

クロスポビドン

ステージ 4 案, 改訂 2

CP: EP

ブリーフィングノート

確認試験 C

過酸化物の試験において、限度値の選択のためにクロスポビドンのタイプを確認する必要がある。ここに提案する試験は粒度分布測定ではない；粒度分布測定としては、レーザ一回折法が適切と思われる。湿式ふるい分け法がクロスポビドンのタイプ A とタイプ B の区別に使用できる。

顕微鏡法は、サンプリング、試料の調製及び選んだ顕微鏡の視野に大きく依存するため、非常に主観的であることが判明した。

乾式ふるい分け法及びエアージェットふるい分け法について比較試験を行い、次のような結果が得られた：

	クロスポビドン タイプ A	クロスポビドン タイプ B
エアージェットふるい分け法	35%が 63 μ m ふるいを通過	84%が 63 μ m ふるいを通過
乾式ふるい分け法	36%が 63 μ m ふるいを通過	77%が 63 μ m ふるいを通過

クロスポビドン タイプ A の挙動は、両方のふるい分け法とも満足されるもので、結果は予期した通りであった。クロスポビドン タイプ B については、超微粉碎の粉末（粒度は大部分が 50 μ m 未満）であるので、100 % に近い結果が予測されるのに対して、静荷電のために、著しく低い結果（77～84 %）であった。

これらの結果は、乾式ふるい分け法及びエアージェットふるい分け法がクロスポビドンのタイプを決定する方法として適切でないことを示している。それに比べて、湿式ふるい分け法は、クロスポビドンの分級におけるこれらの主観的な変動を取り除き、クロスポビドン タイプ B について 100 % に近い結果が得られた。

IPEC（国際医薬品添加剤協会）は、2006 年 6 月に湿式ふるい分け法を EP に提出し、二つの製造業者 BASF と ISP の間において、コンセンサスが得られていることを報告している。BASF 社がこの方法を案出したものであり、後者はその方法を受け入れたことを付け加えている。

次のような限度基準が BASF 社、ISP 社及び IPEC により提案された：

- ふるいに残留するものが 15 % を超える場合、タイプ A と分類し；
- ふるいに残留するものが 15 % 以下の場合、タイプ B と分類する。

これらの方法と限度基準を国際調和文書に残すことが提案された（2008 年 9 月以降に BASF 社及び ISP 社から PDG に提出された書簡に示された方法及びバリデーションデータ参照）。

2008 年 11 月にブリュッセルで開催された PDG-TriPEC 会議において、TriPEC（日米欧医薬品添加剤協会）はこの方法を受け入れることを強調している。

JP の意見に答えて、m₂ の定義は変更した。

純度試験

アルデヒド，ヒドラジン，ギ酸及び 2-ピロリドンの試験を規定しない理由：

クロスボビドンは水に不溶性であり，製造工程において，重合反応の後，これらの不純物が検出できないか，非常に低レベルになるまで水洗浄を行っている。

したがって，それら不純物の品質管理は必要とは考えられず，BASF 社も ISP 社も行っていない。

クロスポビドン
CROSPVIDONE

 $(C_6H_9NO)_n$ $M_r(111.1)_n$ **基原**

本品は 1-エテニルピロリジン-2-オンの架橋ホモポリマーである。
 含量：窒素 (N ; A_r 14.01) 11.0 ~ 12.8 % を含む。(乾燥物)
 粒度に依存する 2 種類のタイプがある：タイプ A 及びタイプ B。

確認試験

- A. 本品 1 g を水 10 mL に懸濁し、0.05 mol/L ヨウ素試液 0.1 mL を加え、30 秒間振り混ぜる。更にデンプン試液 1 mL を加えて振り混ぜるとき、30 秒間以内に青色を呈しない。
- B. 本品 0.1 g を水 10 mL に加え、振り混ぜるとき、懸濁液となり、15 分間以内には透明な液にならない。
- C. 分析用ふるいは清浄で乾燥していなければならない。このために、ふるいは熱湯中で洗浄し、105 °C の乾燥器中で一晩乾燥する。

