

グリメピリドのピークの理論段数は、10000 段以上である。

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たグリメピリドのピーク高さがフルスケールの 5~15% になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からグリメピリドの保持時間の約 1.5 倍の範囲。

第 2 法 本品 0.020g をジクロロメタン 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 3mL を正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に 500mL 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、試料溶液のグリメピリド以外のピークの合計面積は、標準溶液のグリメピリドのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：235nm）

カラム：内径 3mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用ヒドロキシプロピルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：ヘキサン/クロロホルム/エタノール (99.5) /酢酸 (100) 混液 (863 : 128 : 8 : 1)

流量：グリメピリドの保持時間が約 27 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：グリメピリド及びカラム選定用シス体 5mg ずつにジクロロメタンを加えて 50mL とする。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シス体、グリメピリドの順に溶出し、その分離度は 1.6 以上である。

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たグリメピリドのピーク高さがフルスケールの 5~15% になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からグリメピリドの保持時間の約 1.5 倍の範囲。

含量 99.0%以上

定量法 本品約 0.3g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 55mL 及びメタノール 5mL を加えて溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する（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 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL
=49.06mg $C_{24}H_{34}N_4O_5S$

試薬及び試液

本品は定量するとき、グリメピリドのシス体 ($C_{24}H_{34}N_4O_5S$: 490.62) 97.0% 以上を含む。

精製法 必要に応じて、本品を水/エタノール (99.5) 混液に水酸化ナトリウムで溶解させ、ろ過後、ろ液を硝酸酸性として析出させ、更に $80^{\circ}C$ の水で洗浄して精製する。

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 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 $3404cm^{-1}$, $3385cm^{-1}$, $3310cm^{-1}$, $1699cm^{-1}$, $1682cm^{-1}$, $1357cm^{-1}$ 及び $1157cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

定量法 本品 0.1g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 55mL 及びメタノール液 5mL を加えて溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する (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 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL
=49.06mg $C_{24}H_{34}N_4O_5S$

容量分析用標準液

0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液

1000mL 中テトラブチルアンモニウムヒドロキシド [$(C_4H_9)_4NOH$: 259.48] 25.948g を含む。

調製 用時、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド 26.0g に対応する量の 10% テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール試液をとり、メタノールを加えて 1000mL とし、次の標定を行う。

標定 安息香酸をデシケーター (シリカゲル) で 24 時間乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、アセトン 50mL に溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する (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 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL
=12.212mg C_6H_5COOH

注意：密栓して保存する。長く保存したものは標定し直して用いる。

グリメピリド 3mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に pH7.5 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 60 分後、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 7mL を正確に量り、pH7.5 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 20mL とし、試料溶液とする。別にグリメピリド標準品約 0.022g を精密に量り、アセトニトリルを加えて正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、アセトニトリル 8mL を正確に加えた後、pH7.5 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 200mL とする。この液 10mL を正確に量り、pH7.5 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 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 μL 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、グリメピリドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 60 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

グリメピリド ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{90}{7}$$

W_S : グリメピリド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のグリメピリド ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$) の表示量 (mg)

試験条件 :

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 228nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 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 付近の一定温度

移動相 : リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.5g を水 500mL に溶かした液にアセトニトリル 500mL を加え、薄めたリン酸 (1→5) で pH3.5 に調整する。

流量 : グリメピリドの保持時間が約 10 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 50 μL につき、上記の条件で操作するとき、グリメピリドのピークの理論段数およびシンメトリー係数は、それぞれ 3000 以上、1.5 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、グリメピリドのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

