

別添 1

公的溶出試験（案）について

（別に規定するもののほか、日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。）

イトラコナゾール 50mg カプセル

溶出試験 シンカーは用いない。本品 1 個をとり、試験液に崩壊試験法の第 1 液 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 90 分後に溶出液 20mL 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 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に定量用イトラコナゾールを 100°C （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 10mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 255nm 付近における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

イトラコナゾール ($\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_s : 定量用イトラコナゾールの量 (mg)

C : 1 カプセル中のイトラコナゾール ($\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$) の表示量 (mg)

イトラコナゾール, 定量用 $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$: 705.63 (±)-1- セク-ブチル-4- p -[4-[p -[(2 R^* , 4 S^*)-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1 H -1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]- Δ^2 -1, 2, 4-トリアゾリン-5-オンで以下の規格に適合するもの。必要な場合は次に示す方法により精製する。

精製法 イトラコナゾール 750g にメタノール/ N,N -ジメチルホルムアミド混液 (25 : 8) 3300mL を加えて加温して溶かし、温時ろ過し、ろ液をかき混ぜながら室温になるまで冷却する。沈殿をガラスろ過器 (G3) で集め、 80°C で減圧して一夜乾燥する。この精製工程を更に 1 回繰り返す。得られた沈殿物を 1500mL のジエチルエーテルに懸濁し、1 時間よくかき混ぜる。懸濁物をガラスろ過器 (G3) で集め、 80°C で一夜乾燥する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

類縁物質 本品 0.10 g をメタノール/テトラヒドロフラン混液 (1 : 1) 10 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/テトラヒドロフラン混液 (1 : 1) 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／テトラヒドロフラン混液（1：1）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 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，試料溶液のイトラコナゾール以外のピークの面積は，標準溶液のピーク面積の 1/2 より大きくなく，試料溶液のイトラコナゾール以外のピークの合計面積は，標準溶液のイトラコナゾ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：225 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 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：硫酸水素テトラブチルアンモニウム溶液（17 $\rightarrow$ 625）

移動相 B：アセトニトリル

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 ～ 20	80 $\rightarrow$ 50	20 $\rightarrow$ 50
20 ～ 25	50	50

流 量：毎分 1.5 mL

面積測定範囲：イトラコナゾ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 1mL を正確に量り，メタノール／テトラヒドロフラン混液（1：1）を加えて正確に 10 mL とする．この液 10 μ L から得たイトラコナゾールのピーク面積が，標準溶液のイトラコナゾ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：本品 1 mg 及び硝酸ミコナゾール 1 mg をメタノール／テトラヒドロフラン混液（1：1）20 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，ミコナゾール，イトラコナゾールの順に溶出し，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，イトラコナゾール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 $^{\circ}$ C，4 時間）．

含量 99.0%以上 定量法 本品を乾燥し，その約 0.3 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．

$$0.1 \text{ mol/L 過塩素酸 } 1 \text{ mL} = 35.28 \text{ mg } \text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$$

試薬・試液

硝酸ミコナゾール[医薬品各条]

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．