

1 テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠

3 Telmisartan and Amlodipine Besilate Tablets

4 本品は定量するとき、表示量の95.0 ~ 105.0%に対応する
5 テルミサルタン(C₃₃H₃₀N₄O₂ : 514.62)及びアムロジピンベ
6 シル酸塩(C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S : 567.05)を含む。

7 製法 本品は「テルミサルタン」及び「アムロジピンベシル酸
8 塩」をとり、錠剤の製法により製する。

9 確認試験

10 (1) 定量法(1)で得た試料溶液及び標準溶液5 µLにつき、
11 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
12 うとき、試料溶液及び標準溶液のテルミサルタンの保持時間
13 は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波
14 長のところに同様の強度の吸収を認める。

15 試験条件

16 カラム、カラム温度、移動相A、移動相B、移動相の送
17 液及び流量は定量法(1)の試験条件を準用する。

18 検出器：フォトダイオードアレイ検出器(測定波長：
19 270 nm, スペクトル測定範囲：210 ~ 400 nm)

20 システム適合性

21 システムの性能は定量法(1)のシステム適合性を準用す
22 る。

23 (2) 定量法(2)で得た試料溶液及び標準溶液5 µLにつき、
24 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
25 うとき、試料溶液及び標準溶液のアムロジピンベシル酸塩の
26 保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトル
27 は同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

28 試験条件

29 カラム、カラム温度、移動相A、移動相B、移動相の送
30 液及び流量は定量法(2)の試験条件を準用する。

31 検出器：フォトダイオードアレイ検出器(測定波長：
32 237 nm, スペクトル測定範囲：210 ~ 400 nm)

33 システム適合性

34 システムの性能は定量法(2)のシステム適合性を準用す
35 る。

36 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
37 き、適合する。

38 (1) テルミサルタン 本品1個をとり、溶解液 4/5V mL
39 を加え、超音波処理により崩壊させた後、1 mL中にテルミ
40 サルタン(C₃₃H₃₀N₄O₂)約1.6 mgを含む液となるように溶解液
41 を加えて正確にV mLとする。この液を遠心分離し、上澄液
42 5 mLを正確に量り、緩衝液を加えて正確に25 mLとし、試
43 料溶液とする。以下定量法(1)を準用する。

44 テルミサルタン(C₃₃H₃₀N₄O₂)の量(mg)

$$45 = M_s \times A_T / A_S \times V / 50$$

46 M_s : 定量用テルミサルタンの秤取量(mg)

47 溶解液：リン酸二水素アンモニウム2 gを水1000 mLに
48 溶かし、リン酸を加えてpH 1.8に調整する。この液
49 1000 mLにアセトニトリル1000 mLを加える。

50 緩衝液：リン酸二水素アンモニウム2 gを水1000 mLに

51 溶かし、リン酸を加えてpH 1.8に調整する。

52 (2) アムロジピンベシル酸塩 本品1個をとり、溶解液4
53 /5V mLを加え、超音波処理により崩壊させた後、1 mL中
54 にアムロジピンベシル酸塩(C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S)約
55 0.138 mgを含む液となるように溶解液を加えて正確にV
56 mLとする。この液を遠心分離し、上澄液5 mLを正確に量り、
57 緩衝液を加えて正確に25 mLとし、試料溶液とする。以下定
58 量法(2)を準用する。

59 アムロジピンベシル酸塩(C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S)の量

60 (mg)

$$61 = M_s \times A_T / A_S \times V / 250$$

62 M_s : 脱水物に換算したアムロジピンベシル酸塩標準品の
63 秤取量(mg)

64 溶解液：リン酸二水素アンモニウム2 gを水1000 mLに
65 溶かし、リン酸を加えてpH 1.8に調整する。この液
66 1000 mLにアセトニトリル1000 mLを加える。

67 緩衝液：リン酸二水素アンモニウム2 gを水1000 mLに
68 溶かし、リン酸を加えてpH 1.8に調整する。

69 溶出性 (6.10)

70 (1) テルミサルタン 試験液に溶出試験第2液900 mLを
71 用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、テ
72 ルミサルタン40 mg・アムロジピンベシル酸塩6.93 mg錠の
73 30分間の溶出率は80%以上であり、テルミサルタン80
74 mg・アムロジピンベシル酸塩6.93 mg錠の45分間の溶出率
75 は80%以上である。