グリメピリド標準品 次の規格に適合するもので、必要ならば下記の方法で精製する。

精製法 本品を水/エタノール (99.5) 混液に水酸化ナトリウムで溶解させ、ろ過後、硝酸酸性として析出させ、更に 80°Cの水で洗浄して精製する。

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

(1) 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 3369cm^{-1} 、 3289cm^{-1} 、 1707cm^{-1} 、 1675cm^{-1} 、 1346cm^{-1} 、 1155cm^{-1} 及び 617cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2) 本品 0.02g を重水素化ジメチルスルホキシド 0.5mL に溶かし、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 (^1H) により測定するとき、 δ 2.0ppm 付近及び δ 4.2ppm 付近に単一線のシグナル A 及び B を、 δ 7.8ppm 付近に二重線のシグナル C を示し、各シグナルの面積強度比 A:B:C は、ほぼ 3 : 2 : 2 である。

純度試験

第1法 本品 0.010g を薄めたアセトニトリル (9→10) 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、薄めたアセトニトリル (9→10) を加えて正確に 250mL 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、試料溶液のスルホンアミド体 (グリメピリドに対する相対保持時間は約 0.3) のピーク面積は標準溶液のグリメピリドのピーク面積の 5/4 倍より大きくない。また、試料溶液のグリメピリド及びスルホンアミド体以外のピークの合計面積は標準溶液のグリメピリドのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：228nm)

カラム：内径 4mm、長さ 25cm のステンレス管に 3 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°C 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム 0.5g を水 500mL に溶かした液にアセトニトリル 500mL を加え、薄めたリン酸 (1→5) で pH3.5 に調整する。

流量：グリメピリドの保持時間が約 20 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：試料溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、グリメピリドのピークの理論段数は、10000 段以上である。

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たグリメピリドのピーク高さがフルスケールの 5~15% になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からグリメピリドの保持時間の約 1.5 倍の範囲。

第 2 法 本品 0.020g をジクロロメタン 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 3mL を正確に量り、ジクロロメタンを加えて正確に 500mL 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、試料溶液のグリメピリド以外のピークの合計面積は、標準溶液のグリメピリドのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：235nm）

カラム：内径 3mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用ヒドロキシプロピルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：ヘキサン/クロロホルム/エタノール (99.5) /酢酸 (100) 混液 (863 : 128 : 8 : 1)

流量：グリメピリドの保持時間が約 27 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：グリメピリド及びカラム選定用シス体 5mg ずつにジクロロメタンを加えて 50mL とする。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シス体、グリメピリドの順に溶出し、その分離度は 1.6 以上である。

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たグリメピリドのピーク高さがフルスケールの 5~15% になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からグリメピリドの保持時間の約 1.5 倍の範囲。

含量 99.0%以上

定量法 本品約 0.3g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 55mL 及びメタノール 5mL を加えて溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する（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 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL
=49.06mg $C_{24}H_{34}N_4O_5S$

試薬及び試液

本品は定量するとき、グリメピリドのシス体 ($C_{24}H_{34}N_4O_5S$: 490.62) 97.0% 以上を含む。

精製法 必要に応じて、本品を水/エタノール (99.5) 混液に水酸化ナトリウ

ムで溶解させ、ろ過後、ろ液を硝酸酸性として析出させ、更に 80°Cの水で洗淨して精製する。

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臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3404cm^{-1} , 3385cm^{-1} , 3310cm^{-1} , 1699cm^{-1} , 1682cm^{-1} , 1357cm^{-1} 及び 1157cm^{-1} 付近に吸収を認める。

定量法 本品 0.1g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 55mL 及びメタノール液 5mL を加えて溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する（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 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL
=49.06mg $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$

容量分析用標準液

0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液

1000mL 中テトラブチルアンモニウムヒドロキシド $[(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NOH} : 259.48]$ 25.948g を含む。

調製 用時、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド 26.0g に対応する量の 10%テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール試液をとり、メタノールを加えて 1000mL とし、次の標定を行う。

標定 安息香酸をデシケーター（シリカゲル）で 24 時間乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、アセトン 50mL に溶かし、0.1mol/L テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液で滴定する（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 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液 1mL
=12.212mg $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$

