

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2018. 10. 25 初版

有効成分	ジプロフィリン・メトキシフェナミン配合剤	
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	アストーマ配合カプセル 日医工
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	なし
効能・効果	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>	
用法・用量	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>	
添加物	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>	
解離定数 <sup>1)</sup>	<p>【ジプロフィリン】（25℃） pKa : 8.43（イミダゾール環、電気泳動法）</p> <p>【塩酸メトキシフェナミン（メトキシフェナミン塩酸塩）】 資料なし</p> <p>【ノスカピン】 pKa : 7.8</p> <p>【マレイン酸クロルフェニラミン（クロルフェニラミンマレイン酸塩）】 pKa<sub>1</sub> : 6.27（滴定法） pKa<sub>2</sub> : 9.09（滴定法）</p>	
溶解度 <sup>1)</sup>	<p>【ジプロフィリン】（37℃） pH1.2 : 208mg/mL pH4.0 : 212mg/mL pH6.8 : 205mg/mL 水 : 208mg/mL</p> <p>【塩酸メトキシフェナミン（メトキシフェナミン塩酸塩）】 pH1.2 : 1.67g/mL pH4.0 : 1.37g/mL pH6.8 : 1.67g/mL 水 : 1.67g/mL</p> <p>【ノスカピン】（37℃） pH1.2 : 32.164mg/mL pH4.0 : 0.998mg/mL pH6.8 : 0.009mg/mL 水 : 0.010mg/mL</p>	

		<p>【マレイン酸クロルフェニラミン（クロルフェニラミンマレイン酸塩）】（37℃）</p> <p>pH1.2 : 1.1g/mL 以上</p> <p>pH4.0 : 1.0g/mL 以上</p> <p>pH6.8 : 1.0g/mL 以上</p> <p>水 : 1.0g/mL 以上</p>
原薬の安定性 <sup>1)</sup>	水	<p>【ジプロフィリン】</p> <p>37℃、4時間は安定である。</p> <p>【塩酸メトキシフェナミン（メトキシフェナミン塩酸塩）】</p> <p>なし</p> <p>【ノスカピン】</p> <p>なし</p> <p>【マレイン酸クロルフェニラミン（クロルフェニラミンマレイン酸塩）】</p> <p>なし</p>
	液性（pH）	<p>【ジプロフィリン】</p> <p>pH1.2、pH4.0及びpH6.8において、37℃、4時間は安定である。</p> <p>【塩酸メトキシフェナミン（メトキシフェナミン塩酸塩）】</p> <p>なし</p> <p>【ノスカピン】</p> <p>なし</p> <p>【マレイン酸クロルフェニラミン（クロルフェニラミンマレイン酸塩）】</p> <p>なし</p>
	光	なし
	その他	なし
膜透過性		なし
BCS・Biowaiver option		なし
薬効分類		222 鎮咳剤
規格単位		1 カプセル

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	溶出	検査
1	アストーマ配合カプセル	日医工		○*		

注)「BE」は、生物学的同等性 (BE) 試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。【4 ページ】

注)「品質再評価」の項目に○印がついているものは、品質再評価結果通知<sup>2)</sup>が発出されている品目である。空欄となっているものは、品質再評価指定以降に承認された品目等である。なお、参考として、品質再評価の際のアストーマ配合カプセルの溶出曲線測定例を本情報集に掲載している。【5~6 ページ】

注)「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である（上記表中の番号は、本情報集に掲載された溶出試験結果中の番号と対応している。）。全品目で空欄となっている場合は、溶出試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【7 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【8 ページ】

