

ベラプロストナトリウム錠 Beraprost Sodium Tablets

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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径0.45μm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VmLを正確に量り、表示量に従い1mL中にベラプロストナトリウム(C₂₄H₂₉NaO₅)約0.022μgを含む液となるように水を加えて正確にV'mLとし、試料溶液とする。別にベラプロストナトリウム標準品をシリカゲルを乾燥剤として60°Cで5時間減圧(0.67kPa以下)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100mLとする。この液2mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとする。更にこの液2mLを正確に量り、水を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液0.2mL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、それぞれの液のベラプロストの2つのピーク面積の和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。

ベラプロストナトリウム(C₂₄H₂₉NaO₅)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_t}{A_s} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{100}$$

W_s：ベラプロストナトリウム標準品の量(mg)

C：1錠中のベラプロストナトリウム(C₂₄H₂₉NaO₅)の表示量(mg)

試験条件

検出器：蛍光光度計(励起波長：285nm, 蛍光波長：614nm)

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5μm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°C付近の一定温度

移動相：メタノール/水/酢酸(100)混液(650:350:1)

流量：ベラプロストの2つのピークのうち、先に流出するピークの保持時間が約10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0.2mLにつき、上記の条件で操作するとき、ベラプロストの2つのピークの分離度は1.2以上である。

システムの再現性：標準溶液0.2mLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ベラプロストの2つのピーク面積の和の相対標準偏差は2.0%以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
20μg	15 分	80%以上
40μg	30 分	85%以上

ベラプロストナトリウム標準品 $C_{24}H_{29}NaO_5$: 420.47 Sodium(±)-(1*R*^{*},2*R*^{*},3*aS*^{*},8*bS*^{*})-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-2-hydroxy-1-[*(E*)-(3*S*^{*})-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl]-1*H*-cyclopenta[*b*]benzofuran-5-butrate で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の粉末である。

確認試験

- (1) 本品のメタノール溶液(3→50000)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 278~283nm 及び 285~289nm に吸収の極大を示す。
- (2) 本品を乾燥し、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 1560cm^{-1} , 1450cm^{-1} , 1407cm^{-1} , 969cm^{-1} 及び 743cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 0.020g をメタノール 2mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 15μL 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 12 分のピーク、保持時間約 40 分に近接して現れる 2 つのピーク及び保持時間約 48 分に近接して現れる 2 つのピークはそれぞれ 0.2%以下、保持時間約 28 分のピークは 0.3%以下である。また、保持時間約 21 分及び 23 分に近接して現れるベラプロストの 2 つのピーク、保持時間約 12 分のピーク、保持時間約 28 分のピーク、保持時間約 40 分に近接して現れる 2 つのピーク及び保持時間約 48 分に近接して現れる 2 つのピーク以外のピークの各々のピーク面積は 0.1%以下である。また、ベラプロストの 2 つのピーク以外のピークの合計面積は 1.0%以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：285nm)

カラム：内径 4mm、長さ 25cm のステンレス管に 4μm 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：35°C付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル/メタノール/酢酸(100:330:30:1)を移動相 A とし、アセトニトリル/水/酢酸(100)混液(900:100:1)を移動相 B とする。移動相 A と移動相 B の混合比率を次に示すように段階的に変化させる。

注入後からの時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B(%)
0 ~ 30	100	0
30 ~ 45	100 → 56	0 → 44
45 ~ 60	56	44
60 ~ 70	56 → 0	44 → 100
70 ~ 80	0	100

流量：ベラプロストの2つのピークのうち、後に流出するピークの保持時間が約23分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からベラプロストの2つのピークのうち、後に流出するピークの保持時間の約4倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20mLとする。この液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20mLとし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液2mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に10mLとする。この液15μLから得たベラプロストの2つのピーク面積の和が、システム適合性試験用溶液のベラプロストの2つのピーク面積の和の14~26%になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液15μLにつき、上記の条件で操作するとき、ベラプロストの2つのピークの分離度は1.5以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液15μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ベラプロストの2つのピーク面積の和の相対標準偏差は2.0%以下である。

異性体比 本品0.01gをメタノール5mLに溶かした液15μLにつき、次の条件下液体クロマトグラフ法により試験を行う。保持時間25分付近のピーク面積A_a及び保持時間27分付近のピーク面積A_bを測定するとき、A_b/A_aは0.97~1.03である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：285nm)

カラム：内径6mm、長さ15cmのステンレス管に5μm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°C付近の一定温度

移動相：メタノール/水/酢酸(100)混液(600:400:1)

流量：ベラプロストの2つのピークのうち、後に流出するピークの保持時間が約27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：試料溶液15μLにつき、上記の条件で操作するとき、ベラプロストの2つのピークの分離度は1.2以上である。

システムの再現性：試料溶液 15μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ベラプロストの 2 つのピーク面積の和の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

乾燥減量 3.0% 以下(0.5g, 減圧・0.67kPa 以下, シリカゲル, 60°C, 5 時間)。

含量 99.0% 以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.1g を精密に量り、薄めたエタノール(7→10)30mL に溶かし、0.2mol/L 塩酸試液 2.0mL を加え、0.025mol/L 水酸化ナトリウム・エタノール(99.5)液で第一当量点から第二当量点まで滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.025mol/L 水酸化ナトリウム・エタノール(99.5)液 1mL=10.512mg C₂₄H₂₉NaO₅

0.025 mol/L 水酸化ナトリウム・エタノール液

1000mL 中水酸化ナトリウム(NaOH : 40.00)1.000g を含む。

調製 水酸化ナトリウム 2.1g をエタノール(99.5)100mL に溶かし、密栓し、16 時間放置した後、上澄液 50mL をとり、エタノール(99.5)650mL 及び水を加えて 1000mL とし、次の標定を行う。

標定 アミド硫酸(標準試薬)をデシケーター(減圧・2kPa 以下、シリカゲル)で約 48 時間乾燥し、その約 0.025g を精密に量り、薄めたエタノール(7→10)30mL に溶かし、調製した水酸化ナトリウム・エタノール液で滴定し、ファクターを計算する(電位差滴定法)。

0.025mol/L 水酸化ナトリウム・エタノール液 1mL=2.427mg HOSO₂NH₂

注意：遮光した瓶に密栓して保存する。標定は用時行う。