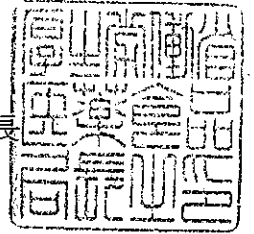




薬食発第 1117001 号
平成 20 年 11 月 17 日

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、別添の溶出試験を追加収載することとしたので、貴管下関係業者に対し周知方御配慮願いたい。



チアミンジスルフィド 10mg・ピリドキシン塩酸塩 50mg・

シアノコバラミン 0.25mg 錠

**Thiamine Disulfide 10mg, Pyridoxine Hydrochloride 50mg and
Cyanocobalamin 0.25mg Tablets**

溶出性〈6.10〉 本操作は光を避けて行う。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、次のろ液を試料溶液(1)とする。試料溶液(1)2mL を正確に量り、0.1mol/L 塩酸試液 2mL を正確に加え、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。

チアミンジスルフィド、ピリドキシン塩酸塩

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 15mg を精密に量り、0.1mol/L 塩酸試液に溶かし、正確に 50mL とし、標準原液(1)とする。また、ピリドキシン塩酸塩標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し、その約 25mg を精密に量り、0.1mol/L 塩酸試液に溶かし、正確に 50mL とし、標準原液(2)とする。標準原液(1)2mL を正確に量り、標準原液(2)6mL を正確に加え、更に 0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、水 2mL を正確に加え、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、それぞれの液のチアミンジスルフィド及びピリドキシンのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Tb} 並びに A_{Sa} 及び A_{Sb} を測定する。

チアミンジスルフィド($C_{24}H_{34}N_8O_4S_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sa} \times (A_{Ta}/A_{Sa}) \times (1/C_a) \times 72$$

ピリドキシン塩酸塩($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sb} \times (A_{Tb}/A_{Sb}) \times (1/C_b) \times 216$$

W_{Sa} : 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)

W_{sb} : ピリドキシン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C_a : 1錠中のチアミンジスルフィド($C_{24}H_{34}N_8O_4S_2$)の表示量(mg)

C_b : 1錠中のピリドキシン塩酸塩($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 250nm)

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 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素カリウム 6.80g 及び 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 0.26g をとり, 水に溶かして 1000mL とした後, リン酸で pH を 2.1 に調整する. この液 870mL にアセトニトリル 130mL を加える.

流量 : ピリドキシンの保持時間が約 3 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, ピリドキシン, チアミンジスルフィドの順で溶出し, その分離度が 5 以上, 各成分のピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ 1500 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, ピリドキシン及びチアミンジスルフィド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.

シアノコバラミン

別に, シアノコバラミン標準品(別途酸化リン(V)を乾燥剤として 100 $^{\circ}$ Cで 4 時間減圧(0.67kPa 以下)乾燥し, その減量 <2.4I> を測定しておく)約 20mg を精密に量り, 水に溶かし, 正確に 200mL とする. この液 5mL を正確に量り, 水を加えて正確に 100mL とする. この液 5mL を正確に量り, 水を加えて正確に 100mL とし, 標準溶液とする. 試料溶液(1)及び標準溶液 100 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 <2.0I> により試験を行い, それぞれの液のシアノコバラミンのピーク面積 A_{Tc} 及び A_{Sc} を測定する.

シアノコバラミン($C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sc} \times (A_{Tc}/A_{Sc}) \times (1/C_c) \times 9/8$$

W_{Sc} : 乾燥物に換算したシアノコバラミン標準品の秤取量(mg)

C_c : 1錠中のシアノコバラミン($C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：361nm)

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：40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：酢酸アンモニウム 3.85g を水約 900mL に溶かし，酢酸(100)で pH を 4.0 に調整し，水を加えて 1000mL とする。この液 890mL にアセトニトリル 110mL を加える。

流量：シアノコバラミンの保持時間が約 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 100 μ L につき，上記の条件で操作するとき，シアノコバラミ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 1500 段以上，2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 100 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，シアノコバラミンのピーク面積の相対標準偏差は 3.0%以下である。

溶出規格

	表示量	規定時間	溶出率
チアミンジスルフィド	10mg	3 時間	80%以上
ピリドキシン塩酸塩	50mg	3 時間	80%以上
シアノコバラミン	0.25 mg	3 時間	85%以上

エデト酸カルシウム二ナトリウム腸溶錠

Calcium Disodium Edetate Enteric-coated Tablets

溶出性 <6.10>

[pH1.2] 本品 1 個をとり、試験液に溶出試験第 1 液 900mL を用い、パドル法により、毎分 100 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 中にエデト酸カルシウム二ナトリウム($C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$)約 11.1 μ g を含む液となるように 0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に V mL とする。この液 20mL を正確に量り、0.01mol/L 塩化鉄(III)試液 1mL を正確に加え、試料溶液とする。別にエデト酸カルシウム二ナトリウム標準品(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 22mg を精密に量り、溶出試験第 1 液に溶かし、正確に 200mL とする。この液 10mL を正確に量り、0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 100mL とする。更に、この液 20mL を正確に量り、0.01mol/L 塩化鉄(III)試液 1mL を正確に加え、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、それぞれの液のエデト酸のピーク面積 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。

