

シサプリド 5mg/g 細粒

溶出試験 本品の表示量に従いシサプリド ($C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$) 約 2.5mg に対応する量を精密に量り、試験液に pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 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。溶出試験開始 45 分後、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、次のろ液を試料溶液とする。別にシサプリド標準品約 0.11g (別途水分を測定しておく) を精密に量り、エタノール (95) を加えて溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液/エタノール (95) 混液 (9:1) を加えて正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸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 $20\mu L$ 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、シサプリドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

シサプリド ($C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 2.25$$

W_S : 脱水物に換算したシサプリド標準品の量 (mg)

W_T : シサプリド細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中のシサプリド ($C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 275nm)

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: $30^\circ C$ 付近の一定温度

移動相: 0.1mol/L リン酸二水素カリウム・アセトニトリル・過塩素酸混液 (400:400:1)

流量: シサプリドの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液 $20\mu L$ につき、上記の条件で操作するとき、シサプリドのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で、理論段数が 5000 以上のものを用いる。

試験の再現性: 標準溶液 $20\mu L$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シサプリドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH5.0 無水リン酸水素二ナトリウム 7.10g を水に溶かし、1000mL とする。この液に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加えて pH5.0 に調整する。

シサプリド標準品 $C_{23}H_{29}ClFN_3O_4 \cdot H_2O$: 483.97 (±) -4-アミノ-5-クロロ-N-[(3R*,

4S*) -1- [3- (p-フルオロフェノキシ) プロピル] -3-メトキシ-4-ピペリジル]-o-アニスアミド-水和物で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。

本品は酢酸 (100) 又は N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、クロロホルムにやや溶けやすく、メタノール又はアセトンにやや溶けにくく、エタノール (95) 又は酢酸エチルに溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水又はヘキサンにほとんど溶けない。

本品は旋光性がない。

融点：約 140℃

確認試験

- (1) 本品 0.01g をメタノール 5mL に溶かし、希塩酸 1mL を加えた液は芳香族第一アミンの定性反応を呈する。
- (2) 本品 0.01g をクエン酸・酢酸試液 3mL に溶かし、水浴中で 5 分間加熱するとき、液は濃赤色を呈する。
- (3) 本品 0.02g 及び金属ナトリウム 0.05g を試験管に入れ、注意して徐々に赤熱するまで加熱する。冷後、メタノール 0.5mL を加え、更に水 5mL を加えて沸騰するまで加熱する。この液をろ過し、ろ液に塩酸 2～3 滴を加えて酸性とし、ジルコニル・アリザリンレッド S 試液 2 滴を加えるとき、試液の赤紫色は消え、淡黄色となる。
- (4) 本品 0.02g をメタノール 100mL に溶かす。この液 5mL に 0.1mol/L 塩酸試液 1mL 及びメタノールを加えて 100mL とする。この液につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 274～278nm 及び 307～311nm に吸収の極大を示し、波長 248～252nm 及び 290～294nm に吸収の極小を示す。
- (5) 本品につき、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 3470cm^{-1} , 3394cm^{-1} , 2938cm^{-1} , 1626cm^{-1} , 1594cm^{-1} , 1253cm^{-1} , 1207cm^{-1} , 1066cm^{-1} 及び 992cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- (6) 本品につき、炎色反応試験 (2) を行うとき、緑色を呈する。

純度試験

- (1) 溶状 本品 1.0g をメタノール/クロロホルム混液 (1:1) 10mL に溶かすとき、液は無色～微黄色澄明である。また、この液につき、吸光度測定法により試験を行うとき、波長 420nm における透過率は 85% 以上である。
- (2) 塩化物 本品 0.5g を N, N-ジメチルホルムアミド 40mL に溶かし、希硝酸 6mL 及び N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 50mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は 0.01mol/L 塩酸 0.30mL に N, N-ジメチルホルムアミド 40mL, 希硝酸 6mL 及び N, N-ジメチルホルムアミドを加えて 50mL とする (0.021% 以下)。
- (3) 重金属 本品 2.0g をとり、第 4 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 (10ppm 以下)。
- (4) ヒ素 本品 1.0g をるつぽにとり、硝酸マグネシウムのエタノール (95) 溶液 (1→25) 10mL を加え、エタノール (95) に点火し、燃焼させた後、徐々に加熱して灰化する。もしこの方法で、なお炭化物が残るときは、少量の硝酸で潤し、再び強

熱して灰化する。冷後、残留物に塩酸 3mL を加え、水浴上で加温して溶かし、検液とし、日本薬局方一般試験法ヒ素試験法装置 B を用いる方法により試験を行う (2ppm 以下)。

