

シサプリド細粒 Cisapride Fine Granules

溶出試験 本品の表示量に従いシサプリド($C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$)約 2.5mg に対応する量を精密に量り、試験液に pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 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 10mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にシサプリド標準品(別途 0.3g につき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により水分を測定しておく)約 0.029g を精密に量り、エタノール(95)に溶かし、正確に 100mL とする。この液 4mL を正確に量り、pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 / エタノール(95)混液(9:1)を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 5mL を正確に量り、pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 20mL とし、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、それぞれの液のシサプリドのピーク面積 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。

シサプリド($C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_s : 脱水物に換算したシサプリド標準品の量(mg)

W_T : シサプリド細粒の秤取量(g)

C : 1g 中のシサプリド($C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：275nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 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：30 付近の一定温度

移動相：0.1mol/L リン酸二水素カリウム試液 / アセトニトリル / 過塩素酸混液(400 : 400 : 1)

流量：シサプリドの保持時間が約 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、シサプリドのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 5000 段以上、2.0 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，シサプリド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/g	60 分	70%以上

シサプリド標準品 C₂₃H₂₉ClFN₃O₄·H₂O：483.96 (±)-4-アミノ-5-クロロ-N-[(3*R**, 4*S**)-1-[3-(*p*-フルオロフェノキシ)プロピル]-3-メトキシ-4-ピペリジル]-*o*-アニスアミド水和物で下記の規格に適合するもの．

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である．

確認試験

- (1) 本品 0.02g をメタノール 100mL に溶かす．この液 5mL に 0.1mol/L 塩酸試液 1mL 及びメタノールを加えて 100mL とする．この液につき，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 274～278nm 及び 307～311nm に吸収の極大を示し，波長 248～252nm 及び 290～294nm に吸収の極小を示す．
- (2) 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 3470cm⁻¹，3390cm⁻¹，2940cm⁻¹，1626cm⁻¹，1594cm⁻¹，1253cm⁻¹，1207cm⁻¹，1066cm⁻¹ 及び 992cm⁻¹ 付近に吸収を認める．
- (3) 本品につき，炎色反応試験(2)を行うとき，緑色を呈する．

純度試験

- (1) 類縁物質 本品 0.05g をメタノール 25mL に溶かし，試料溶液とする．試料溶液 10 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ぞれの量を求めるとき，保持時間約 17 分のトランス異性体は 0.5%以下であり，また，保持時間約 23 分の(±)-4-アミノ-5-クロロ-N-[(3*R**, 4*S**)-1-(3-フェノキシプロピル)-3-メトキシ-4-ピペリジル]-*o*-アニスアミド及び保持時間 40 分の 4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[3-(*p*-フルオロフェノキシ)プロピル]-4-ピペリジル]-*o*-アニスアミドはそれぞれ 0.2%以下である．

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：275 nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 25cm のステンレス管に 10 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：炭酸アンモニウム溶液(1 500) / アセトニトリル混液(3 : 2)

流量：シサプリドの保持時間が約 25 分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シサプリドの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1mL を量り，メタノールを加えて 50mL とした液 10 μ L から得たシサプリドのピーク高さがフルスケールの約 15% になることを確認する。

システムの性能：パラオキシ安息香酸プロピル 3mg 及びパラオキシ安息香酸ブチル 5mg をメタノール 100mL に溶かす。この液 4 μ L につき，上記の条件で操作するとき，パラオキシ安息香酸プロピル，パラオキシ安息香酸ブチルの順に溶出し，その分離度は 9 以上である。

システムの再現性：試料溶液 5mL を正確に量り，メタノールを加えて 50mL とする。この液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，シサプリドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

(2) 類縁物質 本品 0.10g をメタノール/クロロホルム混液(1:1)10mL に溶かし，試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り，メタノール/クロロホルム混液(1:1)を加えて正確に 100mL とする。この液 1mL，2mL，3mL，4mL 及び 5mL をそれぞれ正確に量り，それぞれにメタノール/クロロホルム混液(1:1)を加えて正確に 10mL とし，標準溶液(1)，(2)，(3)，(4)及び(5)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。試料溶液並びに標準溶液(1)，(2)，(3)，(4)及び(5)10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/メタノール/ギ酸混液(17:4:3)を展開溶媒として約 12cm 展開した後，薄層板を風乾する。これをヨウ素蒸気中に 3 時間以上放置する。試料溶液から得た主スポット及び R_f 値約 0.42 のスポット以外のスポットの量を標準溶液(1)，(2)，(3)，(4)及び(5)から得たスポットと比較して求めるとき，個々の量は 0.2% 以下であり、それらの総和と類縁物質の量の合計量は 1.0% 以下である。

水分 3.4~4.0%(0.3g，容量滴定法，直接滴定)。

含量 換算した脱水物に対し，99.0%以上。定量法 本品約 0.35g を精密に量り，酢酸(100)50mL に溶かし，0.1mol/L 過塩素酸で滴定する(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 過塩素酸 1mL = 46.60mg $C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH5.0 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000mL に，クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加え，pH5.0 に調整する。

