

## ニルバジピン 2 mg 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 30 分後，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し，初めのろ液 5mL を除き，次のろ液 10mL を正確に量り，メタノール 1mL を正確に加えて試料溶液とする．別にニルバジピン標準品を 105 で 2 時間乾燥し，その約 0.022g を精密に量り，メタノールに溶かし，正確に 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 とする．この液 1mL を正確に量り，水 10mL を正確に加えて標準溶液とする．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，ニルバジピンのピーク面積  $A_T$  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．

ニルバジピン ( $C_{19}H_{19}N_3O_6$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_s$  : ニルバジピン標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のニルバジピン ( $C_{19}H_{19}N_3O_6$ ) の表示量 (mg)

### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：242nm）

カラム：内径約 4mm，長さ約 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：pH7.4 のリン酸塩緩衝液 / メタノール / アセトニトリル混液 (7 : 7 : 6)

流量：ニルバジピンの保持時間が約 5 分になるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 20 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ニルバジピンのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で，理論段数が 2000 以上のものを用いる．

試験の再現性：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，ニルバジピンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5%以下である．

ニルバジピン標準品： $C_{19}H_{19}N_3O_6$  (±) 5-イソプロピル-3-メチル-2-シアノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(m-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボキシラートで、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 本品 20g をエタノール(99.5) 50mL に加熱還流下かき混ぜながら溶かし、ろ過する。ろ紙は約 60 に加熱したエタノール(99.5) 10mL で洗い、ろ液と洗液を合わせる。この液をかき混ぜながら徐々に冷却し、析出し始めた結晶を含む溶液を約 50 で 15 分間かき混ぜた後、約 2 時間かけて約 5 まで冷却する。析出した結晶をろ取し、得られた結晶を約 5 に冷却したエタノール(99.5) 30mL で洗い、室温で 24 時間風乾し、ニルバジピン標準品を得る。

性状 本品は黄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  $3350\text{cm}^{-1}$ 、 $2240\text{cm}^{-1}$ 、 $1710\text{cm}^{-1}$ 、 $1650\text{cm}^{-1}$ 、 $1525\text{cm}^{-1}$ 、 $1350\text{cm}^{-1}$ 、 $1215\text{cm}^{-1}$  及び  $1100\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

融点 167 ~ 171

純度試験 類縁物質 本品 0.02g をアセトニトリル 20mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 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。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らの量を求めるとき、個々の類縁物質は 0.07 % 以下であり、それらの合計は 0.1 % 以下である。

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 4mm、長さ約 15cm 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：25 付近の一定温度

移動相：pH7.4 のリン酸塩緩衝液 / メタノール / アセトニトリル混液 (32:27:18)

流量：ニルバジピンの保持時間が約 12 分になるように調整する。

カラムの選定：試料溶液 1mL に、アセトニトリルを加えて 10mL とする。この液 5  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作し、ニルバジピンのピークからカラムの理論段数を求めるとき 3300 段以上、シンメトリー係数を求めるとき 1.3 以下となるカラムを用いる。

検出感度：試料溶液 1mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 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、ニルバジピンのピークの高さが 15 ~ 30mm 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ニルバジピンの保持時間の約 2.5 倍の範囲。

乾燥減量 0.10 % 以下 (1g, 105 , 2 時間) 含量 99.0% 以上。

定量法 本品約 0.1g をヨウ素瓶に精密に量り、酢酸(100) 20mL に溶かし、希硫酸 20mL を加え、更に 0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム( )液 10mL を正確に加え、密栓して時々振り混ぜながら 30 分間放置する。この液にヨウ化カリウム 1g 及び水 50mL を加え、遊離したヨウ素を 0.02mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する。ただし、滴定の終点は、液が終点近くで淡黄色になったとき、デンプン試液 3mL を加え、生じた青色が脱色するときとする。同様の方法で空試験を行う。

0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム( )液 1mL = 19.269 mg  $C_{19}H_{19}N_3O_6$