\*: 旧販売名で記載

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1

なし

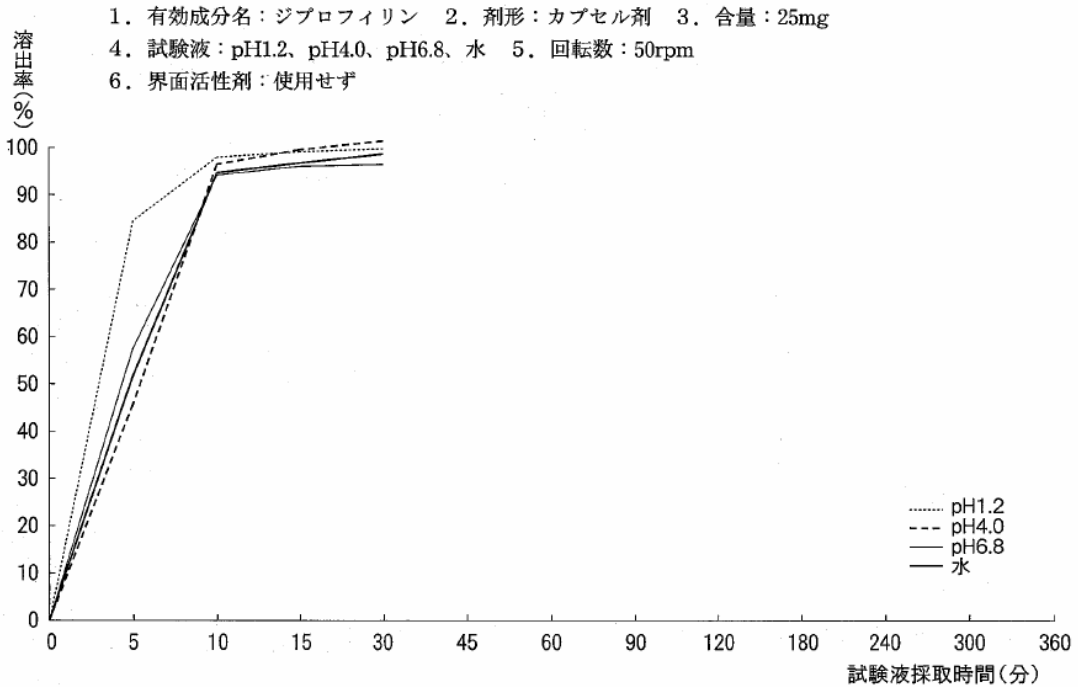
【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】<sup>1)</sup>

