

別添 1

公的溶出試験（案）について

（別に規定するものの他，日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する．）

ドキサゾシンメシル酸塩 0.5mg 錠

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．溶出試験開始 15 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 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．さらにこの液 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．

本品の 15 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする．

ドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (72 / 25) \times 0.824$$

W_S : ドキサゾシンメシル酸塩標準品の採取量 (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 に水 500mL に溶かし，薄めたリン酸（1 \rightarrow 10）で pH を 3.0 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 分と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．

ドキサゾシンメシル酸塩標準品 $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58 (±)-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。必要ならば次に示す方法で精製する。

本品を乾燥したものは定量するとき、ドキサゾシンメシル酸塩 ($C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58) 99.0%以上を含むもの。

精製法 本品を *N,N*-ジメチルホルムアミド/メタノール混液に溶かした後、アンモニア水 (28) を加えて1時間以上かき混ぜ、析出した結晶(ドキサゾシンの遊離塩基)をろ取り、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶を *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール(95)を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール (95) で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含む *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

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。

純度試験 ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン 本品 0.10g をとり、メタノール/酢酸 (100) 混液 (1 : 1) に溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 10mg をとり、メタノール/酢酸 (100) 混液 (1 : 1) に溶かし、正確に 100mL 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 25mL 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、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、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°C, 4時間)。

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 $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$

ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 $C_{24}H_{28}N_8O_4$: 492.53

精製法 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-キナリン、ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中にかき混ぜた後、冷却し、析出した結晶をろ取る。この結晶をメタノール/*N,N*-ジメチルホルムアミド混液中でかき混ぜた後、さらに、トリエチルアミンを加えてかき混ぜ、ろ過する。ろ取した結晶に *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後、ろ過し、ろ液にかき混ぜながら、メタノールを加える。この液を冷却し、析出し

た結晶をろ取し、メタノールで洗った後、減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点〈2.60〉 310～315°C（分解）。

類縁物質 本品 6mg をメタノール／酢酸（100）混液（1：1）20mL 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 100mL 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。次にジクロロメタン／2-プロパノール／ジエチルアミン混液（80：20：3）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及び原点以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

ドキサゾシンメシル酸塩 1mg 錠

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。溶出試験開始 15 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 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。さらにこの液 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。

本品の 15 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

ドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) の表示量に対する溶出率 (%)
= $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (114 / 25) \times 0.824$

W_S : ドキサゾシンメシル酸塩標準品の採取量 (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 に水 500mL に溶かし、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 10) で pH を 3.0 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 分と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。

ドキサゾシンメシル酸塩標準品 $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58 (\pm)-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。必要ならば次に示す方法で精製する。

本品を乾燥したものは定量するとき、ドキサゾシンメシル酸塩 ($C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58) 99.0% 以上を含むもの。

精製法 本品を *N,N*-ジメチルホルムアミド/メタノール混液に溶かした後、アンモニア水

(28)を加えて1時間以上かき混ぜ、析出した結晶(ドキサゾシンの遊離塩基)をろ取り、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶を *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール(95)を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール(95)で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含む *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

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。

純度試験 ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン 本品 0.10g をとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に10mLとし、試料溶液とする。別にビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 10mg をとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に100mL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25mL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、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、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°C, 4時間)。

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 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$: 492.53

精製法 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-キナリン、ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中でかき混ぜた後、冷却し、析出した結晶をろ取る。この結晶をメタノール/*N,N*-ジメチルホルムアミド混液中でかき混ぜた後、さらに、トリエチルアミンを加えてかき混ぜ、ろ過する。ろ取した結晶に *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後、ろ過し、ろ液にかき混ぜながら、メタノールを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、メタノールで洗った後、減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点〈2.60〉 310～315°C (分解)。

類縁物質 本品 6mg をメタノール/酢酸(100)混液(1:1)20mL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100mL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。次にジクロロメタン／2-プロパノール／ジェチルアミン混液（80：20：3）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及び原点以外のスポットは，標準溶液から得たスポットより濃くない。

ドキサゾシンメシル酸塩 2mg 錠

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。溶出試験開始 15 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 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 20mL 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。さらにこの液 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。

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

ドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) の表示量に対する溶出率 (%)
= $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (288 / 25) \times 0.824$

