

ベザフィブラート 100mg 徐放錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液*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 90 分、2.5 時間及び 8 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に加温した pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液 20mL を正確に注意して補う。採取した溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 5mL を除き、次のろ液 6mL を正確に量り、pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別にベザフィブラート標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.066g を精密に量り、メタノールを加えて溶かし正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 228nm における吸光度 A_{90} 、 $A_{2.5}$ 、 A_8 及び A_S を測定する。

本品の 90 分、2.5 時間及び 8 時間の溶出率が、それぞれ 15~45%、35~65% 及び 80% 以上のときは適合とする。

90 分間におけるベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_{90}}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 150$$

2.5 時間におけるベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_{2.5}}{A_S} + \frac{2}{90} \times \frac{A_{90}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 150$$

8 時間におけるベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_8}{A_S} + \frac{2}{90} \times \frac{A_{2.5}}{A_S} + \frac{2}{90} \times \frac{A_{90}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 150$$

W_S : ベザフィブラート標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量 (mg)

pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液* 無水リン酸水素二ナトリウム 7.1g 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 pH7.2 になるまで加える。

ベザフィブラート標準品 $C_{19}H_{20}ClNO_4$: 361.83 2-[4-[2-(4-クロロベンズアミド)エチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 ベザフィブラートを無水エタノールで3回再結晶し、105℃で3時間乾燥する。

性 状 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測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3360cm^{-1} 、 1719cm^{-1} 、 1612cm^{-1} 、 1549cm^{-1} 及び 1148cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融 点 $183\sim 186^\circ\text{C}$

純度試験 類縁物質 本品 0.1g をメタノール 35mL に溶かし、更に 0.01mol/L 酢酸アンモニウム液を加えて 50mL とし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール 70mL を加え、更に 0.01mol/L 酢酸アンモニウム液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $5\ \mu\text{L}$ 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。それぞれの液のおおののピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のベザフィブラート以外のピークの合計面積は、標準溶液のベザフィブラートのピーク面積の $1/5$ 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：230nm）

カラム：内径 4～6mm、長さ約 15cm のステンレス管に $5\ \mu\text{m}$ 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：室温

移動相：メタノール・酢酸(100)(1→100)混液 (9：4)

流 量：ベザフィブラートの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 0.02g、4-クロロ安息香酸 0.01g 及び 2-[4-[2-(3,4-ジクロロベンズアミド)エチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸（ジクロル体）0.02g をメタノール 70mL に溶かし、更に 0.01mol/L 酢酸アンモニウム液を加えて 100mL とする。この液 $5\ \mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、4-クロロ安息香酸、ベザフィブラート、ジクロル体の順に溶出し、4-クロロ安息香酸とベザフィブラートの分離度が 3 以上で、ベザフィブラートとジクロル体の分離度が 6 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 $5\ \mu\text{L}$ から得たベザフィブラートのピーク高さが 3cm 以上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ザフィブラートの保持時間の約 2.5 倍の範囲
乾燥減量 0.5% 以下 (1g, 105°C , 3 時間)。

含 量 99.0% 以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.7g を精密に量り、無水エタノール 50mL に溶かし、0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する（指示薬：フェノールフタレイン試液 3 滴）。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 36.183mg $C_{19}H_{20}ClNO_4$

ベザフィブラート 200mg 徐放錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液*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 90 分、2.5 時間及び 8 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に加温した pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液 20mL を正確に注意して補う。採取した溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 5mL を除き、次のろ液 3mL を正確に量り、pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別にベザフィブラート標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.066g を精密に量り、メタノールを加えて溶かし正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、吸光度測定法により試験を行い、波長 228nm における吸光度 A_{90} , $A_{2.5}$, A_8 及び A_s を測定する。

本品の 90 分、2.5 時間及び 8 時間の溶出率が、それぞれ 15~45%, 35~65% 及び 80% 以上のときは適合とする。

90 分間におけるベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_{90}}{A_s} \times \frac{1}{C} \times 300$$

2.5 時間におけるベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \left(\frac{A_{2.5}}{A_s} + \frac{2}{90} \times \frac{A_{90}}{A_s} \right) \times \frac{1}{C} \times 300$$

8 時間におけるベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \left(\frac{A_8}{A_s} + \frac{2}{90} \times \frac{A_{2.5}}{A_s} + \frac{2}{90} \times \frac{A_{90}}{A_s} \right) \times \frac{1}{C} \times 300$$

W_s : ベザフィブラート標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量 (mg)

pH7.2 の薄めた McIlvaine の緩衝液* 無水リン酸水素二ナトリウム 7.1g 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 pH7.2 になるまで加える。

ベザフィブラート標準品 $C_{19}H_{20}ClNO_4$: 361.83 2-[4-[2-(4-クロロベンズアミド)エチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸で、下記の規格に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 ベザフィブラートを無水エタノールで3回再結晶し、105℃で3時間乾燥する。

性状 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測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3360cm^{-1} , 1719cm^{-1} , 1612cm^{-1} , 1549cm^{-1} 及び 1148cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 183~186℃

純度試験 類縁物質 本品 0.1g をメタノール 35mL に溶かし、更に 0.01mol/L 酢酸アンモニウム液を加えて 50mL とし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール 70mL を加え、更に 0.01mol/L 酢酸アンモニウム液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $5\mu\text{L}$ 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。それぞれの液のおおののピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のベザフィブラート以外のピークの合計面積は、標準溶液のベザフィブラートのピーク面積の 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：230nm）

カラム：内径 4~6mm、長さ約 15cm のステンレス管に $5\mu\text{m}$ 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：室温

移動相：メタノール・酢酸(100)(1→100)混液 (9:4)

流量：ベザフィブラートの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 0.02g、4-クロル安息香酸 0.01g 及び 2-[4-[2-(3,4-ジクロロベンズアミド)エチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸（ジクロル体）0.02g をメタノール 70mL に溶かし、更に 0.01mol/L 酢酸アンモニウム液を加えて 100mL とする。この液 $5\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、4-クロル安息香酸、ベザフィブラート、ジクロル体の順に溶出し、4-クロル安息香酸とベザフィブラートの分離度が 3 以上で、ベザフィブラートとジクロル体の分離度が 6 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 $5\mu\text{L}$ から得たベザフィブラートのピーク高さが 3cm 以上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ザフィブラートの保持時間の約 2.5 倍の範囲
乾燥減量 0.5%以下 (1 g, 105℃, 3時間)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.7g を精密に量り、無水エタノール 50mL に溶かし、0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する（指示薬：フェノールフタレイン試液 3 滴）。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 36.183mg $C_{19}H_{20}ClNO_4$