

シフェニル)-5-ベンズイミダゾリル]-5-メチル-3(2*H*)-ピリダジノン で、下記に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 ピモベンダン10 gをとり、トルエン50 mLを加え、加熱還流する。冷後、結晶をろ取し、105°C、減圧で恒量になるまで乾燥する。

性状 本品は白色～微黄色の粉末である。

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1670 cm^{-1} 、1614 cm^{-1} 、1254 cm^{-1} 、838 cm^{-1} 及び812 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品約 50 mg を量り、メタノールに溶かし 10 mL とし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL 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とき、試料溶液のピモベンダン、溶媒及びシステム由来のピーク以外の個々のピーク面積は、標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 10 分の 1 より大きくない。また、試料溶液のピモベンダン、溶媒及びシステム由来のピーク以外のピークの合計面積は、標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 10 分の 2 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：290 nm）

カラム：内径 4.6 mm、長さ 12.5 cm 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：45° C 付近の一定温度

移動相 A：リン酸二水素カリウム 3 g を水 950 mL に溶かし、1 mol/L リン酸で pH 2.5 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。

移動相 B：アセトニトリル

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

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0～6	85 → 80	15 → 20
6～20	80 → 20	20 → 80

流量：毎分 1 mL

面積測定時間：約 20 分間

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を量り，メタノールを加えて 50 mL とした液 10 μ L から得たピモベンダンのピーク面積が標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 7~13% になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ピモベンダ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 2000 段以上，2.0 以下である。

システム再現性：標準溶液 10 μ L につき 6 回試験を行うとき，ピモベンダンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

水分含量 0.5% 以下 (0.5 g, 容量滴定法, 直接滴定)

含量 99.0% 以上

定量法 本品を乾燥し，その約 0.25 g を精密に量り，ギ酸 5 mL に溶かし，無水酢酸 10 mL 及び酢酸 (100) 70 mL を加え，0.1 mol/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。



ピモベンダン 2.5mg カプセル

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第2法（ただし、シンカーを用いる）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 20 mL 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 10 mL を除き、次のろ液5 mLを正確にとり、試験液を加えて正確に10 mLとし試料溶液とする。別にピモベンダン標準品をシリカゲルを乾燥剤として105 °Cで4 時間減圧乾燥し、その約 0.028 g を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100 mLとする。この液2 mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に200 mLとする。更にこの液10 mLを正確に量り、水を加えて正確に20 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 μL 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、それぞれの液のピモベンダンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が75%以上のときは適合とする。

ピモベンダン ($C_{19}H_{18}N_4O_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : ピモベンダン標準品の量 (mg)

C : 1カプセル中のピモベンダン ($C_{19}H_{18}N_4O_2$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 268 nm)

カラム : 内径 4.6 mm , 長さ 15 cm 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 : 30°C 付近の一定温度

移動相 : 水/アセトニトリル混液 (3 : 2) 1000 mLにラウリル硫酸ナトリウム2 g 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物2 gを加えて、薄めたリン酸 (1 →10) でpH3.8に調整する。

流量 : ピモベンダンの保持時間が約 7 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50μLにつき、上記の条件で操作するとき、ピモベンダ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2000段以上、2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ピモベンダンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

ピモベンダン標準品 $C_{19}H_{13}N_4O_2$: 334.38 (±) -4,5-ジヒドロ-6-[2-(p-メトキシフェニル)-5-ベンズイミダゾリル]-5-メチル-3(2*H*)-ピリダジノン で、下記に適合するもの。必要ならば次に示す方法で精製する。

精製法 ピモベンダン10 gをとり、トルエン50 mLを加え、加熱還流する。冷後、結晶をろ取し、105°C、減圧で恒量になるまで乾燥する。

性状 本品は白色～微黄色の粉末である。

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1670 cm^{-1} 、1614 cm^{-1} 、1254 cm^{-1} 、838 cm^{-1} 及び812 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 類縁物質 本品約 50 mg を量り、メタノールに溶かし 10 mL とし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL 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とき、試料溶液のピモベンダン、溶媒及びシステム由来のピーク以外の個々のピーク面積は、標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 10 分の 1 より大きくない。また、試料溶液のピモベンダン、溶媒及びシステム由来のピーク以外のピークの合計面積は、標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 10 分の 2 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：290 nm）

