

塩酸マニジピン錠

Manidipine Hydrochloride Tablets

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 pH 4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* 900 mL 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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 2 mL を正確に量り、メタノール 2 mL を正確に加え、試料溶液とする。別に塩酸マニジピン標準品を 105 で 4 時間乾燥し、表示量の 5 倍量を精密に量り、水/アセトニトリル混液 (1:1) に溶かし、正確に 50 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、pH 4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液* を加えて正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、メタノール 2 mL を正確に加え、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、マニジピンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

塩酸マニジピン ($C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$) 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 : 塩酸マニジピン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸マニジピン ($C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：228 nm)

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 15 cm 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：アセトニトリル / 0.05 mol/L リン酸二水素カリウム混液 (3:2)

流量：マニジピンの保持時間が約 6 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：標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、マニジピンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 1500 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性：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、マニジピンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg	45分	75%以上
10mg	45分	75%以上
20mg	45分	75%以上

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液*, pH 4.0 酢酸 (100) 3.0 g を水に溶かして 1000 mL とした液に、酢酸ナトリウム三水和物 3.4 g を水に溶かして 500 mL とした液を pH 4.0 になるまで加える (容量比約 4 : 1)。

塩酸マニジピン標準品 $C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$: 683.62 (±)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(m-トリフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジノール]エチルエステル, エチルエステル二塩酸塩で, 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 塩酸マニジピン ($C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$) に 7 倍量の 95 vol% メタノールを加え, 加熱還流下で溶解する. 室温でゆっくりかき混ぜながら徐々に冷却し, 更に, 室温で 6 時間かき混ぜた後, 一夜放置する. 析出した結晶をろ取し, 約 2 倍量の 95 vol% メタノールで洗浄し, 室温で約 10 時間減圧乾燥した後, 60~70 °C で約 20 時間乾燥する.

性状 本品は白色~帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である.

溶状 黄色澄明 [0.5 g, アセトニトリル/水混液(1:1), 10 mL]

吸光度 (228 nm): 460~490 (乾燥後, 1 mg, メタノール, 100 mL)

確認試験

- (1) 本品のメタノール溶液(1/1000)2 mL に希塩酸 3 mL 及び亜鉛粉末 0.5 g を加え, 5 分間放置した後, ろ過する. ろ液につき, 芳香族第一アミンの定性反応を行うとき, 液は赤紫色を呈する.
- (2) 本品の水/メタノール混液(1:1)溶液(1/1000)5 mL にドラージェンドルフ試液 2~3 滴を加えて振り混ぜるとき, だいたい色の沈殿を生じる.
- (3) 本品のメタノール溶液(1/100000)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 226~231 nm 及び 350~354 nm に吸収の極大を示す.
- (4) 本品 3 mg をとり, 赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定するとき, 波数 3344cm^{-1} , 2356cm^{-1} , 1720cm^{-1} , 1651cm^{-1} , 1349cm^{-1} , 1219cm^{-1} , 及び 706cm^{-1} 付近に吸収を認める.
- (5) 本品 0.1 g に水 10 mL を加え, 激しく振り混ぜ, ろ過する. ろ液 3 mL にアンモニア試液 1 滴を加え, 5 分間放置した後, ろ過する. ろ液に希硝酸 0.5 mL 及び硝酸銀試液 1 mL を加えるとき, 白色の沈殿を生じる. 沈殿を分取し, この一部に希硝酸を加えても溶けない. また, 他の一部に過量のアンモニア試液を加えるとき, 溶ける.

純度試験 類縁物質 次に示す液体クロマトグラフ法及び薄層クロマトグラフ法の 2 つの方法で試験を行うとき, いずれの試験にも適合する.

(i)液体クロマトグラフ法 総類縁物質 0.5% 以下

本品を乾燥し, その 0.10 g をアセトニトリル/水混液(1:1)に溶かし, 正確に 50 mL とし, 試料原液とする. 試料原液 5 mL を正確に量り, アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて正確に 100 mL とし, 試料溶液とする. 別に試料原液 1 mL を正確に量り, アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて正確に 100 mL とする. この液 5 mL を正確に量り, アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて正確に 200 mL 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. 試料溶液のマニジピン以外のピーク面積及び標準溶液のマニジピンのピーク面積を自動積分法により測定し, 総類縁物質を求める.

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 228 nm)

カラム: 内径 4.0 mm, 長さ 15 cm 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 °C 付近の一定温度

移動相: アセトニトリル/ pH4.6 の 0.1 mol/L リン酸塩緩衝液混液 (51:49)

流量: マニジピンの保持時間が約 10 分になるように調整する.

検出感度: 標準溶液から得たマニジピンのピークの高さが 1.5~3 cm になるように

調整する。

面積測定範囲：マニジピンの保持時間の約 3.5 倍の範囲

カラムの選定：本品 0.010 g をアセトニトリル/水混液 (1:1) 50 mL に溶かし，安息香酸ブチルのアセトニトリル溶液 (7/1000) 5 mL を加えた後，アセトニトリル/水混液(1:1)を加えて 100 mL とする。この液 20 μ L につき，上記の条件で操作するとき，本品，安息香酸ブチルの順に溶出し，その分離度が 5 以上のものを用いる。

(ii)薄層クロマトグラフ法

本品を乾燥し，その 0.10 g をアセトン/ジエチルアミン溶液(1/20)混液(9:1) 5 mL に溶かし，試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り，アセトン/ジエチルアミン溶液(1/20)混液(9:1)を加えて正確に 200 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。試験溶液及び標準溶液 5 μ 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。次に酢酸エチル/ジエチルアミン混液(200:1)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，試料溶液から得た主スポット(マニジピンの R_f 値は約 0.5)以外のスポットは標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 1.5%以下(1 g, 105℃, 4 時間)。

強熱残分 0.10%以下(1 g)。

含量 99.5% 以上 定量法 本品を乾燥し，その約 0.6 g を精密に量り，希硫酸/酢酸(100)混液(1:1) 100 mL に溶かし，0.1 mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム()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。ただし，含量は得られた定量値(%)から総類縁物質(i)液体クロマトグラフ法で得た類縁物質量(%)を減じた値とする。

0.1 mol/L 硫酸四アンモニウムセリウム()液 1 mL = 34.181 mg C₃₅H₃₈N₄O₆·2HCl

安息香酸ブチル C₁₁H₁₄O₂ 無色～微黄色の粘稠性のある液体である。ジエチルエーテルに溶けやすく，水にほとんど溶けない。

0.1 mol/L リン酸塩緩衝液，pH 4.6 リン酸二水素カリウム 13.6 g を水に溶かし，1000 mL とした液に，薄めた水酸化カリウム試液(1/10)を加えて pH を 4.6 に調整する。