

○「日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について」に係る訂正について

(平成20年7月14日)

(事務連絡)

(各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課あて厚生労働省医薬食品局審査管理課通知)

平成20年5月26日付け医薬発第0526017号厚生労働省医薬局長通知「日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について」を下記のとおり訂正いたしましたので、別紙により差し替えをお願いいたします。

記

平成20年5月26日付け医薬発第0526017号厚生労働省医薬局長通知「日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について」

1. 別添 グリチルリチン酸モノアンモニウム35mg・グリシン25mg・DL—メチオニン25mg錠
溶出規格の記載内容について

訂正前

	表示量	規定時間	溶出率
グリチルリチン酸モノアンモニウム	35mg	60分	80%以上
グリシン	25mg		85%以上
DL—メチオニン	25mg		85%以上

訂正後(下線部を訂正)

	表示量	規定時間	溶出率
グリチルリチン酸モノアンモニウム (グリチルリチン酸として)	35mg (25mg)	60分	80%以上
グリシン	25mg		85%以上
DL—メチオニン	25mg		85%以上

グリチルリチン酸モノアンモニウム 35mg・グリシン 25mg・DL—メチオニン 25mg錠

Monoammonium Glycyrrhizinate 35mg, Glycine 25mg, DL-Methionine 25mg 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(1)とする。試料溶液(1)1mLを正確に量り、水を加えて、正確に10mLとし、試料溶液(2)とする。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

グリチルリチン酸

グリチルリチン酸標準品 約25mg(別途、水分<2.48>を測定しておく。)を精密に量り、希エタノールに溶かし正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、希エタノールを加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。

試料溶液(1)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>により試験を行い、それぞれの液のグリチルリチン酸のピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} を測定する。

グリチルリチン酸($C_{42}H_{62}O_{16}$)の表示量に対する溶出率(%)= $W_{Sa} \times (A_{Ta}/A_{Sa}) \times (1/C_a) \times 90$

W_{Sa} : 脱水物に換算したグリチルリチン酸標準品の秤取量(mg)

C_a : 1錠中のグリチルリチン酸($C_{42}H_{62}O_{16}$)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填する。

カラム温度: 20℃付近の一定温度

移動相: 薄めた酢酸(31)(1→15)／アセトニトリル混液(3:2)

流量: グリチルリチン酸の保持時間が約10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: グリチルリチン酸標準品5mgを希エタノールに溶かして20mLとする。この液20μLにつき、上記の条件で操作するとき、グリチルリチン酸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20μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、グリチルリチン酸のピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

グリシン・DL—メチオニン

グリシン標準品を105℃で3時間乾燥し、その約25mgを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、グリシン標準原液とする。別にDL—メチオニン標準品を105℃で3時間乾燥し、その約25mgを精密に量り、水に溶

かし、正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、DL—メチオニン標準原液とする。グリシン標準原液及びDL—メチオニン標準原液1mLずつを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、標準溶液とする。試料溶液(2)及び標準溶液20 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、それぞれの液のグリシン、DL—メチオニンのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Tc} 、 A_{Sb} 及び A_{Sc} を測定する。

グリシン($C_2H_5NO_2$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_{Sb} \times (A_{Tb}/A_{Sb}) \times (1/C_b) \times 90$

DL—メチオニン($C_5H_{11}NO_2S$)の表示量に対する溶出率(%) = $W_{Sc} \times (A_{Tc}/A_{Sc}) \times (1/C_c) \times 90$

W_{Sb} : グリシン標準品の秤取量(mg)

W_{Sc} : DL—メチオニン標準品の秤取量(mg)

C_b : 1錠中のグリシンの表示量(mg)

C_c : 1錠中のDL—メチオニンの表示量(mg)

試験条件

検出器 : 蛍光光度計(励起波長 : 350nm, 蛍光波長 : 450nm)

カラム : 内径6.0mm, 長さ10cmのステンレス管に5 μ mのポリスチレンにスルホン酸残基を結合した高速液体クロマトグラフィー用強酸性イオン交換樹脂を充てんする。

カラム温度 : 60℃付近の一定温度

反応コイル : 内径0.5mm, 長さ2mのステンレス管

反応コイル温度 : 60℃付近の一定温度

移動相 : クエン酸—水和物8.4g及びクエン酸三ナトリウム二水和物11.8gを水に溶かし、正確に1000mLとする。

反応試薬 : N—アセチル—L—システイン1g及び0—フタルアルデヒド0.8gをエタノール(99.5)に溶かし15mLとする。この液に、10%ポリオキシエチレン(23)ラウリルエーテル溶液4mLを加え、炭酸ナトリウム384m mol/L, ホウ酸216m mol/L及び硫酸カリウム108m mol/Lを含む水溶液を加えて正確に1000mLとする。

移動相流量 : 毎分0.4mL

反応試液流量 : 毎分0.3mL

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、グリシン、DL—メチオニンの順に溶出し、その分離度が1.5以上である

システムの再現性 : 標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、グリシン及びDL—メチオニンのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ2.0%以下である。

溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
グリチルリチン酸モノアンモニウム (グリチルリチン酸として)	35mg (25mg)	60分	80%以上
グリシン	25mg		85%以上
DL—メチオニン	25mg		85%以上

グリシン標準品 : グリシン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、グリシン($C_2H_5NO_2$) 99.0%以上を含む。

N—アセチル—L—システイン : 「アセチルシステイン」ただし、乾燥したものを定量するとき、アセチルシステイン($C_7H_9NO_3S$) 98.0%以上を含む。

DL—メチオニン標準品 $C_5H_{11}NO_2S$: 149.21(2RS)—2—Amino—4—(methylsulfonyl)butanoic acidで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異な匂いがあり、わずかに甘みがある。

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2930 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} , 1580 cm^{-1} , 1414 cm^{-1} 及び1340 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.10gを水10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー<2.03>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ィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。風乾後直ちに1—ブタノール/水/酢酸(100)混液(3 : 1 : 1)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層版を80℃で30分間乾燥する。これにニンヒドリンのアセトン溶液(1→50)を均等に噴霧した後、80℃で5分間加熱するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量<2.41> 0.30%以下(1g, 105℃, 3時間)

含量 99%以上。定量法 本品を乾燥し、その約0.15gを精密に量り、ギ酸3mLに溶かし、酢酸(100)50mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定<2.50>する(電位差滴定)。同様の方法で空試験を行い、補正する

0.1mol/L過塩素酸1mL=14.92mgC₅H₁₁NO₂S