

## 塩酸ロキサチジンアセタート徐放カプセル Roxatidine Acetate Hydrochloride Extended-release Capsules

**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(ただし、シンカーを用いる)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を正確にとり、直ちに $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に加熱した水20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45\mu\text{m}$ 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 $V\text{mL}$ を正確に量り、表示量に従い1mL中に塩酸ロキサチジンアセタート( $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ )約 $42\mu\text{g}$ を含む液となるように水を加えて正確に $V'\text{mL}$ とし、試料溶液とする。別に塩酸ロキサチジンアセタート標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として4時間減圧乾燥し、その約 $0.021\text{g}$ を精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとする。この液2mLを正確に量り、水を加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $100\mu\text{L}$ 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、それぞれの液のロキサチジンアセタートのピーク面積 $A_{T(n)}$ 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。

$n$  回目の溶出液採取時における塩酸ロキサチジンアセタート( $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ )の表示量に対する溶出率(%)( $n=1, 2, 3$ )

$$= W_S \times \left[ \frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left( \frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 180$$

$W_S$  : 塩酸ロキサチジンアセタート標準品の量 (mg)

$C$  : 1 カプセル中の塩酸ロキサチジンアセタート( $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ )の表示量 (mg)

### 操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 :  $274\text{nm}$ )

カラム : 内径約 $4\text{mm}$ 、長さ約 $15\text{cm}$ のステンレス管に $5\mu\text{m}$ 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 :  $40^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相 : 水・アセトニトリル・トリエチルアミン・酢酸 (100) 混液 (340 : 60 : 2 : 1)

流量 : ロキサチジンアセタートの保持時間が約5分になるように調整する。

カラムの選定 : 標準溶液 $100\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ロキサチジンアセタートのピークのシンメトリー係数が2.0以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性 : 標準溶液 $100\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ロキサチジンアセタートのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
37.5mg	45分	10~40%
	90分	35~65%
	8時間	70%以上
75mg	60分	20~50%
	90分	35~65%
	8時間	70%以上

## コハク酸シベンゾリン錠 Cibenzoline Succinate 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 0.45 $\mu$ 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 中にコハク酸シベンゾリン ( $C_{18}H_{18}N_2 \cdot C_4H_6O_4$ ) 約 11 $\mu$ 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。別にコハク酸シベンゾリン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL 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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 222nm における吸光度  $A_T$  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。

コハク酸シベンゾリン ( $C_{18}H_{18}N_2 \cdot C_4H_6O_4$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 36$$

$W_S$  : コハク酸シベンゾリン標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のコハク酸シベンゾリン ( $C_{18}H_{18}N_2 \cdot C_4H_6O_4$ ) の表示量 (mg)

### 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50mg	15 分	80%以上
100mg	15 分	85%以上

**コハク酸シベンゾリン標準品**  $C_{18}H_{18}N_2 \cdot C_4H_6O_4$  : 380.44 (±)-2-(2,2-ジフェニルシクロプロピル)-2-イミダゾリンコハク酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法により精製する。

**精製法** 本品 100g をエタノール (99.5) 500mL に加熱還流下かき混ぜながら溶かし、ろ過する。ろ液をかき混ぜながら 1 時間かけて室温まで冷却した後、1~10 $^{\circ}$ C で 1 時間かき混ぜる。析出した結晶をろ取り、1~10 $^{\circ}$ C に冷却したエタノール(99.5) 100mL で洗浄後、室温で風乾する。この結晶 90g をメタノール 135mL に加熱還流下かき混ぜながら溶かし、ろ過する。ろ液をかき混ぜながら 2 時間かけて室温まで冷却した後、1~10 $^{\circ}$ C で 1 時間かき混ぜる。析出した結晶をろ取り、1~10 $^{\circ}$ C に冷却したメタノール 90mL で洗浄後、室温で恒量になるまで風乾する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定するとき、波数  $1693\text{cm}^{-1}$ 、 $1622\text{cm}^{-1}$ 、 $1194\text{cm}^{-1}$ 、 $748\text{cm}^{-1}$  及び  $708\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

融点  $163\sim 167^{\circ}\text{C}$

純度試験 類縁物質 本品  $0.10\text{g}$  をメタノール  $2\text{mL}$  に溶かし、試料溶液とする。この液  $1\text{mL}$  を正確に量り、メタノールを加えて正確に  $100\text{mL}$  とする。この液  $1\text{mL}$  を正確に量り、メタノールを加えて正確に  $10\text{mL}$  とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液  $10\ \mu\text{L}$  ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。風乾後、酢酸エチル・メタノール・アンモニア水(28)混液(20 : 3 : 2)を展開溶媒として約  $10\text{cm}$  展開した後、薄層板を風乾し、更に  $80^{\circ}\text{C}$  で  $30$  分間乾燥する。冷後、これに紫外線(主波長  $254\text{nm}$ )を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。また、この薄層板をヨウ素蒸気で飽和した密閉容器中に  $30$  分間放置するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量  $0.1\%$ 以下 ( $1\text{g}$ ,  $105^{\circ}\text{C}$ ,  $2$  時間)。

