

## 試験条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：254 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ 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：25  $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：酢酸 (100) 60.1 g 及びトリエチルアミン 101.0 g をとり，水を加えて正確に 1000 mL とする。この液 25 mL に希酢酸 25 mL 及びアセトニトリル 210 mL を加え，更に水を加えて正確に 1000 mL とする。

流量：ピペラシリンの保持時間が約 5 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 5  $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，内標準物質，ピペラシリンの順に溶出し，その分離度は 3 以上である。

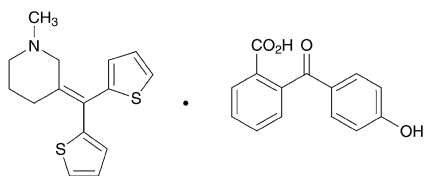
システムの再現性：標準溶液 5  $\mu$ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，内標準物質のピーク高さに対するピペラシリンのピーク高さの比の相対標準偏差は 1.0 % 以下である。

貯法 容器 密封容器。

## ヒベンズ酸チペピジン

Tipepidine Hibenzate

チペピジンヒベンズ酸塩



$C_{15}H_{17}NS_2 \cdot C_{14}H_{10}O_4$  ; 517.66

3-(Dithien-2-ylmethylene)-1-methylpiperidine mono[2-(4-hydroxybenzoyl)benzoate] [31139-87-4]

本品を乾燥したものは定量するとき，ヒベンズ酸チペピジン ( $C_{15}H_{17}NS_2 \cdot C_{14}H_{10}O_4$ ) 98.5 % 以上を含む。

性状 本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末で，におい及び味はない。

本品は酢酸 (100) に溶けやすく，メタノール又はエタノール (95) に溶けにくく，水に極めて溶けにくく，ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

## 確認試験

(1) 本品 0.01 g を硫酸 5 mL に溶かすとき，液はだいたい赤色を呈する。

(2) 本品 0.3 g に水酸化ナトリウム試液 10 mL 及び水 5 mL を加えて溶かし，クロロホルム 20 mL ずつで 2 回抽出する。クロロホルム抽出液を合し，水 10 mL で洗った後，ろ過する。ろ液を水浴上で蒸発乾固し，残留物に 1 mol/L 塩酸試液 0.5 mL 及び水 5 mL を加えて溶かす。この液 2 mL にライネック塩試液 5 mL を加えるとき，淡

赤色の沈殿を生じる。

(3) 本品のエタノール (99.5) 溶液 (1  $\rightarrow$  100000) 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し，本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(4) 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試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

融点 189 ~ 193  $^{\circ}$ C

## 純度試験

(1) 溶状 本品 1.0 g を酢酸 (100) 10 mL に溶かすとき，液は澄明である。また，この液につき，紫外可視吸光度測定法により試験を行うとき，波長 400 nm における吸光度は 0.16 以下である。

(2) 重金属 本品 2.0 g をとり，第 2 法により操作し，試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0 mL を加える (10 ppm 以下)。

(3) ヒ素 本品 1.0 g をとり，第 3 法により検液を調製し，装置 B を用いる方法により試験を行う (2 ppm 以下)。

(4) 類縁物質

(i) 本品 0.010 g を移動相 20 mL に溶かし，試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 100 mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$ 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，試料溶液のヒベンズ酸及びチペピジン以外のピークの合計面積は，標準溶液のチペピジンのピーク面積より大きくない。

## 操作条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：254 nm）

カラム：内径約 4 mm，長さ約 15 cm のステンレス管に 5 ~ 10  $\mu$ 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：50  $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：酢酸アンモニウム溶液 (1  $\rightarrow$  100) / テトラヒドロフラン混液 (32 : 13)

流量：チペピジンの保持時間が 10 ~ 14 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 0.010 g 及びパラオキシ安息香酸プロピル 3 mg を移動相 100 mL に溶かす。この液 20  $\mu$ L につき，上記の条件で操作するとき，ヒベンズ酸，チペピジン及びパラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し，チペピジンとパラオキシ安息香酸プロピルの分離度が 3 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 20  $\mu$ L から得たチペピジンのピーク高さが 3 ~ 6 mm 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チペピジンの保持時間の範囲

(ii) 本品 0.010 g を移動相 20 mL に溶かし，試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 100 mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$ 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、試料溶液のヒベンズ酸及びチペピジン以外のピークの合計面積は、標準溶液のチペピジンのピーク面積の  $\frac{1}{2}$  より大きくない。

#### 操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254 nm）

カラム：内径約 4 mm，長さ約 15 cm のステンレス管に 5 ~ 10  $\mu\text{m}$  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：メタノール/酢酸アンモニウム溶液（1 → 500）混液（13：7）

流量：チペピジンの保持時間が 8 ~ 12 分になるように調整する。

カラムの選定：本品 0.012 g 及びキサントレン 4 mg を移動相 50 mL に溶かす。この液 10  $\mu\text{L}$  につき、上記の条件で操作するとき、ヒベンズ酸、チペピジン及びキサントレンの順に溶出し、チペピジンとキサントレンの分離度が 3 以上のものを用いる。

