

(1) 本品の水溶液(1→200000)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 269～273nm に吸収の極大を示す。

(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 3070 cm^{-1} 、1677 cm^{-1} 、1629 cm^{-1} 、946 cm^{-1} 及び 819 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 50mg を移動相 100mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 5 μL 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い、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らの量を求めるとき、オザグレルのピークを除くピーク面積の合計は全てのピーク面積の合計の 0.5% 以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：220nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 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 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：酢酸アンモニウム溶液(3→1000)/メタノール混液 (4：1)

流量：オザグレルの保持時間が約 10 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オザグレルの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200mL 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、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 5 μL から得たオザグレルのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のオザグレルのピーク面積の 15～25% 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 5 μL につき、上記の条件で操作するとき、オザグレルのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.5 以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 5 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オザグレルのピーク面積の相対標準偏差は 2.5% 以下である。

乾燥減量 6.0～7.0% (0.5g, 105 $^{\circ}\text{C}$, 3 時間)

含量 99.0% 以上。 定量法 本品約 0.2g を精密に量り、無水酢酸/非水滴定用酢酸混液 (7：3) 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 = 28.27mg $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

塩酸オザグレル 200 mg 錠 (a)

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。溶出試験開始 15 分、45 分及び 2 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水 20mL を正確に注意して補う。採取した溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 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 5mL を正確に量り、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて正確に 200mL とし、試料溶液とする。別に塩酸オザグレル標準品約 0.022g を精密に量り、水を加えて溶かし正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 272nm における吸光度 A_{15} 、 A_{45} 、 A_2 及び A_S を測定する。

本品の 15 分、45 分及び 2 時間の溶出率が、それぞれ 10~40%、40~70% 及び 85% 以上のときは適合とする。

15 分間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_{15}}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

45 分間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_{45}}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{15}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 900$$

2 時間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_2}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{45}}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{15}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : 塩酸オザグレル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量 (mg)

塩酸オザグレル標準品 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: 282.72 {((E)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-2-プロペン酸塩酸塩 1 水和物} 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 塩酸オザグレルを水で 2 回再結晶する。得られた結晶を水に加温して溶かし、これに 9 倍量のアセトンを加えて放置する。得られた結晶を減圧乾燥 (シリカゲル) する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験

(1) 本品の水溶液(1→200000)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 269～273nm に吸収の極大を示す。

(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 3070 cm^{-1} 、1677 cm^{-1} 、1629 cm^{-1} 、946 cm^{-1} 及び 819 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 50mg を移動相 100mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 5 μL 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い、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らの量を求めるとき、オザグレルのピークを除くピーク面積の合計は全てのピーク面積の合計の 0.5% 以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 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 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：酢酸アンモニウム溶液(3→1000)/メタノール混液（4：1）

流量：オザグレルの保持時間が約 10 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オザグレルの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200mL 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、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 5 μL から得たオザグレルのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のオザグレルのピーク面積の 15～25% 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 5 μL につき、上記の条件で操作するとき、オザグレルのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.5 以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 5 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オザグレルのピーク面積の相対標準偏差は 2.5% 以下である。

乾燥減量 6.0～7.0% (0.5g, 105 $^{\circ}\text{C}$, 3 時間)

含量 99.0% 以上。 定量法 本品約 0.2g を精密に量り、無水酢酸/非水滴定用酢酸混液 (7：3) 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 = 28.27mg $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

塩酸オザグレル 100 mg 錠 (b)

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。溶出試験開始 15 分、45 分及び 2 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水 20mL を正確に注意して補う。採取した溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 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 5mL を正確に量り、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。別に塩酸オザグレル標準品約 0.022 g を精密に量り、水を加えて溶かし正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 272nm における吸光度 A_{15} 、 A_{45} 、 A_2 及び A_S を測定する。

本品の 15 分、45 分及び 2 時間の溶出率が、それぞれ 15~45%、45~75% 及び 80% 以上のときは適合とする。

15 分間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_{15}}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 450$$

45 分間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_{45}}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{15}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 450$$

2 時間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_2}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{45}}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{15}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 450$$

W_S : 塩酸オザグレル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量 (mg)

塩酸オザグレル標準品 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: 282.72 { (E)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-2-プロペン酸塩酸塩 1 水和物 } 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 塩酸オザグレルを水で 2 回再結晶する。得られた結晶を水に加温して溶かし、これに 9 倍量のアセトンを加えて放置する。得られた結晶を減圧乾燥 (シリカゲル) する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験

(1) 本品の水溶液(1→200000)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 269~273nm に吸収の極大を示す。