カラム：内径 4.6 mm、長さ 12.5 cm 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：45°C 付近の一定温度

移動相 A：リン酸二水素カリウム 3 g を水 950 mL に溶かし、1 mol/L リン酸で pH 2.5 に調整した後、水を加えて 1000 mL とする。

移動相 B：アセトニトリル

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

注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0～6	85 → 80	15 → 20
6～20	80 → 20	20 → 80

流量：毎分 1 mL

面積測定時間：約 20 分間

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を量り，メタノールを加えて 50 mL とした液 10 μ L から得たピモベンダンのピーク面積が標準溶液のピモベンダンのピーク面積の 7~13% になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ピモベンダ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 2000 段以上，2.0 以下である。

システム再現性：標準溶液 10 μ L につき 6 回試験を行うとき，ピモベンダンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

水分含量 0.5% 以下 (0.5 g, 容量滴定法, 直接滴定)

含量 99.0% 以上

定量法 本品を乾燥し，その約 0.25 g を精密に量り，ギ酸 5 mL に溶かし，無水酢酸 10 mL 及び酢酸 (100) 70 mL を加え，0.1 mol/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。



クエン酸モサプリド 10mg/g 散

溶出試験 本品の表示量に従いクエン酸モサプリド ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) 約 2.5mg に対応する量を精密に量り、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 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、溶出試験開始 45 分後、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。別にクエン酸モサプリド標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60°C で 4 時間減圧乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、移動相に溶かし、正確に 100mL 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 50 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、それぞれの液のモサプリドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

クエン酸モサプリド ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : クエン酸モサプリド標準品の量 (mg)

W_T : ガスモチン散の秤取量 (g)

C : 1g 中のクエン酸モサプリド ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 274nm)

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: クエン酸三ナトリウム二水和物 8.82g を水 800mL に溶かし、希塩酸を加え、pH3.3 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この液 240mL にメタノール 90mL 及びアセトニトリル 70mL を加える。

流量: モサプリドの保持時間が約 9 分になるように調整する。

システムの適合性

システムの性能: 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、モ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 4000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返

すとき、モ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。
クエン酸モサプリド標準品 $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$: 614.02 (±)-4-アミノ-5-クロ
ロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベン
ズアミドクエン酸塩で、下記の規格に適合するもの。

精製法 クエン酸モサプリド [(±)-4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ
-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドク
エン酸塩二水和物] 10g にエタノール(99.5)300mL を加え、加熱して溶かし、
熱時ろ過する。ろ液を室温で放置し、析出した結晶をろ取し、エタノール
(99.5)少量で洗う。得られた結晶につき、40 倍量のエタノール(99.5)を用
いて、同様の操作を繰り返す。得られた結晶を室温で減圧乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶又は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臭化カリウム錠剤法によ
り測定するとき、波数 3450cm^{-1} , 3370cm^{-1} , 1729cm^{-1} , 1613cm^{-1} 及び 1229cm^{-1}
付近に吸収を認める。

純度試験 (1) 類縁物質 本品 0.10g をメタノール 50mL 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 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、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、試料溶液のモサプリド以外の各々のピーク面積は、標準溶
液のモサプリドのピーク面積より大きくなく、また、その合計面積は標準溶
液のモサプリドのピーク面積の2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：274nm）

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：クエン酸三ナトリウム二水和物 8.82g を水 800mL に溶かし、希塩
酸を加え、pH3.3 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この
液 240mL にメタノール 90mL 及びアセトニトリル 70mL を加える。

流量：モサプリドの保持時間が約 9 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モサプリドの保持時間の約 3 倍の範
囲

システムの適合性

検出の確認：標準溶液 5mL 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 5 μ L から得たモサプリドのピーク面積が、標準溶液のモ

サプリドのピーク面積の 30~70%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 5mL にパラオキシ安息香酸エチルのメタノール溶液 (1 → 1000) 5mL を加え、更にメタノールを加えて 25mL とした液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、モサプリド、パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し、その分離度は 1.5 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、モ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) 2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン 本品 0.20g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) に溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ用 2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン 0.20g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) に溶かし、正確に 20mL とする。この液 1mL を正確に量り、ジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。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。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)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/メタノール混液 (4 : 1) を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射するとき、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液のスポットより濃くない。