検出感度：標準溶液 20  $\mu\text{L}$  から得たチペピジンのピーク高さが 3 ~ 6 mm になるように調整する。

面積測定範囲：チペピジンのピークの後からチペピジンの溶出に要した時間の範囲

乾燥減量 0.5 % 以下（1 g，60 °C，減圧，酸化リン（V），3 時間）。

強熱残分 0.10 % 以下（1 g）。

定量法 本品を乾燥し、その約 1 g を精密に量り、酢酸（100）40 mL に溶かし、0.1 mol/L 過塩素酸で滴定する（指示薬：クリスタルバイオレット試液 3 滴）。ただし、滴定の終点は液の紫色が青色を経て緑色になるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 51.77 mg  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NS}_2 \cdot \text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$

#### 貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 密閉容器。

## ヒベンズ酸チペピジン錠

Tipepidine Hibenzate Tablets

チペピジンヒベンズ酸塩錠

本品は定量するとき、表示量の 95 ~ 105 % に対応するヒベンズ酸チペピジン（ $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NS}_2 \cdot \text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$ ；517.66）を含む。

製法 本品は「ヒベンズ酸チペピジン」をとり、錠剤の製法により製する。

#### 確認試験

（1）本品を粉末とし、表示量に従い「ヒベンズ酸チペピジン」0.044 g に対応する量を取り、水 5 mL を加えて 1 分間振り混ぜた後、水酸化ナトリウム試液 10 mL を加え、クロロホルム 20 mL ずつで 2 回抽出する。全抽出液を合わせ、水 10 mL で洗った後、クロロホルム層をろ過する。ろ液を水浴上で蒸発乾固し、残留物に 1 mol/L 塩酸試液 0.2 mL 及び水 2 mL を加えて溶かし、ライネッケ塩試液 5

mL を加えるとき、淡赤色の沈殿を生じる。

（2）本品を粉末とし、表示量に従い「ヒベンズ酸チペピジン」0.011 g に対応する量を取り、エタノール（99.5）30 mL を加え、時々振り混ぜながら 10 分間加温する。冷後、エタノール（99.5）を加えて 50 mL とし、ろ過する。ろ液 1 mL にエタノール（99.5）を加えて 20 mL とした液につき、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 282 ~ 286 nm に吸収の極大を示す。

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、溶出液をとり、試料溶液とする。別に定量用ヒベンズ酸チペピジンをデシケーター（減圧，酸化リン（V），60 °C）で 3 時間乾燥し、その約 0.11 g を精密に量り、薄めたエタノール（3 → 4）80 mL を加えて、時々加温しながら溶かす。冷後、薄めたエタノール（3 → 4）を加えて正確に 100 mL とする。この液 20 mL を正確に量り、水を加えて正確に 900 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 286 nm における吸光度  $A_{T1}$  及び  $A_{S1}$  並びに 360 nm における吸光度  $A_{T2}$  及び  $A_{S2}$  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。

ヒベンズ酸チペピジン（ $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NS}_2 \cdot \text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$ ）の表示量に対する溶出率（%）

$$= W_s \times \frac{A_{T1} - A_{T2}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{20}{C}$$

$W_s$ ：定量用ヒベンズ酸チペピジンの量（mg）

$C$ ：1 錠中のヒベンズ酸チペピジン（ $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NS}_2 \cdot \text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$ ）の表示量（mg）

定量法 本品 20 個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。ヒベンズ酸チペピジン（ $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NS}_2 \cdot \text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$ ）約 0.022 g に対応する量を精密に量り、薄めた酢酸（100）（1 → 2）10 mL 及びメタノール 30 mL を加え、時々振り混ぜながら 10 分間加温する。冷後、薄めたメタノール（1 → 2）を加えて正確に 50 mL とし、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、内標準溶液 5 mL を正確に加えた後、薄めたメタノール（1 → 2）を加えて 25 mL とし、試料溶液とする。別に定量用ヒベンズ酸チペピジンデシケーター（減圧，酸化リン（V），60 °C）で 3 時間乾燥し、その約 0.022 g を精密に量り、薄めた酢酸（100）（1 → 2）10 mL 及びメタノール 30 mL に溶かし、薄めたメタノール（1 → 2）を加えて正確に 50 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、内標準溶液 5 mL を正確に加えた後、薄めたメタノール（1 → 2）を加えて 25 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20  $\mu\text{L}$  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い、内標準物質のピーク面積に対するチペピジンのピーク面積の比  $Q_T$  及び  $Q_S$  を求める。

$$\text{ヒベンズ酸チペピジン（}\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NS}_2 \cdot \text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{）の量（mg）} \\ = \text{定量用ヒベンズ酸チペピジンの量（mg）} \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

内標準溶液 塩酸ジブカインのメタノール溶液（1 → 2000）