

塩酸ベナゼプリル錠 Benazepril Hydrochloride 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 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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中に塩酸ベナゼプリル(C₂₄H₂₈N₂O₅·HCl)約2.8 μ 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。別に塩酸ベナゼプリル標準品を105℃で3時間乾燥し、その約0.028g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、それぞれの液のベナゼプリルのピーク面積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。

塩酸ベナゼプリル(C₂₄H₂₈N₂O₅·HCl)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_s : 塩酸ベナゼプリル標準品の量(mg)

C : 1錠中の塩酸ベナゼプリル(C₂₄H₂₈N₂O₅·HCl)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 239nm)

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℃付近の一定温度

移動相 : メタノール/pH3.0の0.02mol/Lリン酸塩緩衝液混液(3 : 2)

流量 : ベナゼプリルの保持時間が約6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 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ベナゼ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3000段以上、2.0以下である。

システムの再現性 : 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、ベナゼプリ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	15分	85%以上
5mg	15分	85%以上
10mg	15分	80%以上

塩酸ベナゼプリル標準品 $C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$: 460.95 (一)-(3*S*)-3-[[*(1S)*-1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル]アミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸 塩酸塩で、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 塩酸ベナゼプリルにクロロホルムを加え、加温して溶かし、ろ過する。

冷後、析出した結晶をろ取り、シクロヘキサンで洗う。得られた結晶を酢酸エチル中 80℃で3時間加熱還流した後、結晶をろ取り、105℃で3時間乾燥する。

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) 本品の薄めたエタノール(95)(1→2)溶液(1→50000)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 238～242nm に吸収の極大を示す。

(2) 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 1737cm^{-1} 、 1673cm^{-1} 、 1524cm^{-1} 、 1391cm^{-1} 及び 1212cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -138～-142° (乾燥後, 0.25g, エタノール(99.5), 25mL, 100mm).

類縁物質 本品 0.020g を薄めたエタノール(95)(1→2)100mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、薄めたエタノール(95)(1→2)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 25μL 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、試料溶液のベナゼプリル以外のピーク面積は、標準溶液のベナゼプリルのピーク面積の 1/2 より大きくなく、試料溶液のベナゼプリル以外のピークの合計面積は、標準溶液のベナゼプリル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：239nm)

カラム：内径 4mm, 長さ 25cm のステンレス管に 10μm 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℃付近の一定温度

移動相：メタノール/ラウリル硫酸ナトリウム溶液(3→20000)/酢酸(100)混液 (600 : 400 : 1)

流量：ベナゼプリルの保持時間が約 10 分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ナゼ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：標準溶液 2mL を正確に量り、薄めたエタノール(95)(1→2)を加えて正確に 20mL とする。この液 25 μ L から得たベナゼプリルのピーク面積が、標準溶液のベナゼプリルのピーク面積の 7~13%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 5mL にパラオキシ安息香酸プロピルの薄めたエタノール(95)(1→2)溶液(1→10000)4mL を加え、薄めたエタノール(95)(1→2)を加えて 20mL とする。この液 15 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、ベナゼプリルの順に溶出し、その分離度は3以上である。

システムの再現性：標準溶液 25 μ L につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ベナゼプリルのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

乾燥減量 1.0%以下(1g, 105 $^{\circ}$ C, 3時間)。

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、無水酢酸/酢酸(100)混液(7:3)70mL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=46.10mg $C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$

トランドラプリル錠 Trandolapril 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 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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にトランドラプリル(C₂₄H₃₄N₂O₅)約0.56 μ 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。別にトランドラプリル標準品約0.022gを精密に量り、アセトニトリルに溶かし、正確に200mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に50mLとする。更にこの液5mL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、トランドラプリルのピーク面積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。

トランドラプリル(C₂₄H₃₄N₂O₅)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{4}$$

W_S : トランドラプリル標準品の量(mg)

C : 1錠中のトランドラプリル(C₂₄H₃₄N₂O₅)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 220nm)

カラム : 内径4mm, 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6.80gを水1000mLに溶かし、リン酸を加え、pH2.0に調整する。この液600mLにアセトニトリル400mLを加える。

流量 : トランドラプリルの保持時間が約5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 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、トランドラ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、1.5以下である。

システムの再現性 : 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、トランドラプリ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
0.5mg	15分	80%以上
1mg	15分	80%以上