含量 99.0%以上。定量法 本品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60°C で 4 時間減圧乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、酢酸(100)150mL 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。

$$0.1\text{mol/L 過塩素酸 } 1\text{ mL} = 61.40\text{ mg } \text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$$

2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン、薄層クロマトグラフ用 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$,

無色~淡黄色の粘性の液で、わずかに特異なにおいがある。

本品のメタノール溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

純度試験 類縁物質 本品 0.10 g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) 20 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、ジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。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。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)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

ム／メタノール混液（4：1）を展開溶媒として約 12 cm 展開した後，薄層板を風乾する．これに紫外線（主波長 254 nm）を照射するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは 1 個以下であり，標準溶液から得たスポットより濃くない．

クエン酸モサプリド 2.5mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 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 0.45 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。別にクエン酸モサプリド標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60 $^{\circ}$ C で 4 時間減圧乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、移動相に溶かし、正確に 100mL 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 50 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、それぞれの液のモサプリドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

クエン酸モサプリド ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

W_s : クエン酸モサプリド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のクエン酸モサプリド ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 274nm)

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 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相: クエン酸三ナトリウム二水和物 8.82g を水 800mL に溶かし、希塩酸を加え、pH3.3 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この液 240mL にメタノール 90mL 及びアセトニトリル 70mL を加える。

流量: モサプリドの保持時間が約 9 分になるように調整する。

システムの適合性

システムの性能: 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、モ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 4000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、モ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。

クエン酸モサプリド標準品 $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$: 614.02 (±) 4-アミノ-5-クロ

ロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドクエン酸塩で、下記の規格に適合するもの。

精製法 クエン酸モサプリド [(±)-4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドクエン酸塩二水和物] 10g にエタノール(99.5)300mL を加え、加熱して溶かし、熱時ろ過する。ろ液を室温で放置し、析出した結晶をろ取し、エタノール(99.5)少量で洗う。得られた結晶につき、40 倍量のエタノール(99.5)を用いて、同様の操作を繰り返し、得られた結晶を室温で減圧乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶又は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臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3450cm^{-1} , 3370cm^{-1} , 1729cm^{-1} , 1613cm^{-1} 及び 1229cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 (1) 類縁物質 本品 0.10g をメタノール 50mL 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 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、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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、試料溶液のモサプリド以外の各々のピーク面積は、標準溶液のモサプリドのピーク面積より大きくなく、また、その合計面積は標準溶液のモサプリドのピーク面積の 2 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：274nm）

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：40 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：クエン酸三ナトリウム二水和物 8.82g を水 800mL に溶かし、希塩酸を加え、pH3.3 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この液 240mL にメタノール 90mL 及びアセトニトリル 70mL を加える。

流量：モサプリドの保持時間が約 9 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モサプリドの保持時間の約 3 倍の範囲

システムの適合性

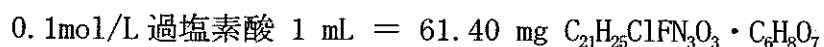
検出の確認：標準溶液 5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 10mL とする。この液 5 μL から得たモサプリドのピーク面積が、標準溶液のモサプリドのピーク面積の 30～70%になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 5mL にパラオキシ安息香酸エチルのメタノール溶液 (1 → 1000) 5mL を加え、更にメタノールを加えて 25mL とした液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、モサプリド、パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し、その分離度は 1.5 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、モ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) 2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン 本品 0.20g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) に溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ用 2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン 0.20g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) に溶かし、正確に 20mL とする。この液 1mL を正確に量り、ジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。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。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)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/メタノール混液 (4 : 1) を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射するとき、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液のスポットより濃くない。

含量 99.0%以上。定量法 本品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60°C で 4 時間減圧乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、酢酸(100)150mL 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。



2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン、薄層クロマトグラフ用 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$,

