

## ゾルピデム酒石酸塩 5mg 錠

**溶出性** 〈6.10〉 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、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 0.5 $\mu$ 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 5mL を正確に量り、溶出試験第 2 液を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にゾルピデム酒石酸塩標準品（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〈2.48〉を測定しておく）約 22mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 200mL とする。この液 25mL を正確に量り、溶出試験第 2 液を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長 242nm における吸光度  $A_T$  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。

ゾルピデム酒石酸塩 ( $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2 C_4H_6O_6$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (9 / 40) \times 100$$

$W_S$  : 脱水物に換算したゾルピデム酒石酸塩標準品の秤取量 (mg)

$C$  : 1 錠中のゾルピデム酒石酸塩 ( $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2 C_4H_6O_6$ ) の表示量 (mg)

**ゾルピデム酒石酸塩標準品**  $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2 C_4H_6O_6$  : 382.44

(+)-N,N,6-Trimethyl-2-p-tolylimidazo [1,2-a]pyridine-3-acetamide hemi L-tartrate 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。

本品を乾燥したものは定量するとき、ゾルピデム酒石酸塩 ( $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2 C_4H_6O_6$  : 382.44) 99.0% 以上を含むもの。

**精製法** ゾルピデム酒石酸塩 60g を水に溶かし、水酸化ナトリウム試液を加え、アルカリ性とする。生じた沈殿をろ取りし、水で洗う。これを 2-プロパノールから再結晶し、60°C で減圧乾燥し、ゾルピデム塩基約 35g を得る。得られたゾルピデム塩基 12.0g をメタノールに溶かし、「酒石酸」2.94g をメタノールに溶かした液を加える。冷後、生じた沈殿をろ取りし、メタノールで洗い、75°C で減圧乾燥し、ゾルピデム酒石酸塩標準品約 12g を得る。

**性状** 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品の旋光度〈2.49〉は  $[\alpha]_D^{20}$  : 約 +1.8° (1g, N, N'-ジメチルホルムアミド, 20mL, 100mm) 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〈2.25〉の拡散反射法により測定するとき、波数 3540 $cm^{-1}$ , 3460 $cm^{-1}$ , 1635 $cm^{-1}$ , 1123 $cm^{-1}$ , 853 $cm^{-1}$ , 835 $cm^{-1}$  及び 797 $cm^{-1}$  付近に吸収を認める。ただし、本品 1~2mg に赤外吸収スペクトル用臭化カリウム 0.3~0.4g を加える。

(2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド溶液 (1→25) につき、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、核磁気共鳴スペクトル測定法〈2.21〉により  $^{13}C$  を測定する (注) とき、化学シフト  $\delta$  28.8ppm,  $\delta$  35.2ppm,  $\delta$  36.9ppm,  $\delta$  72.0ppm 及び  $\delta$  120.7ppm 付近にシグナルを示す。

(注) 20~40°C で測定する。

## 純度試験

- (1) メタノール 本品約 0.25g をとり，薄めたリン酸 (1→25) に溶かし，正確に 5mL とし，試料溶液とする．別にメタノール 5mL を正確に量り，薄めたリン酸 (1→25) を加えて正確に 200mL とする．この液 1mL を正確に量り，薄めたリン酸 (1→25) を加えて正確に 100mL とする．更にこの液 2mL を正確に量り，薄めたリン酸 (1→25) 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 2 $\mu$ L ずつを正確に用い，次の条件でガスクロマトグラフィー〈2.02〉により試験を行う．それぞれの液のメタノールのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定し，次式によりメタノールの量を求めるとき，0.008%以下である．

メタノールの量 (%)

$$= 5.0 \times 0.79 \times (A_T / A_S) \times (1 / 200000) \times 100 / \text{試料採取量 (g)}$$

## 試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3mm，長さ約 2m のガラス管に 150~180 $\mu$ m のガスクロマトグラフィー用多孔性エチルビニルベンゼン-ジビニルベンゼン共重合体 (平均孔径 0.075 $\mu$ m，500~600m<sup>2</sup>/g) を充てんしたものをを用いる．

カラム温度：110 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

試料気化室及び検出器温度：150 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：メタノールの保持時間が約 3 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 2 $\mu$ L から得たメタノールのピーク高さが 3~6mm になるように調整する．

システムの性能：メタノール及びエタノール (99.5) 1mL ずつをとり，水を加えて 100mL とする．この液 1mL に水を加えて 100mL とし，更にこの液 4mL に水を加えて 10mL とする．この液 2 $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，メタノール，エタノールの順に流出し，その分離度が 7 以上のものをを用いる．

