

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)の試料溶液及び標準溶液20 µLにつき、定量
14 法(1)の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を
15 行うとき、試料溶液及び標準溶液のドルゾラミドのピークの
16 保持時間は等しい。

17 (2) 定量法(2)の試料溶液及び標準溶液20 µLにつき、定量
18 法(2)の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を
19 行うとき、試料溶液及び標準溶液のチモロールのピークの保
20 持時間は等しい。

21 **浸透圧比** 別に規定する。

22 **粘度** 別に規定する。

23 **pH** 別に規定する。

24 **純度試験**

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

41 **試験条件**

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

44 面積測定範囲：試料溶液注入後18分間

45 **システム適合性**

46 システムの性能は定量法(1)のシステム適合性を準用す
47 る。

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

53 システムの再現性：標準溶液20 µLにつき、上記の条件
54 で試験を6回繰り返すとき、ドルゾラミドのピーク面
55 積の相対標準偏差は5.0%以下である。

56 (2) 類縁物質2 定量法(2)の試料溶液を試料溶液とする。
57 この液2 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に200 mLと
58 し、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µLずつを正
59 確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) によ
60 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
61 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
62 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
63 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
64 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
65 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
66 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。

67 **試験条件**

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

70 面積測定範囲：試料溶液注入後10分間

71 **システム適合性**

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

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

78 **不溶性異物** (6.11) 試験を行うとき、適合する。

79 **不溶性微粒子** (6.08) 試験を行うとき、適合する。

80 **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、
81 適合する。ただし、本品を1 g/Lポリソルベート80を含む1
82 g/L肉製又はカゼイン製ペプトン溶液で希釈し、試料溶液と
83 する。

84 **定量法**

85 (1) **ドルゾラミド塩酸塩** 本品のドルゾラミド
86 (C₁₀H₁₆N₂O₄S₃)約2.5 mgに対応する量を精密に量り、薄めた
87 リン酸(1→500)/アセトニトリル混液(19 : 1)を加えて正確
88 に25 mLとし、試料溶液とする。別にドルゾラミド塩酸塩標
89 準品(別途「ドルゾラミド塩酸塩」と同様の方法で水分
90 (2.48)を測定しておく)約22 mgを精密に量り、薄めたリン酸
91 (1→500)/アセトニトリル混液(19 : 1)に溶かし、正確に200
92 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 µLず
93 つを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
94 (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
95 ーク面積A_T及びA_Sを測定する。

96 本品1 mL中のドルゾラミド(C₁₀H₁₆N₂O₄S₃)の量(mg)

97
$$= M_S / M_T \times A_T / A_S \times 1/8 \times d \times 0.899$$

98 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
99 量(mg)

100 M_T : 本品の秤取量(g)

101 d : 本品の密度(g/mL)

102 **試験条件**

103 検出器：紫外吸光度計(測定波長：253 nm)

104 カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5

105 μm の液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シ
 106 リカゲルを充填する。
 107 カラム温度：25°C付近の一定温度
 108 移動相A：薄めたリン酸(1→500)/アセトニトリル混液
 109 (19：1)
 110 移動相B：アセトニトリル/薄めたリン酸(1→500)混液
 111 (19：1)
 112 移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ
 113 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

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

123 (2) チモロールマレイン酸塩 本品のチモロール
 124 ($\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$)約6.5 mgに対応する量を精密に量り、移動相
 125 を加えて正確に25 mLとし、試料溶液とする。別にチモロー
 126 ルマレイン酸塩標準品を減圧下、100°Cで3時間乾燥し、そ
 127 の約34 mgを精密に量り、移動相に溶かし、正確に100 mL
 128 とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μL ずつを
 129 正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) に
 130 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
 131 A_T 及び A_S を測定する。

132 本品1 mL中のチモロール($\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$)の量(mg)
 133 $= M_S / M_T \times A_T / A_S \times 1/4 \times d \times 0.732$

134 M_S ：チモロールマレイン酸塩標準品の秤取量(mg)
 135 M_T ：本品の秤取量(g)
 136 d ：本品の密度(g/mL)

137 試験条件
 138 検出器：紫外吸光度計(測定波長：295 nm)
 139 カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5
 140 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル
 141 化シリカゲルを充填する。
 142 カラム温度：40°C付近の一定温度
 143 移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物25 gを水に溶
 144 かし、2000 mLとし、リン酸を加えてpH 2.8に調整
 145 した液600 mLにメタノール400 mLを加える。
 146 流量：毎分1.0 mL
 147 システム適合性
 148 システムの性能：チモロールマレイン酸塩標準品44 mg
 149 を水酸化ナトリウム溶液(1→250) 4 mLに溶かし、
 150 70°Cで15時間加熱した後、移動相を加えて25 mLと
 151 する。この液5 mLにドルゾラミド塩酸塩標準品28
 152 mgを加えて溶かし、移動相を加えて25 mLとし、シ

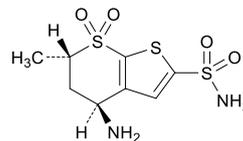
153 ステム適合性試験用溶液とする。この液20 μL につき、
 154 上記の条件で操作するとき、チモロールのピークの理
 155 論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3000段以
 156 上、2.0以下である。また、チモロールに対する相対
 157 保持時間約0.49のドルゾラミド/マレイン酸の共溶出
 158 ピークとチモロールに対する相対保持時間約0.58のピー
 159 ク及びチモロールに対する相対保持時間約0.58と約
 160 0.70のピークの分離度はそれぞれ1.5以上である。
 161 システムの再現性：システム適合性試験用溶液20 μL に
 162 つき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、チモロー
 163 ルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

164 貯法

165 保存条件 遮光して保存する。
 166 容器 気密容器。

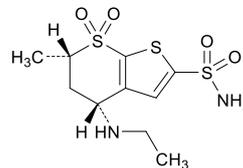
167 その他

168 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*-
 169 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



170
171

172 類縁物質OB：(4*RS*,6*SR*)-4-エチルアミノ-6-メチル-5,6-ジ
 173 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-
 174 ジオキシド



175

及び鏡像異性体

176

177 9.01 標準品(1)の項に次を追加する。

178 チモロールマレイン酸塩標準品

179

180