

## 別添 1

### 公的溶出試験（案）について

（別に規定するものの他、日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。）

#### 塩酸ピルジカイニド 25 mg 錠

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（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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 10 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 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸ピルジカイニド標準品約 0.05 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 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、それぞれの液の塩酸ピルジカイニドのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

塩酸ピルジカイニド ( $C_{17}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_s$  : 塩酸ピルジカイニド標準品の量(mg)

$C$  : 1 カプセル中の塩酸ピルジカイニド

( $C_{17}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ ) の表示量(mg)

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210 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：pH 4.0 の 0.5 vol % トリエチルアミン溶液/アセトニトリル混液  
(5 : 1)

流量：塩酸ピルジカイニドの保持時間が約 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：塩酸ピルジカイニド標準品 0.05 g に、別にリドカイン 0.25 g に 1 mol / L 塩酸試液 1 mL を加えて溶解し、水を加えて 100 mL とした液 10 mL を加えた後、水を加えて 100 mL とする。この液 5 mL を量り、水を加えて 50 mL とする。この液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、リドカイン、塩酸ピルジカイニドの順に溶出し、その分離度は 2

以上である。

システムの再現性：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、塩酸ピルジカイニドのピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

0.5 vol % トリエチルアミン溶液、pH 4.0 トリエチルアミン 5 mL を水 750 mL に溶かし、リン酸を加えて pH 4.0 に調整し、水を加えて 1000 mL とする。

塩酸ピルジカイニド標準品  $C_{17}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$  : 317.85 で、N-(2,6-ジメチルフェニル)-8-ピロリチジニルアセトアミド塩酸塩 1/2 水和物で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。酢酸(100)に極めて溶けやすく、水、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

#### 確認試験

- (1) 本品の水溶液 (1→100) 5mL にライネッケ塩試液 1mL を加えるとき、淡赤色の沈殿を生じる。
- (2) 本品の 0.1 mol/L 塩酸試液溶液 (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 261 ~ 265 nm 及び 268 ~ 272 nm に吸収の極大を示す。
- (3) 本品を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、 $2928\text{ cm}^{-1}$ ,  $2881\text{ cm}^{-1}$ ,  $1667\text{ cm}^{-1}$ ,  $1520\text{ cm}^{-1}$  及び  $778\text{ cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。
- (4) 本品の水溶液 (1→100) は塩化物の定性反応(2)を呈する。

融点 210.5 ~ 213.5°C. 試料を約 160°C で挿入し、約 205°C までは、1 分間に約 3°C で昇温し、205°C 付近から 1 分間に 1°C 升温して測定する。

pH 本品 1.0 g を水 50 mL に溶かした液の pH は 5.0 ~ 6.5 である。

#### 純度試験

類縁物質 本品 0.5 g をとり、メタノールを加えて溶かし、正確に 10 mL とし、試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ用 N-(2-ホルミル-6-メチルフェニル)-8-ピロリチジニルアセトアミド 20 mg をとり、メタノールを加えて正確に 20mL とする。この液 2 mL を正確にとり、メタノールを加えて正確に 20 mL とし、標準溶液とする。この液につき、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 2  $\mu$ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする。次に 2-プロパノール/酢酸(100)/0.1 mol/L 塩酸試液混液 (12:5:3) を展開溶媒として約 12 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254 nm）を照射するとき、試料溶液から得られた主スポット以外のスポットは標準溶液から得られたスポットより濃くない。

乾燥減量 2.5~3.3 % (0.5 g, 150°C, 2 時間)

含量 塩酸ピルジカイニド ( $C_{17}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ ) 99.0 %以上。定量法 本品約 0.3 g を精密に量り、非水滴定用酢酸 10 mL に溶かし、無水酢酸 40 mL を加えて希釀し、0.1 mol/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。

$$0.1 \text{ mol/L 過塩素酸 } 1\text{mL} = 31.785\text{mg } C_{17}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$$

N-(2-ホルミル-6-メチルフェニル)-8-ピロリチジニルアセトアミド、薄層クロマトグラフ用  $C_{17}H_{22}N_2O_2$  白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けやすく、ヘキサンには極めて溶けにくい。

融点 約 95°C

製法 N-(2-ヒドロキシメチル-6-メチルフェニル)-8-ピロリチジニルアセトアミド 3 g をクロロホルム 50 mL に溶かし、室温でかき混ぜながら二酸化マンガン 4 g を加える。室温で 20 時間かき混ぜた後、ろ過し、ろ液のクロロホルムを留去する。残留物はアルミナを用いたカラムクロマトグラフィーでクロロホルムを溶出溶媒として精製後、酢酸エチルを加えて加温して溶かし、かき混ぜながらヘキサンを徐々に加える。冰冷後、析出した結晶をろ取し、デシケーター(酸化リン(V))で 12 時間乾燥する。

類縁物質 本品 0.5 g をとり、メタノールを加えて溶かし、正確に 10 mL とし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確にとり、メタノールを加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。この液につき、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 2  $\mu L$  ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次に 2-プロパノール/酢酸(100)/0.1 mol/L 塩酸試液混液(12:5:3)を展開溶媒として約 12 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長 254 nm)を照射するとき、試料溶液から得られた主スポット以外のスポットは標準溶液から得られたスポットより濃くない。

含量 99.0 %以上。定量法 本品約 0.15 g を精密に量り、非水滴定用酢酸 10 mL に溶かし、無水酢酸 40 mL を加えて希釀し、0.1 mol/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。

$$0.1 \text{ mol/L 過塩素酸 } 1\text{mL} = 28.637\text{mg } C_{17}H_{22}N_2O_2$$

## 塩酸ピルジカイニド 50 mg 錠

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（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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 10 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 5 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸ピルジカイニド標準品約 0.05 g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 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、それぞれの液の塩酸ピルジカイニドのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

