)

混液 (7 : 3) 30 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 = 21.12 mg $C_{19}H_{19}N_3O_6$

貯法

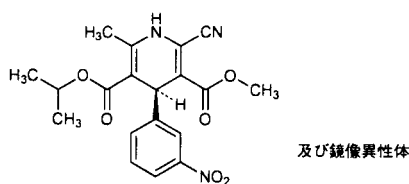
保存条件 2 ~ 8 $^{\circ}$ C で保存する。

容器 気密容器。

第一部医薬品各条の部 尿素の条の次に次の二条を加える。

ニルバジピン

Nilvadipine



$C_{19}H_{19}N_3O_6$: 385.37

5-Isopropyl 3-methyl (4*RS*)-2-cyano-1,4-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)pyridine-3,5-dicarboxylate [75530-68-6]

本品は定量するとき、ニルバジピン ($C_{19}H_{19}N_3O_6$) 98.0 ~ 102.0 % を含む。

性状 本品は黄色の結晶性の粉末である。

本品はアセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、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。

本品のアセトニトリル溶液 (1 \rightarrow 20) 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 \rightarrow 100000) 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し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はニルバジピ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ニルバジピ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 167 ~ 171 $^{\circ}$ C

純度試験

(1) 重金属 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 20 mg をアセトニトリル 20 mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 5 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。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 0.3 % 以下である。また、それらの合計は 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：240 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用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：pH 7.4 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。

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

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 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 1 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 5 μ L から得たニルバジピンのピーク面積がシステム適合性試験用溶液のニルバジピンのピーク面積の 7 ~ 13 % になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 5 μ 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理論段数及びシメトリー係数は、それぞれ 3300 段以上、1.3 以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 1 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 5 μ 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。

乾燥減量 0.1 % 以下（1 g、105 $^{\circ}$ C、2 時間）。

強熱残分 0.1 % 以下（1 g）。

定量法 本品及びニルバジピン標準品約 25 mg ずつを精密に量り、それぞれをメタノールに溶かし、正確に 25 mL とする。この液 10 mL ずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液 20 mL を正確に加えた後、水 20 mL 及びメタノールを加えて 100 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 5 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い、内標準物質のピーク面積に対するニルバジピンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{ニルバジピン (C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{) の量 (mg)} = W_s \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

W_s ：ニルバジピン標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 アセナフテンのメタノール溶液（1 \rightarrow 200）

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 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：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：リン酸水素二アンモニウム 2.5 g を水 1000 mL に溶かし、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド試液 10 mL を加えた後、薄めたリン酸（1 \rightarrow 10）を加えて pH を 7.0 に調整する。この液にアセトニトリル 900 mL を加えて混和する。

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。

システム適合性

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、ニルバジピン、内標準物質の順に溶出し、その分離度は 8 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、内標準物質のピーク面積に対するニルバジピ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。

ニルバジピン錠

Nilvadipine Tablets

本品は定量するとき、表示量の 93.0 ~ 107.0 % に対応するニルバジピン（ $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ ：385.37）を含む。

製法 本品は「ニルバジピン」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「ニルバジピン」1 mg に対応する量を取り、エタノール（99.5）100 mL を加えて 10 分間振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液につき、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 239 ~ 243 nm に吸収の極大を示し、371 ~ 381 nm に幅広い吸収を有する極大を示す。

含量均一性 次の方法により試験を行うとき、これに適合する。

本品 1 個をとり、1 mL 中にニルバジピン（ $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ ）約 200 μ g を含む液となるようにアセトニトリル/水混液（7：3）V mL を加える。更に定量法の内標準溶液を正確に V mL 加え、超音波を用いて粒子を小さく分散させる。この液を 10 分間遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別にニルバジピン標準品約 20 mg を精密に量り、アセトニトリル/水混液（7：3）に溶かし、正確に 20 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、定量法の内標準溶液 25 mL を正確に加えた後、アセトニトリル/水混液（7：3）を加えて 50 mL とし、標準溶液とする。以下定量法を準用する。

$$\text{ニルバジピン (C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{) の量 (mg)} = W_s \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{V}{100}$$

W_s ：ニルバジピン標準品の秤取量 (mg)

溶出性 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。溶出試験を開始し、30 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.5 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 10 mL を正確に量り、メタノール 1 mL を正確に加え、試料溶液とする。別に本品の表示量の 10 倍に対応する量のニルバジピン標準品を精密に量