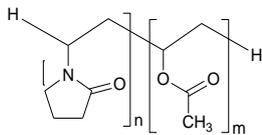


1 コポビドン

2 Copovidone



4 Poly[(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethylene-co-(1-acetoxyethylene)]

5 [25086-89-9]

6 本医薬品各条は、三薬局方での調和合意に基づき規定した医薬品各条である。

7 なお、三薬局方で調和されていない部分のうち、調和合意において、調和の対象とされた項中非調和となっている項の該当箇所は「♦」で、調和の対象とされた項以外に日本薬局方が独自に規定することとした項は「◇」で囲むことにより示す。

8 本品は1-ビニル-2-ピロリドンと酢酸ビニルの共重合体であり、その重量比は3：2である。

9 本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、酢酸ビニル(C₄H₆O₂：86.09) 35.3～42.0%及び窒素(N：14.01) 7.0～8.0%を含む。

10 本品はそのK値を表示する。

11 ♦性状 本品は白色～帯黄白色の粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがある。

12 本品はメタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、水に溶けやすい。

13 本品は吸湿性である。♦

14 確認試験 本品を乾燥し、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を比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

15 pH (2.54) 本品1.0 gを水10 mLに溶かした液のpHは3.0～7.0である。

16 純度試験

17 (1) 溶状 本品1.0 gを水10 mLに溶かすとき、液は無色～微黄色又は微赤色、澄明又は僅かに混濁する。

18 ◇(2) 重金属(1.07) 本品2.0 gをとり、強熱残分試験法(2.44)を準用して強熱し、残留物に塩酸2 mLを加え、以下第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)。

19 (3) アルデヒド 本品約1 gを精密に量り、pH 9.0の0.05 mol/Lピロリン酸塩緩衝液に溶かし、正確に100 mLとする。密栓し、60℃で60分間加温した後、室温になるまで放冷し、試料溶液とする。別にアセトアルデヒドアンモニアトリマー三水和物0.140 gをとり、水に溶かし、正確に200 mLとする。この液1 mLを正確に量り、pH 9.0の0.05 mol/Lピロリン酸塩緩衝液を加えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液、標準溶液及び水0.5 mLずつを正確に量り、別々の層長1 cmのセルに入れ、pH 9.0の0.05 mol/Lピロリン酸塩緩衝液2.5 mL及びβ-ニコチンアミドアデニンジヌクレオ

20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 チド試液0.2 mLを加え、かき混ぜた後、密栓し、22±2℃で2～3分間放置する。これらの液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により波長340 nmにおける吸光度を測定し、それぞれの液の吸光度をA_{T1}、A_{S1}及びA_{B1}とする。さらにそれぞれの液にアルデヒドデヒドロゲナーゼ試液0.05 mLを加え、かき混ぜた後、密栓し、22±2℃で5分間放置し、同様に操作して吸光度を測定し、それぞれの液の吸光度をA_{T2}、A_{S2}及びA_{B2}とする。次式によりアルデヒドの量を求めるとき、500 ppm以下である。

56
$$\text{アルデヒド[アセトアルデヒド(CH}_3\text{CHO)として]の量(ppm)}$$
57
$$= C/M \times \{(A_{T2} - A_{T1}) - (A_{B2} - A_{B1})\} / \{(A_{S2} - A_{S1}) - (A_{B2} - A_{B1})\} \times 100000$$
58

59 M: 乾燥物に換算した本品の秤取量(g)

60 C: 標準溶液中のアセトアルデヒド濃度(mg/mL)。ただし、アセトアルデヒドアンモニアトリマー三水和物からアセトアルデヒドへの換算係数は0.72を用いる。

61 (4) 1-ビニル-2-ピロリドン及び遊離酢酸ビニル 試料溶液及び標準溶液調製後、5℃以下に保存し、8時間以内に使用する。本品約0.25 gを精密に量り、水/アセトニトリル混液(23：2)に溶かし、正確に10 mLとし、試料溶液とする。別に1-ビニル-2-ピロリドン50 mg及び酢酸ビニル50 mgをとり、メタノールに溶かし、正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(23：2)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20 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)により試験を行い、それぞれの液の1-ビニル-2-ピロリドン及び酢酸ビニルのピーク面積A_{Ta}及びA_{Tb}、並びにA_{Sa}及びA_{Sb}を測定する。次式により1-ビニル-2-ピロリドン及び酢酸ビニルの量を求めるとき、いずれも10 ppm以下である。

62 1-ビニル-2-ピロリドンの量(ppm)