注意：密栓して保存する。長く保存したものは標定し直して用いる。

塩化カリウム 600mg 錠

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。溶出試験開始 60 分、120 分及び 8 時間後、溶出液 20mL をとり、直ちに水 20mL を注意して補う。溶出液は、孔径 0.5 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に、塩化カリウム標準品を 130 $^{\circ}$ C で 2 時間乾燥し、その約 0.017g を精密に量り、水に溶かし、正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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、それぞれの液のカリウムのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び $A_{S(n)}$ を測定する。

本品の 60 分間、120 分間及び 8 時間の溶出率が、それぞれ 15~45%、40~70% 及び 85% 以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時における塩化カリウム (KCl) の表示量に対する溶出率 (%)

($n=1, 2, 3$)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_{S(n)}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_{S(i)}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C} \times 3600$$

W_S : 塩化カリウム標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩化カリウム (KCl) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 電気伝導度検出器

カラム : 内径 5.0mm, 長さ 15cm のステンレス管に 10 μ m のポリスチレン-ジビニルベンゼン共重合体にスルホン酸基を結合した液体クロマトグラフ用強酸性イオン交換樹脂を充てんする。

カラム温度 : 40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : 薄めた硝酸 (1 \rightarrow 3140)

流量 : カリウムの保持時間が約 7 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、カリウムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ、800 段以上、2.5 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、カリウムのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

塩化カリウム標準品 塩化カリウム (日局)

d-マレイン酸クロルフェニラミン 10 mg/g 散

溶出試験 本品約 0.2 g を精密に量り、試験液に水 900 mL 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 15 分後、溶出液 20 mL 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 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品を 65 °C で 4 時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 200 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 μL 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 *d*-クロルフェニラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

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

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 9$$

W_S : *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品の量 (mg)

W_T : *d*-マレイン酸クロルフェニラミン散の秤取量 (g)

C : 1 g 中の *d*-マレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 262 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm 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 °C 付近の一定温度

移動相 : 10 mmol/L ラウリル硫酸ナトリウムを含む薄めたリン酸 (1→1000) / アセトニトリル混液 (1 : 1)

流量 : *d*-クロルフェニラミンの保持時間が約 7 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 100 μL につき、上記の条件で操作するとき、*d*-クロルフェニラミ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 3000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 100 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、*d*-クロルフェニラミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

***d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品** *d*-マレイン酸クロルフェニラミン (日局)。

d-マレイン酸クロルフェニラミン 2 mg 錠剤

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 900 mL 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 15 分後、溶出液 20 mL 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 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品を 65 $^{\circ}\text{C}$ で 4 時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 200 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 μL 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 *d*-クロルフェニラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。
本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

d-マレイン酸クロルフェニラミン ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 9$$

W_S : *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の *d*-マレイン酸クロルフェニラミン ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：262 nm）

カラム：内径 4.6 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm 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：10 mmol/L ラウリル硫酸ナトリウムを含む薄めたリン酸 (1 \rightarrow 1000) / アセトニトリル混液 (1 : 1)

流量：*d*-クロルフェニラミンの保持時間が約 7 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 100 μL につき、上記の条件で操作するとき、*d*-クロルフェニラミ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 3000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 100 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、*d*-クロルフェニラミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

***d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品** *d*-マレイン酸クロルフェニラミン (日局)。

d-マレイン酸クロルフェニラミン2mg/gドライシロップ

溶出試験法 本品の表示量に従い *d*-マレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$)約 2mg 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。溶出試験開始 15 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 *d*-マレイン酸クロルフェニラミン標準品を $65^\circ C$ で 4 時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 200mL とする。この液 2mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $100 \mu L$ 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 *d*-クロルフェニラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

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

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 9$$

W_S : *d*-マレイン酸クロルフェニラミン($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$)標準品の量 (mg)

W_T : ポララミンドライシロップの秤取量 (g)

C : 1 g 中の *d*-マレイン酸クロルフェニラミン($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$)の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 262 nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 15 cm のステンレスカラム管に $5 \mu m$ 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 : 10mmol/L ラウリル硫酸ナトリウムを含む薄めたリン酸 (1 → 1000) / アセトニトリル混液 (1:1)

流量 : *d*-クロルフェニラミンの保持時間が約 7 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 $100 \mu L$ につき、上記の条件で操作するとき、*d*-クロルフェニラミ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 3000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 $100 \mu L$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、*d*-クロルフェニラミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

d-マレイン酸クロルフェニラミン標準品 *d*-マレイン酸クロルフェニラミン
(日局).

