

○日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について

(平成20年3月21日)
(薬食発第0321008号)

(各都道府県知事あて厚生労働省医薬食品局長通知)

日本薬局方外医薬品規格第三部については、平成13年12月25日付け医薬発第1411号厚生労働省医薬局長通知により定めているところであるが、今般、その一部を改正し、追加収載を行う溶出試験を別添のとおり取りまとめたので、貴管下関係業者に対し周知方御配慮願いたい。

別添

チアミンジスルフィド錠
Thiamine Disulfide Tablets

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45μm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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にチアミンジスルフィド(C₂₄H₃₄N₈O₄S₂)約11μg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5mLを正確に量り、薄めた0.2mol/L塩酸試液(3→4)2mLを正確に加えて混和し、試料溶液とする。別にチアミンジスルフィド標準品(別途0.2gにつき、容量滴定法、直接滴定により水分〈2.48〉を測定しておく)約20mgを精密に量り、1mol/L塩酸試液に溶かし、正確に100mLとする。この液4mLを正確に量り、水を加え、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、1mol/L塩酸試液4mLを水で100mLとした液を対照とし、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長242nmにおける吸光度A_{T1}及びA_{S1}並びに400nmにおける吸光度A_{T2}及びA_{S2}を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

チアミンジスルフィド(C₂₄H₃₄N₈O₄S₂)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_{T1} - A_{T2}) / (A_{S1} - A_{S2}) \times (V' / V) \times (1 / C) \times (252 / 5)$

W_S: 脱水物に換算したチアミンジスルフィド標準品の秤取量(mg)

C: 1錠中のチアミンジスルフィド(C₂₄H₃₄N₈O₄S₂)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
10mg	60分	70%以上

ニフェジピン徐放カプセル

Nifedipine Extended—release Capsules

溶出性a〈6.10〉 本操作は光を避けて行う。本品1個をとり、試験液にポリソルベート80 1gに溶出試験第2液を加えて2000mLとした液900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに37±0.5℃に加熱したポリソルベート80 1gに溶出試験第2液を加えて2000mLとした液20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径0.45μm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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にニフェジピン(C₁₇H₁₈N₂O₆)約11μgを含む液となるようにポリソルベート80 1gに溶出試験第2液を加えて2000mLとした液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にニフェジピン標準品(別途105℃で2時間乾燥し、その減量〈2.41〉を測定しておく)約28mgを精密に量り、メタノール50mLに溶かした後、ポリソルベート80 1gに溶出試験第2液を加えて2000mLとした液を加えて正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、ポリソルベート80 1gに溶出試験第2液を加えて2000mLとした液を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50μL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、それぞれの液のニフェジピンのピーク面積A_{T(n)}及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

n回目の溶出液採取時におけるニフェジピン(C₁₇H₁₈N₂O₆)の表示量に対する溶出率(%) (n=1, 2, 3)

画像1 (7KB)

W_S: 乾燥物に換算したニフェジピン標準品の秤取量(mg)

C: 1カプセル中のニフェジピン(C₁₇H₁₈N₂O₆)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 230nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に5μm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℃付近の一定温度

移動相: メタノール/0.01mol/L リン酸水素二ナトリウム試液混液(11:9)にリン酸を加え、pH6.1に調整する。

流量：ニフェジピンの保持時間が約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50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ニフェジピン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、1.5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、ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
10mg	30分	20~50%
	60分	40~70%
	6時間	70%以上
20mg	30分	20~50%
	60分	35~65%
	6時間	65%以上

溶出性b 〈6.10〉 本操作は光を避けて行う。本品1個をとり、試験液に溶出試験第2液900mLを用い、パドル法により、毎分75回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mLを正確にとり、直ちに37 \pm 0.5 $^{\circ}$ Cに加熱した溶出試験第2液20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径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10mLを除き、次のろ液V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にニフェジピン(C₁₇H₁₈N₂O₆)約5.6 μ gを含む液となるように溶出試験第2液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にニフェジピン標準品(別途105 $^{\circ}$ Cで2時間乾燥し、その減量〈2.41〉を測定しておく)約25mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、溶出試験第2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、それぞれの液のニフェジピンのピーク面積A_{T(n)}及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

n回目の溶出液採取時におけるニフェジピン(C₁₇H₁₈N₂O₆)の表示量に対する溶出率(%) (n=1, 2, 3)