エデト酸カルシウム二ナトリウム($C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V/V) \times (1/C) \times 45$$

W_S : 脱水物に換算したエデト酸カルシウム二ナトリウム標準品の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のエデト酸カルシウム二ナトリウム($C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$)の表示量(mg)

[pH6.8] 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 100 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 中にエデト酸カルシウム二ナトリウム($C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$)約 11.1 μ g を含む液となるように 0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に V mL とする。この液

20mL を正確に量り、0.01mol/L 塩化鉄(III)試液 1mL を正確に加え、試料溶液とする。別にエデト酸カルシウム二ナトリウム標準品(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 22mg を精密に量り、溶出試験第 2 液に溶かし、正確に 200mL とする。この液 10mL を正確に量り、0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 100mL とする。更に、この液 20mL を正確に量り、0.01mol/L 塩化鉄(III)試液 1mL を正確に加え、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、それぞれの液のエデト酸のピーク面積 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。

エデト酸カルシウム二ナトリウム($C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V/V) \times (1/C) \times 45$$

W_S : 脱水物に換算したエデト酸カルシウム二ナトリウム標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のエデト酸カルシウム二ナトリウム($C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：255nm)

カラム：内径 4mm、長さ 25cm 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：40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム 3.2g を水に溶かし 1000mL とした液にリン酸を加え、pH2.5 に調整する。この液 960mL にアセトニトリル 40mL を加える。

流量：エデト酸の保持時間が約 8 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、エデト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 5000 段以上、2.0 以下である。

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、エデト酸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	pH	規定時間	溶出率
-----	----	------	-----

500mg	1.2	120分	5%以下
	6.8	120分	80%以上

エデト酸カルシウム二ナトリウム標準品 $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$: 374.27
 ({N,N'-1,2-エタンジイルビス[N-(カルボキシメチル)グリシナト]}(4-)-N,N',
 O,O',ON,-ON')カルシウム酸(2-)-二ナトリウムで,下記の規格に適合するもの.

性状 本品は白色の粉末又は粒である.

pH<2.54> 本品 2.0g を水に溶かし 10mL とした液の pH は 6.5~8.0 である.

純度試験

エデト酸ナトリウム水和物 本品 1.00g をとり, 水 50mL に溶かし, pH10.7 のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液 5mL を加え, 0.01mol/L 塩化マグネシウム液で滴定 <2.50> する. その消費量は 3.0mL 以下(エデト酸ナトリウム水和物として 1.2%以下)である(指示薬: エリオクロムブラック T・塩化ナトリウム指示薬 40mg). ただし, 滴定の終点は液の青色が赤色に変わるときとする.

水分 <2.48> 13.0%以下(0.2g, 容量滴定法, 直接滴定).

含量 換算した脱水物に対し, 99.0%以上. 定量法 本品約 0.5g を精密に量り, 水を加えて溶かし, 正確に 200mL とし, この液 20mL を正確に量り, 水 80mL を加え, 更に希硝酸を加えて pH を 2~3 に調整し, 0.01mol/L 硝酸ビスマス液で滴定 <2.50> する(指示薬: キシレノールオレンジ試液 2 滴). ただし, 滴定の終点は液の黄色が赤色に変わるときとする. 同様の方法で空試験を行い, 補正する.

0.01mol/L 硝酸ビスマス液 1mL=3.743mg $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$

0.01mol/L 塩化鉄(III)試液 塩化鉄(III)六水和物 0.27g を 0.01mol/L 塩酸試液に溶かし, 100mL とする.

ヒドロキシジンパモ酸塩錠

Hydroxyzine Pamoate Tablets

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に溶出試験第1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0.45 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中にヒドロキシジン塩酸塩(C₂₁H₂₇ClN₂O₂·2HCl)約28 μ gを含む液となるように溶出試験第1液を加えて正確にV'mLとし、試料溶液とする。別にヒドロキシジン塩酸塩標準品を105°Cで2時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、溶出試験第1液に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、溶出試験第1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、それぞれの液のヒドロキシジンのピーク面積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。

$$\begin{aligned} & \text{ヒドロキシジン塩酸塩(C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_{2}\text{O}_{2}\cdot 2\text{HCl})\text{の表示量に対する溶出率(\%)} \\ & = W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times 90 \end{aligned}$$

W_S: ヒドロキシジン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C: 1錠中のヒドロキシジン塩酸塩(C₂₁H₂₇ClN₂O₂·2HCl)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 232nm)

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: 40°C付近の一定温度

移動相: リン酸3mL及び水酸化ナトリウム試液33mLを水900mLに加え、薄めたリン酸(1→10)を加えてpH2.4に調整し、更に水を加えて1000mLとする。この液350mLにメタノール650mLを加える。

流量: ヒドロキシジンの保持時間が約4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、ヒドロキシジ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3000

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, ヒドロキシジン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	120 分	80%以上

*ヒドロキシジン塩酸塩として

ヒドロキシジン塩酸塩標準品 ヒドロキシジン塩酸塩(日局). ただし, 乾燥したものを定量するとき, ヒドロキシジン塩酸塩($C_{21}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2HCl$)99.0%以上を含むもの.