(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 3070 cm^{-1} 、1677 cm^{-1} 、1629 cm^{-1} 、946 cm^{-1} 及び 819 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 50mg を移動相 100mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 5 μL 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い、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らの量を求めるとき、オザグレルのピークを除くピーク面積の合計は全てのピーク面積の合計の 0.5%以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 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 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：酢酸アンモニウム溶液(3→1000)/メタノール混液（4：1）

流量：オザグレルの保持時間が約 10 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オザグレルの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200mL 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、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 5 μL から得たオザグレルのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のオザグレルのピーク面積の 15~25%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 5 μL につき、上記の条件で操作するとき、オザグレルのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.5 以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 5 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オザグレルのピーク面積の相対標準偏差は 2.5%以下である。

乾燥減量 6.0~7.0% (0.5g, 105 $^{\circ}\text{C}$, 3 時間)

含量 99.0%以上。 定量法 本品約 0.2g を精密に量り、無水酢酸/非水滴定用酢酸混液 (7:3) 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 = 28.27mg $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

塩酸オザグレル 200 mg 錠 (b)

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。溶出試験開始 15 分、45 分及び 2 時間後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水 20mL を正確に注意して補う。採取した溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 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 5mL を正確に量り、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて正確に 200mL とし、試料溶液とする。別に塩酸オザグレル標準品約 0.022g を精密に量り、水を加えて溶かし正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、pH9.0 のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 272nm における吸光度 A_{15} 、 A_{45} 、 A_2 及び A_S を測定する。

本品の 15 分、45 分及び 2 時間の溶出率が、それぞれ 10~40%、40~70% 及び 85% 以上のときは適合とする。

15 分間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_{15}}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 900$$

45 分間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_{45}}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{15}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 900$$

2 時間における塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \left(\frac{A_2}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{45}}{A_S} + \frac{1}{45} \times \frac{A_{15}}{A_S} \right) \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_S : 塩酸オザグレル標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の塩酸オザグレル ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) の表示量 (mg)

塩酸オザグレル標準品 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: 282.72 { (E)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-2-プロペン酸塩酸塩 1 水和物 } 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 塩酸オザグレルを水で 2 回再結晶する。得られた結晶を水に加温して溶かし、これに 9 倍量のアセトンを加えて放置する。得られた結晶を減圧乾燥 (シリカゲル) する。

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験

- (1) 本品の水溶液(1→200000)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 269~273nm に吸収の極大を示す。
- (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 3070 cm^{-1} , 1677 cm^{-1} , 1629 cm^{-1} , 946 cm^{-1} 及び 819 cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- 類縁物質 本品 50mg を移動相 100mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 5 μL 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い、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らの量を求めるとき、オザグレルのピークを除くピーク面積の合計は全てのピーク面積の合計の 0.5% 以下である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 μm 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 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：酢酸アンモニウム溶液(3→1000)/メタノール混液 (4 : 1)

流量：オザグレルの保持時間が約 10 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オザグレルの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200mL 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、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 5 μL から得たオザグレルのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のオザグレルのピーク面積の 15~25% 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 5 μL につき、上記の条件で操作するとき、オザグレルのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.5 以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 5 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、オザグレルのピーク面積の相対標準偏差は 2.5% 以下である。

乾燥減量 6.0~7.0% (0.5g, 105 $^{\circ}\text{C}$, 3 時間)

含量 99.0% 以上。 定量法 本品約 0.2g を精密に量り、無水酢酸/非水滴定用酢酸混液 (7 : 3) 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 = 28.27mg $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

マロン酸ボピンドロール 0.5mg 錠

溶出試験

本品 1 個をとり、試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 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。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.5 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 4mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 5mL とし、試料溶液とする。別に、マロン酸ボピンドロール標準品を 80 $^{\circ}$ C で 3 時間減圧 (0.67kPa 以下) 乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 200mL とする。この液 1mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 200mL とする。この液 20mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 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、ボピンドロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

マロン酸ボピンドロール ($C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{4}$$

W_S : マロン酸ボピンドロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のマロン酸ボピンドロール ($C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 268nm)

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。

カラムの温度: 25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム 1.45g を水に溶かして 1000mL とし、リン酸で pH3.0 に調整する。この液 1000mL にアセトニトリル 1000mL を加えて混和する。

流量: ボピンドロールの保持時間が約 5 分と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 100 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ボピンドロールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.5 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 100 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ボピンドロールのピーク面積の相対標準偏差は、2.0% 以下である。