画像2 (7KB)

W_S: 乾燥物に換算したニフェジピン標準品の秤取量 (mg)

C: 1カプセル中のニフェジピン(C₁₇H₁₈N₂O₆)の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：230nm)

カラム：内径4.6mm、長さ15cm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填する。

カラム温度：40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：メタノール/0.01mol/L リン酸水素二ナトリウム試液混液(11:9)にリン酸を加え、pH6.1に調整する。

流量：ニフェジピンの保持時間が約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50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ニフェジピン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、1.5%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、ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg	60分	10~40%
	90分	40~70%
	4時間	75%以上
10mg	60分	5~35%
	90分	35~65%
	4時間	75%以上
15mg	60分	10~40%
	90分	40~70%

6時間	70%以上
-----	-------

ブロモクリプチンメシル酸塩錠
Bromocriptine Mesilate Tablets

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液にpH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.5μm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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にブロモクリプチン(C₃₂H₄₀BrN₅O₅)約2.8μgを含む液となるようにpH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確にV' mLとする。この液10mLを正確に量り、0.2mol/L塩酸試液を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別に、ブロモクリプチンメシル酸塩標準品(別途80℃で5時間減圧(0.67kPa以下)乾燥し、その減量〈2.41〉を測定しておく)約16mgを精密に量り、0.2mol/L塩酸試液に溶かして正確に200mLとする。この液4mLを正確に量り、0.2mol/L塩酸試液を加えて正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。別に0.2mol/L塩酸試液10mLを正確に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に20mLとし、対照溶液とする。試料溶液、標準溶液及び対照溶液につき、蛍光光度法〈2.22〉により試験を行い、励起の波長302nm、蛍光の波長422nmにおける蛍光の強さF_T、F_S及びF_Bを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

$$\text{ブロモクリプチン(C}_{32}\text{H}_{40}\text{BrN}_{5}\text{O}_{5}\text{)の表示量に対する溶出率(\%)} = W_S \times (F_T - F_B) / (F_S - F_B) \times (V' / V) \times (1 / C) \times 18 \times 0.872$$

W_S: 乾燥物に換算したブロモクリプチンメシル酸塩標準品の秤取量(mg)

C: 1錠中のブロモクリプチン(C₃₂H₄₀BrN₅O₅)の表示量(mg)

溶出規格

表示量*	規定時間	規格
2.5mg	15分	85%以上

* ブロモクリプチンとして
エトポシド軟カプセル

Etoposide Soft Capsules

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法(ただし、シンカーを用いる)により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45μm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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にエトポシド(C₂₉H₃₂O₁₃)約28μg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。別にエトポシド標準品(別途0.5gにつき、容量滴定法、直接滴定により水分〈2.48〉を測定しておく)約28mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に20mLとする。この液2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100μL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、それぞれの液のエトポシドのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

$$\text{エトポシド(C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{13}\text{)の表示量に対する溶出率(\%)} = W_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times 90$$

W_S: 脱水物に換算したエトポシド標準品の秤取量(mg)

C: 1カプセル中のエトポシド(C₂₉H₃₂O₁₃)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 240nm)

カラム: 内径4.6mm、長さ25cmのステンレス管に5μm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: 35℃付近の一定温度

移動相: 硫酸ナトリウム十水和物6.44gを薄めた酢酸(100)(1→100)に溶かし1000mLとした液にアセトニトリル400mLを加える。

流量: エトポシドの保持時間が約7分になるよう調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液100μLにつき、上記の条件で操作するとき、エトポシ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、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液100μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、エトポシドのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
25mg	30分	85%以上

50mg	30分	85%以上
100mg	30分	85%以上

エトポシド標準品 エトポシド(日局).