63
$$= A_{Ta} / A_{Sa} \times C_{Sa} / C_T \times 1000$$

64 酢酸ビニルの量(ppm) = A_{Tb}/A_{Sb} × C_{Sb}/C_T × 100065 C_{Sa}: 標準溶液中の1-ビニル-2-ピロリドン濃度(μg/mL)66 C_{Sb}: 標準溶液中の酢酸ビニル濃度(μg/mL)67 C_T: 試料溶液中の乾燥物に換算した本品の濃度(mg/mL)

68 試験条件

69 検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 1-ビニル-2-ピロリドンは235 nm, 酢酸ビニルは205 nm)

70 カラム: 内径4 mm, 長さ33 mm及び内径4 mm, 長さ250 mmのステンレス管それぞれに5 μm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填し、プレカラム及び分離カラムとする。

71 カラム温度: 40℃付近の一定温度

72 移動相: 水/アセトニトリル混液(23：2)

73 流量: 毎分1.0 mL(1-ビニル-2-ピロリドン及び酢酸ビニルの保持時間はそれぞれ約17分及び約22分)

74 面積測定範囲: 40分間

75 カラムの洗浄: 試料溶液を試験した後、移動相をカラム

98 又はプレカラムに上記の流量で30分間、試験操作と
99 逆の方向に流し、試料を溶出させて洗浄する。

100 システム適合性
101 システムの性能：標準溶液20 µLにつき、上記の条件
102 (測定波長：205 nm)で操作するとき、1-ビニルー
103 2-ピロリドン、酢酸ビニルの順に溶出し、その分離
104 度は2.0以上である。
105 システムの再現性：標準溶液20 µLにつき、上記の条件
106 で試験を6回繰り返すとき、1-ビニルー2-ピロリド
107 ン及び酢酸ビニルのピーク面積の相対標準偏差はそれ
108 ぞれ2.0%以下である。

109 (5) 過酸化水素 本品の換算した乾燥物4.0 gに対応する量
110 を正確に量り、水に溶かし、正確に100 mLとし、試料溶液
111 とする。この液25 mLに塩化チタン(III)・硫酸試液2 mLを
112 加え、かき混ぜた後、30分間放置する。この液につき、試
113 料溶液25 mLに薄めた硫酸(13 → 100) 2 mLを加えた液を対
114 照とし、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行うと
115 き、波長405 nmにおける吸光度は0.35以下である(過酸化水
116 素として400 ppm以下)。

117 (6) ヒドラジン 本品の換算した乾燥物2.5 gに対応する
118 量を正確に量り、50 mLの遠心沈殿管に入れ、水25 mLを加
119 え、かき混ぜて溶かす。サリチルアルデヒドのメタノール溶
120 液(1 → 20) 500 µLを加え、かき混ぜ、60°Cの水浴中で15分
121 間加温する。冷後、トルエン2.0 mLを加え、密栓して2分間
122 激しく振り混ぜ、遠心分離し、上層を試料溶液とする。別に
123 サリチルアルダジン90 mgをトルエンに溶かし、正確に100
124 mLとする。この液1 mLを正確に量り、トルエンを加えて正
125 確に100 mLとし、標準溶液とする。これらの液につき、薄
126 層クロマトグラフィー (2.03) により試験を行う。試料溶液
127 及び標準溶液10 µLずつを薄層クロマトグラフィー用ジメチ
128 ルシリル化シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板
129 にスポットする。次にメタノール/水混液(2 : 1)を展開溶媒
130 として薄層板の長さの約3/4の距離を展開した後、薄層板
131 を風乾する。これに紫外線(主波長365 nm)を照射するとき、
132 標準溶液から得た R_f 値約0.3の蛍光を発するスポットに対応
133 する位置の試料溶液から得たスポットの蛍光は、標準溶液の
134 それより濃くない(1 ppm以下)。

135 (7) 2-ピロリドン 本品約1 gを精密に量り、液体クロマ
136 トグラフィー用メタノール5 mLを加え、超音波処理して溶
137 かし、水を加えて正確に100 mLとし、試料溶液とする。別
138 に2-ピロリドン0.150 gをとり、水/液体クロマトグラフィー
139 用メタノール混液(19 : 1)に溶かし、正確に100 mLとする。
140 この液3 mLを正確に量り、水/液体クロマトグラフィー用
141 メタノール混液(19 : 1)を加えて正確に100 mLとし、標準溶
142 液とする。試料溶液及び標準溶液20 µLずつを正確にとり、
143 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
144 い、それぞれの液の2-ピロリドンのピーク面積 A_T 及び A_S を
145 測定する。次式により2-ピロリドンの量を求めるとき、
146 0.5%以下である。

