

## ニソルジピン 5 mg 錠

**溶出試験** 本操作は光を避けて行う。本品 1 個をとり、試験液にポリソルベート 80 を添加した水 (1 : 2000) 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 45 分後、溶出液 25mL 以上をとり、孔径 0.45 $\mu$ m 相当のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 20mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にニソルジピン標準品 (別途乾燥減量を測定しておく) 約 0.028g 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 50mL とし、更にこの液 10mL 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、ニソルジピンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。  
本品の 45 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

ニソルジピン ( $C_{20}H_{24}N_2O_6$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 18$$

$W_s$ : 乾燥物に換算したニソルジピン標準品の量 (mg)

$C$ : 1 錠中のニソルジピン ( $C_{20}H_{24}N_2O_6$ ) の表示量 (mg)

### 操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 237 nm)

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: 40 付近の一定温度

移動相: 水, メタノール及びテトラヒドロフラン混液 (9 : 9 : 2)

流量: ニソルジピンの保持時間が約 7.5 分になるように調整する。

### システムの適合性

システムの性能: 標準溶液 20 $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、ニソルジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数がそれぞれ 4000 段以上、1.5 以下である。

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、ニソルジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

ニソルジピン標準品 ( $C_{20}H_{24}N_2O_6$ : 388.42) ニソルジピン (化学名 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸イソブチル,メチルエステル) を次の方法で精製したもので、下記の規格に適合するもの。

**精製法** 以下の操作はすべて遮光して行う。

ニソルジピンをシクロヘキサン/酢酸エチル混液 (3 : 2) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。得られた結晶をメタノールから再結晶した後、乾燥する。

**性状** 本品は黄色の結晶性の粉末で、においはない。

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  $3320\text{ cm}^{-1}$ ,  $1706\text{ cm}^{-1}$ ,  $1655\text{ cm}^{-1}$ ,  $1531\text{ cm}^{-1}$ ,  $1348\text{ cm}^{-1}$  及び  $1215\text{ cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

#### 純度試験

類縁物質 ニフェジピン(日局), 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸ジイソブチルエステル(以下ジイソブチルエステル体と略す), 2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸イソブチルエステル, メチルエステル(以下ニトロピリジン体と略す), 及び 2,6-ジメチル-4-(2-ニトロソフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸イソブチルエステル, メチルエステル(以下ニトロソピリジン体と略す)

以下の操作はすべて遮光して行う。

本品 0.05 g をとり, 酢酸エチル 25 mL を正確に加えて溶かし, 試料溶液とする。この液 5 mL を正確に量り, 酢酸エチルを加えて正確に 50 mL とする。更に, この液 2 mL を正確に量り, 酢酸エチルを加えて正確に 100 mL とし, 標準溶液とする。これらの液につき, 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 50  $\mu\text{L}$  ずつを薄層クロマトグラム用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にシクロヘキサン・酢酸エチル混液(3:2)を展開溶媒として約 10 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, 試料溶液から得たニソルジピン( $R_f$  値約 0.21)のスポット以外のニフェジピン( $R_f$  値約 0.13), ジイソブチルエステル体( $R_f$  値約 0.25), ニトロピリジン体( $R_f$  値約 0.29), ニトロソピリジン体( $R_f$  値約 0.33)のスポットは, 標準溶液から得たスポットより濃くない(それぞれ 0.2% 以下)。

乾燥減量 0.2% 以下(1g, 105 $^{\circ}\text{C}$ , 2 時間, 遮光) 乾燥減量法により試験を行う。

含量 99.0% 以上

#### 定量法

以下の操作はすべて遮光して行う。

本品約 0.39g を精密に量り, ジメチルスルホキシド 50mL を加えて溶かし, 窒素を通じながら 0.1mol/L 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1 mol/L 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液 1 mL = 38.842 mg  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$

0.1 mol/L 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液

調製 水酸化カリウム約 6.5g をメタノール 40mL に溶かし, ジメチルスルホキシドを加えて 1000mL とし, ろ過する。

標定 チモール約 0.1g を精密に量り, ジメチルスルホキシド 50mL を加えて溶かし, 窒素を通じながら 0.1 mol/L 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正し, 規定度係数を計算する。

0.1mol/L 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液 1mL=15.022mg  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$

