

タムスロシン塩酸塩カプセル Tamsulosin Hydrochloride Capsules

溶出性 (6.10) 本品 1 個をとり、試験液に溶出試験第 2 液 900 mL を用い、パドル法(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。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20 mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した溶出試験第 2 液 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 $V \text{ mL}$ を正確に量り、表示量に従い 1 mL 中にタムスロシン塩酸塩($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl}$)約 $0.11 \mu\text{g}$ を含む液となるように溶出試験第 2 液を加えて正確に $V \text{ mL}$ とし、試料溶液とする。別にタムスロシン塩酸塩標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 15 mg を精密に量り、溶出試験第 2 液に溶かし、正確に 20 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、溶出試験第 2 液を加えて正確に 200 mL とする。更にこの液 3 mL を正確に量り、溶出試験第 2 液を加えて正確に 200 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 200 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィ<2.01>により試験を行い、それぞれの液のタムスロシンのピーク面積 $A_{T(n)}$ 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時におけるタムスロシン塩酸塩($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl}$)の表示量に対する溶出率(%)($n=1, 2, 3$)

$$= W_S \times \left[\frac{A_{T(n)}}{A_S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{T(i)}}{A_S} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{27}{40}$$

W_S : タムスロシン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1 カプセル中のタムスロシン塩酸塩($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl}$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 225 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に $5 \mu\text{m}$ の液体クロマトグラフィ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 : 過塩素酸 4.4 mL 及び水酸化ナトリウム 1.5 g を水 950 mL に溶かす。

この液に水酸化ナトリウム試液を加えて pH を 2.0 に調整し、水を加えて 1000 mL とする。この液 700 mL にアセトニトリル 300 mL を加える。

流量 : タムスロシンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 200 μ L につき，上記の条件で操作するとき，タムスロシ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 3000 段以上，2.0 以下である。

システムの再現性：標準溶液 200 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，タムスロシンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
0.1mg	120 分	20~50%
	3 時間	30~60%
	10 時間	75%以上
0.2mg	120 分	15~45%
	4 時間	35~65%
	10 時間	75%以上

タムスロシン塩酸塩標準品 タムスロシン塩酸塩(日局)。ただし，乾燥したものを定量するとき，タムスロシン塩酸塩($C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$)99.0%以上を含むもの。

クロカプラミン塩酸塩顆粒 Clocapramine Hydrochloride Granules

溶出性 (6.10) 本品の表示量に従いクロカプラミン塩酸塩($C_{28}H_{37}ClN_4O \cdot 2HCl$)約 50mg に対応する量を精密に量り、試験液に pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 $0.45\mu m$ 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。別にクロカプラミン塩酸塩標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として $105^{\circ}C$ で 4 時間減圧($0.67kPa$ 以下)乾燥し、その約 28mg 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、pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 251nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

クロカプラミン塩酸塩($C_{28}H_{37}ClN_4O \cdot 2HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 180$$

W_S : クロカプラミン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

W_T : 本品の秤取量(g)

C : 1 g 中のクロカプラミン塩酸塩($C_{28}H_{37}ClN_4O \cdot 2HCl$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
96.85 mg/g	45 分	70%以上

クロカプラミン塩酸塩標準品 クロカプラミン塩酸塩水和物(日局)。ただし、乾燥したものを定量するとき、クロカプラミン塩酸塩($C_{28}H_{37}ClN_4O \cdot 2HCl$)99.0%以上を含むもの。

リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液, pH6.0 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000mL に、クエン酸一水和物 5.25 g を水に溶かして 1000mL とした液を加え、pH6.0 に調整する。

炭酸リチウム錠 Lithium Carbonate Tablets

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分100回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、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。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 $V\text{mL}$ を正確に量り、希塩酸5mLを正確に加え、更に表示量に従い1mL中に炭酸リチウム(Li_2CO_3)約 $4.4\mu\text{g}$ を含む液となるように水を加えて正確に $V'\text{mL}$ とし、試料溶液とする。別に炭酸リチウム標準品を 105°C で3時間乾燥し、その約22mgを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液0.5mL, 2mL, 3mL, 4mL及び5mLをそれぞれ正確に量り、水を加えてそれぞれ正確に20mLとする。これらの液5mLを正確に量り、希塩酸5mLを正確に加え、更に水を加えてそれぞれ正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、次の条件で原子吸光光度法〈2.23〉により試験を行い、吸光度 $A_{T(n)}$ 及び $A_{S1}, A_{S2}, A_{S3}, A_{S4}, A_{S5}$ を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時における炭酸リチウム(Li_2CO_3)の表示量に対する溶出率(%)($n=1,2$)

$$= \left[(A_{T(n)} - \text{検量線の縦軸切片}) + \sum_{i=1}^{n-1} (A_{T(i)} - \text{検量線の縦軸切片}) \times \frac{1}{45} \right] \times \frac{1}{\text{検量線の傾き}} \\ \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 90$$