シルニジピン 5mg錠 (a)

溶出試験 本品1個をとり、試験液に0.1w/v%ポリソルベート80を添加した薄めた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75回転で試験を行う。溶出試験開始90分後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 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、次のろ液を試料溶液とする。別にシルニジピン標準品を60°Cで3時間減圧乾燥し、その約0.025g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、試験液を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 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、それぞれの液のシルニジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の90分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

シルニジピン($C_{27}H_{28}N_2O_7$)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 : シルニジピン標準品の量(mg)

C : 1錠中のシルニジピン($C_{27}H_{28}N_2O_7$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 240nm)

カラム: 内径4.6mm、長さ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: 40°C付近の一定温度

移動相: リン酸水素二ナトリウム十二水和物3.58gに水1000mLを加えて溶かし、リン酸を加えてpH6.0に調整する。この液400mLをとり、アセトニトリル600mLを加える。

流量: シルニジピンの保持時間が約8分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、シルニジ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2000段以上、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、シルニジピンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

シルニジピン標準品 $C_{27}H_{28}N_2O_7$: 492.52 (±) -1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-メトキシエチルエステル 3-フェニル-2(E)-プロペニルエステルで、下記の規格に適合するもの。

精製法 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。シルニジピン10gにメタノール70mLを加え、50°Cに加温して溶かし、常温までかき混ぜながら冷却する。析出した結晶をろ取し、メタノール少量で洗う。同様の操作を更に2回繰り返し、得られた結晶を5時間減圧乾燥する。

性状 本品は淡黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

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 3290cm^{-1} , 1698cm^{-1} , 1524cm^{-1} , 1348cm^{-1} , 1203cm^{-1} , 964cm^{-1} 及び 745cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 $108\sim 112^{\circ}\text{C}$

純度試験 類縁物質 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品 0.25g をメタノール 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $10\mu\text{L}$ 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、試料溶液のシルニジピン以外のピークの合計面積は、標準溶液のシルニジピンのピーク面積より大きくない。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長： 240nm ）

カラム：内径約 6mm 、長さ約 30cm 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°C 付近の一定温度

移動相：リン酸一水素ナトリウム 3.58g を水 1000mL に溶かす。この液にリン酸を加えて $\text{pH}6.0$ に調整した後、孔径 $0.45\mu\text{m}$ のメンブランフィルターを用いてろ過する。ろ液 400mL をとり、アセトニトリル 600mL を加える。

流量：シルニジピンの保持時間が約 23 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 10mg 及び $4,4'$ -ジフルオロベンゾフェノン 20mg をメタノール 100mL に溶かす。この液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、 $4,4'$ -ジフルオロベンゾフェノン、シルニジピンの順に溶出し、その分離度が 15 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 $10\mu\text{L}$ から得たシルニジピンのピークの高さが $2\sim 6\text{mm}$ 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ルニジピンの保持時間の約 2 倍の範囲。

シルニジピン 5mg 錠 (b)

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に 0.1w/v%ポリソルベート 80 を添加した薄めた 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 75 回転で試験を行う。溶出試験を開始 90 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 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、次のろ液を試料溶液とする。別にシルニジピン標準品を 60°C で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.025g 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、試験液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 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、それぞれの液のシルニジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

シルニジピン ($C_{27}H_{28}N_2O_7$) 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 : シルニジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のシルニジピン ($C_{27}H_{28}N_2O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：240nm）

カラム：内径 4.6mm，長さ 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：40°C 付近の一定温度