## ニソルジピン 10 mg 錠

溶出試験 本操作は光を避けて行う。本品 1 個をとり、試験液にポリソルベート 80 を添加した水 (1 : 1000) 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 45 分後、溶出液 25mL 以上をとり、孔径 0.45 μm 相当のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 20mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にニソルジピン標準品 (別途乾燥減量を測定しておく) 約 0.028g 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 10mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とし、更にこの液 10mL 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 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、ニソルジピンのピーク面積  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

ニソルジピン ( $C_{20}H_{24}N_2O_6$ ) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 36$$

$W_s$ : 乾燥物に換算したニソルジピン標準品の量 (mg)

$C$ : 1 錠中のニソルジピン ( $C_{20}H_{24}N_2O_6$ ) の表示量(mg)

### 操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長 : 237 nm)

カラム: 内径約 4 mm , 長さ約 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 付近の一定温度

移動相: 水, メタノール及びテトラヒドロフラン混液 (9 : 9 : 2)

流量: ニソルジピンの保持時間が約 7.5 分になるように調整する。

### システムの適合性

システムの性能: 標準溶液 20 μL につき, 上記の条件で操作するとき, ニソルジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数がそれぞれ 4000 段以上, 1.5 以下である。

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, ニソルジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 %以下である。

ニソルジピン標準品 ( $C_{20}H_{24}N_2O_6$ : 388.42) ニソルジピン (化学名 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸イソブチル,メチルエステル) を次の方法で精製したもので, 下記の規格に適合するもの。

精製法 以下の操作はすべて遮光して行う。ニソルジピンをシクロヘキサン/酢酸エチル混液 (3:2) を溶出液として, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。得られた結晶をメタノールから再結晶した後, 乾燥する。

性状 本品は黄色の結晶性の粉末で，においはない。

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  $3320\text{ cm}^{-1}$  ,  $1706\text{ cm}^{-1}$  ,  $1655\text{ cm}^{-1}$  ,  $1531\text{ cm}^{-1}$  ,  $1348\text{ cm}^{-1}$  及び  $1215\text{ cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

#### 純度試験

類縁物質 ニフェジピン(日局)，1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸ジイソブチルエステル(以下ジイソブチルエステル体と略す)，2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸イソブチルエステル，メチルエステル(以下ニトロピリジン体と略す)，及び 2,6-ジメチル-4-(2-ニトロソフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸イソブチルエステル，メチルエステル(以下ニトロソピリジン体と略す)

以下の操作はすべて遮光して行う。

本品 0.05 g をとり，酢酸エチル 25 mL を正確に加えて溶かし，試料溶液とする。この液 5 mL を正確に量り，酢酸エチルを加えて正確に 50 mL とする。更に，この液 2 mL を正確に量り，酢酸エチルを加えて正確に 100 mL とし，標準溶液とする。これらの液につき，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 50  $\mu\text{L}$  ずつを薄層クロマトグラム用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にシクロヘキサン・酢酸エチル混液(3 : 2)を展開溶媒として約 10 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，試料溶液から得たニソルジピン ( $R_f$  値約 0.21) のスポット以外のニフェジピン( $R_f$  値約 0.13)，ジイソブチルエステル体 ( $R_f$  値約 0.25)，ニトロピリジン体( $R_f$  値約 0.29)，ニトロソピリジン体 ( $R_f$  値約 0.33)のスポットは，標準溶液から得たスポットより濃くない(それぞれ 0.2%以下)。

乾燥減量 0.2%以下(1g，105℃，2時間，遮光) 乾燥減量法により試験を行う。

含量 99.0%以上

#### 定量法

以下の操作はすべて遮光して行う。

本品約 0.39g を精密に量り，ジメチルスルホキシド 50mL を加えて溶かし，窒素を通じながら 0.1mol/L 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液で滴定する(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 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液 1mL = 38.842mg $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$

0.1 mol/L 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液

調製 水酸化カリウム約 6.5g をメタノール 40mL に溶かし，ジメチルスルホキシドを加えて 1000mL とし，ろ過する。

標定 チモール約 0.1g を精密に量り，ジメチルスルホキシド 50mL を加えて溶かし，窒

素を通じながら 0.1 mol/L 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液で滴定する（電位差滴定法）．同様の方法で空試験を行い補正し，規定度係数を計算する．  
0.1mol/L 水酸化カリウム・メタノール・ジメチルスルホキシド液 1mL = 15.022mgC<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O