マロン酸ボピンドロール標準品 $C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$: 484.54 (±) ·4-[2'-ベンゾイルオキシ-3'-(3 級ブチルアミノ) プロポキシ]-2-メチルインドール マロン酸塩で、下記の規格に適合するもの。必要な場合は次に示す方法により精製する。

精製法 マロン酸ボピンドロールにアセトンを加え、加温して溶かす。放冷後、析出した結晶を分取し、アセトンで洗う。同様の操作を行い、再結晶を繰り返して得た結晶を、加温しながら減圧乾燥する。

性状 本品は白色～微黄赤白色の結晶性の粉末である。

確認試験 (1) 本品のエタノール (95) 溶液 (1→40000) 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 266～270nm 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 3336 cm^{-1} 、1719 cm^{-1} 、1266 cm^{-1} 、1236 cm^{-1} 、1096 cm^{-1} 及び 897 cm^{-1} 付近に吸収を認め、1687 cm^{-1} 付近に吸収の肩を認める。

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (268nm) : 214～236 (0.05 g, エタノール (95), 2000mL)。

純度試験 類縁物質 本品 0.10 g を水/アセトニトリル混液 (1:1) 20mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (1:1) 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 20 μL ずつを正確に量り、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、試料溶液のボピンドロール以外の各ピークの面積は、標準溶液のボピンドロールのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：248nm)

カラム：内径 4.0mm、長さ 12.5cm のステンレス管に 5 μm 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 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相 A：炭酸アンモニウム溶液 (1→100) /アセトニトリル/テトラヒドロフラン混液 (14:5:1)

移動相 B：アセトニトリル/炭酸アンモニウム溶液 (1→100) /テトラヒドロフラン混液 (17:5:3)

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。

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0 ~ 30	100 → 0	0 → 100
30 ~ 38	0	100

流量：毎分 1.1mL

面積測定範囲：ボピンドロールの保持時間の約 2 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、水/アセトニトリル混液 (1:1) を加えて正確に 10mL とする。この液 20 μL から得たボピンドロールのピーク面積が標準溶液のボピンドロールのピーク面積の 14～26% になることを確認する。

システムの性能：本品 0.05g 及びベンゾフェノン 0.01g を水/アセトニトリル混液 (1:

1) 250mLに溶かす. この液 20 μ Lにつき, 上記の条件で操作するとき, ベンゾフェノン, ポピンドロールの順に溶出し, その分離度は 10 以上である.

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, ポピンドロール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, 減圧・0.67kPa 以下, 80°C, 3時間)

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し, その約 0.3g を精密に量り, 酢酸 (100) / 無水酢酸混液 (1 : 1) 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ない, 補正する.

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 48.45mg $C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05mol/L, pH4.0 酢酸 (100) 3.0g に水を加えて 1000mL とした液に, 酢酸ナトリウム三水和物 3.4g を水に溶かして 500mL とした液を加え, pH4.0 に調整する.

マロン酸ボピンドロール 1mg 錠

溶出試験

本品 1 個をとり、試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 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。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.5 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 4mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 4mL を正確に加え、更にアセトニトリルを加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別に、マロン酸ボピンドロール標準品を 80°C で 3 時間減圧 (0.67kPa 以下) 乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液に溶かし、正確に 200mL とする。この液 1mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に 200mL とする。この液 20mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 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、ボピンドロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

マロン酸ボピンドロール ($C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}$$

W_S : マロン酸ボピンドロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のマロン酸ボピンドロール ($C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 268nm)

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。

カラムの温度: 25°C 付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム 1.45g を水に溶かして 1000mL とし、リン酸で pH3.0 に調整する。この液 1000mL にアセトニトリル 1000mL を加えて混和する。

流量: ボピンドロールの保持時間が約 5 分と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 100 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ボピンドロールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.5 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 100 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ボピンドロールのピーク面積の相対標準偏差は、2.0% 以下である。

マロン酸ボピンドロール標準品 $C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$: 484.54 (±) ·4-[2'-ベンゾイルオキシ-3'-(3 級ブチルアミノ) プロポキシ]-2-メチルインドール マロン酸塩で、下記の規

格に適合するもの。必要な場合は次に示す方法により精製する。

精製法 マロン酸ボピンドロールにアセトンを加え、加温して溶かす。放冷後、析出した結晶を分取し、アセトンで洗う。同様の操作を行い、再結晶を繰り返して得た結晶を、加温しながら減圧乾燥する。

