

塩酸ミルナシプラン錠 Milnacipran Hydrochloride Tablets

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.5 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 中に塩酸ミルナシプラン ($C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$) 約 17 μ g を含む液となるように水を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別に塩酸ミルナシプラン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 0.017g を精密に量り、水に溶かし、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 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 30 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、それぞれの液のミルナシプランのピーク面積 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。

塩酸ミルナシプラン ($C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 90$$

W_s : 塩酸ミルナシプラン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ミルナシプラン ($C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 220nm)

カラム : 内径 4.0mm、長さ 15cm 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 : 25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素カリウム 13.6g を水 1000mL に溶かし、リン酸を加え、pH3.5 に調整する。この液 830mL にアセトニトリル 170mL を加える。

流量 : ミルナシプランの保持時間が約 15 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 30 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ミルナシプラ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 4000 段以上、2.0 以下である。

システム再現性 : 標準溶液 30 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ミルナシプラ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
15mg	15分	80%以上
25mg	15分	80%以上

塩酸ミルナシプラン標準品 $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl : 282.81$ (±)-シス-2-アミノメチル-*N*,*N*-ジエチル-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 塩酸ミルナシプラン 10g にアセトン 500mL を加え、65°Cの油浴中で約10分間かき混ぜた後、クロロホルム 50mL を加えて溶かし、ろ過する。ろ液を室温に24時間放置した後、析出した結晶をガラスろ過器(G2)を用いてろ取り、少量のジエチルエーテルで洗う。得られた結晶を60°Cで一夜減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化クロロホルム溶液(1→25)につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法(1H)により測定するとき、 $\delta 8.8ppm$ 付近、 $\delta 7.2ppm$ 付近、 $\delta 3.7ppm$ 付近、 $\delta 3.3ppm$ 付近、 $\delta 2.5ppm$ 付近、 $\delta 1.8ppm$ 付近、 $\delta 1.1ppm$ 付近及び $\delta 0.9ppm$ 付近にシグナルを示し、各シグナルの面積強度比はほぼ 3:5:1:4:1:2:4:3 である。

類縁物質 本品 0.10g 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 10mL 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 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、試料溶液のミルナシプラン以外のピークの合計面積は、標準溶液のミルナシプランのピーク面積の2倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220nm)

カラム：内径 4.0mm、長さ 30cm のステンレス管に 10 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°C付近の一定温度

移動相：トリエチルアミン 1mL 及びリン酸二水素カリウム 1.75g を水 950mL に溶かし、薄めたリン酸(1→50)若しくは水酸化カリウム試液を加え、pH7.0 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この液 650mL にアセトニトリル 350mL を加える。

流量：ミルナシプランの保持時間が約 8 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からミルナシプランの保持時間の約 5 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 10mL とする。この液 20 μ L から得たミルナシプランのピーク面積が、標準溶液のミルナシプランのピーク面積の 40~60%になることを確認する。

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、ミルナシプラ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、ミルナシプランのピーク面積の相対標準偏差は 5.0%以下である。

乾燥減量 1.0%以下(0.5g, 105 $^{\circ}$ C, 4 時間)。

含量 99.5%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.28g を精密に量り、無水酢酸/酢酸(100)混液(7 : 3)50mL に溶かし、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。

0.1 mol/L 過塩素酸 1mL = 28.281 mg $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$