無色～淡黄色の粘性の液で、わずかに特異なにおいがある。

本品のメタノール溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

純度試験 類縁物質 本品 0.10 g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) 20 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、ジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。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。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル (蛍光剤入り) 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/メタノール混液 (4 : 1) を展開溶媒として約 12 cm 展開した後、薄層

板を風乾する。これに紫外線（主波長 254 nm）を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは1個以下であり、標準溶液から得たスポットより濃くない。

クエン酸モサプリド 5mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 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 45 分後、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 5mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にクエン酸モサプリド標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60°C で 4 時間減圧乾燥し、その約 0.028g を精密に量り、移動相に溶かし、正確に 100mL 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 50 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、それぞれの液のモサプリドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 45 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

クエン酸モサプリド ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{18}{C}$$

W_S : クエン酸モサプリド標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のクエン酸モサプリド ($C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 274nm)

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: クエン酸三ナトリウム二水和物 8.82g を水 800mL に溶かし、希塩酸を加え、pH3.3 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この液 240mL にメタノール 90mL 及びアセトニトリル 70mL を加える。

流量: モサプリドの保持時間が約 9 分になるように調整する。

システムの適合性

システムの性能: 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、モ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 4000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 50 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、モ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。

クエン酸モサプリド標準品 $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$: 614.02 (±) 4-アミノ-5-クロ

ロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドクエン酸塩で、下記の規格に適合するもの。

精製法 クエン酸モサプリド [(±)-4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホリニル]メチル]ベンズアミドクエン酸塩二水和物] 10g にエタノール(99.5)300mL を加え、加熱して溶かし、熱時ろ過する。ろ液を室温で放置し、析出した結晶をろ取し、エタノール(99.5)少量で洗う。得られた結晶につき、40 倍量のエタノール(99.5)を用いて、同様の操作を繰り返し、得られた結晶を室温で減圧乾燥する。

性状 本品は白色～帯黄白色の結晶又は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臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3450cm^{-1} 、 3370cm^{-1} 、 1729cm^{-1} 、 1613cm^{-1} 及び 1229cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 (1) 類縁物質 本品 0.10g をメタノール 50mL 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 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、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 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、試料溶液のモサプリド以外の各々のピーク面積は、標準溶液のモサプリドのピーク面積より大きくなく、また、その合計面積は標準溶液のモサプリドのピーク面積の 2 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：274nm）

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：40 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：クエン酸三ナトリウム二水和物 8.82g を水 800mL に溶かし、希塩酸を加え、pH3.3 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。
この液 240mL にメタノール 90mL 及びアセトニトリル 70mL を加える。

流量：モサプリドの保持時間が約 9 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モサプリドの保持時間の約 3 倍の範囲

システムの適合性

検出の確認：標準溶液 5mL 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 5 μL から得たモサプリドのピーク面積が、標準溶液のモサプリドのピーク面積の 30～70% になることを確認する。

システムの性能：試料溶液 5mL にパラオキシ安息香酸エチルのメタノール溶液 (1 → 1000) 5mL を加え、更にメタノールを加えて 25mL とした液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、モサプリド、パラオキシ安息香酸エチルの順に溶出し、その分離度は 1.5 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、モ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) 2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン 本品 0.20g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) に溶かし、正確に 10mL とし、試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ用 2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン 0.20g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) に溶かし、正確に 20mL とする。この液 1mL を正確に量り、ジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。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。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)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/メタノール混液 (4 : 1) を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射するとき、標準溶液から得たスポットに対応する位置の試料溶液から得たスポットは、標準溶液のスポットより濃くない。

含量 99.0%以上。定量法 本品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60°C で 4 時間減圧乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、酢酸(100)150mL 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 1 mL = 61.40 mg $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$

2-アミノメチル-4-(4-フルオロベンジル)モルホリン、薄層クロマトグラフ用 $C_{12}H_{17}FN_2O$,

無色～淡黄色の粘性の液で、わずかに特異なにおいがある。

本品のメタノール溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

純度試験 類縁物質 本品 0.10 g をジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) 20 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、ジエチルアミンのメタノール溶液 (3 → 200) を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。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。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル (蛍光剤入り) 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/メタノール混液 (4 : 1) を展開溶媒として約 12 cm 展開した後、薄層