性状 本品は白色～微黄赤白色の結晶性の粉末である。

確認試験 (1) 本品のエタノール (95) 溶液 (1→40000) 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 266～270nm 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 3336 cm^{-1} 、1719 cm^{-1} 、1266 cm^{-1} 、1236 cm^{-1} 、1096 cm^{-1} 及び 897 cm^{-1} 付近に吸収を認め、1687 cm^{-1} 付近に吸収の肩を認める。

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (268nm) : 214～236 (0.05 g, エタノール (95), 2000mL)。

純度試験 類縁物質 本品 0.10 g を水/アセトニトリル混液 (1 : 1) 20mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (1 : 1) 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 20 μL ずつを正確に量り、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、試料溶液のボピンドロール以外の各ピーク的面積は、標準溶液のボピンドロールのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 248nm)

カラム : 内径 4.0mm, 長さ 12.5cm のステンレス管に 5 μm 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 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相 A : 炭酸アンモニウム溶液 (1→100) / アセトニトリル / テトラヒドロフラン混液 (14 : 5 : 1)

移動相 B : アセトニトリル / 炭酸アンモニウム溶液 (1→100) / テトラヒドロフラン混液 (17 : 5 : 3)

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。

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0 ~ 30	100 → 0	0 → 100
30 ~ 38	0	100

流量 : 毎分 1.1mL

面積測定範囲 : ボピンドロールの保持時間の約 2 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、水/アセトニトリル混液 (1 : 1) を加えて正確に 10mL とする。この液 20 μL から得たボピンドロールのピーク面積が標準溶

液のボピンドロールのピーク面積の 14~26%になることを確認する。

システムの性能: 本品 0.05g 及びベンゾフェノン 0.01g を水/アセトニトリル混液 (1:1) 250mL に溶かす。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ベンゾフェノン、ボピンドロールの順に溶出し、その分離度は 10 以上である。

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、ボピンドロール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, 減圧・0.67kPa 以下, 80°C, 3 時間)

含量 99.0% 以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、酢酸 (100) / 無水酢酸混液 (1:1) 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ない、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 48.45mg $C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05mol/L, pH4.0 酢酸 (100) 3.0g に水を加えて 1000mL とした液に、酢酸ナトリウム三水和物 3.4g を水に溶かして 500mL とした液を加え、pH4.0 に調整する。

塩酸サルポグレラート100mg/g細粒

溶出試験

本品約 0.5g を精密に量り、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。溶出試験開始 15 分後に溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μm 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。別に塩酸サルポグレラート標準品（別途本品 0.1g につき、水分測定法の電量滴定法により水分を測定しておく）約 0.025g を精密に量り、水に溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り水を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 270nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

塩酸サルポグレラート ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_6 \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_S : 脱水物に換算した塩酸サルポグレラート標準品の量 (mg)

W_T : 塩酸サルポグレラート細粒の秤取量 (g)

C : 1g 中の塩酸サルポグレラート ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_6 \cdot \text{HCl}$) の表示量 (mg)

塩酸サルポグレラート標準品 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_6 \cdot \text{HCl}$: 465.97

(±)-2-(dimethylamino)-1-[[*o*-

(*m*-methoxyphenethyl)phenoxy]methyl]ethyl hydrogen succinate hydrochloride で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の塩化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数 1741 cm^{-1} 、1603 cm^{-1} 、1246 cm^{-1} 、1163 cm^{-1} 及び 757 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品 20mg を移動相 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μL 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。試料溶液の保持時間約 6.5 分の BP-984 のピーク面積は、標準溶液のサルポグレラートのピーク面積の 1/5 倍より大きくなく、試料溶液のサルポグレラート及び BP-984 以外のピーク面積は、標準溶液のサルポグレラートのピーク面積の 1/10 倍より大きくなく、試料溶液のサルポグレラート以外のピークの合計面積は標準溶液のサルポグレラートのピーク面積の 1/5 倍より大きくない。ただし、BP-984 のピーク面積は自動積分法で求め

た面積に感度係数 0.78 を乗じた値とする。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：272nm）

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：40℃付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル／トリフルオロ酢酸混液（1300：700：1）

流量：サルポグレラートの保持時間が約 8 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サルポグレ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，移動相を加えて正確に 50mL とする。この液 10 μ L から得たサルポグレラートのピーク面積が標準溶液のサルポグレ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 50mg に水 20mL を加え，塩酸サルポグレラート原液とする。この液 1mL に水酸化ナトリウム試液 2mL を加え，よく振り混ぜて 10 分間放置した後，1mol/L 塩酸試液 3mL を加えてよく振り混ぜ，BP-984 溶液とする。BP-984 溶液に，塩酸サルポグレラート原液 1mL を加えた後，移動相を加えて 50mL とする。この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，BP-984，サルポグレラートの順に溶出し，その分離度は 3 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，サルポグレラートのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である。