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 3.58g に水 1000mL を加えて溶かし、リン酸を加えて pH6.0 に調整する。この液 400mL をとり、アセトニトリル 600mL を加える。

流量：シルニジピンの保持時間が約 8 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シルニジ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 2000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シルニジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

シルニジピン標準品 $C_{27}H_{28}N_2O_7$: 492.52 (±)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-メトキシエチルエステル 3-フェニル-2(E)-プロペニルエステルで、下記の規格に適合するもの。

精製法 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。シルニジピ

ン 10g にメタノール 70mL を加え、50°C に加温して溶かし、常温までかき混ぜながら冷却する。析出した結晶をろ取り、メタノール少量で洗う。同様の操作を更に 2 回繰り返す、得られた結晶を 5 時間減圧乾燥する。

性状 本品は淡黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

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 3290cm^{-1} , 1698cm^{-1} , 1524cm^{-1} , 1348cm^{-1} , 1203cm^{-1} , 964cm^{-1} 及び 745cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 108~112°C

純度試験 類縁物質 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品 0.25g をメタノール 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 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、試料溶液のシルニジピン以外のピークの合計面積は、標準溶液のシルニジピンのピーク面積より大きくない。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：240nm）

カラム：内径約 6mm、長さ約 30cm 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：40°C 付近の一定温度

移動相：リン酸一水素ナトリウム 3.58g を水 1000mL に溶かす。この液にリン酸を加えて pH6.0 に調整した後、孔径 0.45 μ m のメンブランフィルターを用いてろ過する。ろ液 400mL をとり、アセトニトリル 600mL を加える。

流量：シルニジピンの保持時間が約 23 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 10mg 及び 4,4'-ジフルオロベンゾフェノン 20mg をメタノール 100mL 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、4,4'-ジフルオロベンゾフェノン、シルニジピンの順に溶出し、その分離度が 15 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 10 μ L から得たシルニジピンのピークの高さが 2~6mm 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ルニジピンの保持時間の約 2 倍の範囲。

シルニジピン 10mg 錠 (a)

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に 0.1w/v% ポリソルベート 80 を添加した薄めた 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 75 回転で試験を行う。溶出試験開始 90 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 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 5mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にシルニジピン標準品を 60°C で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.025g 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、試験液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 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、それぞれの液のシルニジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

シルニジピン ($C_{27}H_{28}N_2O_7$) 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 : シルニジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のシルニジピン ($C_{27}H_{28}N_2O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：240nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 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：40°C 付近の一定温度

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 3.58g に水 1000mL を加えて溶かし、リン酸を加えて pH6.0 に調整する。この液 400mL をとり、アセトニトリル 600mL を加える。

流量：シルニジピンの保持時間が約 8 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シルニジ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 2000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シルニジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

シルニジピン標準品 $C_{27}H_{28}N_2O_7$: 492.52 (±) -1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-メトキシエチルエステル 3-フェニル-2 (E) -プロペニルエステルで、下記の規格に適合するもの。

精製法 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。シルニジピン 10g にメタノール 70mL を加え、50°C に加温して溶かし、常温までかき混ぜながら冷却する。析出した結晶をろ取し、メタノール少量で洗う。同様の操作を更に 2 回繰り返し、得られた結晶を 5 時間減圧乾燥する。

性状 本品は淡黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

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 3290cm^{-1} , 1698cm^{-1} , 1524cm^{-1} , 1348cm^{-1} , 1203cm^{-1} , 964cm^{-1} 及び 745cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 $108\sim 112^{\circ}\text{C}$

純度試験 類縁物質 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品 0.25g をメタノール 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $10\mu\text{L}$ 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、試料溶液のシルニジピン以外のピークの合計面積は、標準溶液のシルニジピンのピーク面積より大きくない。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長： 240nm ）

カラム：内径約 6mm 、長さ約 30cm 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°C 付近の一定温度