シサプリド錠 Cisapride Tablets

溶出試験 本品 1 個をとり，試験液に pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 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．溶出試験を開始し，規定時間後，溶出液 20mL 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 10mL を除き，次のろ液 V mL を正確に量り，表示量に従い 1mL 中にシサプリド($C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$) 約 2.8 μ g を含む液となるように pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に V mL とし，試料溶液とする．別にシサプリド標準品(別途 0.3g につき，水分測定法の容量滴定法，直接滴定により水分を測定しておく)約 0.029g を精密に量り，エタノール(95)に溶かし，正確に 100mL とする．この液 4mL を正確に量り，pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 / エタノール(95)混液(9 : 1)を加えて正確に 100mL とする．更にこの液 5mL を正確に量り，pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 20mL とし，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，それぞれの液のシサプリドのピーク面積 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．

シサプリド($C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_s : 脱水物に換算したシサプリド標準品の量(mg)

C : 1 錠中のシサプリド($C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：275nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 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：30 付近の一定温度

移動相：0.1mol/L リン酸二水素カリウム試液 / アセトニトリル / 過塩素酸混液(400 : 400 : 1)

流量：シサプリドの保持時間が約 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，シサプリドのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 5000 段以上，2.0 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，シサプリド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
2.5mg	30 分	75%以上

シサプリド標準品 C₂₃H₂₉ClFN₃O₄·H₂O：483.96 (±)-4-アミノ-5-クロロ-N-[(3*R**, 4*S**)-1-[3-(*p*-フルオロフェノキシ)プロピル]-3-メトキシ-4-ピペリジル]-*o*-アニスアミド水和物で下記の規格に適合するもの．

性状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である．

確認試験

- (1) 本品 0.02g をメタノール 100mL に溶かす．この液 5mL に 0.1mol/L 塩酸試液 1mL 及びメタノールを加えて 100mL とする．この液につき，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 274～278nm 及び 307～311nm に吸収の極大を示し，波長 248～252nm 及び 290～294nm に吸収の極小を示す．
- (2) 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 3470cm⁻¹，3390cm⁻¹，2940cm⁻¹，1626cm⁻¹，1594cm⁻¹，1253cm⁻¹，1207cm⁻¹，1066cm⁻¹ 及び 992cm⁻¹ 付近に吸収を認める．
- (3) 本品につき，炎色反応試験(2)を行うとき，緑色を呈する．

純度試験

- (1) 類縁物質 本品 0.05g をメタノール 25mL に溶かし，試料溶液とする．試料溶液 10 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ぞれの量を求めるとき，保持時間約 17 分のトランス異性体は 0.5%以下であり，また，保持時間約 23 分の(±)-4-アミノ-5-クロロ-N-[(3*R**, 4*S**)-1-(3-フェノキシプロピル)-3-メトキシ-4-ピペリジル]-*o*-アニスアミド及び保持時間 40 分の 4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[3-(*p*-フルオロフェノキシ)プロピル]-4-ピペリジル]-*o*-アニスアミドはそれぞれ 0.2%以下である．

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：275 nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 25cm のステンレス管に 10 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：炭酸アンモニウム溶液(1 500) / アセトニトリル混液(3 : 2)

流量：シサプリドの保持時間が約 25 分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シサプリドの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1mL を量り，メタノールを加えて 50mL とした液 10 μ L から得たシサプリドのピーク高さがフルスケールの約 15% になることを確認する。

システムの性能：パラオキシ安息香酸プロピル 3mg 及びパラオキシ安息香酸ブチル 5mg をメタノール 100mL に溶かす。この液 4 μ L につき，上記の条件で操作するとき，パラオキシ安息香酸プロピル，パラオキシ安息香酸ブチルの順に溶出し，その分離度は 9 以上である。

システムの再現性：試料溶液 5mL を正確に量り，メタノールを加えて 50mL とする。この液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，シサプリドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

(2) 類縁物質 本品 0.10g をメタノール/クロロホルム混液(1:1)10mL に溶かし，試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り，メタノール/クロロホルム混液(1:1)を加えて正確に 100mL とする。この液 1mL，2mL，3mL，4mL 及び 5mL をそれぞれ正確に量り，それぞれにメタノール/クロロホルム混液(1:1)を加えて正確に 10mL とし，標準溶液(1)，(2)，(3)，(4)及び(5)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。試料溶液並びに標準溶液(1)，(2)，(3)，(4)及び(5)10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/メタノール/ギ酸混液(17:4:3)を展開溶媒として約 12cm 展開した後，薄層板を風乾する。これをヨウ素蒸気中に 3 時間以上放置する。試料溶液から得た主スポット及び R_f 値約 0.42 のスポット以外のスポットの量を標準溶液(1)，(2)，(3)，(4)及び(5)から得たスポットと比較して求めるとき，個々の量は 0.2% 以下であり、それらの総和と類縁物質 の量の合計量は 1.0% 以下である。

水分 3.4~4.0%(0.3g，容量滴定法，直接滴定)。

含量 換算した脱水物に対し，99.0%以上。定量法 本品約 0.35g を精密に量り，酢酸(100)50mL に溶かし，0.1mol/L 過塩素酸で滴定する(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 過塩素酸 1mL = 46.60mg $C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液，pH5.0 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000mL に，クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加え，pH5.0 に調整する。