水分 0.5% 以下（0.1g，電量滴定法）。

含量 99.0～101.0%（換算した脱水物として）。定量法 本品約 0.4g を精密に量り，酢酸（100）30mL に溶かし，無水酢酸 30mL を加え，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 $C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$

塩酸サルポグレラート50mg錠

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。溶出試験開始15分後に溶出液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。別に塩酸サルポグレラート標準品（別途本品0.1gにつき、水分測定法の電量滴定法により水分を測定しておく）約0.025gを精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り水を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長270nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

塩酸サルポグレラート ($C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_S : 脱水物に換算した塩酸サルポグレラート標準品の量 (mg)

C : 1錠中の塩酸サルポグレラート ($C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

塩酸サルポグレラート標準品 $C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$: 465.97

(±)-2-(dimethylamino)-1-[[σ

(*m*-methoxyphenethyl)phenoxy]methyl]ethyl hydrogen succinate hydrochlorideで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の塩化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数1741 cm^{-1} 、1603 cm^{-1} 、1246 cm^{-1} 、1163 cm^{-1} 及び757 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品20mgを移動相10mLに溶かし、試料溶液とする。この液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に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。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。試料溶液の保持時間約6.5分のBP-984のピーク面積は、標準溶液のサルポグレラートのピーク面積の1/5倍より大きくなく、試料溶液のサルポグレラート及びBP-984以外のピーク面積は、標準溶液のサルポグレラートのピーク面積の1/10倍より大きくなく、試料溶液のサルポグレラート以外のピークの合計面積は標準溶液のサルポグレラートのピーク面積の1/5倍より大きくない。ただし、BP-984のピーク面積は自動積分法で求めた面積に感度係数0.78を乗じた値とする。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：272nm）

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：40°C 付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル／トリフルオロ酢酸混液（1300：700：1）

流量：サルポグレラートの保持時間が約 8 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サルポグレ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，移動相を加えて正確に 50mL とする。この液 10 μ L から得たサルポグレラートのピーク面積が標準溶液のサルポグレ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 50mg に水 20mL を加え，塩酸サルポグレラート原液とする。この液 1mL に水酸化ナトリウム試液 2mL を加え，よく振り混ぜて 10 分間放置した後，1mol/L 塩酸試液 3mL を加えてよく振り混ぜ，BP-984 溶液とする。BP-984 溶液に，塩酸サルポグレラート原液 1mL を加えた後，移動相を加えて 50mL とする。この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，BP-984，サルポグレラートの順に溶出し，その分離度は 3 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，サルポグレラートのピーク面積の相対標準偏差は 3.0% 以下である。

水分 0.5% 以下（0.1g，電量滴定法）。

含量 99.0～101.0%（換算した脱水物として）。定量法 本品約 0.4g を精密に量り，酢酸（100）30mL に溶かし，無水酢酸 30mL を加え，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 $C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$

塩酸サルポグレラート100mg錠

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。溶出試験開始30分後に溶出液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5mLを正確に量り、水を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸サルポグレラート標準品（別途本品0.1gにつき、水分測定法の電量滴定法により水分を測定しておく）約0.025gを精密に量り、水に溶かし、正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り水を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長270nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

塩酸サルポグレラート ($C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_S : 脱水物に換算した塩酸サルポグレラート標準品の量 (mg)

C : 1錠中の塩酸サルポグレラート ($C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$) の表示量 (mg)

塩酸サルポグレラート標準品 $C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$: 465.97
(\pm)-2-(dimethylamino)-1-[[σ -(*m*-methoxyphenethyl)phenoxy]methyl]ethyl hydrogen succinate hydrochlorideで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の塩化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数1741 cm^{-1} 、1603 cm^{-1} 、1246 cm^{-1} 、1163 cm^{-1} 及び757 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品20mgを移動相10mLに溶かし、試料溶液とする。この液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に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。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。試料溶液の保持時間約6.5分のBP-984のピーク面積は、標準溶液のサルポグレラートのピーク面積の1/5倍より大きくなく、試料溶液のサルポグレラート及びBP-984以外のピーク面積は、標準溶液のサルポグレラートのピーク面積の1/10倍より大きくなく、試料溶液のサルポグレラート以外のピークの合計面積は標準溶液のサルポグレラートのピーク面積の