

クロピドグレル硫酸塩錠

Clopidogrel Sulfate Tablets

本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0 %に対応するクロピドグレル($C_{16}H_{16}ClNO_2S$: 321.82)を含む。

製法 本品は「クロピドグレル硫酸塩」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験 本品を粉末とし、クロピドグレル($C_{16}H_{16}ClNO_2S$) 75 mgに対応する量を取り、メタノール50 mLを加え、時々振り混ぜながら超音波処理した後、メタノールを加えて100 mLとする。この液10 mLをとり、メタノールを加えて30 mLとし、ろ過する。ろ液につき、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269～273 nm及び276～280 nmに吸収の極大を示す。

純度試験 類縁物質 本操作は、試料溶液及び標準溶液は5℃以下に保存し、24時間以内に行う。本品のクロピドグレル($C_{16}H_{16}ClNO_2S$) 0.15 gに対応する個数を取り、移動相120 mLを加え、時々振り混ぜながら崩壊するまで超音波処理した後、移動相を加えて200 mLとする。この液を遠心分離し、上澄液10 mLに移動相を加えて30 mLとし、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、次のろ液を試料溶液とする。この液2 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に200 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL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、試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約0.3、約0.5及び約0.9のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の3/10より大きくなく、試料溶液の相対保持時間約2.0のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.2倍より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以外のピークの内積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1/10より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.7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：220 nm)

カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μmの液体クロマトグラフィー用オボムコイド化学結合アミノシリカゲルを充填する。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム1.36 gを水1000 mLに溶かした液750 mLに、液体クロマトグラフィー用アセトニトリル250 mLを加える。

流量：クロピドグレルの保持時間が約6分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からクロピドグレルの保持時間の約2.5倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液5 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に100 mLとする。この液10 μLから得たクロピドグレルのピーク面積が、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の3.5～6.5 %になることを確認す

る。

システムの性能：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で操作するとき、クロピド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2500段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液10 μLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、クロピドグレルのピーク面積の相対標準偏差は2.0 %以下である。

製剤均一性 (6.02) 次の方法により含量均一性試験を行うとき、適合する。

本品1個をとり、移動相を加え、時々振り混ぜながら超音波処理を行い、崩壊させた後、移動相を加えて正確に50 mLとし、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2 mLを正確に量り、内標準溶液V/5 mLを正確に加え、1 mL中にクロピドグレル($C_{16}H_{16}ClNO_2S$)約0.1 mgを含む液となるように移動相を加えてV mLとし、試料溶液とする。以下定量法を準用する。

クロピドグレル($C_{16}H_{16}ClNO_2S$)の量(mg)

$$= M_S \times Q_T / Q_S \times V / 10 \times 0.766$$

M_S ：脱水物に換算したクロピドグレル硫酸塩標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸イソプロピルの移動相溶液(1→1500)

溶性 (6.10) 試験液に水900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、25 mg錠の30分間の溶出率は70 %以上であり、75 mg錠の45分間の溶出率は80 %以上である。

本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液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V' mLを正確に量り、1 mL中にクロピドグレル($C_{16}H_{16}ClNO_2S$)約28 μg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。別にクロピドグレル硫酸塩標準品(別途「クロピドグレル硫酸塩」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約30 mgを精密に量り、メタノール5 mLに溶かし、水を加えて正確に100 mLとする。この液6 mLを正確に量り、水を加えて正確に50 mL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(2.24)により試験を行い、波長240 nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

クロピドグレル($C_{16}H_{16}ClNO_2S$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 108 \times 0.766$$

M_S ：脱水物に換算したクロピドグレル硫酸塩標準品の秤取量(mg)

C：1錠中のクロピドグレル($C_{16}H_{16}ClNO_2S$)の表示量(mg)

定量法 本品20個をとり、移動相400 mLを加え、時々振り混ぜながら超音波処理を行い、崩壊させた後、移動相を加えて正確に500 mLとし、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を正確に量り、1 mL中にクロピドグレル($C_{16}H_{16}ClNO_2S$)約0.5 mgを含む液となるように移動相を加えて正確にV mLと

する。この液4 mLを正確に量り、内標準溶液4 mLを正確に加え、移動相を加えて20 mLとし、試料溶液とする。別にクロピドグレル硫酸塩標準品(別途「クロピドグレル硫酸塩」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約33 mgを精密に量り、移動相に溶かし、正確に50 mLとする。この液4 mLを正確に量り、内標準溶液4 mLを正確に加え、移動相を加えて20 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ィー(2.01)により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するクロピドグレルのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

本品1個中のクロピドグレル($C_{16}H_{16}ClNO_2S$)の量(mg)

$$=M_S \times Q_T / Q_S \times V / 10 \times 0.766$$

M_S ：脱水物に換算したクロピドグレル硫酸塩標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸イソプロピルの移動相溶液(1→1500)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220 nm)

カラム：内径3.9 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μ m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填する。

カラム温度：30 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：1-ペンタンスルホン酸ナトリウム0.87 gを水1000 mLに溶かし、リン酸を加えてpH 2.5に調整する。この液950 mLにメタノール50 mLを加える。この液600 mLに液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/メタノール混液(19：1) 400 mLを加える。

流量：クロピドグレルの保持時間が約8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10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、クロピドグレルの順に溶出し、その分離度は4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、内標準物質のピーク面積に対するクロピドグレルのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法 容器 気密容器。