

フマル酸ビスプロロール 2.5mg 錠

溶出試験 本品1個をとり，試験液にpH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 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0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液10mLを除き，次のろ液を試料溶液とする．別にフマル酸ビスプロロール標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として，80℃で5時間減圧乾燥し，その約0.014gを精密に量り，試験液に溶かし，正確に50mLとする．この液1mLを正確に量り，試験液を加えて正確に100mLとし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液50 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，ビスプロロールのピーク面積 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．

フマル酸ビスプロロール ($C_{18}H_{31}NO_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$) 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 : フマル酸ビスプロロール標準品の量 (mg)

C : 1錠中のフマル酸ビスプロロール ($C_{18}H_{31}NO_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：225nm）

カラム：内径約 4mm，長さ約 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクチ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：リン酸二水素カリウム 4.08g を水 1000mL に溶かす．この液にリン酸を加えて pH を 2.5 に調整した後，孔径約 0.4 μm のメンブランフィルターを用いてろ過する．ろ液 750mL にアセトニトリル 250mL を加える．

流量：ビスプロロールの保持時間が約 8 分になるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 50 μL につき，上記の条件で操作するとき，ビスプロロールのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で，理論段数が 3000 以上のものを用いる．

試験の再現性：標準溶液 50 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ビスプロロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

フマル酸ビスプロロール標準品 $C_{18}H_{31}NO_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$: 383.48 (±) -1- [p- [(2-イソプロポキシエトキシ) メチル] フェノキシ] -3-イソプロピルアミノ-2-プロパノール 1/2 フマル酸塩で，下記の規格に適合するもの．

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 本品を乾燥し，赤外吸収スペクトル法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 1610cm^{-1} ， 1571cm^{-1} ， 1151cm^{-1} ， 1240cm^{-1} 及び 1079cm^{-1} 付近に吸収を認める．

純度試験 類縁物質 本品 0.05g を水・アセトニトリル混液 (3:1) 100mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水・アセトニトリル混液 (3:1) 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 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。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、試料溶液のビソプロロール以外のピークの合計面積は、標準溶液のビソプロロールのピーク面積の 1/5 より大きくない。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：225nm)

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チ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：リン酸二水素カリウム 4.08g を水 1000mL に溶かす。この液にリン酸を加えて pH を 2.5 に調整した後、孔径約 0.4 μ m のメンブランフィルターを用いてろ過する。ろ液 750mL にアセトニトリル 250mL を加える。

流量：ビソプロロールの保持時間が約 8 分になるように調整する。

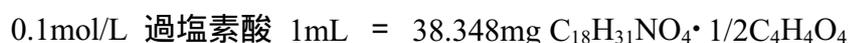
カラムの選定：本品 0.01g 及びパラオキシ安息香酸イソプロピル 0.02g を水・アセトニトリル混液 (3:1) 50mL に溶かす。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、フマル酸、ビソプロロール、パラオキシ安息香酸イソプロピルの順に溶出し、ビソプロロールとパラオキシ安息香酸イソプロピルの分離度が 12 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 20 μ L から得たビソプロロールのピーク高さが 3~7mm になるように調整する。

面積測定範囲：フマル酸のピークの後からビソプロロールの保持時間の約 2 倍の範囲

乾燥減量 0.5%以下 (1g, 減圧, 酸化リン (V), 80 , 5 時間)。

含量 99.0% 以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.6g を精密に量り、酢酸(100) 70mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する(指示薬:クリスタルバイオレット試液 2 滴)。ただし、滴定の終点は液の紫色が青色を経て青緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い補正する。



0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.0 酢酸 (100) 3.0g を水に溶かして 1000mL とした液に、酢酸ナトリウム三水和物 3.4g を水に溶かして 500mL とした液を pH4.0 になるまで加える (容量比約 4:1)。