76 本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液
77 20 mL以上をとり、孔径0.45 µm以下のメンブランフィルタ
78 ーでろ過する。初めのろ液5 mL以上を除き、次のろ液V
79 mLを正確に量り、1 mL中にテルミサルタン(C₃₃H₃₀N₄O₂)約
80 44 µgを含む液となるように試験液を加えて正確にV' mLと
81 し、試料溶液とする。別に定量用テルミサルタンを105°Cで
82 4時間乾燥し、その約44 mgを精密に量り、メグルミンのメ
83 タノール溶液(1→250) 10 mLに溶かし、メタノールを加え
84 て正確に50 mLとする。この液5 mLを正確に量り、水を加
85 えて正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標
86 準溶液25 µLずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグ
87 ラフィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液のテルミ
88 サルタンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

89 テルミサルタン(C₃₃H₃₀N₄O₂)の表示量に対する溶出率(%)

$$90 = M_s \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 90$$

91 M_s : 定量用テルミサルタンの秤取量(mg)

92 C : 1錠中のテルミサルタン(C₃₃H₃₀N₄O₂)の表示量(mg)

93 試験条件

94 検出器、カラム、カラム温度、移動相A、移動相B、移
95 動相の送液及び流量は定量法(1)の試験条件を準用す
96 る。

97 システム適合性

98 システムの性能：標準溶液25 µLにつき、上記の条件で
99 操作するとき、テルミサルタンのピークの理論段数及
100 びシンメトリー係数は、それぞれ25000段以上、2.0
101 以下である。

102 システムの再現性：標準溶液25 μ Lにつき、上記の条件
103 で試験を6回繰り返すとき、テルミサルタンのピーク
104 面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

105 (2) アムロジピンベシル酸塩 試験液に溶出試験第1液
106 900 mLを用い、回転バスケット法により、毎分75回転で試
107 験を行うとき、テルミサルタン40 mg・アムロジピンベシル
108 酸塩6.93 mg錠の30分間の溶出率は75%以上であり、テルミ
109 サルタン80 mg・アムロジピンベシル酸塩6.93 mg錠の45分
110 間の溶出率は80%以上である。

111 本品1個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液
112 20 mL以上をとり、孔径0.45 μ m以下のメンブランフィルタ
113 ーでろ過する。初めのろ液5 mL以上を除き、次のろ液V
114 mLを正確に量り、1 mL中にアムロジピンベシル酸塩
115 ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$)約7.7 μ gを含む液となるように試
116 験液を加えて正確にV' mLとする。この液2 mLを正確に量
117 り、メタノール2 mLを正確に加え、試料溶液とする。別に
118 アムロジピンベシル酸塩標準品(別途「アムロジピンベシル
119 酸塩」と同様の方法で水分(2.48)を測定しておく)約7.5 mg
120 を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に50 mLとする。
121 この液5 mLを正確に量り、試験液を加えて正確に100 mLと
122 する。この液2 mLを正確に量り、メタノール2 mLを正確に
123 加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 μ Lずつを
124 正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)に
125 より試験を行い、それぞれの液のアムロジピンのピーク面積
126 A_T 及び A_S を測定する。

127 アムロジピンベシル酸塩($C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$)の表示量
128 に対する溶出率(%)
129
$$= M_S \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 90$$

130 M_S ：脱水物に換算したアムロジピンベシル酸塩標準品の
131 秤取量(mg)

132 C ：1錠中のアムロジピンベシル酸塩($C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot$
133 $C_6H_6O_3S$)の表示量(mg)

134 試験条件

135 検出器、カラム、カラム温度、移動相A、移動相B、移
136 動相の送液及び流量は定量法(2)の試験条件を準用す
137 る。

138 システム適合性

139 システムの性能：標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件で
140 操作するとき、アムロジピンのピークの理論段数及び
141 シンメトリー係数は、それぞれ25000段以上、2.0以
142 下である。

143 システムの再現性：標準溶液50 μ Lにつき、上記の条件
144 で試験を6回繰り返すとき、アムロジピンのピーク面
145 積の相対標準偏差は2.0%以下である。

146 定量法

147 (1) テルミサルタン 本品20個以上をとり、その質量を
148 精密に量り、粉末とする。テルミサルタン($C_{33}H_{30}N_4O_2$)約
149 80 mgに対応する量を精密に量り、溶解液40 mLを加え、超
150 音波処理により崩壊させた後、溶解液を加えて正確に50 mL
151 とする。この液を遠心分離し、上澄液5 mLを正確に量り、
152 緩衝液を加えて正確に25 mLとし、試料溶液とする。別に定
153 量用テルミサルタンを105°Cで4時間乾燥し、その約80 mg

154 を精密に量り、溶解液を加えて正確に50 mLとし、テルミサ
155 ルタン標準原液とする。この液5 mLを正確に量り、緩衝液
156 を加えて正確に25 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び
157 標準溶液5 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマト
158 グラフィー(2.01)により試験を行い、それぞれの液のテル
159 ミサルタンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

