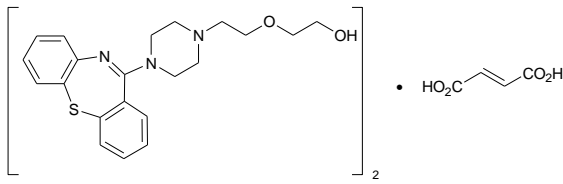


1 クエチアピソフマル酸塩

2 Quetiapine Fumarate



4 (C₂₁H₂₅N₃O₂S)₂ · C₄H₄O₄ : 883.09

5 2-[2-(4-Dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-ylpiperazin-1-yl)ethoxy]

6 ethanol hemifumarate

7 [111974-72-2]

8 本品は結晶多形が認められる。

9 本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、クエチアピソフマル酸塩 [(C₂₁H₂₅N₃O₂S)₂ · C₄H₄O₄]98.0～102.0%を含む。

12 性状 本品は白色の粉末である。

13 本品はメタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

15 確認試験

16 (1) 本品の水/アセトニトリル混液(1 : 1)溶液(3→200000)につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はクエチアピソフマル酸塩標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

22 (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はクエチアピソフマル酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

27 (3) 本品40 mg及びフマル酸10 mgをそれぞれメタノール10 mLに溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。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10 μL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。次にイソプロピルエーテル/ギ酸/水混液(90 : 7 : 3)を展開溶媒として約10 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254 nm)を照射するとき、試料溶液から得たスポットのうちR_f値が大きい方のスポットは、標準溶液から得たスポットとR_f値が等しい。

37 純度試験

38 (1) 重金属(1.07) 本品2.0 gをとり、第2法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液2.0 mLを加える(10 ppm以下)。

41 (2) 類縁物質

42 (i) 本品20 mgに移動相30 mLを加え、超音波処理して溶かし、移動相を加えて50 mLとし、試料溶液とする。この液5 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 μLずつを正

47 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し、次式により個々の類縁物質の量を求めるとき、0.10%以下である。ただし、クエチアピソに対する相対保持時間約0.5及び約0.9のピーク面積は自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数0.6及び0.9を乗じた値とする。

53 個々の類縁物質の量(%) = A_r/A_s × 1/2

54 A_s : 標準溶液のクエチアピソのピーク面積

55 A_r : 試料溶液のクエチアピソ以外の個々のピーク面積

56 試験条件

57 検出器、カラム、カラム温度、移動相及び流量は定量法の試験条件を準用する。

59 面積測定範囲 : 溶媒のピークの後からクエチアピソの保持時間の約1.8倍の範囲

61 システム適合性

62 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50 μLから得たクエチアピソのピーク面積が、標準溶液のクエチアピソのピーク面積の7～13%になることを確認する。

66 システムの性能 : 標準溶液50 μLにつき、上記の条件で操作するとき、クエチアピソのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ6000段以上、2.0以下である。

70 システムの再現性 : 標準溶液50 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、クエチアピソのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

73 (ii) 本品20 mgにアセトニトリル/水/移動相混液(2 : 1 : 1)30 mLを加え、超音波処理して溶かし、アセトニトリル/水/移動相混液(2 : 1 : 1)を加えて50 mLとし、試料溶液とする。この液5 mLを正確に量り、アセトニトリル/水/移動相混液(2 : 1 : 1)を加えて正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、アセトニトリル/水/移動相混液(2 : 1 : 1)を加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 μL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し、次式により個々の類縁物質の量を求めるとき、0.10%以下である。ただし、クエチアピソに対する相対保持時間約1.9のピーク面積は自動積分法で求めた面積に感度係数0.8を乗じた値とする。

87 個々の類縁物質の量(%) = A_r/A_s × 1/2

88 A_s : 標準溶液のクエチアピソのピーク面積

89 A_r : 試料溶液のクエチアピソ以外の個々のピーク面積

90 試験条件

91 検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 250 nm)