147 2-ピロリドンの量 (%) = $A_T / A_S \times C_S / C_T \times 100$

148 C_S : 標準溶液中の2-ピロリドン濃度(mg/mL)
149 C_T : 試料溶液中の乾燥物に換算した本品の濃度(mg/mL)

150 試験条件
151 検出器：紫外吸光度計(測定波長：205 nm)
152 カラム：内径 4.0 mm、長さ10 mm及び内径 4.6 mm、
153 長さ150 mmのステンレス管それぞれに5 µmの液体
154 クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲ
155 ルを充填し、プレカラム及び分離カラムとする。
156 カラム温度：40°C付近の一定温度
157 移動相：水/液体クロマトグラフィー用メタノール
158 (19 : 1)
159 流量：毎分0.8 mL (2-ピロリドンの保持時間約7分)
160 面積測定範囲：30分間
161 カラムの洗浄：試料溶液を試験した後、移動相をカラム
162 又はプレカラムに上記の流量で30分間、試験操作と
163 逆の方向に流し、試料を溶出させて洗浄する。

164 システム適合性
165 システムの性能：標準溶液20 µLにつき、上記の条件で
166 操作するとき、2-ピロリドンのピークのシンメトリ
167 ー係数は1.5以下である。
168 システムの再現性：標準溶液20 µLにつき、上記の条件
169 で試験を6回繰り返すとき、2-ピロリドンのピーク
170 面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

171 乾燥減量 (2.41) 5.0% 以下(0.5 g, 105°C, 3時間)。
172 強熱残分 (2.44) 0.1% 以下(1 g)。

173 K値 本品の換算した乾燥物1.000 gに対応する量を正確に量
174 り、水に溶かし、正確に100 mLとした後、60分間放置し、
175 試料溶液とする。試料溶液及び水につき、25°Cで粘度測定
176 法第1法 (2.53) により試験を行い、次式によりK値を求め
177 るとき、表示K値の90.0% ~ 110.0%である。

178
$$K = \frac{1.5 \log v_{rel.} - 1}{0.15 + 0.003c} + \frac{\sqrt{300c \log v_{rel.} + (c + 1.5c \log v_{rel.})^2}}{0.15c + 0.003c^2}$$

179 c : 溶液100 mL中の換算した乾燥物の質量(g)
180 $v_{rel.}$: 水の動粘度に対する試料溶液の動粘度の比

182 定量法
183 (1) 酢酸ビニル 本品約2 gを精密に量り、0.5 mol/L水酸
184 化カリウム・エタノール試液25 mLを正確に加え、数個の沸
185 騰石を入れ、30分間還流した後、直ちに0.5 mol/L塩酸で滴
186 定する(指示薬：フェノールフタレイン試液1 mL)。同様の
187 方法で空試験を行い、補正する。

188 酢酸ビニルの量(%) = $0.1 \times \frac{86.09}{56.11} \times \frac{28.05(n_2 - n_1)}{M}$

189 M : 乾燥物に換算した本品の秤取量(g)
190 n_1 : 空試験における0.5 mol/L塩酸の消費量(mL)
191 n_2 : 本品の試験における0.5 mol/L塩酸の消費量(mL)

192 (2) 窒素 本品約0.1 gを精密に量り、ケルダールフラス
193 コに入れ、これに硫酸カリウム33 g、硫酸銅(II)五水和物1 g
194 及び酸化チタン(IV) 1 gの混合物を粉末とし、その5 gを加え、
195 フラスコの首に付着した試料を少量の水で洗い込み、更にフ
196 ラスコの内壁に沿って硫酸7 mLを加える。フラスコを徐々
197 に加熱し、液が黄緑色澄明になり、フラスコの内壁に炭化物

198 を認めなくなつてから更に45分間加熱を続ける。冷後、水
199 20 mLを注意しながら加える。次にフラスコを、あらかじめ
200 水蒸気を通じて洗った蒸留装置に連結する。受器にはホウ酸
201 溶液(1 → 25) 30 mL及びプロモクレゾールグリーン・メチ
202 ルレッド試液3滴を入れ、適量の水を加え、冷却器の下端を
203 この液に浸す。漏斗から水酸化ナトリウム溶液(2 → 5) 30
204 mLを加え、注意して水10 mLで洗い込み、直ちにピンチコ
205 ック付きゴム管のピンチコックを閉じ、水蒸気を通じて留液
206 80 ~ 100 mLを得るまで蒸留する。冷却器の下端を液面か
207 ら離し、少量の水でその部分を洗い込み、0.025 mol/L硫酸
208 で滴定 (2.50) する。ただし、滴定の終点は液の緑色が微灰
209 青色を経て微灰赤紫色に変わるときとする。同様の方法で空
210 試験を行い、補正する。

211 0.025 mol/L 硫酸1 mL=0.700 mg N

212 ◆貯法 容器 気密容器。◆

213