

塩酸ベニジピン 2mg 錠

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（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。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.5 μ 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 2.5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 5mL とし、試料溶液とする。別に塩酸ベニジピン標準品を 105℃で 2 時間乾燥し、その約 0.011g を精密に量り、移動相に溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、崩壊試験法の第1液を加えて正確に 10mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 μ 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、ベニジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

塩酸ベニジピン ($C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率(%)

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

W_s : 塩酸ベニジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ベニジピン ($C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：237nm）

カラム：内径約 4mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5 μ 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：25℃付近の一定の温度

移動相：0.05mol/L リン酸二水素カリウム試液 (pH3.0) / アセトニトリル混液 (11:9)

流量：ベニジピンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ベニジピン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 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ベニジピンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

塩酸ベニジピン標準品 $C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$: 542.03 (±) - (R*)-3-[(R*)-1-ベンジル-3-ピペリジル]メチル 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(*m*-ニトロフェニル)-3,5-ピリジン二カルボン酸塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は黄色の結晶性の粉末である。

確認試験

(1) 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 1664 cm^{-1} , 1534 cm^{-1} , 1492 cm^{-1} , 1349 cm^{-1} , 1300 cm^{-1} , 1219 cm^{-1} 及び 1117 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2) 本品 0.5g に水 5mL を加え、振り混ぜた後、アンモニア試液 5mL を加え、水浴上で 5 分間加熱し、冷後、ろ過する。ろ液に希硝酸を加えて酸性とした液は塩化物の定性反応 (2) を呈する。

純度試験

(1) 重金属

本品 1.0g 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 2.0mL を加える。(20ppm 以下)。

(2) ヒ素

本品 1.0g をとり、第 3 法により検液を調製し、装置 B を用いる方法により試験を行う (2ppm 以下)。

(3) 類縁物質

本品 0.02g をとり、水/メタノール混液 (1:1) を加えて溶かし、正確に 100mL とし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水/メタノール混液 (1:1) 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 10 μ 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、試料溶液のベニジピン以外のピークの合計面積は標準溶液のベニジピンのピーク面積の 1/2 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：237nm)

カラム：内径約 4mm、長さ約 10cm のステンレス管に 3 μ m の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：25℃付近の一定温度

移動相：0.05mol/L リン酸塩緩衝液 (pH3.0) / メタノール / テトラヒドロフラン混液 (65:27:8)

流量：ベニジピンの保持時間が約 20 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 6mg 及びベンゾイン 5mg を水/メタノール混液 (1:1) 200mL に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ベンゾイン、ベニジピンの順に溶出し、その分離度が 8 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たベニジピンのピーク高さがフルスケールの約 5% 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ベニジピンの保持時間の約 2 倍の範囲

乾燥減量 1.0% 以下 (0.5g, 105℃, 2 時間)。

強熱残分 0.10% 以下 (1g)

含量 99.5% 以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.7g を精密に量り、ギ酸 10mL に溶かし、無水酢酸 70mL を加え、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 = 54.20mg $C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$

試薬及び試液

ベンゾイン ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{COC}_6\text{H}_5$)

本品は白色～微黄色の結晶又は粉末である。

本品はアセトン，熱水又は熱エタノールに溶けやすく，水に極めて溶けにくい。

融点：132～137℃

純度試験：本品は液体クロマトグラフ用カラム選定物質としての使用条件で，測定の障害となるピークを認めない。

0.05mol/L リン酸塩緩衝液 (pH3.0)

0.05mol/L リン酸二水素カリウム試液適当量に 0.05mol/L リン酸を加えて pH3.0 に調整する。

塩酸ベニジピン 4mg 錠

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（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。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 $0.5 \mu\text{m}$ 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 2.5mL を正確に量り、移動相 5mL を加え、崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別に塩酸ベニジピン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 0.011g を精密に量り、移動相に溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、崩壊試験法の第 1 液を加えて正確に 10mL 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、ベニジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

塩酸ベニジピン ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : 塩酸ベニジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ベニジピン ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：237nm）

カラム：内径約 4mm、長さ約 15cm 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： 25°C 付近の一定の温度

移動相：0.05mol/L リン酸二水素カリウム試液 (pH3.0) / アセトニトリル混液 (11:9)

流量：ベニジピンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 $50 \mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ベニジピン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 $50 \mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ベニジピンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

塩酸ベニジピン標準品 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$: 542.03 (±) - (R*) - 3 - [(R*) - 1 - ベンジル - 3 - ピペリジル]メチル 1,4 - ジヒドロ - 2,6 - ジメチル - 4 - (m - ニトロフェニル) - 3,5 - ピリジン二カルボン酸塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は黄色の結晶性の粉末である。

確認試験

(1) 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 1664cm^{-1} , 1534cm^{-1} , 1492cm^{-1} , 1349cm^{-1} , 1300cm^{-1} , 1219cm^{-1} 及び 1117cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2) 本品 0.5g に水 5mL を加え、振り混ぜた後、アンモニア試液 5mL を加え、水浴上で 5 分間加熱し、冷後、ろ過する。ろ液に希硝酸を加えて酸性とした液は塩化物の定性反応 (2) を呈する。

純度試験

(1) 重金属

本品 1.0g 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 2.0mL を加える。(20ppm 以下)。

