

1 ドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイ 2 ン酸塩点眼液

3 Dorzolamide Hydrochloride and Timolol Maleate
4 Ophthalmic Solution

5 本品は定量するとき、表示量の93.0～107.0%に対応す
6 るドルゾラミド(C₁₀H₁₆N₂O₄S₃: 324.44)及び表示量の93.0
7 ～110.0%に対応するチモロール(C₁₃H₂₄N₄O₃S: 316.42)を
8 含む。

9 製法 本品は「ドルゾラミド塩酸塩」及び「チモロールマレイ
10 イン酸塩」をとり、点眼剤の製法により製する。

11 性状 本品は無色澄明でわずかに粘稠性のある液である。

12 確認試験

13 (1) 定量法(1)において、試料溶液から得たドルゾラミド
14 に相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たドルゾラ
15 ミドの保持時間に等しい。

16 (2) 定量法(2)において、試料溶液から得たチモロールに
17 相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たチモロール
18 の保持時間に等しい。

19 浸透圧比 別に規定する。

20 粘度 別に規定する。

21 pH 別に規定する。

22 純度試験

23 (1) 類縁物質1 定量法(1)の試料溶液を試料溶液とする。
24 この液1 mLを正確に量り、薄めたリン酸(1→500)/アセト
25 ニトリル混液(19:1)を加えて正確に100 mLとし、標準溶液
26 とする。試料溶液及び標準溶液20 µLずつを正確にとり、次
27 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。
28 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
29 るとき、試料溶液のドルゾラミドに対する相対保持時間約
30 1.2の類縁物質OBのピーク面積は、標準溶液のドルゾラミド
31 のピーク面積の2.4倍より大きくなく、試料溶液のドルゾラ
32 ミドに対する相対保持時間約0.8の類縁物質OAのピーク面積
33 は、標準溶液のドルゾラミドのピーク面積の1/5より大き
34 くない。試料溶液のドルゾラミド及び上記以外のピークの面
35 積は、標準溶液のドルゾラミドのピーク面積の1/5より大
36 きくない。また、試料溶液のドルゾラミド以外のピークの合
37 計面積は、標準溶液のドルゾラミドのピーク面積の2.5倍よ
38 り大きくない。

39 試験条件

40 検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法
41 (1)の試験条件を準用する。

42 面積測定範囲：試料溶液注入後18分間

43 システム適合性

44 システムの性能は定量法(1)のシステム適合性を準用す
45 る。

46 検出の確認：標準溶液2 mLを正確に量り、薄めたリン
47 酸(1→500)/アセトニトリル混液(19:1)を加えて、
48 正確に20 mLとする。この液20 µLから得たドルゾラ
49 ミドのピーク面積が、標準溶液のドルゾラミドのピー
50 ク面積の7～13%になることを確認する。

51 システムの再現性：標準溶液20 µLにつき、上記の条件
52 で試験を6回繰り返すとき、ドルゾラミドのピーク面

53 積の相対標準偏差は5.0%以下である。

54 (2) 類縁物質2 定量法(2)の試料溶液を試料溶液とする。
55 この液2 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に200 mLと
56 し、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µLずつを正
57 確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)によ
58 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
59 法により測定するとき、試料溶液のチモロール及びチモロー
60 ルに対する相対保持時間約0.49のピーク以外のピークの面積
61 は、標準溶液のチモロールのピーク面積の2/5より大きく
62 ない。また、試料溶液のチモロール及びチモロールに対する
63 相対保持時間約0.49のピーク以外のピークの合計面積は、標
64 準溶液のチモロールのピーク面積の1/2より大きくない。

65 試験条件

66 検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法
67 (2)の試験条件を準用する。

68 面積測定範囲：試料溶液注入後10分間

69 システム適合性

70 システムの性能及びシステムの再現性は定量法(2)のシ
71 ステム適合性を準用する。

72 検出の確認：標準溶液10 mLを正確に量り、移動相を加
73 えて正確に100 mLとする。この液20 µLから得たチ
74 モロールのピーク面積が、標準溶液のチモロールのピー
75 ク面積の7～13%になることを確認する。

76 不溶性異物(6.11) 試験を行うとき、適合する。

77 不溶性微粒子(6.08) 試験を行うとき、適合する。

78 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、
79 適合する。

80 定量法

81 (1) ドルゾラミド塩酸塩 本品のドルゾラミド
82 (C₁₀H₁₆N₂O₄S₃)約2.5 mgに対応する量を精密に量り、薄めた
83 リン酸(1→500)/アセトニトリル混液(19:1)を加えて正確
84 に25 mLとし、試料溶液とする。別にドルゾラミド塩酸塩標
85 準品(別途「ドルゾラミド塩酸塩」と同様の方法で水分
86 (2.48)を測定しておく)約22 mgを精密に量り、薄めたリン酸
87 (1→500)/アセトニトリル混液(19:1)に溶かし、正確に200
88 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µLず
89 つを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
90 (2.01)により試験を行い、それぞれの液のドルゾラミドのピー
91 ク面積A_T及びA_Sを測定する。