C: 1錠中の炭酸リチウム(Li_2CO_3)の表示量(mg)

検量線の縦軸切片及び傾き: 縦軸に吸光度 $A_{S1}, A_{S2}, A_{S3}, A_{S4}, A_{S5}$ を、横軸にそれぞれの炭酸リチウム濃度($\mu\text{g/mL}$)とする検量線を作成し求める。

使用ガス:

可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空気

ランプ: リチウム中空陰極ランプ

波長: 670.8nm

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg	15分	45%以下
	180分	80%以上
200mg	30分	50%以下
	180分	80%以上

炭酸リチウム標準品 炭酸リチウム(日局)

ボピンドロールマロン酸塩錠 Bopindolol Malonate Tablets

溶出性〈6.10〉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、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、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 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にボピンドロールマロン酸塩($C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$)約 0.71 μ g を含む液となるように 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 V' mL とする。この液 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。別にボピンドロールマロン酸塩標準品を 80 $^{\circ}$ C で 3 時間減圧(0.67kPa 以下)乾燥し、その約 28mg 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て正確に 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ィー〈2.01〉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。本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ボピンドロールマロン酸塩($C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$)の表示量に対する溶出率(%)
$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V'/V) \times (1/C) \times (9/4)$$

W_S : ボピンドロールマロン酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1 錠中のボピンドロールマロン酸塩($C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$)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ィー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。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
0.6365mg	15分	80%以上
1.273mg	30分	85%以上

ボピンドロールマロン酸塩標準品 $C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$: 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 ボピンドロールマロン酸塩にアセトンを加え、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〈2.24〉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〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3340cm^{-1} , 1719cm^{-1} , 1266cm^{-1} , 1236cm^{-1} , 1096cm^{-1} 及び 897cm^{-1} 付近に吸収を認める。

吸光度〈2.24〉 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (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 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 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てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ 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。

注入後の 時間(分)	移動相 A(vol%)	移動相 B(vol%)
0 ~ 30	100 → 0	0 → 100
30 ~ 38	0	100

流量：毎分 1.1mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後から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 μ L 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 50mg 及びベンゾフェノン 10mg 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 (2.41) 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 (2.50) 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=48.45mg $C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$

サルポグレラート塩酸塩細粒 Sarpogrelate Hydrochloride Fine Granules

溶出性 <6.10> 本品の表示量に従いサルポグレラート塩酸塩($C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$)約50mg に対応する量を精密に量り、試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、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。別にサルポグレラート塩酸塩標準品(別途0.1gにつき、電量滴定法により水分 <2.48> を測定しておく)約25mg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、紫外可視吸光度測定法 <2.24> 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。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

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

$$= (W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 180$$

W_S : 脱水物に換算したサルポグレラート塩酸塩標準品の秤取量(mg)

W_T : 本品の秤取量(g)

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

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg/g	15分	85%以上

サルポグレラート塩酸塩標準品 $C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$: 465.97 (1RS)-2-(ジメチルアミノ)-1-{[2-(3-メトキシフェネチル)フェノキシ]メチル}エチル水素サクシナート・塩酸塩で、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 <2.25> の塩化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数 1741cm^{-1} 、 1603cm^{-1} 、 1246cm^{-1} 、 1163cm^{-1} 及び 757cm^{-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。試料溶液のサルポグレラートに対する相対保持時間約 0.85 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 より大きくなり、試料溶液のサルポグレラート及び上記のピーク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 より大きくなり、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 より大きくない。ただし、サルポグレラートに対する相対保持時間約 0.85 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ィ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：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：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、サルポグレラート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、2.0 以下である。

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 <2.48> 0.5% 以下(0.1g, 電量滴定法)。

含量 換算した脱水物に対し、99.0% 以上 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 <2.50> 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 $C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$

トレミフェンクエン酸塩錠 Toremifene Citrate Tablets

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に0.05mol/LのpH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、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V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にトレミフェン(C₂₆H₂₈ClNO)約44 μ gを含む液となるように0.05mol/LのpH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確にV mLとし、試料溶液とする。別にトレミフェンクエン酸塩標準品を105°Cで2時間乾燥し、その約30mgを精密に量り、メタノール4mLを加えて溶かし、0.05mol/LのpH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、0.05mol/LのpH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、0.05mol/LのpH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を対照とし、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長277nmにおける吸光度A_T及びA_Sを測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

$$\begin{aligned} & \text{トレミフェン(C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO)の表示量に対する溶出率(\%)} \\ & = W_s \times (A_T/A_S) \times (V/V') \times (1/C) \times 225 \times 0.679 \end{aligned}$$

W_s : トレミフェンクエン酸塩標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のトレミフェン(C₂₆H₂₈ClNO)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
40.0 mg	30分	75%以上
60.0mg	30分	75%以上