本品約 20 g を精密に量り (換算した乾燥物の質量 : m_2)、1000 mL の三角フラスコに入れ、水 500 mL を加え、30 分間振り混ぜる。懸濁液を質量既知の 63 μ m 分析用ふるいに注ぎ、通過液が透明になるまでふるいを水で洗う。ふるいと試料残留物を乾燥器中、空気を循環させずに、105 °C で 5 時間乾燥する。デシケータ中で 30 分間放冷し、質量を量る。

粒子径が 63 μ m を超えるふるい上の試料残留物の量 (%) を次式により求める：

$$\frac{m_1 - m_3}{m_2} \times 100$$

m_1 = 5 時間乾燥後のふるいと試料残留物の質量 (g)

m_2 = 試料の換算した乾燥物の質量 (g)

m_3 = ふるいの質量 (g)

ふるい上の試料残留物が 15 % を超える場合はタイプ A に分類し、ふるい上試料残留物が 15 % 以下の場合はタイプ B に分類する。

純度試験

過酸化物質 タイプ A : H_2O_2 として 400 ppm 以下； タイプ B : H_2O_2 として 1000 ppm 以下。

本品 2.0 g を水 50 mL に懸濁させる。懸濁液 25 mL に塩化チタン(III)・硫酸試液 2 mL を加え、30 分間放置した後、ろ過する。ろ液につき、40 g/L の試料懸濁液のろ液 25 mL と 13 % V/V 硫酸溶液 2 mL の混液を対照液とし、波長 405 nm における吸光度を測定するとき、吸光度は 0.35 以下である。

タイプ B には、懸濁液 10 mL を量り、水を加えて 25 mL としたものをを用いる。

水可溶物：1.5 % 以下。

本品 25.0 g を 400 mL のビーカーに入れ、水 200 mL を加え、マグネチックスターラーを用いて 1 時間かき混ぜる。懸濁液を 250 mL のメスフラスコに移し、水で洗い込み、水を加えて 250 mL とする。静置して固形物の大部分を沈殿させた後、ほとんど透明な上澄液約 100 mL を、孔径 3 μm のメンブランフィルターを上重ねて保護した孔径 0.45 μm のメンブランフィルターを用いてろ過する。ろ過している間、フィルターが破損しないように注意しながら、フィルター上の液を手であるいは攪拌機でかき混ぜる。透明なろ液 50 mL を正確に量り、質量既知の 100 mL のビーカーに移し、蒸発乾固させ、105 ~ 110 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間乾燥するとき、残留物の量は 75 mg 以下である。

不純物 A 液体クロマトグラフィー

試料溶液：メタノール 50 mL を正確に量り、本品 1.250 g を加えて懸濁し、60 分間振り混ぜる。静置して固形物を沈殿させた後、孔径 0.2 μm のフィルターを用いてろ過する。

標準溶液 (a)：1-ビニルピロリジン-2-オン 50 mg をメタノールに溶かして正確に 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、移動相を加えて正確に 100 mL とする。

標準溶液 (b)：1-ビニルピロリジン-2-オン 10 mg 及び酢酸ビニル 0.50 g をメタノールに溶かして正確に 100 mL 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 とする。

プレカラム：

- サイズ：長さ 0.025 m, 直径 4 mm
- 固定相：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 (5 μm)¹

カラム：

- サイズ：長さ 0.25 m, 直径 4 mm
- 固定相：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 (5 μm)²
- 温度：40 $^{\circ}\text{C}$

移動相：アセトニトリル、水 (10:90 V/V)

流量：1.0 mL/分

検出器：分光光度計 (測定波長：235 nm)