強熱残分  $0.10\%$ 以下 ( $1\text{g}$ )。

含量  $99.0\%$ 以上. 定量法 本品約  $0.4\text{g}$  を精密に量り、酢酸(100)  $50\text{mL}$  に溶かし、 $0.1\text{mol/L}$  過塩素酸で滴定する(指示薬: クリスタルバイオレット試液  $2$  滴)。ただし、滴定の終点は液の紫色が青色を経て青緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$0.1\text{mol/L}$  過塩素酸  $1\text{mL} = 38.044\text{mg}$   $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$

## 酢酸フレカイニド錠 Flecainide Acetate 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 $\mu$ 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 中に酢酸フレカイニド ( $C_{17}H_{20}F_6N_2O_3 \cdot C_2H_4O_2$ ) 約 56 $\mu$ 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。別に酢酸フレカイニド標準品を 60 $^{\circ}$ C で 2 時間減圧 (0.67kPa 以下) 乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、水に溶かし、正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、水を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 296nm における吸光度  $A_T$  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。

酢酸フレカイニド ( $C_{17}H_{20}F_6N_2O_3 \cdot C_2H_4O_2$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 180$$

$W_S$  : 酢酸フレカイニド標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中の酢酸フレカイニド ( $C_{17}H_{20}F_6N_2O_3 \cdot C_2H_4O_2$ ) の表示量 (mg)

### 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50mg	15 分	70% 以上
100mg	30 分	70% 以上

**酢酸フレカイニド標準品**  $C_{17}H_{20}F_6N_2O_3 \cdot C_2H_4O_2$  : 474.40 (±)-*N*-(2-ピペリジルメチル)-2,5-ビス(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアミド酢酸塩で、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** 2-プロパノール・酢酸(100)混液(99 : 1) から再結晶し、2-プロパノールで洗浄した後、50 $^{\circ}$ C で 48 時間減圧(3.7kPa 以下)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** 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3400 $cm^{-1}$ , 1644 $cm^{-1}$ , 1550 $cm^{-1}$ , 1289 $cm^{-1}$ , 1175 $cm^{-1}$  及び 861 $cm^{-1}$  付近に吸収を認める。

**純度試験 類縁物質** 本品 0.25g をとり、水・アセトニトリル混液 (71 : 29) に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水・アセトニトリル混液 (71 :

29) を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 $\mu$ L につき、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、試料溶液のフレカイニド以外のピークの合計面積は、標準溶液のフレカイニドのピーク面積の 2/5 より大きくない。

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：内径約 4mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクチルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：水・アセトニトリル・酢酸 (100)・テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール試液混液 (142 : 58 : 2 : 1) にアンモニア水 (28) を加えて pH5.75~5.85 に調整する。

流量：フレカイニドの保持時間が約 4 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 20 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、フレカイニドのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で、理論段数が 4000 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 20 $\mu$ L から得たフレカイニドのピーク高さが 10~50mm 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フレカイニドの保持時間の約 3 倍の範囲

乾燥減量 0.5%以下 (1g、減圧・0.67kPa 以下、60 $^{\circ}$ C、2 時間)。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.6g を精密に量り、酢酸(100) 100mL 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。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=47.44mg  $C_{17}H_{20}F_6N_2O_3 \cdot C_2H_4O_2$

## ニフェジピン細粒 Nifedipine Fine Granules

**溶出試験** 本操作は光を避けて行う。本品の表示量に従いニフェジピン( $C_{17}H_{18}N_2O_6$ ) 約 0.01g に対応する量を精密に量り、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 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 $\mu$ 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、次のろ液を試料溶液とする。別にニフェジピン標準品(別途ニフェジピン(日局)と同様の条件で乾燥減量を測定しておく)約 0.028g を精密に量り、メタノール 50mL に溶かし、更に水を加えて正確に 100mL とする。この液 2mL 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 50 $\mu$ 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、それぞれの液のニフェジピンのピーク面積  $A_T$  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。

ニフェジピン ( $C_{17}H_{18}N_2O_6$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 36$$

$W_S$  : 乾燥物に換算したニフェジピン標準品の量 (mg)

$W_T$  : ニフェジピン細粒の秤取量 (g)

$C$  : 1g 中のニフェジピン ( $C_{17}H_{18}N_2O_6$ ) の表示量 (mg)