トラゾドン塩酸塩錠

Trazodone Hydrochloride Tablets

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45μm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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にトラゾドン塩酸塩(C₁₉H₂₂ClN₅O・HCl)約28μg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、トラゾドン塩酸塩標準品を105°Cで3時間減圧乾燥し、その約28mgを精密に量り、水に溶かし正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10μL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、試料溶液及び標準溶液のトラゾドンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

トラゾドン塩酸塩(C₁₉H₂₂ClN₅O・HCl)の表示量に対する溶出率(%) = $W_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times 90$

W_S: トラゾドン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C: 1錠中のトラゾドン塩酸塩(C₁₉H₂₂ClN₅O・HCl)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ15cmのステンレス管に5μm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: 25°C付近の一定温度

移動相: リン酸水素ニアンモニウム2.6gを水1000mLに溶かし、リン酸を加え、pH6.5に調整する。この液300mLをとり、メタノール700mLを加える。

流量: トラゾドンの保持時間が約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10μLにつき、上記の条件で操作するときトラゾドンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2000段以上、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液10μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、トラゾドンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
25mg	30分	85%以上
50mg	30分	85%以上

トラゾドン塩酸塩標準品 C₁₉H₂₂ClN₅O・HCl: 408.32

2— [3— [4— (m—Chlorophenyl)—1—piperazinyl] propyl] —s—triazolo [4,3—a] pyridin—3(2H)—one hydrochlorideで下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 本品をエタノール(99.5)で再結晶する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、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測定するとき、波数1704cm⁻¹, 1641cm⁻¹, 1596cm⁻¹, 1436cm⁻¹及び743cm⁻¹付近に吸収を認める。

類縁物質 本品25mgを水/アセトニトリル混液(3:2)25mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(3:2)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20μL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、試料溶液のトラゾドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のトラゾドンのピーク面積の1/2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: 254nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ25cmのステンレス管に5μm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: 30°C付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/ジエチルアミン混液(1200:800:1)

流量: トラゾドンの保持時間が約15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トラゾドンの保持時間の約1.5倍の範囲。

システム適合性

システムの性能：4—アミノ安息香酸イソプロピル及び4—アミノ安息香酸n—プロピル5mgずつをメタノール100mLに溶かす。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、4—アミノ安息香酸イソプロピル、4—アミノ安息香酸n—プロピルの順に溶出し、その分離度は1.5以上である。

検出の確認：標準溶液5mLを正確に量り、水／アセトニトリル混液(3：2)を加えて正確に10mLとする。この液20 μ Lから得たトラゾドンのピーク面積が、標準溶液のトラゾドンの面積の45～55%になることを確認する。

乾燥減量〈2. 41〉 0.5%以下(1g, 減圧, 105 $^{\circ}$ C, 3時間)

含量 99.5%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.2gを精密に量り、無水酢酸80mLを加え、加温して溶かす。冷後、0.1mol/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。

0.1mol/L過塩素酸1mL=40.83mgC₁₉H₂₂ClN₅O \cdot HCl

4—アミノ安息香酸n—プロピル NH₂C₆H₄COOCH₂CH₂CH₃ 含量 98.0%以上含む。白～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

融点〈2. 60〉 72～76 $^{\circ}$ C

定量法 本品約0.3gを精密に量り、酢酸(100)50mLに溶かし、0.1mol/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。

0.1mol/L過塩素酸1mL=17.92mgC₁₀H₁₃NO₂

スルファジメトキシシ末

Sulfadimethoxine Powder

溶出性〈6. 10〉 本品の表示量に従いスルファジメトキシシ(C₁₂H₁₄N₄O₄S)約50mgに対応する量を精密に量り、試験液にpH7.5のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液900mLを用い、パドル法により、毎分100回転で試験を行う。ただし、試料は試験液に分散するように投入する。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL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10mLを除き、次のろ液4mLを正確に量り、1mol/L塩酸試液を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別にスルファジメトキシシ標準品を105 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、1mol/L塩酸試液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、pH7.5のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液5mLを加えた後、1mol/L塩酸試液を加えて正確に25mL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267nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

スルファジメトキシシ(C₁₂H₁₄N₄O₄S)の表示量に対する溶出率(%) = (W_S/W_T) × (A_T/A_S) × (1/C) × 180

W_S：スルファジメトキシシ標準品の秤取量(mg)

W_T：本品の秤取量(mg)

C：1g中のスルファジメトキシシ(C₁₂H₁₄N₄O₄S)の表示量(g)

溶出規格