注入：50 μL 。プレカラムは、試料溶液を注入した後、毎回試験条件と同じ流量で移動相を 30 分間逆方向に流して洗浄する。

システム適合性：

- 分離度：標準溶液 (b) から得られたクロマトグラムの不純物 A と酢酸ビニルのピークの間が 2.0 以上。
- 再現性：標準溶液 (a) につき、6 回の注入を繰り返すとき、ピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下。

限度値：

- 不純物 A：標準溶液 (a) から得られた主ピークのピーク面積 (10 ppm) 以下。

乾燥減量：本品 0.500 g を 105 $^{\circ}\text{C}$ で恒量になるまで乾燥するとき、5.0 % 以下。

強熱残分：本品 1.0 g で試験を行うとき、0.1 % 以下。

¹ Macherey & Nagel 社の Nucleosil 120-5 C18 が適当である。

² ThermoHypersil 社の Aquasil C18 が適当である。

定量

本品約 0.1 g を精密に量り (m mg), 燃焼フラスコに入れ, 硫酸銅 (II) 五水和物 1 g, 酸化チタン (IV) 1 g 及び硫酸カリウム 33 g の混合物 5 g を加え, 更にガラスビーズ 3 個を加える. フラスコの首に付着した粒子を少量の水で洗い込み, 更にフラスコの内壁に沿って硫酸 7 mL を加える.

フラスコを徐々に加熱し, 液が透明な黄緑色になり, フラスコの内壁に炭化物を認めなくなつてから更に 45 分間加熱を続ける. 冷後, 水 20 mL を注意しながら加える. 次にフラスコを, あらかじめ水蒸気を通じて洗った蒸留装置に連結する. 吸収フラスコには, 40 g/L ホウ酸溶液 30 mL 及びブロモクレゾールグリーン・メチルレッド試液 3 滴を入れ, 適量の水を加え, 冷却器の下端をこの液に浸す. 漏斗から水酸化ナトリウム溶液 (42 → 100) 30 mL を加え, 注意して水 10 mL で洗い込み, 直ちにゴム管に取り付けられたピンチコックを閉じ, 水蒸気を通じて蒸留液 80~100 mL を得るまで蒸留する. 吸収フラスコを冷却器の下端から離し, 少量の水で冷却器の下端の部分洗い込み, 0.025 mol/L 硫酸で液の色が緑色から微灰青色を経て微灰赤紫色に変化するまで蒸留液を滴定する. 空試験を行い, 補正する.

0.025 mol/L 硫酸 1 mL = 0.700 mg N

貯法

気密容器

表示

タイプ (タイプ A 又はタイプ B) を表示する.

不純物

A. 1-エテニルピロリジン-2-オン (1-ビニルピロリジン-2-オン)

試薬

1-ビニルピロリジン-2-オン. C_6H_9NO . (Mr 111.1). [88-12-0]. 1-エテニルピロリジン-2-オン.

含量: C_6H_9NO 99.0 % 以上.

無色澄明の液体.

水分 (カールフィッシャー法): 0.1 %以下. 2.5 g を用いて試験する. 溶媒として, 無水メタノール 50 mL 及びブチロラクトン 10 mL の混液を用いる.

含量. ガスクラマトグラフィーにより試験する.

試験条件:

- 内径 0.5 mm, 長さ 30 m のフューズドシリカ管の内面にマクロゴール 20000 を厚さ 1.0 μ m で被覆する.
- キャリヤガス: ヘリウム
- 検出器: 水素炎イオン化検出器

注入口温度は 190 °C に維持し, カラム温度は次のようにプログラムする: 注入後, 80 °C を 1 分間, その後, 毎分 10 °C で 190 °C まで昇温し, 190 °C を 15 分間保持する. 試料 0.3 μ L を注入し, 1-ビニルピロリジン-2-オンの保持時間が約 17 分となるようにキャリヤガスの流量を調整する. 面積百分率法により C_6H_9NO の量を求める.