## ニルバジピン 4 mg 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 30 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し，初めのろ液 5mL を除き，次のろ液 10mL を正確に量り，メタノール 1mL を正確に加えて試料溶液とする．別にニルバジピン標準品を 105 で 2 時間乾燥し，その約 0.044g を精密に量り，メタノールに溶かし，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 とする．この液 1mL を正確に量り，水 10mL を正確に加えて標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$  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，ニルバジピンのピーク面積  $A_T$  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．

ニルバジピン ( $C_{19}H_{19}N_3O_6$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

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

$W_s$  : ニルバジピン標準品の量 (mg)

$C$  : 1 錠中のニルバジピン ( $C_{19}H_{19}N_3O_6$ ) の表示量 (mg)

### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：242nm）

カラム：内径約 4mm，長さ約 15cm のステンレス管に 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：25 付近の一定温度

移動相：pH7.4 のリン酸塩緩衝液 / メタノール / アセトニトリル混液 (7 : 7 : 6)

流量：ニルバジピンの保持時間が約 5 分になるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 20  $\mu$  L につき，上記の条件で操作するとき，ニルバジピンのピークのシンメトリー係数が 1.5 以下で，理論段数が 2000 以上のものを用いる．

試験の再現性：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，ニルバジピンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5%以下である．

ニルバジピン標準品： $C_{19}H_{19}N_3O_6$  (±) 5-イソプロピル-3-メチル-2-シアノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(m-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボキシラートで，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 本品 20g をエタノール(99.5) 50mL に加熱還流下かき混ぜながら溶かし，ろ過する．ろ紙は約 60 に加熱したエタノール(99.5) 10mL で洗い，ろ液と洗液を合わせる．この液をかき混ぜながら徐々に冷却し，析出し始めた結晶を含む溶液を約 50 で 15 分間かき混ぜた後，約 2 時間かけて約 5 まで冷却する．析出した結晶をろ取し，得られた結晶を約 5 に冷却したエタノール(99.5) 30mL で洗い，室温で 24 時間風乾し，ニルバジピン標準品を得る．

性状 本品は黄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  $3350\text{cm}^{-1}$ ， $2240\text{cm}^{-1}$ ， $1710\text{cm}^{-1}$ ， $1650\text{cm}^{-1}$ ， $1525\text{cm}^{-1}$ ， $1350\text{cm}^{-1}$ ， $1215\text{cm}^{-1}$  及び  $1100\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める．

融点 167 ~ 171

純度試験 類縁物質 本品 0.02g をアセトニトリル 20mL に溶かし，試料溶液とする．試料溶液 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．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らの量を求めるとき，個々の類縁物質は 0.07 % 以下であり，それらの合計は 0.1 % 以下である．

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 4mm，長さ約 15cm 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：25 付近の一定温度

移動相：pH7.4 のリン酸塩緩衝液 / メタノール / アセトニトリル混液 (32:27:18)

流量：ニルバジピンの保持時間が約 12 分になるように調整する．

カラムの選定：試料溶液 1mL に，アセトニトリルを加えて 10mL とする．この液 5  $\mu\text{L}$  につき，上記の条件で操作し，ニルバジピンのピークからカラムの理論段数を求めるとき 3300 段以上，シンメトリー係数を求めるとき 1.3 以下となるカラムを用いる．

検出感度：試料溶液 1mL を正確に量り，アセトニトリルを加えて正確に 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，ニルバジピンのピークの高さが 15 ~ 30mm 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ニルバジピンの保持時間の約 2.5 倍の範囲．

乾燥減量 0.10 % 以下 (1g，105 ， 2 時間) 含量 99.0% 以上．

定量法 本品約 0.1g をヨウ素瓶に精密に量り，酢酸(100) 20mL に溶かし，希硫酸 20mL を加え，更に 0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム( )液 10mL を正確に加え，密栓して時々振り混ぜながら 30 分間放置する．この液にヨウ化カリウム 1g 及び水 50mL を加え，遊離したヨウ素を 0.02mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する．ただし，滴定の終点は，液が終点近くで淡黄色になったとき，デンプン試液 3mL を加え，生じた青色が脱色するときとする．同様の方法で空試験を行う．

0.1mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム( )液 1mL = 19.269 mg  $C_{19}H_{19}N_3O_6$