### 操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 230 nm)

カラム : 内径約 4mm, 長さ約 15cm のステンレス管に 5 $\mu$ 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 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : メタノール・0.01mol/L リン酸水素二ナトリウム試液混液 (11:9) に、リン酸を加えて pH を 6.1 に調整する。

流量 : ニフェジピンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定 : 標準溶液 50 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、ニフェジピンのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で、理論段数が 4000 以上のものを用いる。

試験の再現性 : 標準溶液 50 $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
10 mg/g	15 分	85% 以上



## ニフェジピン徐放錠

### Nifedipine Extended-release Tablets

**溶出試験** 本操作は光を避けて行う。本品1個をとり、試験液にポリソルベート80 3gに水を加えて1000mLとした液900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分75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を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加熱したポリソルベート80 3gに水を加えて1000mLとした液20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45\mu\text{m}$ 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 $V\text{mL}$ を正確に量り、表示量に従い1mL中にニフェジピン( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ )約 $11\mu\text{g}$ を含む液となるようにポリソルベート80 3gに水を加えて1000mLとした液を加えて正確に $V'\text{mL}$ とし、試料溶液とする。別にニフェジピン標準品(別途ニフェジピン(日局)と同様の条件で乾燥減量を測定しておく)約 $0.028\text{g}$ を精密に量り、メタノール50mLに溶かし、更に水を加えて正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、ポリソルベート80 3gに水を加えて1000mLとした液を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $50\mu\text{L}$ 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、それぞれの液のニフェジピンのピーク面積 $A_{T(n)}$ 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。

$n$  回目の溶出液採取時におけるニフェジピン( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ )の表示量に対する溶出率(%) ( $n = 1, 2, 3$ )

$$= W_S \times \left[ \frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left( \frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 36$$

$W_S$  : 乾燥物に換算したニフェジピン標準品の量 (mg)

$C$  : 1錠中のニフェジピン( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ )の表示量 (mg)

#### 操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 :  $230\text{nm}$ )

カラム : 内径約 $4\text{mm}$ 、長さ約 $15\text{cm}$ のステンレス管に $5\mu\text{m}$ 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 :  $40^\circ\text{C}$ 付近の一定温度

移動相 : メタノール $\cdot 0.01\text{mol/L}$ リン酸水素二ナトリウム試液混液(11:9)に、リン酸を加えてpHを6.1に調整する。

流量 : ニフェジピンの保持時間が約6分になるように調整する。

カラムの選定 : 標準溶液 $50\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ニフェジピンのピークのシンメトリー係数が1.5以下で、理論段数が4000以上のもの

を用いる。

試験の再現性：標準溶液 50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ニフェジピンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
10 mg	30 分	20~50%
	60 分	35~65%
	12 時間	70% 以上
20 mg	30 分	20~50%
	60 分	35~65%
	12 時間	70% 以上

## ノルフロキサシン錠 Norfloxacin Tablets

**溶出試験** 本品1個をとり、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2) 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 0.45 $\mu$ 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 中にノルフロキサシン ( $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ ) 約 5.6 $\mu$ g を含む液となるように薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に  $V'$  mL とし、試料溶液とする。別にノルフロキサシン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)に溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)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につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 272nm における吸光度  $A_T$  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。

ノルフロキサシン ( $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

$W_s$  : ノルフロキサシン標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のノルフロキサシン ( $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ ) の表示量 (mg)

### 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50mg	60分	80%以上
100mg	60分	80%以上
200mg	60分	75%以上

ノルフロキサシン標準品 ノルフロキサシン (日局)。

## ピンドロール錠

### Pindolol Tablets

**溶出試験** 本品1個をとり、試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 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 $\mu$ 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 中にピンドロール (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 約 1.1 $\mu$ g を含む液となるように pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にピンドロール標準品を 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、メタノール 20mL に溶かし、更に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 2mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 $\mu$ 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、ピンドロールのピーク面積 A<sub>T</sub> 及び A<sub>S</sub> を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ピンドロール (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}$$

W<sub>s</sub> : ピンドロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のピンドロール (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) の表示量 (mg)

#### 操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 264nm)

カラム : 内径約 4mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5 $\mu$ 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 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : 水・アセトニトリル・トリエチルアミン混液(900 : 100 : 1)にリン酸を加えて pH3.0 に調整する。

流量 : ピンドロールの保持時間が約 8 分になるように調整する。

カラムの選定 : 標準溶液 50 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、ピンドロールのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で、理論段数が 3000 以上のものを用いる。

試験の再現性 : 標準溶液 50 $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、

ピンドロール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
1mg	90分	80%以上
5mg	90分	75%以上

**0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.0** 酢酸(100) 3.0g に水を加えて 1000mL とする。この液に酢酸ナトリウム三水和物 3.4g を水に溶かして 500mL とした液を加え、pH4.0 に調整する。

