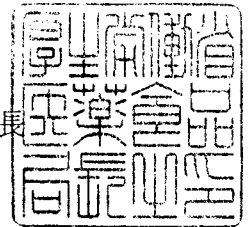


薬食発第 0526017 号
平成 20 年 5 月 26 日

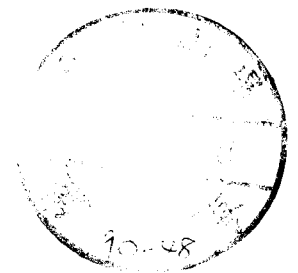
各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長



日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について

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。



ドキサゾシンメシル酸塩錠 Doxazosin 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 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 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 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) 約 0.56 μ g 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 5mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、試料溶液とする。別にドキサゾシンメシル酸塩標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 21mg 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 2mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とする。更にこの液 2mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 5mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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、それぞれの液のドキサゾシンのピーク面積 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。

$$\begin{aligned} & \text{ドキサゾシン}(C_{23}H_{25}N_5O_5)\text{の表示量に対する溶出率}(\%) \\ & = W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times (72/25) \times 0.824 \end{aligned}$$

W_S : ドキサゾシンメシル酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1 錠中のドキサゾシン($C_{23}H_{25}N_5O_5$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 246nm)

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てんする。

カラム温度 : 35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素カリウム 3.4g を水 500mL に溶かし、薄めたリン酸(1 \rightarrow 10)を加え、pH3.0 に調整する。この液 450mL にメタノール 550mL を加える。

流量 : ドキサゾシンの保持時間が約 5 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 20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ドキサゾシ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 20 μ Lにつき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ドキサゾシンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

溶出規格

表示量*	規定時間	溶出率
0.5mg	15 分	70%以上
1mg	15 分	75%以上
2mg	15 分	75%以上
4mg	15 分	75%以上

*ドキサゾシンとして

ドキサゾシンメシル酸塩標準品 $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$ (±)-1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルカルボニル)ピペラジン メタンスルホン酸塩で、下記の規格に適合するもの。性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉のペースト法により測定するとき、波数 3180 cm^{-1} 、1662 cm^{-1} 、1598 cm^{-1} 、1271 cm^{-1} 、1118 cm^{-1} 及び 1043 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 20mg をメタノール/酢酸(100)混液(1:1) 5mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)を加えて正確に 200mL 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(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次に 4-メチル-2-ペンタノン/酢酸(100)/水混液(2:1:1)の上層を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長 254nm)を照射するとき、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〉 1.0%以下 (1g, 105 $^{\circ}$ C, 4 時間)。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.4g を精密に量り、水 20mL を加えて振り混ぜ、水酸化ナトリウム試液 5mL を加え、クロロホルム 20mL ずつで 3 回抽出する。クロロホルム抽出液は毎回脱脂綿

上に無水硫酸ナトリウムをおいた漏斗でろ過する。全クロロホルム抽出液を合わせ、無水酢酸 50mL を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定 <2.50> する(指示薬：塩化メチルロザニリン試液 2 滴)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 54.76mg $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$

エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・
イソプロピルアンチピリン錠

**Ergotamine Tartrate, Anhydrous Caffeine and
Isopropylantipyrine 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0.45 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中にエルゴタミン酒石酸塩((C₃₃H₃₅N₅O₅)₂·C₄H₆O₆)約0.5 μ g、無水カフェイン(C₈H₁₀N₄O₂)約25 μ g及びイソプロピルアンチピリン(C₁₄H₁₈N₂O)約150 μ gを含む液となるように移動相を加えて正確にV mLとし、試料溶液とする。別にエルゴタミン酒石酸塩標準品を60 $^{\circ}$ Cで4時間減圧乾燥し、その約50mgを精密に量り、移動相に溶かし、正確に50mLとする。この液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20mLとし、標準原液(1)とする。また、無水カフェイン標準品を80 $^{\circ}$ Cで4時間乾燥し、その約50mgを精密に量り、移動相に溶かし、正確に50mLとし、標準原液(2)とする。また、イソプロピルアンチピリン標準品をシリカゲルを乾燥剤として5時間減圧乾燥し、その約60mgを精密に量り、移動相に溶かし、これに標準原液(1)2mL及び標準原液(2)10mLを正確に加えた後、移動相を加えて正確に100mLとする。更にこの液5mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20mL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ィー〈2.01〉により試験を行い、エルゴタミン酒石酸塩のピーク面積A_{Ta}及びA_{sa}、カフェインのピーク面積A_{Tb}及びA_{sb}並びにイソプロピルアンチピリンのピーク面積A_{Tc}及びA_{sc}を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

エルゴタミン酒石酸塩((C₃₃H₃₅N₅O₅)₂·C₄H₆O₆)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sa} \times (A_{Ta}/A_{sa}) \times (V/V) \times (1/C_a) \times (9/10)$$

無水カフェイン(C₈H₁₀N₄O₂)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sb} \times (A_{Tb}/A_{sb}) \times (V/V) \times (1/C_b) \times 45$$

イソプロピルアンチピリン(C₁₄H₁₈N₂O)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sc} \times (A_{Tc}/A_{Tc}) \times (V/V) \times (1/C_c) \times 225$$

W_{Sa} : エルゴタミン酒石酸塩標準品の秤取量(mg)

W_{Sb} : 無水カフェイン標準品の秤取量(mg)

W_{Sc} : イソプロピルアンチピリン標準品の秤取量(mg)

C_a : 1錠中のエルゴタミン酒石酸塩 $((C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6)$ の表示量 (mg)

C_b : 1錠中の無水カフェイン $(C_8H_{10}N_4O_2)$ の表示量(mg)

C_c : 1錠中のイソプロピルアンチピリン $(C_{14}H_{18}N_2O)$ の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 290nm)

蛍光光度計(励起波長 : 320nm, 蛍光波長 : 388nm)

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ブチルシリル化シリカゲルを充てんする.

カラム温度 : 40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : リン酸 1.36mL を量り, 水を加えて 2000mL とする. この液 1500mL にアセトニトリル 500mL を加える.

流量 : カフェインの保持時間が約 2.7 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 10 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, 蛍光検出においてはエルゴタミン酒石酸塩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, 2.5 以下である. 紫外吸光検出においてはカフェイン, イソプロピルアンチピリンの順に溶出し, 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, エルゴタミン酒石酸塩, カフェイン及びイソプロピルアンチピリンのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ 3.0% 以下である.

溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
エルゴタミン酒石酸塩	0.5 mg	45 分	70%以上
無水カフェイン	25 mg		80%以上
イソプロピルアンチピリン	150mg		80%以上