92 カラム : 内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5 μmの液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲルを充填する。

94 カラム温度 : 25℃付近の一定温度

96 移動相 : メタノール/リン酸水素二アンモニウム溶液(33→12500)/アセトニトリル混液(70 : 21 : 9)

2 クエチアピソマル酸塩 (020-1112.pdf)

98 流量：クエチアピソの保持時間が約3.5分になるように
99 調整する。

100 面積測定範囲：クエチアピソの保持時間の約1.2倍から
101 クエチアピソの保持時間の約8倍の範囲

102 システム適合性

103 検出の確認：標準溶液5 mLを正確に量り、アセトニト
104 リル／水／移動相混液(2：1：1)を加えて正確に50
105 mLとする。この液50 μLから得たクエチアピソのピー
106 ク面積が、標準溶液のクエチアピソのピーク面積の
107 7～13%になることを確認する。

108 システムの性能：標準溶液50 μLにつき、上記の条件で
109 操作するとき、クエチアピソのピークの理論段数及び
110 シンメトリー係数は、それぞれ3000段以上、2.0以下
111 である。

112 システムの再現性：標準溶液50 μLにつき、上記の条件
113 で試験を6回繰り返すとき、クエチアピソのピーク面
114 積の相対標準偏差は2.0%以下である。

115 (iii) (i)及び(ii)で求めた類縁物質の総量は0.5%以下であ
116 る。

117 (3) 残留溶媒 別に規定する。

118 水分 (2.48) 0.5%以下(本品約0.1 gを精密に量り、遠心沈殿
119 管にとり、水分測定用メタノール4 mLを正確に加えて1分間
120 激しく振り混ぜた後、毎分2000回転で5分間遠心分離する。
121 上澄液1 mLを正確に量り、試験を行う。同様の方法で空試
122 験を行い、補正する。電量滴定法)。

123 強熱残分 (2.44) 0.1%以下(1 g)。

124 定量法 本品及びクエチアピソマル酸塩標準品(別途本品と
125 同様の方法で水分 (2.48) を測定しておく)約20 mgずつを精
126 密に量り、それぞれに移動相60 mLを加え、超音波処理して
127 溶かし、移動相を加えて正確に100 mLとする。これらの液
128 10 mLをそれぞれ正確に量り、移動相を加えて正確に25 mL
129 とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液
130 50 μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィ
131 ー (2.01) により試験を行い、それぞれの液のクエチアピソ
132 のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

133 クエチアピソマル酸塩 $[(C_{21}H_{25}N_3O_2S)_2 \cdot C_4H_4O_4]$ の量(mg)
134 $=M_S \times A_T / A_S$

135 M_S ：脱水物に換算したクエチアピソマル酸標準品の秤
136 取量(mg)

137 試験条件

138 検出器：紫外吸光度計(測定波長：230 nm)

139 カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5
140 μmの液体クロマトグラフィ用オクチルシリル化シ
141 リカゲルを充填する。

142 カラム温度：25℃付近の一定温度

143 移動相：リン酸水素二アンモニウム2.6 gを水1000 mL
144 に溶かし、リン酸を加えてpH6.5に調整した液39容量
145 にメタノール54容量及びアセトニトリル7容量を加え
146 る。

147 流量：クエチアピソの保持時間が約15分になるように
148 調整する。

149 システム適合性

150 システムの性能：標準溶液50 μLにつき、上記の条件で
151 操作するとき、クエチアピソのピークの理論段数及び
152 シンメトリー係数は、それぞれ6000段以上、2.0以下
153 である。

154 システムの再現性：標準溶液50 μLにつき、上記の条件
155 で試験を6回繰り返すとき、クエチアピソのピーク面
156 積の相対標準偏差は1.0%以下である。

157 貯法 容器 気密容器。

158 -----

159 9. 01 標準品の(1)の項に次を追加する。

160

161 クエチアピソマル酸塩標準品