

リスペリドン細粒 Risperidone Fine Granules

溶出性 〈6.10〉 本品の表示量に従いリスペリドン($C_{23}H_{27}FN_4O_2$)約3mgに対応する量を精密に量り、試験液に水900mLを用い、パドル法により、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3mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→137)3mLを正確に加え、試料溶液とする。別にリスペリドン標準品を80°Cで4時間減圧乾燥し、その約17mg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100mLとする。この液3mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→137)3mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100μLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のリスペリドンのピーク面積 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。

リスペリドン($C_{23}H_{27}FN_4O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 18$$

W_S ：リスペリドン標準品の秤取量(mg)

W_T ：本品の秤取量(g)

C ：1g中のリスペリドン($C_{23}H_{27}FN_4O_2$)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：237nm)

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ィー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：水/アセトニトリル混液(13:7)1000mLにトリフルオロ酢酸1mLを加え、アンモニア水(28)を加えてpH2.9±0.1とした後、水/アンモニア水(28)混液(1:1)を加えてpH3.0±0.1に調整する。

流量：リスペリドンの保持時間が約3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100μLにつき、上記の条件で操作するとき、リスペリド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3500段以上、2.5以下である。

システムの再現性：標準溶液100μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返

すとき、リスペリド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
10mg/g	30分	75%以上

リスペリドン標準品 $C_{23}H_{27}FN_4O_2$: 410.48 3{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンで、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 リスペリドン 10g に水 50mL を加え、10 分間激しく振り混ぜる。この液をガラスろ過器(G3)を用いてろ過し、残留物を 60°C で 3 時間減圧乾燥する。得られた乾燥物にエタノール(95)20mL を加え、水浴中で還流しながら完全に溶けるまで更にエタノール(95)を徐々に加える。この液を約 5 分間還流させ、室温で一夜放置した後、氷冷しながら、ガラスろ過器(G3)を用いてろ過する。残留物を冷エタノール(95)で 3 回洗浄した後、60°C で 8 時間減圧乾燥する。

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 本品の 2-プロパノール溶液(1→40000)につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により吸収スペクトルを測定するとき、波長 233～239nm, 277～281nm 及び 283～287nm に吸収の極大を示す。

類縁物質 本品 0.10g をメタノール 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)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、試料溶液のリスペリドン以外のピークの面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積より大きくなく、試料溶液のリスペリドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 1.5 倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：260nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 10cm のステンレス管に 3μm の液体クロマトグラフィー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°C 付近の一定温度

移動相 A：酢酸アンモニウム溶液(1→200)

移動相 B：メタノール

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~2	70	30
2~17	70→30	30→70
17~22	30	70

流量：毎分 1.5mL

面積測定範囲：リスペリドンの保持時間の約 1.6 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL 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 10μL から得たリスペリドンのピーク面積が、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 7~13%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 10μL につき、上記の条件で操作するととき、リスペリド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 10000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 10μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、リスペリドン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 <2.41> 0.5%以下(1g, 減圧, 80°C, 4 時間)。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.15g を精密に量り、2-ブタノン/酢酸(100)混液(7 : 1)70mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定 <2.50> 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 = 20.52 mg C₂₃H₂₇FN₄O₂

リスペリドン錠 Risperidone Tablets

溶出性 〈6.10〉 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、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 $V'mL$ を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にリスペリドン ($C_{23}H_{27}FN_4O_2$) 約 0.56μg を含む液となるように薄めた塩酸(1→137)を加えて正確に $V'mL$ とし、試料溶液とする。別にリスペリドン標準品 80°C で 4 時間減圧乾燥し、約 22mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 200mL 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。この液 3mL を正確に量り、薄めた塩酸(1→137)3mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー 〈2.01〉 により試験を行い、それぞれの液のリスペリドンのピーク面積 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。

リスペリドン($C_{23}H_{27}FN_4O_2$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times (9/4)$$

W_S : リスペリドン標準品の秤取量(mg)

C : 1 錠中のリスペリドン($C_{23}H_{27}FN_4O_2$)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長 : 237nm)

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イー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：水/アセトニトリル混液(13:7)1000mL にトリフルオロ酢酸 1mL を加え、アンモニア水(28)を加えて pH 2.9 ± 0.1 とした後、水/アンモニア水(28)混液(1:1)を加えて pH 3.0 ± 0.1 に調整する。

流量：リスペリドンの保持時間が約 3 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 100μL につき、上記の条件で操作するとき、リスペリド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 3500 段以上、2.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 100μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、リスペリド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
1mg	30 分	75%以上
2mg	30 分	80%以上
3mg	30 分	75%以上

リスペリドン標準品 $C_{23}H_{27}FN_4O_2$: 410.48 3{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンで、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 リスペリドン 10g に水 50mL を加え、10 分間激しく振り混ぜる。この液をガラスろ過器(G3)を用いてろ過し、残留物を 60°C で 3 時間減圧乾燥する。得られた乾燥物にエタノール(95)20mL を加え、水浴中で還流しながら完全に溶けるまで更にエタノール(95)を徐々に加える。この液を約 5 分間還流させ、室温で一夜放置した後、氷冷しながら、ガラスろ過器(G3)を用いてろ過する。残留物を冷エタノール(95)で 3 回洗浄した後、60°C で 8 時間減圧乾燥する。

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 本品の 2-プロパノール溶液(1→40000)につき、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により吸収スペクトルを測定するとき、波長 233～239nm, 277～281nm 及び 283～287nm に吸収の極大を示す。

類縁物質 本品 0.10g をメタノール 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉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、試料溶液のリスペリドン以外のピークの面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積より大きくなく、試料溶液のリスペリドン以外のピークの合計面積は、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 1.5 倍より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：260nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 10cm のステンレス管に 3μm の液体クロマトグラフィー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°C付近の一定温度

移動相 A：酢酸アンモニウム溶液(1→200)

移動相 B：メタノール

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾

配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~2	70	30
2~17	70→30	30→70
17~22	30	70

流量：毎分 1.5mL

面積測定範囲：リスペリドンの保持時間の約 1.6 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 2mL 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 10μL から得たリスペリドンのピーク面積が、標準溶液のリスペリドンのピーク面積の 7~13%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 10μL につき、上記の条件で操作するとき、リスペリド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 10000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 10μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、リスペリドン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 <2.41> 0.5%以下(1g, 減圧, 80°C, 4 時間)。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し、その約 0.15g を精密に量り、2-ブタノン/酢酸(100)混液(7 : 1)70mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定 <2.50> 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 = 20.52 mg C₂₃H₂₇FN₄O₂