W_S : ドキサゾシンメシル酸塩標準品の採取量 (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 に水 500mL に溶かし、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 10) で pH を 3.0 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 分と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。

ドキサゾシンメシル酸塩標準品 $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58 (\pm)-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。必要ならば次に示す方法で精製する。

本品を乾燥したものは定量するとき、ドキサゾシンメシル酸塩 ($C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58) 99.0% 以上を含むもの。

精製法 本品を *N,N*-ジメチルホルムアミド/メタノール混液に溶かした後、アンモニア水

(28)を加えて1時間以上かき混ぜ、析出した結晶(ドキサゾシンの遊離塩基)をろ取り、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶を *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール(95)を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール(95)で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含む *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

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。

純度試験 ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン 本品 0.10g をとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に10mLとし、試料溶液とする。別にビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 10mg をとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に100mL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25mL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、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、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°C, 4時間)。

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 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$: 492.53

精製法 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-キナリン、ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中にかき混ぜた後、冷却し、析出した結晶をろ取る。この結晶をメタノール/*N,N*-ジメチルホルムアミド混液中でかき混ぜた後、さらに、トリエチルアミンを加えてかき混ぜ、ろ過する。ろ取した結晶に *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後、ろ過し、ろ液にかき混ぜながら、メタノールを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、メタノールで洗った後、減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点〈2.60〉 310～315°C (分解)。

類縁物質 本品 6mg をメタノール/酢酸(100)混液(1:1)20mL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100mL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。次にジクロロメタン／2-プロパノール／ジエチルアミン混液（80：20：3）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及び原点以外のスポットは，標準溶液から得たスポットより濃くない。

ドキサゾシンメシル酸塩 4mg 錠

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。溶出試験開始 15 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 2.5mL 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 20mL 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。さらにこの液 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。

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

ドキサゾシン ($C_{23}H_{25}N_5O_5$) の表示量に対する溶出率 (%)
= $W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (576 / 25) \times 0.824$

W_S : ドキサゾシンメシル酸塩標準品の採取量 (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 に水 500mL に溶かし、薄めたリン酸 (1 \rightarrow 10) で pH を 3.0 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 分と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。

ドキサゾシンメシル酸塩標準品 $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58 (\pm)-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。必要ならば次に示す方法で精製する。

本品を乾燥したものは定量するとき、ドキサゾシンメシル酸塩 ($C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$: 547.58) 99.0% 以上を含むもの。

精製法 本品を *N,N*-ジメチルホルムアミド/メタノール混液に溶かした後、アンモニア水

(28)を加えて1時間以上かき混ぜ、析出した結晶(ドキサゾシンの遊離塩基)をろ取り、メタノールで洗い、乾燥する。この結晶を *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし、エタノール(95)を加えた後、冷却し、析出した結晶をエタノール(95)で洗う。同様の操作を行い、再結晶し、得られた結晶を乾燥する。さらに、この結晶を、メタンスルホン酸を含む *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かした後、加熱しながら酢酸アミルを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、得られた結晶を酢酸アミル、アセトンの順で洗い、乾燥する。

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。

純度試験 ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン 本品 0.10g をとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に10mLとし、試料溶液とする。別にビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 10mg をとり、メタノール/酢酸(100)混液(1:1)に溶かし、正確に100mL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25mL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、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、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°C, 4時間)。

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 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

ビス-1,4-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)ピペラジン標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$: 492.53

精製法 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-キナリン、ピペラジン及びトリエチルアミンをアミルアルコール還流中でかき混ぜた後、冷却し、析出した結晶をろ取る。この結晶をメタノール/*N,N*-ジメチルホルムアミド混液中でかき混ぜた後、さらに、トリエチルアミンを加えてかき混ぜ、ろ過する。ろ取した結晶に *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて溶かした後、ろ過し、ろ液にかき混ぜながら、メタノールを加える。この液を冷却し、析出した結晶をろ取り、メタノールで洗った後、減圧下で乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

融点〈2.60〉 310～315°C (分解)。

類縁物質 本品 6mg をメタノール/酢酸(100)混液(1:1)20mL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100mL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。次にジクロロメタン／2-プロパノール／ジェチルアミン混液（80：20：3）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及び原点以外のスポットは，標準溶液から得たスポットより濃くない。