システムの再現性：標準溶液 2 $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，メタノールのピーク面積の相対標準偏差は 5.0% 以下である．

- (2) 類縁物質 本品 10mg をメタノール 20mL に溶かし，試料溶液とする．試料溶液 1mL 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 5 $\mu$ L につき，次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行う．試料溶液のゾルピデムのピーク面積  $A_T$  及び類縁物質のピーク面積  $A_i$  を自動積分法により測定し，次式により総類縁物質量を求めるとき，総類縁物質量は 0.1% 以下である．

$$\text{総類縁物質量 (\%)} = \frac{\sum A_i}{A_T + \sum A_i} \times 100$$

## 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：内径 4.6mm，長さ 7.5cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフィ  
ー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：pH5.5 のリン酸・トリエチルアミン緩衝液／メタノール／液体クロマトグラ  
フィー用アセトニトリル混液（11：5：4）

流量：ゾルピデムの保持時間が約 5 分になるように調整する。

面積測定範囲：ゾルピデムの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 $\mu$ L から得たゾルピデムのピーク高さが 10～20mm になるよ  
うに調整する。

システムの性能：ゾルピデム酒石酸塩及びパラオキシ安息香酸ベンジル 10mg ずつに  
メタノール 100mL を加えて溶かした液 5 $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，  
ゾルピデム，パラオキシ安息香酸ベンジルの順に溶出し，その分離度が 9 以上のも  
のをを用いる。

システムの再現性：標準溶液 5 $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，  
ゾルピデムのピーク面積の相対標準偏差は 5.0%以下である。

水分〈2.48〉 3.0%以下（0.5g，容量滴定法，直接滴定）。

定量法 本品約 0.4g を精密に量り，無水酢酸／酢酸（100）混液（7：3）100mL に溶かし，  
0.1mol/L 過塩素酸で滴定〈2.50〉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 = 38.244mg C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O $\cdot$ 1/2 C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

**pH5.5 のリン酸・トリエチルアミン緩衝液** リン酸 4.9g に水 1000mL を加えた後，トリエチ  
ルアミンを加えて pH を 5.5 に調整する。

## ゾルピデム酒石酸塩 10mg 錠

**溶出性**〈6.10〉 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、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 0.5 $\mu$ 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 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 10mL とする。この液 5mL を正確に量り、溶出試験第 2 液を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にゾルピデム酒石酸塩標準品（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〈2.48〉を測定しておく）約 22mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 200mL とする。この液 25mL を正確に量り、溶出試験第 2 液を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長 242nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

ゾルピデム酒石酸塩 ( $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2 C_4H_6O_6$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1/C) \times (9/20) \times 100$$

$W_S$ : 脱水物に換算したゾルピデム酒石酸塩標準品の秤取量 (mg)

$C$ : 1 錠中のゾルピデム酒石酸塩 ( $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2 C_4H_6O_6$ ) の表示量 (mg)

**ゾルピデム酒石酸塩標準品**  $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2 C_4H_6O_6$ : 382.44

(+)-N,N,6-Trimethyl-2-p-tolyimidazo [1,2-a]pyridine-3-acetamide hemi L-tartrate 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。

本品を乾燥したものは定量するとき、ゾルピデム酒石酸塩 ( $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 1/2 C_4H_6O_6$ : 382.44) 99.0%以上を含むもの。

**精製法** ゾルピデム酒石酸塩 60g を水に溶かし、水酸化ナトリウム試液を加え、アルカリ性とする。生じた沈殿をろ取し、水で洗う。これを 2-プロパノールから再結晶し、60°C で減圧乾燥し、ゾルピデム塩基約 35g を得る。得られたゾルピデム塩基 12.0g をメタノールに溶かし、「酒石酸」2.94g をメタノールに溶かした液を加える。冷後、生じた沈殿をろ取し、メタノールで洗い、75°C で減圧乾燥し、ゾルピデム酒石酸塩標準品約 12g を得る。

**性状** 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品の旋光度〈2.49〉は  $[\alpha]_D^{20}$ : 約 +1.8° (1g, N, N'-ジメチルホルムアミド, 20mL, 100mm) 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〈2.25〉の拡散反射法により測定するとき、波数 3540 $cm^{-1}$ , 3460 $cm^{-1}$ , 1635 $cm^{-1}$ , 1123 $cm^{-1}$ , 853 $cm^{-1}$ , 835 $cm^{-1}$ 及び 797 $cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。ただし、本品 1~2mg に赤外吸収スペクトル用臭化カリウム 0.3~0.4g を加える。
- (2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド溶液 (1→25) につき、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、核磁気共鳴スペクトル測定法〈2.21〉により  $^{13}C$  を測定する (注) とき、化学シフト  $\delta$ 28.8ppm,  $\delta$ 35.2ppm,  $\delta$ 36.9ppm,  $\delta$ 72.0ppm 及び  $\delta$ 120.7ppm 付近にシグナルを示す。

(注) 20～40℃で測定する.