92 本品1 mL中のドルゾラミド(C₁₀H₁₆N₂O₄S₃)の量(mg)
93
$$= M_S / M_T \times A_T / A_S \times 1/8 \times d \times 0.899$$

94 M_S: 脱水物に換算したドルゾラミド塩酸塩標準品の秤取
95 量(mg)

96 M_T: 本品の秤取量(g)

97 d: 本品の密度(g/mL)

98 試験条件

99 検出器：紫外吸光度計(測定波長：253 nm)

100 カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5
101 µmの液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シ
102 リカゲルを充填する。

103 カラム温度：25°C付近の一定温度

104 移動相A：薄めたリン酸(1→500)/アセトニトリル混液

105 (19 : 1)
 106 移動相B : アセトニトリル/薄めたリン酸(1→500)混液
 107 (19 : 1)
 108 移動相の送液 : 移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ
 109 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 ~ 15.0	100	0
15.0 ~ 15.1	100 → 0	0 → 100
15.1 ~ 20.0	0	100

110 流量 : 毎分1.2 mL
 111 システム適合性
 112 システムの性能 : 標準溶液20 µLにつき、上記の条件で
 113 操作するとき、ドルゾラミドのピークの理論段数及び
 114 シンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、3.0以下
 115 である。
 116 システムの再現性 : 標準溶液20 µLにつき、上記の条件
 117 で試験を6回繰り返すとき、ドルゾラミドのピーク面
 118 積の相対標準偏差は2.0%以下である。

119 (2) チモロールマレイン酸塩 本品のチモロール
 120 (C₁₃H₂₄N₄O₃S)約6.5 mgに対応する量を精密に量り、移動相
 121 を加えて正確に25 mLとし、試料溶液とする。別にチモロー
 122 ルマレイン酸塩標準品を減圧下、100°Cで3時間乾燥し、そ
 123 の約34 mgを精密に量り、移動相に溶かし、正確に100 mL
 124 とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µLずつを
 125 正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) に
 126 より試験を行い、それぞれの液のチモロールのピーク面積
 127 A_T及びA_Sを測定する。

128 本品1 mL中のチモロール(C₁₃H₂₄N₄O₃S)の量(mg)
 129 $= M_S / M_T \times A_T / A_S \times 1/4 \times d \times 0.732$

130 M_S : チモロールマレイン酸塩標準品の秤取量(mg)

131 M_T : 本品の秤取量(g)

132 d : 本品の密度(g/mL)

133 試験条件

134 検出器 : 紫外吸光度計(測定波長 : 295 nm)

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

138 カラム温度 : 40°C付近の一定温度

139 移動相 : リン酸二水素ナトリウム一水和物22.0 gを水に
 140 溶かし、2000 mLとし、リン酸を加えてpH 2.8に調
 141 整した液600 mLにメタノール400 mLを加える。

142 流量 : 毎分1.0 mL

143 システム適合性

144 システムの性能 : チモロールマレイン酸塩標準品44 mg
 145 を水酸化ナトリウム溶液(1→250) 4 mLに溶かし、
 146 70°Cで15時間加温した後、移動相を加えて25 mLと
 147 する。この液5 mLにドルゾラミド塩酸塩標準品28
 148 mgを加えて溶かし、移動相を加えて25 mLとし、シ
 149 ステム適合性試験用溶液とする。この液20 µLにつき、
 150 上記の条件で操作するとき、チモロールのピークの理
 151 論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以
 152 上、2.0以下である。また、チモロールに対する相対

153 保持時間約0.49のドルゾラミド/マレイン酸の共溶出
 154 ピークとチモロールに対する相対保持時間約0.58のピ
 155 ーク及びチモロールに対する相対保持時間約0.58と約
 156 0.70のピークの分離度はそれぞれ1.5以上である。
 157 システムの再現性 : システム適合性試験用溶液20 µLに
 158 つき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、チモロ
 159 ールのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

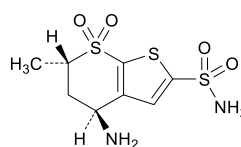
160 貯法

161 保存条件 遮光して保存する。

162 容器 気密容器。

163 その他

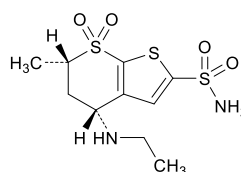
164 類縁物質OA : (4*S*,6*S*)-4-アミノ-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4*H*-
 165 チエノ[2,3-*b*]チオピラン-2-スルホンアミド 7,7-ジオキシド



166

167

168 類縁物質OB : (4*RS*,6*SR*)-4-エチルアミノ-6-メチル-5,6-ジ
 169 ヒドロ-4*H*-チエノ[2,3-*b*]チオピラン-2-スルホンアミド 7,7-
 170 ジオキシド



171

及び鏡像異性体

172

173 9.01 標準品(1)の項に次を追加する。

174 チモロールマレイン酸塩標準品

175

176