移動相：リン酸一水素ナトリウム 3.58g を水 1000mL に溶かす。この液にリン酸を加えて $\text{pH}6.0$ に調整した後、孔径 $0.45\mu\text{m}$ のメンブランフィルターを用いてろ過する。ろ液 400mL をとり、アセトニトリル 600mL を加える。

流量：シルニジピンの保持時間が約 23 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 10mg 及び $4,4'$ -ジフルオロベンゾフェノン 20mg をメタノール 100mL に溶かす。この液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、 $4,4'$ -ジフルオロベンゾフェノン、シルニジピンの順に溶出し、その分離度が 15 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 $10\mu\text{L}$ から得たシルニジピンのピークの高さが $2\sim 6\text{mm}$ 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ルニジピンの保持時間の約 2 倍の範囲。

シルニジピン 10mg 錠 (b)

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に 0.1w/v% ポリソルベート 80 を添加した薄めた 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 75 回転で試験を行う。溶出試験を開始 90 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 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 5mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にシルニジピン標準品を 60°C で 3 時間減圧乾燥し、その約 0.025g 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、試験液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 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、それぞれの液のシルニジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 90 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

シルニジピン ($C_{27}H_{28}N_2O_7$) 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 : シルニジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のシルニジピン ($C_{27}H_{28}N_2O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：240nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 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：40°C 付近の一定温度

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物 3.58g に水 1000mL を加えて溶かし、リン酸を加えて pH6.0 に調整する。この液 400mL をとり、アセトニトリル 600mL を加える。

流量：シルニジピンの保持時間が約 8 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、シルニジ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 2000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、シルニジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

シルニジピン標準品 $C_{27}H_{28}N_2O_7$: 492.52 (\pm)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-メトキシエチルエステル 3-フェニル-2(E)-プロペニルエステルで、下記の規格に適合するもの。

精製法 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。シルニジピン 10g にメタノール 70mL を加え、50°C に加温して溶かし、常温までかき混ぜながら冷却する。析出した結晶をろ取り、メタノール少量で洗う。同様の操作を更に 2 回繰り返す。得られた結晶を 5 時間減圧乾燥する。

性状 本品は淡黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

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 3290cm^{-1} , 1698cm^{-1} , 1524cm^{-1} , 1348cm^{-1} , 1203cm^{-1} , 964cm^{-1} 及び 745cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 $108\sim 112^{\circ}\text{C}$

純度試験 類縁物質 本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品 0.25g をメタノール 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $10\mu\text{L}$ 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、試料溶液のシルニジピン以外のピークの合計面積は、標準溶液のシルニジピンのピーク面積より大きくない。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長： 240nm ）

カラム：内径約 6mm 、長さ約 30cm 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°C 付近の一定温度

移動相：リン酸一水素ナトリウム 3.58g を水 1000mL に溶かす。この液にリン酸を加えて $\text{pH}6.0$ に調整した後、孔径 $0.45\mu\text{m}$ のメンブランフィルターを用いてろ過する。ろ液 400mL をとり、アセトニトリル 600mL を加える。

流量：シルニジピンの保持時間が約 23 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 10mg 及び $4,4'$ -ジフルオロベンゾフェノン 20mg をメタノール 100mL に溶かす。この液 $10\mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、 $4,4'$ -ジフルオロベンゾフェノン、シルニジピンの順に溶出し、その分離度が 15 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 $10\mu\text{L}$ から得たシルニジピンのピークの高さが $2\sim 6\text{mm}$ 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ルニジピンの保持時間の約 2 倍の範囲。

塩酸キナプリル5.4mg錠

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75回転で試験を行う。溶出試験開始15分後に溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 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2mLを正確に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸キナプリル標準品(別途本品0.5gにつき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により水分を測定しておく)約0.024gを精密に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)に溶かし、正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)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10 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、それぞれの液のキナプリルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸キナプリル($C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 22.5$$

W_S : 脱水物に換算した塩酸キナプリル標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸キナプリル($C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 214nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ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 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム13.61gを水に溶かし、1000mLとする。