板を風乾する。これに紫外線（主波長 254 nm）を照射するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは1個以下であり，標準溶液から得たスポットより濃くない。

メサラジン 250 mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 900 mL 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 3 時間、6 時間及び 24 時間後、溶出液 20 mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) 20 mL 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 10 mL を除き、次のろ液 5 mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 25 mL とし、試料溶液とする。別にメサラジン標準品をシリカゲルを乾燥剤として 4 時間減圧乾燥し、その約 0.028 g を精密に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、薄めた pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2) を加えて正確に 25 mL 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 330 nm における吸光度 $A_T(n)$ 及び A_S を測定する。

本品の 3 時間、6 時間及び 24 時間の溶出率が、それぞれ 10~40 %、30~60 % 及び 80 % 以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時におけるメサラジン ($\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3$) の表示量に対する溶出率 (%) ($n=1, 2, 3$)

$$= W_s \times \left[\frac{A_T(n)}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_T(i)}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C} \times 900$$

W_s : メサラジン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のメサラジン ($\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3$) の表示量 (mg)

メサラジン標準品 $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3$: 153.14 5-アミノサリチル酸で、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 メサラジン 6 g を量り、L-アスコルビン酸 3 g と水 250 mL を加えて混ぜ、塩酸を加えて溶かし、pH を 1.2 にする。この溶液に活性炭 20 g を加えてアルゴン気流下で 1 時間かき混ぜる。活性炭をろ過して除いた後、10% 炭酸ナトリウム溶液を加えて pH を 4 にし、析出した結晶をろ過する。得られた結晶を水 50 mL で洗い、更にエタノール (99.5) 50 mL で洗った後、シリカゲルを乾燥剤として 24 時間減圧乾燥する。

性状 本品は灰白色~微灰黄色の針状結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験

- (1) 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 1650cm^{-1} 、 1621cm^{-1} 、 1355cm^{-1} 、 1268cm^{-1} 、 1245cm^{-1} 及び 774cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- (2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド溶液 (1→50) につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル (^1H) により測定するとき、 δ 6.7ppm 付近に二重線のシグナルAを、 δ 7.0ppm 付近に二重・二重線のシグナルBを、また、 δ 7.3ppm 付近に二重線のシグナルCを示し、各シグナルの面積強度比A : B : Cはほぼ1 : 1 : 1である。

純度試験 類縁物質 本品 0.030 g をとり、移動相 75mL を加えた後、約 10 分間超音波処理を行い、溶かした後、移動相を加えて正確に 100mL とし、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 100mL とする。更にこの液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 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とき、試料溶液のメサラジン以外のピークの合計面積は、標準溶液のメサラジンのピーク面積の 2.5 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：254nm)

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チ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：クエン酸一水和物 42g を量り、水 800mL を加えて溶かし、5 mol/L 水酸化カリウム液を加えて pH を 6.0 に調整した後、水を加えて 1000mL とする。この液 50mL に水 800mL 及びアセトニトリル 150mL を加え、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩^{注1)} 2 g を加えて溶かす。

流量：メサラジンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 20mL とする。この液 50 μL から得たメサラジンのピーク面積が標準溶液のメサラジンのピーク面積の 18~32% になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 50 μL につき、上記の条件で操作するとき、メサラジ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 2000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返す。

返すとき、メサラジ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 0.5%以下 (1 g, 減圧, シリカゲル, 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, 水/エタノール(99.5) 混液(1 : 1)75mL に溶かした後, 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定終点検出法の電位差滴定法により滴定する。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 1 mL = 15.31mg $C_7H_7NO_3$

貯法 遮光した気密容器。

試薬・試液

注1) テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 $C_{16}H_{37}NO_4S$ 白色の結晶又は粉末である。

含量 98.0%以上。 定量法 本品約 0.5 g を精密に量り, 水 50mL に溶かし, 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定終点検出法の電位差滴定法により滴定する。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 1 mL = 33.95mg $C_{16}H_{37}NO_4S$

【注】 本規格及び試験方法は別に規定するもののほか, 日局の通則及び一般試験法を準用する。