※アストーマ配合カプセルの溶出曲線測定例を示す。

溶出曲線測定例

ジプロフィリン25mg・塩酸メトキシフェナミン25mg・ノスカピン5mg・マレイン酸クロルフェニ  
ラミン2mg配合カプセル

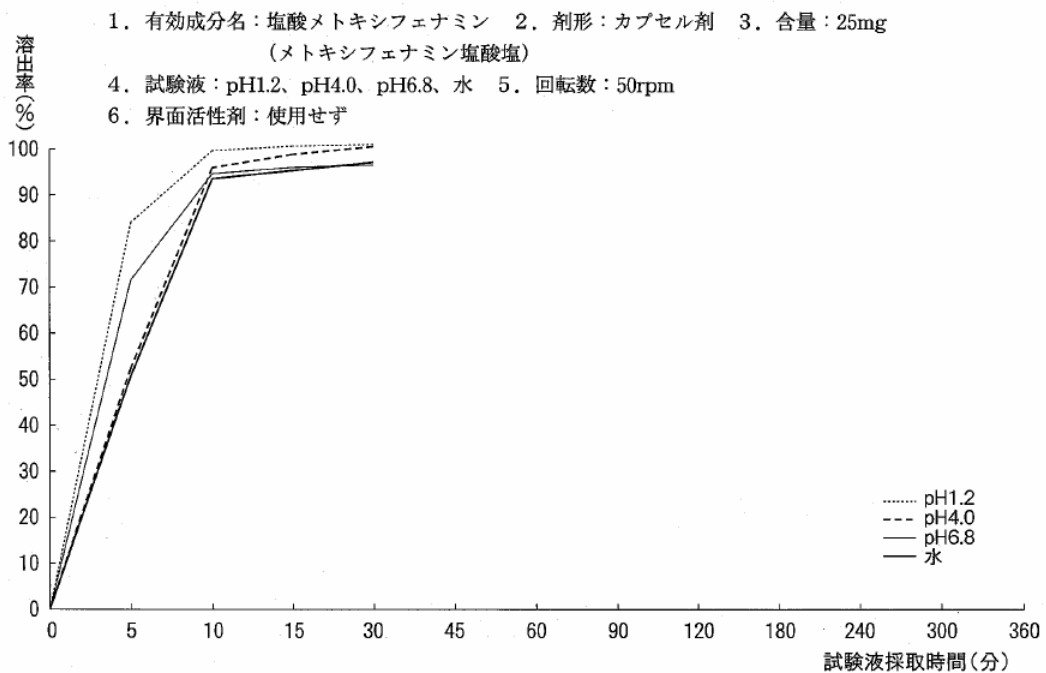
ジプロフィリン



溶出曲線測定例

ジプロフィリン25mg・塩酸メトキシフェナミン25mg・ノスカピン5mg・マレイン酸クロルフェニ  
ラミン2mg配合カプセル

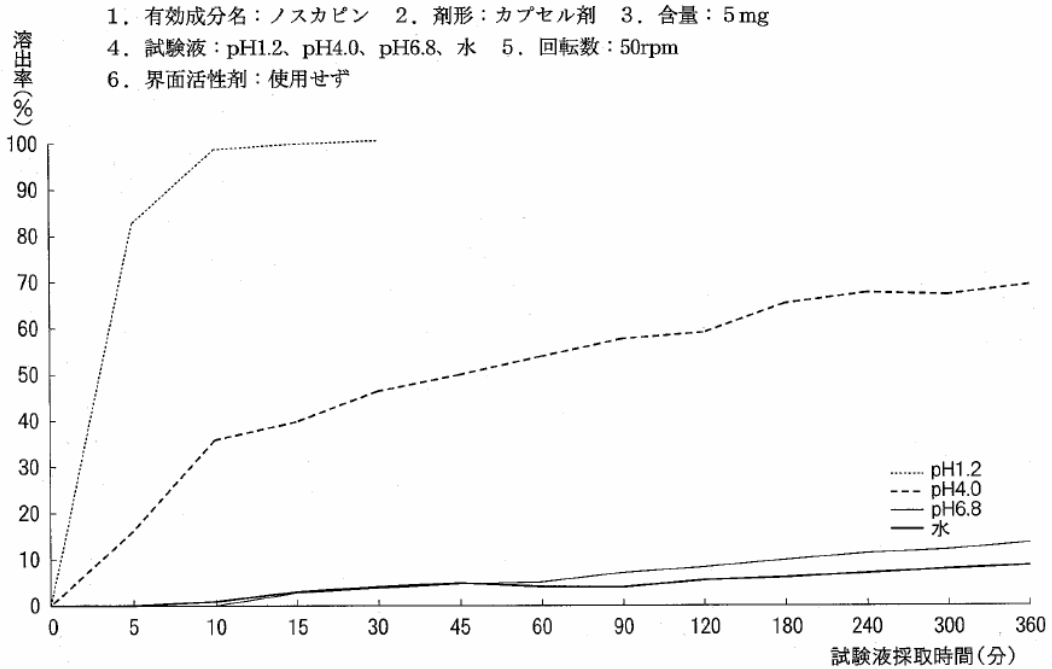
塩酸メトキシフェナミン



溶出曲線測定例

ジプロフィリン 2.5 mg ・ 塩酸メトキシフェナミン 2.5 mg ・ ノスカピン 5 mg ・ マレイン酸クロルフェニ  
 ラミン 2 mg 配合カプセル