#### 純度試験

- (1) メタノール 本品約 0.25g をとり、薄めたリン酸 (1→25) に溶かし、正確に 5mL とし、試料溶液とする. 別にメタノール 5mL を正確に量り、薄めたリン酸 (1→25) を加えて正確に 200mL とする. この液 1mL を正確に量り、薄めたリン酸 (1→25) を加えて正確に 100mL とする. 更にこの液 2mL を正確に量り、薄めたリン酸 (1→25) 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 2 $\mu$ L ずつを正確に用い、次の条件でガスクロマトグラフィー〈2.02〉により試験を行う. それぞれの液のメタノールのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定し、次式によりメタノールの量を求めるとき、0.008%以下である.

メタノールの量 (%)

$$= 5.0 \times 0.79 \times (A_T/A_S) \times (1/200000) \times 100 / \text{試料採取料 (g)}$$

#### 試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 3mm、長さ約 2mのガラス管に 150～180 $\mu$ mのガスクロマトグラフィー用多孔性エチルビニルベンゼン-ジビニルベンゼン共重合体(平均孔径 0.075 $\mu$ m, 500～600m<sup>2</sup>/g) を充てんしたものをを用いる.

カラム温度：110℃付近の一定温度

試料気化室及び検出器温度：150℃付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：メタノールの保持時間が約 3 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 2 $\mu$ L から得たメタノールのピーク高さが 3～6mm になるように調整する.

システムの性能：メタノール及びエタノール (99.5) 1mL ずつをとり、水を加えて 100mL とする. この液 1mL に水を加えて 100mL とし、更にこの液 4mL に水を加えて 10mL とする. この液 2 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、メタノール、エタノールの順に流出し、その分離度が 7 以上のものをを用いる.

システムの再現性：標準溶液 2 $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、メタノールのピーク面積の相対標準偏差は 5.0%以下である.

- (2) 類縁物質 本品 10mg をメタノール 20mL に溶かし、試料溶液とする. 試料溶液 1mL 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 5 $\mu$ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行う. 試料溶液のゾルピデムのピーク面積  $A_T$  及び類縁物質のピーク面積  $A_i$  を自動積分法により測定し、次式により総類縁物質量を求めるとき、総類縁物質量は 0.1%以下である.

$$\text{総類縁物質量 (\%)} = \frac{\sum A_i}{A_T + \sum A_i} \times 100$$

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：内径 4.6mm，長さ 7.5cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフィ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：pH5.5 のリン酸・トリエチルアミン緩衝液／メタノール／液体クロマトグラフィ用アセトニトリル混液（11：5：4）

流量：ゾルピデムの保持時間が約 5 分になるように調整する。

面積測定範囲：ゾルピデムの保持時間の約 5 倍の範囲

#### システム適合性

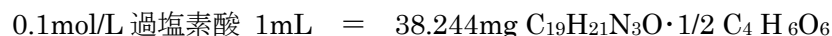
検出の確認：標準溶液 5 $\mu$ L から得たゾルピデムのピーク高さが 10～20mm になるように調整する。

システムの性能：ゾルピデム酒石酸塩及びパラオキシ安息香酸ベンジル 10mg ずつにメタノール 100mL を加えて溶かした液 5 $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，ゾルピデム，パラオキシ安息香酸ベンジルの順に溶出し，その分離度が 9 以上のものを用いる。

システムの適合性：標準溶液 5 $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ゾルピデムのピーク面積の相対標準偏差は 5.0%以下である。

水分〈2.48〉 3.0%以下（0.5g，容量滴定法，直接滴定）。

定量法 本品約 0.4g を精密に量り，無水酢酸／酢酸（100）混液（7：3）100mL に溶かし，0.1mol/L 過塩素酸で滴定〈2.50〉する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い，補正する。



**pH5.5 のリン酸・トリエチルアミン緩衝液** リン酸 4.9g に水 1000mL を加えた後，トリエチルアミンを加えて pH を 5.5 に調整する。