フマル酸ビスプロロール 5mg 錠

溶出試験 本品1個をとり，試験液にpH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 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0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液10mLを除き，次のろ液を試料溶液とする．別にフマル酸ビスプロロール標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として，80℃で5時間減圧乾燥し，その約0.028gを精密に量り，試験液に溶かし，正確に50mLとする．この液1mLを正確に量り，試験液を加えて正確に100 mLとし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液50 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，ビスプロロールのピーク面積 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．

フマル酸ビスプロロール ($C_{18}H_{31}NO_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$) 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 : フマル酸ビスプロロール標準品の量 (mg)

C : 1錠中のフマル酸ビスプロロール ($C_{18}H_{31}NO_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$) の表示量 (mg)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：225nm）

カラム：内径約 4mm，長さ約 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクチ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：リン酸二水素カリウム 4.08g を水 1000mL に溶かす．この液にリン酸を加えて pH を 2.5 に調整した後，孔径約 0.4 μm のメンブランフィルターを用いてろ過する．ろ液 750mL にアセトニトリル 250mL を加える．

流量：ビスプロロールの保持時間が約 8 分になるように調整する．

カラムの選定：標準溶液 50 μL につき，上記の条件で操作するとき，ビスプロロールのピークのシンメトリー係数が 2.0 以下で，理論段数が 3000 以上のものを用いる．

試験の再現性：標準溶液 50 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ビスプロロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である．

フマル酸ビスプロロール標準品 $C_{18}H_{31}NO_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$: 383.48 (±) -1- [p- [(2-イソプロポキシエトキシ)メチル]フェノキシ] -3-イソプロピルアミノ-2-プロパノール 1/2 フマル酸塩で，下記の規格に適合するもの．

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 本品を乾燥し，赤外吸収スペクトル法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 1610cm^{-1} ， 1571cm^{-1} ， 1151cm^{-1} ， 1240cm^{-1} 及び 1079cm^{-1} 付近に吸収を認める．

純度試験 類縁物質 本品 0.05g を水・アセトニトリル混液（3:1）100mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1mL を正確に量り，水・アセトニトリル混液（3:1）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 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．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，試料溶液のビソプロロール以外のピークの合計面積は，標準溶液のビソプロロールのピーク面積の 1/5 より大きくない．

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：225nm）

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チ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：リン酸二水素カリウム 4.08g を水 1000mL に溶かす．この液にリン酸を加えて pH を 2.5 に調整した後，孔径約 0.4 μ m のメンブランフィルターを用いてろ過する．ろ液 750mL にアセトニトリル 250mL を加える．

流量：ビソプロロールの保持時間が約 8 分になるように調整する．

カラムの選定：本品 0.01g 及びパラオキシ安息香酸イソプロピル 0.02g を水・アセトニトリル混液（3:1）50mL に溶かす．この液 20 μ L につき，上記の条件で操作するとき，フマル酸，ビソプロロール，パラオキシ安息香酸イソプロピルの順に溶出し，ビソプロロールとパラオキシ安息香酸イソプロピルの分離度が 12 以上のものを用いる．

検出感度：標準溶液 20 μ L から得たビソプロロールのピーク高さが 3～7mm になるように調整する．

面積測定範囲：フマル酸のピークの後からビソプロロールの保持時間の約 2 倍の範囲

乾燥減量 0.5%以下（1g，減圧，酸化リン（V），80 ，5 時間）．

含量 99.0%以上．定量法 本品を乾燥し，その約 0.6g を精密に量り，酢酸（100）70mL に溶かし，0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（指示薬：クリスタルバイオレット試液 2 滴）．ただし，滴定の終点は液の紫色が青色を経て青緑色に変わるときとする．同様の方法で空試験を行い補正する．

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 38.348 mg $C_{18}H_{31}NO_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4$

0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，pH4.0 酢酸（100）3.0g を水に溶かして 1000mL とした液に，酢酸ナトリウム三水和物 3.4g を水に溶かして 500mL とした液を pH4.0 になるまで加える（容量比約 4：1）．