トランドラプリル標準品 $C_{24}H_{34}N_2O_5$: 430.54 (一)-(2*S*,3*aR*,7*aS*)-1-{(*S*)-*N*-[(*S*)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]alanyl}hexahydro-2-indolinecarboxylic acid 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 トランドラプリルをエタノール(99.5)に溶かし、室温で1時間かき混ぜた後、ろ過する。ろ液を氷冷し、1時間放置する。析出した結晶をろ取し、少量のエタノール(99.5)で洗う。同様の操作を更に2回繰り返す。得られた結晶をシリカゲルを乾燥剤として3時間減圧乾燥する。

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 1736cm^{-1} , 1655cm^{-1} , 1497cm^{-1} , 1368cm^{-1} , 1194cm^{-1} , 1100cm^{-1} , 1065cm^{-1} , 936cm^{-1} 及び 700cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.010g を移動相 25mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 250mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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、試料溶液のトランドラプリル以外のピークの合計面積は、標準溶液のトランドラプリル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：220nm)

カラム：内径 4mm、長さ 25cm 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：テトラヒドロフラン 300mL、アセトニトリル 200mL 及びトリエチルアミン 5mL を水 700mL に混和した後、リン酸を加え、pH2.5 に調整する。

流量：トランドラプリルの保持時間が約 10 分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 50mL とする。この液 50 μ L から得たトランドラプリルのピーク面積が、標準溶液のトランドラプリルのピーク面積の 7~13% になることを確認する。

システムの性能：トランドラプリル 0.01g 及び 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンの移動相溶液(1 \rightarrow 2000)5mL を移動相 250mL に溶かす。この液 50 μ L

につき、上記の条件で操作するとき、トランドラプリル、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンの順に溶出し、その分離度は5以上である。

システムの再現性：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、トランドラプ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 0.2%以下 (0.1g, 電量滴定法)

含量 99.0%以上. 定量法 本品約 0.4g 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 = 43.05mg $C_{24}H_{34}N_2O_5$

L-グルタミン顆粒

L-Glutamine Granules

溶出試験 本品の表示量に従い L-グルタミン($C_5H_{10}N_2O_3$)約 0.99g 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 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、水を加えて正確に 20mL とし、試料溶液とする。別に L-グルタミン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 3 時間乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、水に溶かし、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 L-グルタミンのピーク面積 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。

L-グルタミン($C_5H_{10}N_2O_3$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 4500$$

W_S : L-グルタミン標準品の量(mg)

W_T : L-グルタミン顆粒の秤取量(g)

C : 1g 中の L-グルタミン($C_5H_{10}N_2O_3$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 210nm)

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 : 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 0.87g を水 1000mL に溶かした液にリン酸 0.5mL 及びアセトニトリル 110mL を加える。

流量 : L-グルタミンの保持時間が約 5 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、L-グルタ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 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、L-グルタミンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
990mg/g	30分	85%以上

L-グルタミン標準品 「L-グルタミン」。ただし、乾燥したものを定量するとき、L-グルタミン($C_5H_{10}N_2O_3$)99.0%以上を含むもの。

ベラプロストナトリウム錠

Beraprost Sodium 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 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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にベラプロストナトリウム(C₂₄H₂₉NaO₅)約0.022 μ 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。別にベラプロストナトリウム標準品をシリカゲルを乾燥剤として60°Cで5時間減圧(0.67kPa以下)乾燥し、その約0.022gを精密に量り、メタノールに溶かし、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200mLとする。更にこの液2mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液0.2mL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、それぞれの液のベラプロストの2つのピーク面積の和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。

ベラプロストナトリウム(C₂₄H₂₉NaO₅)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{100}$$

W_s : ベラプロストナトリウム標準品の量(mg)

C : 1錠中のベラプロストナトリウム(C₂₄H₂₉NaO₅)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 蛍光光度計(励起波長 : 285nm, 蛍光波長 : 614nm)

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 : メタノール/水/酢酸(100)混液(650 : 350 : 1)

流量 : ベラプロストの2つのピークのうち、先に流出するピークの保持時間が約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0.2mLにつき、上記の条件で操作するとき、ベラプロストの2つのピークの分離度は1.2以上である。

システムの再現性 : 標準溶液0.2mLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ベラプロストの2つのピーク面積の和の相対標準偏差は2.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
20 μ g	15 分	80%以上
40 μ g	30 分	85%以上