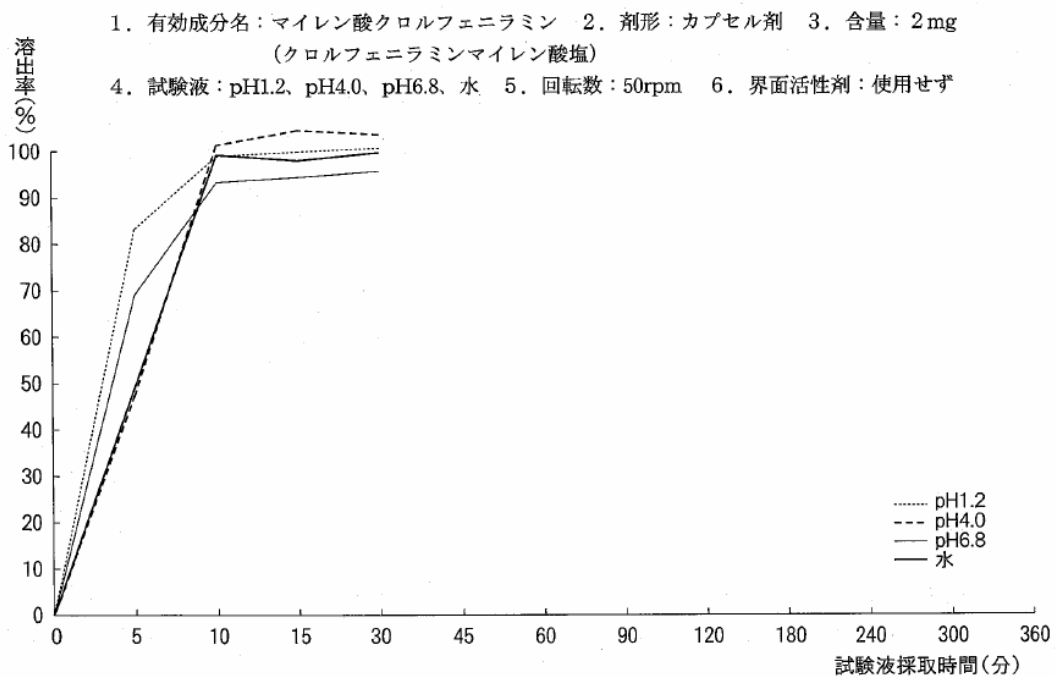
ノスカピン



溶出曲線測定例

ジプロフィリン 2.5 mg ・ 塩酸メトキシフェナミン 2.5 mg ・ ノスカピン 5 mg ・ マレイン酸クロルフェニ  
 ラミン 2 mg 配合カプセル

マレイン酸クロルフェニラミン



【溶出試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし



【分析法（溶出試験）】<sup>3)</sup>

ジプロフィリン 25mg・メトキシフェナミン塩酸塩 25mg・  
ノスカピン 5mg・クロルフェニラミンマレイン酸塩 2mg カプセル  
Diprophylline 25mg・Methoxyphenamine Hydrochloride 25mg・  
Noscapine 5mg and Chlorpheniramine Maleate 2mg Capsules

溶出性〈6.01〉

[pH1.2] 本品 1 個をとり、試験液に溶出試験第 1 液 900mL を用い、パドル法により、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 0.45 μm 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、次のろ液を試料溶液とする。別にノスカピン標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 28mg を精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、溶出試験第 1 液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液(1)とする。試料溶液及び標準溶液(1)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〉により試験を行い、それぞれの液のノスカピンのピーク面積  $A_T$  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。

ノスカピン( $C_{22}H_{23}NO_7$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 18$$

$W_S$  : ノスカピン標準品の秤取量(mg)

$C$  : 1 カプセル中のノスカピン( $C_{22}H_{23}NO_7$ )の表示量(mg)

[水] 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、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 0.45 μm 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、次のろ液を試料溶液とする。別にジプロフィリン標準品を 105°C で 4 時間乾燥し、その約 28mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 50mL とし、標準原液(1)とする。また、メトキシフェナミン塩酸塩標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 24 時間減圧乾燥し、その約 28mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 50mL とし、標準原液(2)とする。また、クロルフェニラミンマレイン酸塩標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL とし、標準原液(3)とする。標準原液(1)5mL、標準原液(2)5mL 及び標準原液(3)5mL ずつを正確に量り、更に水を加えて正確に 100mL とし、標準溶液(2)とする。試料溶液及び標準溶液(2)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〉により試験を行い、それぞれの液のジプロフィリンのピーク面積  $A_{Ta}$  及び  $A_{Sa}$ 、メトキシフェナミンのピーク面積  $A_{Tb}$  及び  $A_{Sb}$  並びにクロルフェニラミンのピーク面積  $A_{Tc}$  及び  $A_{Sc}$  を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ジプロフィリン( $C_{10}H_{14}N_4O_4$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sa} \times (A_{Ta}/A_{Sa}) \times (1/C_a) \times 90$$