塩酸ピルジカイニド ( $C_{17}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_s$  : 塩酸ピルジカイニド標準品の量(mg)

$C$  : 1 カプセル中の塩酸ピルジカイニド

( $C_{17}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ ) の表示量(mg)

## 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210 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：pH 4.0 の 0.5 vol % トリエチルアミン溶液/アセトニトリル混液  
(5 : 1)

流量：塩酸ピルジカイニドの保持時間が約 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：塩酸ピルジカイニド標準品 0.05 g に、別にリドカイン 0.25 g に 1 mol / L 塩酸試液 1 mL を加えて溶解し、水を加えて 100 mL とした液 10 mL を加えた後、水を加えて 100 mL とする。この液 5 mL を量り、水を加えて 50 mL とする。この液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、リドカイン、塩酸ピルジカイニドの順に溶出し、その分離度は 2 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返

すとき、塩酸ピルジカイニドのピーク面積の相対標準偏差は 1.0%以下である。

0.5 vol %トリエチルアミン溶液, pH 4.0 トリエチルアミン 5 mL を水 750 mL に溶かし、リン酸を加えて pH 4.0 に調整し、水を加えて 1000 mL とする。

塩酸ピルジカイニド標準品  $C_{17}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$  : 317.85 で、N-(2,6-ジメチルフェニル)-8-ピロリチジニルアセトアミド塩酸塩 1/2 水和物で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。酢酸(100)に極めて溶けやすく、水、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

#### 確認試験

- (1) 本品の水溶液 (1→100) 5mL にライネットケ塩試液 1mL を加えるとき、淡赤色の沈殿を生じる。
- (2) 本品の 0.1 mol/L 塩酸試液溶液 (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 261 ~ 265 nm 及び 268 ~ 272 nm に吸収の極大を示す。
- (3) 本品を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、 $2928\text{ cm}^{-1}$ ,  $2881\text{ cm}^{-1}$ ,  $1667\text{ cm}^{-1}$ ,  $1520\text{ cm}^{-1}$  及び  $778\text{ cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。
- (4) 本品の水溶液 (1→100) は塩化物の定性反応(2)を呈する。

融点 210.5 ~ 213.5°C. 試料を約 160°C で挿入し、約 205°C までは、1 分間に約 3°C で昇温し、205°C 付近から 1 分間に 1°C 升温して測定する。

pH 本品 1.0 g を水 50 mL に溶かした液の pH は 5.0 ~ 6.5 である。

#### 純度試験

類縁物質 本品 0.5 g をとり、メタノールを加えて溶かし、正確に 10 mL とし、試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ用 N-(2-ホルミル-6-メチルフェニル)-8-ピロリチジニルアセトアミド 20 mg をとり、メタノールを加えて正確に 20 mL とする。この液 2 mL を正確にとり、メタノールを加えて正確に 20 mL とし、標準溶液とする。この液につき、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 2  $\mu L$  ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする。次に 2-プロパノール/酢酸(100)/0.1 mol/L 塩酸試液混液 (12:5:3) を展開溶媒として約 12 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254 nm）を照射するとき、試料溶液から得られた主スポット

ト以外のスポットは標準溶液から得られたスポットより濃くない。

乾燥減量 2.5~3.3 % (0.5 g, 150°C, 2 時間)

含量 塩酸ピルジカイニド ( $C_{17}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ ) 99.0 %以上。定量

法 本品約 0.3 g を精密に量り、非水滴定用酢酸 10 mL に溶かし、無水酢酸 40 mL を加えて希釈し、0.1 mol/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。

$$0.1 \text{ mol/L} \text{ 過塩素酸 } 1\text{mL} = 31.785 \text{ mg } C_{17}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$$

N-(2-ホルミル-6-メチルフェニル)-8-ピロリチジニルアセトアミド、薄層クロマトグラフ用  $C_{17}H_{22}N_2O_2$  白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けやすく、ヘキサンには極めて溶けにくい。

融点 約 95°C

製法 N-(2-ヒドロキシメチル-6-メチルフェニル)-8-ピロリチジニルアセトアミド 3 g をクロロホルム 50 mL に溶かし、室温でかき混ぜながら二酸化マンガン 4 g を加える。室温で 20 時間かき混ぜた後、ろ過し、ろ液のクロロホルムを留去する。残留物はアルミナを用いたカラムクロマトグラフィーでクロロホルムを溶出溶媒として精製後、酢酸エチルを加えて加温して溶かし、かき混ぜながらヘキサンを徐々に加える。冰冷後、析出した結晶をろ取し、デシケーター(酸化リン(V))で 12 時間乾燥する。

類縁物質 本品 0.5 g をとり、メタノールを加えて溶かし、正確に 10 mL とし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確にとり、メタノールを加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。この液につき、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 2  $\mu$ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次に 2-プロパノール/酢酸(100)/0.1 mol/L 塩酸試液混液(12:5:3)を展開溶媒として約 12 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長 254 nm)を照射するとき、試料溶液から得られた主スポット以外のスポットは標準溶液から得られたスポットより濃くない。

含量 99.0 %以上。定量法 本品約 0.15 g を精密に量り、非水滴定用酢酸 10 mL に溶かし、無水酢酸 40 mL を加えて希釈し、0.1 mol/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。

$$0.1 \text{ mol/L} \text{ 過塩素酸 } 1\text{mL} = 28.637 \text{ mg } C_{17}H_{22}N_2O_2$$