この液を25 $^{\circ}$ C以上に保ちながら過塩素酸でpHを2.0に調整する。この液1000mLに液体クロマトグラフ用アセトニトリル1500mLを加える。

流量: キナプリルの保持時間が約7分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、キナプリルのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2000段以上、2.0%以下である。

システムの再現性: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、キナプリルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸キナプリル標準品 $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$: 474.98 (+)- (S)-2- [(S)-N- [(S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル] アラニル] -1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン] -3-カルボン酸一塩酸塩で、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 塩酸キナプリル 80 g にアセトニトリル 1600 mL を加え、加温して溶かした後、ろ過する。ろ液を冷暗所で 24 時間放置した後、析出した結晶をガラスろ過器 (G3) を用いて吸引ろ取し、約 5 °C に冷却したアセトニトリル 50 mL ずつで 3 回洗う。この結晶を 50 °C で 1 時間減圧乾燥した後、めのう乳鉢を用いて粉碎する。これを 50 °C で 24 時間減圧乾燥した後、再びめのう乳鉢を用いて粉碎し、更に 50 °C で 24 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の無晶性の粉末である。

確認試験

- (1) 本品のメタノール溶液 (1 → 2000) につき、紫外可視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 256 ~ 260 nm, 262 ~ 266 nm 及び 269 ~ 273 nm に吸収の極大を示す。
- (2) 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 1737 cm^{-1} , 1648 cm^{-1} , 1452 cm^{-1} , 1208 cm^{-1} 及び 749 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +14.4 ~ +16.0° (0.5 g, メタノール, 25 mL, 100 mm)

純度試験

- (1) 類縁物質 本品 0.050 g を pH 7.0 のリン酸塩緩衝液 / 液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液 (1 : 1) 50 mL 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。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キナプリル以外の物質の量を求めるとき、キナプリルとの保持時間比約 0.5 及び約 2.0 の物質はそれぞれ 0.3% 以下、保持時間比約 1.7, 約 3.0 及びその他の物質はそれぞれ 0.1% 以下であり、また、それらの総量は 1.0% 以下である。

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 214 nm)

カラム: 内径 6 mm, 長さ 15 cm 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 °C 付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム 13.61 g を水に溶かし、1000 mL とする。

この液を 25 °C 以上に保ちながら過塩素酸で pH を 2.0 に調整する。

この液 1000 mL に液体クロマトグラフ用アセトニトリル 1000 mL を加える。

流量: キナプリルの保持時間が約 7 分になるように調整する。

面積測定範囲: キナプリルの保持時間の約 4 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1 mL を正確に量り、pH7.0 のリン酸塩緩衝液／液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）を加えて正確に 200mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 5 mL を正確に量り、pH7.0 のリン酸塩緩衝液／液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（1：1）を加えて正確に 50mL とする。この液 10 μ L から得たキナプリルのピーク面積が、システム適合性試験用溶液 10 μ L から得たキナプリルのピーク面積の 5～15% になることを確認する。

システムの性能：本品及びベンゾフェノン 5 mg ずつを pH7.0 のリン酸塩緩衝液／液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液（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、キナプリル、ベンゾフェノンの順に溶出し、その分離度が 14 以上のものを用いる。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、キナプリルのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

- (2) アセトニトリル及びアセトン 本品 0.50 g をとり、ジメチルホルムアミドに溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にアセトニトリル及びアセトンそれぞれ 2.5mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 200mL とする。この液 2.5mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 50mL とする。更にこの液 5 mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 μ L につき、次の条件でガスクロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積は、標準溶液のアセトニトリル及びアセトンのピーク面積の 2/5 より大きくない。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3 mm，長さ 2 m のガラス管にガスクロマトグラフ用ポリエチレングリコール 6000 を 150～180 μ m のガスクロマトグラフ用ケイソウ土に 25% の割合で被覆したものを充てんする。

カラム温度：90 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：アセトニトリルの保持時間が約 9 分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて 25mL とする。この液 5 μ L から得たアセトニトリルのピーク面積が標準溶液のアセトニトリルのピーク面積の 10～30% になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、アセトン、アセトニトリルの順に流出し、その分離度が 8 以上のものを用いる。

システムの再現性：標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アセトニトリルのピーク面積の相対標準偏差は

2.0%以下である.