メトキシフェナミン塩酸塩( $C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sb} \times (A_{Tb}/A_{Sb}) \times (1/C_b) \times 90$$

クロルフェニラミンマレイン酸塩( $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ )の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_{Sc} \times (A_{Tc}/A_{Sc}) \times (1/C_c) \times 9$$

$W_{Sa}$ : ジプロフィリン標準品の秤取量(mg)

$W_{Sb}$ : メトキシフェナミン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

$W_{Sc}$ : クロルフェニラミンマレイン酸塩標準品の秤取量(mg)

$C_a$ : 1 カプセル中のジプロフィリン( $C_{10}H_{14}N_4O_4$ )の表示量(mg)

$C_b$ : 1 カプセル中のメトキシフェナミン塩酸塩( $C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$ )の表示量(mg)

$C_c$ : 1 カプセル中のクロルフェニラミンマレイン酸塩( $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ )の表示量(mg)

#### 試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 262nm)

カラム: 内径 4.6mm, 長さ 7.5cm のステンレス管に 3  $\mu$ 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: 40°C付近の一定温度

移動相 A: リン酸二水素ナトリウム二水和物 7.8g を水に溶かし, 1000mL とした液に薄めたリン酸(1→10)を加え, pH3.5 にする。この液 900mL にアセトニトリル 100mL を加える。

移動相 B: リン酸二水素ナトリウム二水和物 7.8g を水に溶かし, 1000mL とした液に薄めたリン酸(1→10)を加え, pH3.5 にする。この液 100mL にアセトニトリル 400mL を加える。

移動相の送液: 移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配を制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~0.1	100→80	0→20
0.1~10	80	20
10~10.1	80→100	20→0
10.1~19	100	0

流量: 毎分 1.0mL.

#### システム適合性

システムの性能: 標準溶液(1)50  $\mu$ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, ノスカピ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 10000 段以上, 2.0 以下である。また, 標準溶液(2)50  $\mu$ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, ジプロフィリン, メトキシフェナミン, クロルフェニラミンの順に溶出し, 隣接しているピークの間隔度はそれぞれ 5 以上である。

システムの再現性: 標準溶液(1)及び(2)それぞれ 50  $\mu$ Lにつき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, ジプロフィリン, メトキシフェナミン, ノスカピン及びクロルフェニラミンのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ 2.0% 以下である。

溶出規格

	表示量	pH	規定時間	溶出率
ノスカピン	5mg	1.2	15分	80%以上
ジプロフィリン	25mg	水	15分	80%以上
メトキシフェナミン塩酸塩	25mg			80%以上
クロルフェニラミンマレイン酸塩	2mg			80%以上

**ジプロフィリン標準品** 「ジプロフィリン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、ジプロフィリン ( $C_{10}H_{14}N_4O_4$ )99.0%以上を含むもの。

**メトキシフェナミン塩酸塩標準品** 「メトキシフェナミン塩酸塩」。ただし、乾燥したものを定量するとき、メトキシフェナミン塩酸塩 ( $C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$ )99.0%以上を含むもの。

**ノスカピン標準品** ノスカピン(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、ノスカピン ( $C_{22}H_{23}NO_7$ )99.0%以上を含むもの。

**【関連情報】**

なし

**【引用情報】**

- 1) 医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）（平成 22 年 2 月版、厚生労働省医薬食品局審査管理課）
- 2) 医療用医薬品再評価結果 平成 19 年度（その 4）について（平成 20 年 1 月 7 日付け薬食発第 0107001 号、厚生労働省医薬食品局長通知）
- 3) 日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について（平成 20 年 1 月 7 日付け薬食発第 0107005 号、厚生労働省医薬食品局長通知）