(2) ヒ素

本品 1.0g をとり、第 3 法により検液を調製し、装置 B を用いる方法により試験を行う (2ppm 以下)。

(3) 類縁物質

本品 0.02g をとり、水/メタノール混液 (1:1) を加えて溶かし、正確に 100mL とし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水/メタノール混液 (1:1) 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 10 μ 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、試料溶液のベニジピン以外のピークの合計面積は標準溶液のベニジピンのピーク面積の 1/2 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：237nm)

カラム：内径約 4mm、長さ約 10cm のステンレス管に 3 μ m の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：25℃付近の一定温度

移動相：0.05mol/L リン酸塩緩衝液 (pH3.0) / メタノール / テトラヒドロフラン混液 (65:27:8)

流量：ベニジピンの保持時間が約 20 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 6mg 及びベンゾイン 5mg を水/メタノール混液 (1:1) 200mL に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ベンゾイン、ベニジピンの順に溶出し、その分離度が 8 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たベニジピンのピーク高さがフルスケールの約 5% 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ベニジピンの保持時間の約 2 倍の範囲

乾燥減量 1.0%以下 (0.5g, 105℃, 2 時間)。

強熱残分 0.10%以下 (1g)

含量 99.5%以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.7g を精密に量り、ギ酸 10mL に溶かし、無水酢酸 70mL を加え、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 = 54.20mg $C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$

試薬及び試液

ベンゾイン ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{COC}_6\text{H}_5$)

本品は白色～微黄色の結晶又は粉末である。

本品はアセトン，熱水又は熱エタノールに溶けやすく，水に極めて溶けにくい。

融点：132～137℃

純度試験：本品は液体クロマトグラフ用カラム選定物質としての使用条件で，測定の障害となるピークを認めない。

0.05mol/L リン酸塩緩衝液 (pH3.0)

0.05mol/L リン酸二水素カリウム試液適当量に 0.05mol/L リン酸を加えて pH3.0 に調整する。

塩酸ベニジピン 8mg 錠

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（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。溶出試験開始 45 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.5 μ 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 2.5mL を正確に量り、移動相 10mL を加え、崩壊試験法の第1液を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。別に塩酸ベニジピン標準品を 105℃で2時間乾燥し、その約 0.011g を精密に量り、移動相に溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、崩壊試験法の第1液を加えて正確に 10mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 μ 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、ベニジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

塩酸ベニジピン ($C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 72$$

W_s : 塩酸ベニジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸ベニジピン ($C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：237nm）

カラム：内径約 4mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5 μ 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：25℃付近の一定の温度

移動相：0.05mol/L リン酸二水素カリウム試液（pH3.0）／アセトニトリル混液（11：9）

流量：ベニジピンの保持時間が約 5 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ベニジピン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 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ベニジピンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

塩酸ベニジピン標準品 $C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$: 542.03 (±) - (R*) - 3 - [(R*) - 1 - ベンジル - 3 - ピペリジル]メチル 1,4 - ジヒドロ - 2,6 - ジメチル - 4 - (m - ニトロフェニル) - 3,5 - ピリジン二カルボン酸塩酸塩で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は黄色の結晶性の粉末である。

確認試験

(1) 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 1664 cm^{-1} 、1534 cm^{-1} 、1492 cm^{-1} 、1349 cm^{-1} 、1300 cm^{-1} 、1219 cm^{-1} 及び 1117 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2) 本品 0.5g に水 5mL を加え、振り混ぜた後、アンモニア試液 5mL を加え、水浴上で 5 分間加熱し、冷後、ろ過する。ろ液に希硝酸を加えて酸性とした液は塩化物の定性反応 (2) を呈する。

純度試験

(1) 重金属

本品 1.0g 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 2.0mL を加える。(20ppm 以下)。

(2) ヒ素

本品 1.0g をとり、第 3 法により検液を調製し、装置 B を用いる方法により試験を行う (2ppm 以下)。

(3) 類縁物質

本品 0.02g をとり、水/メタノール混液 (1:1) を加えて溶かし、正確に 100mL とし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水/メタノール混液 (1:1) 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 10 μ 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、試料溶液のベニジピン以外のピークの合計面積は標準溶液のベニジピンのピーク面積の 1/2 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：237nm)

カラム：内径約 4mm、長さ約 10cm のステンレス管に 3 μ m の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：25℃付近の一定温度

移動相：0.05mol/L リン酸塩緩衝液 (pH3.0) / メタノール / テトラヒドロフラン混液 (65:27:8)

流量：ベニジピンの保持時間が約 20 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 6mg 及びベンゾイン 5mg を水/メタノール混液 (1:1) 200mL に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ベンゾイン、ベニジピンの順に溶出し、その分離度が 8 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たベニジピンのピーク高さがフルスケールの約 5% 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ベニジピンの保持時間の約 2 倍の範囲

乾燥減量 1.0% 以下 (0.5g, 105℃, 2 時間)。

強熱残分 0.10% 以下 (1g)

含量 99.5% 以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.7g を精密に量り、ギ酸 10mL に溶かし、無水酢酸 70mL を加え、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 = 54.20mg $C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$

試薬及び試液

ベンゾイン ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{COC}_6\text{H}_5$)

本品は白色～微黄色の結晶又は粉末である。

本品はアセトン，熱水又は熱エタノールに溶けやすく，水に極めて溶けにくい。

融点：132～137℃

純度試験：本品は液体クロマトグラフ用カラム選定物質としての使用条件で，測定の障害となるピークを認めない。

0.05mol/L リン酸塩緩衝液 (pH3.0)

0.05mol/L リン酸二水素カリウム試液適当量に 0.05mol/L リン酸を加えて pH3.0 に調整する。