ベラプロストナトリウム標準品 $C_{24}H_{29}NaO_5$: 420.47 Sodium(±)-(1*R**,2*R**,3*aS**,8*bS**)-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(*E*)-(3*S**)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butyrate で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の粉末である。

確認試験

- (1) 本品のメタノール溶液(3→50000)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 278~283nm 及び 285~289nm に吸収の極大を示す。
- (2) 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 1560 cm^{-1} 、1450 cm^{-1} 、1407 cm^{-1} 、969 cm^{-1} 及び 743 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.020g をメタノール 2mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 15 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、保持時間約 12 分のピーク、保持時間約 40 分に近接して現れる 2 つのピーク及び保持時間約 48 分に近接して現れる 2 つのピークはそれぞれ 0.2%以下、保持時間約 28 分のピークは 0.3%以下である。また、保持時間約 21 分及び 23 分に近接して現れるベラプロストの 2 つのピーク、保持時間約 12 分のピーク、保持時間約 28 分のピーク、保持時間約 40 分に近接して現れる 2 つのピーク及び保持時間約 48 分に近接して現れる 2 つのピーク以外のピークの各々のピーク面積は 0.1%以下である。また、ベラプロストの 2 つのピーク以外のピークの合計面積は 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：285nm)

カラム：内径 4mm、長さ 25cm のステンレス管に 4 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：35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル/メタノール/酢酸(100)混液(640 : 330 : 30 : 1)を移動相 A とし、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(900 : 100 : 1)を移動相 B とする。移動相 A と移動相 B の混合比率を次に示すように段階的に変化させる。

注入後からの時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B(%)
0 ~ 30	100	0
30 ~ 45	100 → 56	0 → 44
45 ~ 60	56	44
60 ~ 70	56 → 0	44 → 100
70 ~ 80	0	100

流量：ベラプロストの2つのピークのうち、後に流出するピークの保持時間が約23分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ベラプロストの2つのピークのうち、後に流出するピークの保持時間の約4倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20mLとする。この液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20mL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2mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に10mLとする。この液15 μ Lから得たベラプロストの2つのピーク面積の和が、システム適合性試験用溶液のベラプロストの2つのピーク面積の和の14~26%になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液15 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ベラプロストの2つのピークの分離度は1.5以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液15 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ベラプロストの2つのピーク面積の和の相対標準偏差は2.0%以下である。

異性体比 本品0.01gをメタノール5mLに溶かした液15 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。保持時間25分付近のピーク面積 A_a 及び保持時間27分付近のピーク面積 A_b を測定するとき、 A_b/A_a は0.97~1.03である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：285nm)

カラム：内径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 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：メタノール/水/酢酸(100)混液(600：400：1)

流量：ベラプロストの2つのピークのうち、後に流出するピークの保持時間が約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：試料溶液15 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ベラプロストの2つのピークの分離度は1.2以上である。

システムの再現性：試料溶液 15 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ベラプロストの2つのピーク面積の和の相対標準偏差は2.0%以下である。

乾燥減量 3.0%以下(0.5g, 減圧・0.67kPa以下, シリカゲル, 60 $^{\circ}$ C, 5時間)。

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し, その約0.1gを精密に量り, 薄めたエタノール(7 \rightarrow 10)30mLに溶かし, 0.2mol/L塩酸試液2.0mLを加え, 0.025mol/L水酸化ナトリウム・エタノール(99.5)液で第一当量点から第二当量点まで滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い, 補正する。

0.025mol/L水酸化ナトリウム・エタノール(99.5)液 1mL=10.512mg $C_{24}H_{29}NaO_5$

0.025 mol/L 水酸化ナトリウム・エタノール液

1000mL 中水酸化ナトリウム(NaOH : 40.00)1.000gを含む。

調製 水酸化ナトリウム2.1gをエタノール(99.5)100mLに溶かし, 密栓し, 16時間放置した後, 上澄液50mLをとり, エタノール(99.5)650mL及び水を加えて1000mLとし, 次の標定を行う。

標定 アミド硫酸(標準試薬)をデシケーター(減圧・2kPa以下, シリカゲル)で約48時間乾燥し, その約0.025gを精密に量り, 薄めたエタノール(7 \rightarrow 10)30mLに溶かし, 調製した水酸化ナトリウム・エタノール液で滴定し, ファクターを計算する(電位差滴定法)。

0.025mol/L 水酸化ナトリウム・エタノール液 1mL=2.427mg $HOSO_2NH_2$

注意：遮光した瓶に密栓して保存する。標定は用時行う。