(5) 類縁物質 I 本品 0.05g をメタノール 25mL に溶かし、試料溶液とする。

試料溶液 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。

試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれぞれの量を求めるとき、保持時間 17 分のトランス異性体は 0.5% 以下であり、また、保持時間 23 分の(±)-4-アミノ-5-クロロ-N-[(3R*, 4S*)-1-(3-フェノキシプロピル)-3-メトキシ-4-ピペリジル]-o-アニスアミド及び保持時間 40 分の 4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[3-(p-フルオロフェノキシ)プロピル]-4-ピペリジル]-o-アニスアミドはそれぞれ 0.2% 以下である。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：275nm)

カラム：内径約 4mm、長さ 25cm のステンレス管に 10 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：炭酸アンモニウム溶液 (1→500) / アセトニトリル混液 (3 : 2)

流量：シサプリドの保持時間が約 25 分になるように調整する。

カラムの選定：パラオキシ安息香酸プロピル 3mg 及びパラオキシ安息香酸ブチル 5mg をメタノール 100mL に溶かす。この液 4 μ L につき、上記の条件で操作するとき、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルの順に溶出し、その分離度が 9 以上のものを用いる。

検出感度：試料溶液 1mL を量り、メタノールを加えて 50mL とした液 10 μ L から得たシサプリドのピーク高さが記録紙のフルスケールの約 15% 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シサプリドの保持時間の 2 倍の範囲

(6) 類縁物質 II 本品 0.10g をメタノール/クロロホルム混液 (1 : 1) 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール/クロロホルム混液 (1 : 1) を加えて正確に 100mL とし、この液 1mL、2mL、3mL、4mL 及び 5mL をそれぞれ正確に量り、それぞれにメタノール/クロロホルム混液 (1 : 1) を加えて正確に 10mL 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 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/メタノール/ギ酸混液 (17 : 4 : 3) を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これをヨウ素蒸気中に 3 時間以上放置する。試料溶液から得た主スポット (R_f 値約 0.37) 及び R_f 値約 0.42 のスポット以外のスポットは標準溶液から得たスポットと比較して求めるとき、個々の量は 0.2% 以下である。また、類縁物質 I と類縁物質 II の合計量の和は 1.0% 以下であるもの。

水分 3.4~4.0% (0.3g)

強熱残分 0.10%以下 (1g, 白金るつぼ)

含量 換算した脱水物に対し, 99.0%以上. 定量法 本品約 0.35g を精密に量り, 酢酸 (100) 50mL 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=46.60mg $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_4$

シサプリド 2.5mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 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。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20mL 以上をとり、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、次のろ液を試料溶液とする。別にシサプリド標準品約 0.11g（別途水分を測定しておく）を精密に量り、エタノール（95）を加えて溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液／エタノール（95）混液（9：1）を加えて正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸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 $20\mu\text{L}$ 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、シサプリドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。本品の 30 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

シサプリド ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 2.25$$

W_S : 脱水物に換算したシサプリド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のシサプリド ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_4$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：275nm）

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：30℃ 付近の一定温度

移動相：0.1mol/L リン酸二水素カリウム・アセトニトリル・過塩素酸混液（400：400：1）

流量：シサプリドの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 $20\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、シサプリドのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で、理論段数が 5000 以上のものを用いる。

試験の再現性：標準溶液 $20\mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シサプリドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH5.0 無水リン酸水素二ナトリウム 7.10g を水に溶かし、1000mL とする。この液に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加えて pH5.0 に調整する。

シサプリド標準品 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: 483.97 (±) -4-アミノ-5-クロロ-N-[(3R*, 4S*)-1-[3-(p-フルオロフェノキシ)プロピル]-3-メトキシ-4-ピペリジル]-o-アニスアミド-水和物で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。

本品は酢酸（100）又は N，N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく，クロロホルムにやや溶けやすく，メタノール又はアセトンにやや溶けにくく，エタノール（95）又は酢酸エチルに溶けにくく，ジエチルエーテルに極めて溶けにくく，水又はヘキサンにほとんど溶けない。

