

別添 1

塩酸アゼラスチン 0.5mg 錠

溶出試験 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、溶出試験法第 2 法により毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 45 分後、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とする。別に塩酸アゼラスチン標準品を 105 で 2 時間乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 100mL 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を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 4mL 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 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法により試験を行い、アゼラスチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。本品の 45 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

塩酸アゼラスチン ($C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{5}$$

W_S : 塩酸アゼラスチン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸アゼラスチン ($C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：285 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用 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：アセトニトリル/ラウリル硫酸ナトリウムの薄めた酢酸 (100)(1 250) 溶液 (1 500) 混液 (11:9)

流量：アゼラスチンの保持時間が約 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、アゼラスチ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、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、アゼラスチンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

塩酸アゼラスチン標準品 $C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$: 418.36 (±) -4-(4-クロロベンジル)-2-(ヘキサヒドロ-1-メチル-1*H*-アゼピン-4-イル)-1(2*H*)-フタラジノン塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は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の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 2930 cm^{-1} 、 1655 cm^{-1} 、 1590 cm^{-1} 及び 1490 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品 0.05 g を移動相 100 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $10\mu\text{L}$ につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。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、試料溶液のアゼラスチン以外の各々のピーク面積は、標準溶液のアゼラスチンのピーク面積の 10% より大きくない。また、試料溶液のアゼラスチン以外のピークの合計面積は、標準溶液のアゼラスチンのピーク面積の 50% 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： 254 nm ）

カラム：内径 4.6 mm 、長さ 15 cm のステンレス管に $5\text{ }\mu\text{m}$ の液体クロマトグラフ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：水 / アセトニトリル / 過塩素酸混液（ $660 : 340 : 1$ ）

流量：アゼラスチンの保持時間が約 10 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後ろからアゼラスチンの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50 mL とする。この液 $10\text{ }\mu\text{L}$ から得たアゼラスチンのピーク面積が、標準溶液のアゼラスチンのピーク面積の $5 \sim 15\%$ になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、アゼラスチ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 5000 段以上、 1.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アゼラスチンのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である。

乾燥減量 1.0% 以下（ 1 g 、 105°C 、 2 時間）。

含量 99.0% 以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.6 g を精密に量り、ギ酸 5 mL に溶かした後、無水酢酸 70 mL を加え、 0.1 mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L 過塩素酸 $1\text{ mL} = 41.84\text{ mg C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$

0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液、 $\text{pH } 4.0$ 酢酸（ 100 ） 3.0 g に水を加えて 1000 mL とする。この液に酢酸ナトリウム三水和物 3.4 g を水に溶かして 500 mL とした液を加え、 $\text{pH } 4.0$ に調整する。

塩酸アゼラスチン 1mg 錠

溶出試験 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、溶出試験法第2法により毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始90分後、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を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸アゼラスチン標準品を105で2時間乾燥し、その約0.028gを精密に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に100mL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を加えて正確に100mLとする。更にこの液4mL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100mL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法により試験を行い、アゼラスチンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の90分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

塩酸アゼラスチン ($C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{18}{5}$$

W_S : 塩酸アゼラスチン標準品の量 (mg)

C : 1錠中の塩酸アゼラスチン ($C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 285nm)

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: アセトニトリル/ラウリル硫酸ナトリウムの薄めた酢酸(100)(1 250)溶液(1 500)混液(11:9)

流量: アゼラスチンの保持時間が約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50μLにつき、上記の条件で操作するとき、アゼラスチ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、1.5以下である。

システムの再現性: 標準溶液50μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アゼラスチンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸アゼラスチン標準品 $C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$: 418.36 (±) -4-(4-クロロベンジル)-2-(ヘキサヒドロ-1-メチル-1*H*-アゼピン-4-イル)-1(2*H*)-フタラジノン塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状本品は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の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 2930cm^{-1} ， 1655cm^{-1} ， 1590cm^{-1} 及び 1490cm^{-1} 付近に吸収を認める．

純度試験類縁物質本品 0.05g を移動相 100mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 10 μL につき，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う．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，試料溶液のアゼラスチン以外の各々のピーク面積は，標準溶液のアゼラスチンのピーク面積の 10% より大きくない．また，試料溶液のアゼラスチン以外のピークの合計面積は，標準溶液のアゼラスチンのピーク面積の 50% 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 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ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：水 / アセトニトリル / 過塩素酸混液（660:340:1）

流量：アゼラスチンの保持時間が約 10 分になるように調整する．

面積測定範囲：溶媒ピークの後ろからアゼラスチンの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 50mL とする．この液 10 μL から得たアゼラスチンのピーク面積が，標準溶液のアゼラスチンのピーク面積の 5～15% になることを確認する．

システムの性能：標準溶液 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，アゼラスチ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 5000 段以上，1.5 以下である．

システムの再現性：標準溶液 10 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，アゼラスチンのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である．

乾燥減量 1.0% 以下（1g，105 $^{\circ}\text{C}$ ，2 時間）．

含量 99.0% 以上．定量法本品を乾燥し，その約 0.6g を精密に量り，ギ酸 5mL に溶かした後，無水酢酸 70mL を加え，0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（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 = 41.84mg $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$

0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，pH4.0 酢酸（100）3.0g に水を加えて 1000mL とする．この液に酢酸ナトリウム三水和物 3.4g を水に溶かして 500mL とした液を加え，pH4.0 に調整する．