水分 1.0%以下 (0.5g)

含量 99.5%以上 (脱水物換算) 定量法 本品約 0.5g 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 (電位差滴定法).
ただし, 本操作は本品を溶かした後, 速やかに行う. 同様の方法で空試験を行い, 補正する.

0.1mol/L 過塩素酸 1 mL = 47.50mg $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$

塩酸キナプリル10.8mg錠

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75回転で試験を行う。溶出試験開始15分後に溶出液20mL以上をとり、孔径0.45 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2mLを正確に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別に塩酸キナプリル標準品(別途本品0.5gにつき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により水分を測定しておく)約0.024gを精密に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)に溶かし、正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、pH7.0のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液(1:1)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10 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、それぞれの液のキナプリルのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸キナプリル($C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 45$$

W_S : 脱水物に換算した塩酸キナプリル標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸キナプリル($C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 214nm)

カラム: 内径4.6mm, 長さ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 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム13.61gを水に溶かし、1000mLとする。

この液を25 $^{\circ}$ C以上に保ちながら過塩素酸でpHを2.0に調整する。この液1000mLに液体クロマトグラフ用アセトニトリル1500mLを加える。

流量: キナプリルの保持時間が約7分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、キナプリルのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2000段以上、2.0%以下である。

システムの再現性: 標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、キナプリルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

塩酸キナプリル標準品 $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$: 474.98 (+)-(S)-2-[(S)-N-[(S)-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]アラニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン]-3-カルボン酸一塩酸塩で、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 塩酸キナプリル 80 g にアセトニトリル 1600mL を加え、加温して溶かした後、ろ過する。ろ液を冷暗所で 24 時間放置した後、析出した結晶をガラスろ過器 (G3) を用いて吸引ろ取し、約 5℃ に冷却したアセトニトリル 50mL ずつで 3 回洗う。この結晶を 50℃ で 1 時間減圧乾燥した後、めのう乳鉢を用いて粉碎する。これを 50℃ で 24 時間減圧乾燥した後、再びめのう乳鉢を用いて粉碎し、更に 50℃ で 24 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の無晶性の粉末である。

確認試験

- (1) 本品のメタノール溶液 (1→2000) につき、紫外可視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 256~260nm, 262~266nm 及び 269~273nm に吸収の極大を示す。
- (2) 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 1737 cm^{-1} , 1648 cm^{-1} , 1452 cm^{-1} , 1208 cm^{-1} 及び 749 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +14.4~+16.0° (0.5 g, メタノール, 25mL, 100mm)

純度試験

- (1) 類縁物質 本品 0.050 g を pH7.0 のリン酸塩緩衝液/液体クロマトグラフ用アセトニトリル混液 (1:1) 50mL 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。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キナプリル以外の物質の量を求めるとき、キナプリルとの保持時間比約 0.5 及び約 2.0 の物質はそれぞれ 0.3% 以下、保持時間比約 1.7, 約 3.0 及びその他の物質はそれぞれ 0.1% 以下であり、また、それらの総量は 1.0% 以下である。

試験条件

検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 214nm)

カラム: 内径 6 mm, 長さ 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℃ 付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム 13.61 g を水に溶かし、1000mL とする。

この液を 25℃ 以上に保ちながら過塩素酸で pH を 2.0 に調整する。

この液 1000mL に液体クロマトグラフ用アセトニトリル 1000mL を加える。

流量: キナプリルの保持時間が約 7 分になるように調整する。

面積測定範囲: キナプリルの保持時間の約 4 倍の範囲

システム適合性