

ベザフィブラート徐放錠 Bezafibrate Extended-release Tablets

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に pH7.2 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 を正確にとり、直ちに 37 ± 0.5 に加温した pH7.2 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45\mu\text{m}$ 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 $V\text{mL}$ を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) 約 $13\mu\text{g}$ を含む液となるように pH7.2 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 $V'\text{mL}$ とし、試料溶液とする。別にベザフィブラート標準品を 105 で 3 時間乾燥し、その約 0.066g 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 2mL を正確に量り、pH7.2 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 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 228nm における吸光度 $A_{T(n)}$ 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。

n 回目の溶出液採取時におけるベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%) ($n = 1, 2, 3$)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W_S : ベザフィブラート標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のベザフィブラート ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg	90 分	15 ~ 45%
	2.5 時間	35 ~ 65%
	8 時間	80% 以上
200mg	90 分	15 ~ 45%
	2.5 時間	30 ~ 60%
	8 時間	75% 以上

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH7.2 無水リン酸水素二ナトリウム 7.1g を水に溶かし、1000mL とする。この液に、クエン酸一水和物 5.3g を水に溶かして 1000mL とした液を加えて pH7.2 に調整する。

ベザフィブラート標準品 $C_{19}H_{20}ClNO_4$: 361.82 2-[4-[2-(4-クロロベンズアミド)エチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸で、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 ベザフィブラートをエタノール(99.5)で3回再結晶し、105℃で3時間乾燥する。

性状 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測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3360cm^{-1} 、 1719cm^{-1} 、 1612cm^{-1} 、 1549cm^{-1} 及び 1148cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点 183~186

純度試験 類縁物質 本品 0.1g をメタノール 35mL に溶かし、更に薄めた 0.05mol/L 酢酸アンモニウム試液 (1 : 5) を加えて 50mL とし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノール 70mL を加え、更に薄めた 0.05mol/L 酢酸アンモニウム試液 (1 : 5) 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 5 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、試料溶液のベザフィブラート以外のピーク合計面積は、標準溶液のベザフィブラートのピーク面積の 1/5 より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：230nm)

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：25℃ 付近の一定温度

移動相：メタノール / 薄めた酢酸(100)(1 : 100)混液 (9 : 4)

流量：ベザフィブラートの保持時間が約 6 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ザフィブラートの保持時間の約 2.5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り、メタノール / 薄めた 0.05mol/L 酢酸アンモニウム試液 (1 : 5) 混液 (7 : 3) を加えて正確に 50mL とする。この液 5 μ L から得たベザフィブラートのピーク面積が、標準溶液 5 μ L から得たベザフィブラートのピーク面積の 7~13% になることを確認する。

システムの性能：本品 0.02g、4-クロロ安息香酸 0.01g 及び 2-[4-[2-(3,4-ジクロロベンズアミド)エチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸 (ジクロル体) 0.02g をメタノール 70mL に溶かし、更に薄めた 0.05mol/L 酢酸アンモニウム試液 (1 : 5) を加えて 100mL とする。この液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、4-クロロ安息香酸、ベザフィブラート、ジクロル体の順に溶出し、4-クロロ安息香酸とベザフィブラートの分離度は 3 以上で、ベザフィブラートとジクロル体の分離度は 6 以上である。

システムの再現性：標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ベザフィブラートのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

乾燥減量 0.5%以下 (1g, 105℃, 3時間) .

含量 99.0%以上 . 定量法 本品を乾燥し, その約 0.7g を精密に量り, エタノール (99.5)50mL に溶かし, 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する (指示薬: フェノールフタレイン試液 3 滴) . 同様の方法で空試験を行い, 補正する .

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 36.182mg C₁₉H₂₀ClNO₄

2-[4-[2-(3,4-ジクロロベンズアミド)エチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸 (ジクロル体) C₁₉H₁₉Cl₂NO₄ 白色の結晶性の粉末である .

融点 169 ~ 172

純度試験 類縁物質 本品 0.1g をメタノール 35mL に溶かし, 更に薄めた 0.05mol/L 酢酸アンモニウム試液 (1 : 5) を加えて 50mL とし, 試料溶液とする . この液 1mL を正確に量り, メタノール 70mL を加え, 更に薄めた 0.05mol/L 酢酸アンモニウム試液 (1 : 5) 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 5μL につき, ベザフィブラート標準品の純度試験の類縁物質の項の試験条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う . ジクロル体の保持時間の約 2 倍の範囲について, 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, 試料溶液のジクロル体以外のピークの合計面積は標準溶液のジクロル体のピーク面積より大きくない .