160 テルミサルタン($C_{33}H_{30}N_4O_2$)の量(mg)

$$161 = M_S \times A_T / A_S$$

162 M_S ：定量用テルミサルタンの秤取量(mg)

163 溶解液：リン酸二水素アンモニウム2 gを水1000 mLに
164 溶かし、リン酸を加えてpH 1.8に調整する。この液
165 1000 mLにアセトニトリル1000 mLを加える。

166 緩衝液：リン酸二水素アンモニウム2 gを水1000 mLに
167 溶かし、リン酸を加えてpH 1.8に調整する。

168 試験条件

169 検出器：紫外吸光度計(測定波長：270 nm)

170 カラム：内径3.0 mm、長さ7.5 cmのステンレス管に5
171 μ mの液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シ
172 リカゲルを充填する。

173 カラム温度：40°C付近の一定温度

174 移動相A：リン酸二水素アンモニウム2 gを水1000 mL
175 に溶かし、リン酸を加えてpH 3.5に調整する。

176 移動相B：アセトニトリル

177 移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ
178 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 ~ 2.0	90	10
2.0 ~ 7.0	90 → 20	10 → 80
7.0 ~ 8.0	20	80

179 流量：毎分0.8 mL

180 システム適合性

181 システムの性能：テルミサルタン標準原液及び(2)のア
182 ムロジピンベシル酸塩標準原液それぞれ5 mLに緩衝
183 液を加えて25 mLとする。この液5 μ Lにつき、上記
184 の条件で操作するとき、アムロジピン、テルミサルタ
185 ンの順に溶出し、その分離度は5以上である。

186 システムの再現性：標準溶液5 μ Lにつき、上記の条件
187 で試験を6回繰り返すとき、テルミサルタンのピーク
188 面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

189 (2) アムロジピンベシル酸塩 本品20個以上をとり、そ
190 の質量を精密に量り、粉末とする。アムロジピンベシル酸塩
191 ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$)約6.9 mgに対応する量を精密に
192 量り、溶解液40 mLを加え、超音波処理により崩壊させた後、
193 溶解液を加えて正確に50 mLとする。この液を遠心分離し、
194 上澄液5 mLを正確に量り、緩衝液を加えて正確に25 mLと
195 し、試料溶液とする。別にアムロジピンベシル酸塩標準品
196 (別途「アムロジピンベシル酸塩」と同様の方法で水分
197 (2.48)を測定しておく)約35 mgを精密に量り、溶解液を加え
198 て正確に100 mLとする。この液20 mLを正確に量り、溶解
199 液を加えて正確に50 mLとし、アムロジピンベシル酸塩標準
200 原液とする。この液5 mLを正確に量り、緩衝液を加えて正

201 確に25 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液
 202 5 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
 203 (2.01) により試験を行い、それぞれの液のアムロジピンの
 204 のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

205 アムロジピンベシル酸塩($C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$)の量
 206 (mg)
 207 $= M_S \times A_T / A_S \times 1 / 5$

208 M_S ：脱水物に換算したアムロジピンベシル酸塩標準品の
 209 秤取量 (mg)

210 溶解液：リン酸二水素アンモニウム2 gを水1000 mLに
 211 溶かし、リン酸を加えてpH 1.8に調整する。この液
 212 1000 mLにアセトニトリル1000 mLを加える。

213 緩衝液：リン酸二水素アンモニウム2 gを水1000 mLに
 214 溶かし、リン酸を加えてpH 1.8に調整する。

215 試験条件

216 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：237 nm)

217 カラム：内径3.0 mm、長さ7.5 cmのステンレス管に
 218 5 µmの液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化
 219 シリカゲルを充填する。

220 カラム温度：40°C付近の一定温度

221 移動相A：リン酸二水素アンモニウム2 gを水1000 mL
 222 に溶かし、リン酸を加えてpH 3.5に調整する。

223 移動相B：アセトニトリル

224 移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ
 225 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 ~ 2.0	90	10
2.0 ~ 7.0	90 → 20	10 → 80
7.0 ~ 8.0	20	80

226 流量：毎分0.8 mL

227 システム適合性

228 システムの性能：(1)のテルミサルタン標準原液及びア
 229 ムロジピンベシル酸塩標準原液それぞれ5 mLに緩衝
 230 液を加えて25 mLとする。この液5 µLにつき、上記
 231 の条件で操作するとき、アムロジピン、テルミサルタ
 232 ンの順に溶出し、その分離度は5以上である。

233 システムの再現性：標準溶液5 µLにつき、上記の条件
 234 試験を6回繰り返すとき、アムロジピンのピーク面積
 235 の相対標準偏差は1.0%以下である。

236 貯法 容器 気密容器。

237