## フマル酸ビソプロロール錠 Bisoprolol Fumarate Tablets

**溶出試験** 本品1個をとり、試験液にpH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液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0.45 $\mu$ 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中にフマル酸ビソプロロール ( $C_{18}H_{31}NO_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$ ) 約2.8 $\mu$ gを含む液となるようにpH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にフマル酸ビソプロロール標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として80 $^{\circ}$ Cで5時間減圧乾燥し、その約0.014gを精密に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 $\mu$ 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、それぞれの液のビソプロロールのピーク面積 $A_T$ 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。

フマル酸ビソプロロール ( $C_{18}H_{31}NO_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

$W_s$  : フマル酸ビソプロロール標準品の量 (mg)

$C$  : 1錠中のフマル酸ビソプロロール ( $C_{18}H_{31}NO_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$ ) の表示量 (mg)

### 操作条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 225nm)

カラム : 内径約4mm、長さ約15cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフ用オクチルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素カリウム4.08gを水1000mLに溶かす。この液にリン酸を加え、pH2.5に調整した液750mLにアセトニトリル250mLを加える。

流量 : ビソプロロールの保持時間が約8分になるように調整する。

カラムの選定 : 標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ビソプロロールのピークのシンメトリー係数が2.0以下で、理論段数が3000以上のものを用いる。

試験の再現性 : 標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ビソプロロール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
2.5mg	30分	85%以上
5mg	30分	85%以上

フマル酸ピソプロロール標準品  $C_{18}H_{31}NO_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$  : 383.48 (±)-1- [p-[(2-イソプロポキシエトキシ)メチル]フェノキシ] -3-イソプロピルアミノ-2-プロパノール 1/2 フマル酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数  $1610\text{cm}^{-1}$ ,  $1571\text{cm}^{-1}$ ,  $1151\text{cm}^{-1}$ ,  $1240\text{cm}^{-1}$  及び  $1079\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品 0.05g を水・アセトニトリル混液 (3 : 1) 100mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水・アセトニトリル混液 (3 : 1) 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 $\mu$ L につき、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、試料溶液のピソプロロール以外のピークの合計面積は、標準溶液のピソプロロールのピーク面積の 1/5 より大きくない。

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：225nm)

カラム：内径約 4mm, 長さ約 15cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクチルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 4.08g を水 1000mL に溶かす。この液にリン酸を加え、pH2.5 に調整した液 750mL にアセトニトリル 250mL を加える。

流量：ピソプロロールの保持時間が約 8 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 0.01g 及びパラオキシ安息香酸イソプロピル 0.02g を水・アセトニトリル混液 (3 : 1) 50mL に溶かす。この液 20 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、フマル酸、ピソプロロール、パラオキシ安息香酸イソプロピルの順に溶出し、ピソプロロールとパラオキシ安息香酸イソプロピルの分離度が 12 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 20 $\mu$ L から得たピソプロロールのピーク高さが 3~7mm になるように調整する。

面積測定範囲：フマル酸のピークの後からピソプロロールの保持時間の約 2 倍の範囲

乾燥減量 0.5%以下(1g, 減圧, 酸化リン(V), 80°C, 5時間).

含量 99.0% 以上. 定量法 本品を乾燥し, その約 0.6g を精密に量り, 酢酸(100) 70mL に溶かし, 0.1mol/L 過塩素酸で滴定する(指示薬: クリスタルバイオレット試液 2 滴). ただし, 滴定の終点は液の紫色が青色を経て青緑色になるときとする. 同様の方法で空試験を行い, 補正する.

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 38.348mg  $C_{18}H_{31}NO_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$

**0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.0** 酢酸(100) 3.0g に水を加えて 1000mL とした液に, 酢酸ナトリウム三水和物 3.4g を水に溶かして 500mL とした液を加え, pH4.0 に調整する.



## ヘプロニカート錠 Hepronicate Tablets

**溶出試験** 本品1個をとり、試験液に崩壊試験法の第1液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0.45 $\mu$ 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中にヘプロニカート(C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>)約22 $\mu$ gを含む液となるように崩壊試験法の第1液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にヘプロニカート標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として50 $^{\circ}$ Cで3時間減圧乾燥し、その約0.022gを精密に量り、崩壊試験法の第1液に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、崩壊試験法の第1液を加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長261nmにおける吸光度A<sub>T</sub>及びA<sub>S</sub>を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ヘプロニカート (C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>) 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<sub>s</sub> : ヘプロニカート標準品の量 (mg)

C : 1錠中のヘプロニカート (C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>) の表示量 (mg)

### 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg	45分	70%以上

ヘプロニカート標準品 「ヘプロニカート」。ただし、乾燥したものを定量するとき、ヘプロニカート(C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>) 99.0%以上を含むもの。