本品は旋光性がない。

融点：約 140℃

確認試験

- （1）本品 0.01g をメタノール 5mL に溶かし，希塩酸 1mL を加えた液は芳香族第一アミンの定性反応を呈する。
- （2）本品 0.01g をクエン酸・酢酸試液 3mL に溶かし，水浴中で 5 分間加熱するとき，液は濃赤色を呈する。
- （3）本品 0.02g 及び金属ナトリウム 0.05g を試験管に入れ，注意して徐々に赤熱するまで加熱する。冷後，メタノール 0.5mL を加え，更に水 5mL を加えて沸騰するまで加熱する。この液をろ過し，ろ液に塩酸 2～3 滴を加えて酸性とし，ジルコニル・アリザリンレッド S 試液 2 滴を加えるとき，試液の赤紫色は消え，淡黄色となる。
- （4）本品 0.02g をメタノール 100mL に溶かす。この液 5mL に 0.1mol/L 塩酸試液 1mL 及びメタノールを加えて 100mL とする。この液につき，吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき，波長 274～278nm 及び 307～311nm に吸収の極大を示し，波長 248～252nm 及び 290～294nm に吸収の極小を示す。
- （5）本品につき，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 3470cm^{-1} ， 3394cm^{-1} ， 2938cm^{-1} ， 1626cm^{-1} ， 1594cm^{-1} ， 1253cm^{-1} ， 1207cm^{-1} ， 1066cm^{-1} 及び 992cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- （6）本品につき，炎色反応試験（2）を行うとき，緑色を呈する。

純度試験

- （1）溶状 本品 1.0g をメタノール／クロロホルム混液（1：1）10mL に溶かすとき，液は無色～微黄色澄明である。また，この液につき，吸光度測定法により試験を行うとき，波長 420nm における透過率は 85% 以上である。
- （2）塩化物 本品 0.5g を N，N-ジメチルホルムアミド 40mL に溶かし，希硝酸 6mL 及び N，N-ジメチルホルムアミドを加えて 50mL とする。これを検液とし，試験を行う。比較液は 0.01mol/L 塩酸 0.30mL に N，N-ジメチルホルムアミド 40mL，希硝酸 6mL 及び N，N-ジメチルホルムアミドを加えて 50mL とする（0.021% 以下）。
- （3）重金属 本品 2.0g をとり，第 4 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（10ppm 以下）。
- （4）ヒ素 本品 1.0g をるつばにとり，硝酸マグネシウムのエタノール（95）溶液（1→25）10mL を加え，エタノール（95）に点火し，燃焼させた後，徐々に加熱して灰化する。もしこの方法で，なお炭化物が残るときは，少量の硝酸で潤し，再び強熱して灰化する。冷後，残留物に塩酸 3mL を加え，水浴上で加温して溶かし，検液とし，日本薬局方一般試験法ヒ素試験法装置 B を用いる方法により試験を行う。

(2ppm 以下)。

- (5) 類縁物質Ⅰ 本品 0.05g をメタノール 25mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 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。

試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれぞれの量を求めるとき、保持時間 17 分のトランス異性体は 0.5% 以下であり、また、保持時間 23 分の (±)-4-アミノ-5-クロロ-N-[(3R*, 4S*)-1-(3-フェノキシプロピル)-3-メトキシ-4-ピペリジル]-o-アニスアミド及び保持時間 40 分の 4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[3-(p-フルオロフェノキシ)プロピル]-4-ピペリジル]-o-アニスアミドはそれぞれ 0.2% 以下である。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：275 nm)

カラム：内径約 4mm、長さ 25cm のステンレス管に 10 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：炭酸アンモニウム溶液 (1→500) / アセトニトリル混液 (3 : 2)

流量：シサプリドの保持時間が約 25 分になるように調整する。

カラムの選定：パラオキシ安息香酸プロピル 3mg 及びパラオキシ安息香酸ブチル 5mg をメタノール 100mL に溶かす。この液 4 μ L につき、上記の条件で操作するとき、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルの順に溶出し、その分離度が 9 以上のものを用いる。

検出感度：試料溶液 1mL を量り、メタノールを加えて 50mL とした液 10 μ L から得たシサプリドのピーク高さが記録紙のフルスケールの約 15% 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シサプリドの保持時間の 2 倍の範囲

- (6) 類縁物質Ⅱ 本品 0.10g をメタノール/クロロホルム混液 (1 : 1) 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール/クロロホルム混液 (1 : 1) を加えて正確に 100mL とし、この液 1mL、2mL、3mL、4mL 及び 5mL をそれぞれ正確に量り、それぞれにメタノール/クロロホルム混液 (1 : 1) を加えて正確に 10mL 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 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/メタノール/ギ酸混液 (17 : 4 : 3) を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これをヨウ素蒸気中に 3 時間以上放置する。試料溶液から得た主スポット (R_f 値約 0.37) 及び R_f 値約 0.42 のスポット以外のスポットは標準溶液から得たスポットと比較して求めるとき、個々の量は 0.2% 以下である。また、類縁物質Ⅰと類縁物質Ⅱの合計量の和は 1.0% 以下であるもの。

水分 3.4~4.0% (0.3g)

強熱残分 0.10% 以下 (1g, 白金るつぼ)

含量 換算した脱水物に対し、99.0% 以上。 定量法 本品約 0.35g を精密に量り、酢酸 (100) 50mL 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=46.60mg $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_4$