*トレミフェンとして

トレミフェンクエン酸塩標準品 C₂₆H₂₈ClNO·C₆H₈O₇ : 598.08 2-[4-[(Z)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-N,N-ジメチルエチルアミンクエン酸塩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

(1)赤外吸収スペクトル 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数1741 cm⁻¹, 1703 cm⁻¹, 1585 cm⁻¹,

1241 cm^{-1} 及び 706 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

- (2)核磁気共鳴スペクトル 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→25)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測定法〈2.21〉により ^1H を測定するとき、 σ 2.6ppm 付近に四重線のシグナルAを、 σ 2.6ppm 付近に単一線のシグナルBを、 σ 2.9ppm、 σ 3.2ppm、 σ 3.4ppm 及び σ 4.1ppm 付近にそれぞれ三重線のシグナルC、D、E 及び F を、 σ 6.7ppm 及び σ 6.8ppm 付近にそれぞれ二重線のシグナルG 及び H を、 σ 7.2ppm 及び σ 7.4ppm 付近にそれぞれ多重線のシグナルI 及び J を、また、 σ 10.8ppm 付近に幅広い吸収からなるシグナルK を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D : E : F : G : H : I : J : K はほぼ 4 : 6 : 2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 5 : 5 : 3 である。

純度試験

- (1) E-異性体 本品 50mg をとり、メタノール 5mL を正確に加えて溶かし、この液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。試料溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μL 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、試料溶液のトレミフェンに対する相対保持時間約 0.90 の E-異性体のピーク面積は、標準溶液のトレミフェンのピーク面積より大きくない(0.2%以下)。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：280nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 25cm のステンレス管に 5 μm 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てんする。

カラム温度：35 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物 1.6g を水に溶かし、1000mL とした液に、リン酸を加えて pH2.0 とする。この液 1000mL に N,N-ジメチル-n-オクチルアミン 7.9g を加えた後、リン酸を加えて pH を 2.0 とする。この液 450mL にメタノール/アセトニトリル混液(1 : 1)550mL を加え、更にリン酸を加えて pH を 2.0 に調整する。

流量：トレミフェンの保持時間が約 18 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 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、トレミフェ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 5000 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰

り返すとき、トレミフェンのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

(2)その他の類縁物質 本品50mgをとり、メタノール5mLを正確に加えて溶かし、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100mLとする。この液10mL、4mL及び2mLを正確に量り、それぞれにメタノールを加えて正確に20mLとし、それぞれ標準溶液(1)、標準溶液(2)及び標準溶液(3)とする。標準溶液(3)10mL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(4)とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液、標準溶液(1)、標準溶液(2)、標準溶液(3)及び標準溶液(4)10 μ Lずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(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、トルエン/トリエチルアミン混液(9:1)を展開溶媒として約15cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射し、試料溶液から得た主スポット及び原点以外のスポットを標準溶液から得たスポットと比較するとき、個々のスポットの合計は0.5%以下である。

乾燥減量〈2.41〉 0.5%以下(1g, 105 $^{\circ}$ C, 2時間)

含量 99.5%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約0.4gを精密に量り、酢酸(100)50mLに溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定〈2.50〉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=59.81mg $C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$

ソブゾキサン細粒 Sobuzoxane Fine Granules

溶出性〈6.10〉 本品の表示量に従いソブゾキサン($C_{22}H_{34}N_4O_{10}$)約 80mg に対応する量を精密に量り、試験液にラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→250)900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、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 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 25mL とし、試料溶液とする。別にソブゾキサン標準品を 105 $^{\circ}$ C で 1 時間乾燥し、その約 22mg を精密に量り、移動相に溶かし、正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 25mL 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 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L 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〉により試験を行い、それぞれの液のソブゾキサンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

ソブゾキサン($C_{22}H_{34}N_4O_{10}$)の表示量に対する溶出率(%)

$$=(W_S/W_T) \times (A_T/A_S) \times (1/C) \times 360$$

W_S : ソブゾキサン標準品の秤取量(mg)

W_T : 本品の秤取量(g)

C : 1g 中のソブゾキサン($C_{22}H_{34}N_4O_{10}$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長 : 211nm)

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ィー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 : 液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/水混液(3 : 2)

流量 : ソブゾキサンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ソブゾキサ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 6000 段以上、1.5 以下である。

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、ソブゾキサンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
800mg/g	30分	70%以上

ソブゾキサン標準品 $C_{22}H_{34}N_4O_{10}$: 514.53 1,1'-エチレンジ-4-イソプトキシカルボニルオキシメチル-3,5-ジオキソピペラジンで、下記の規格に適合するもの。

精製法 ソブゾキサン約 3g をクロロホルム 8mL に溶かし、あらかじめカラムクロマトグラフィー用シリカゲル 200g を、内径 3.5cm、長さ 50cm のガラス製クロマトグラフィー管にクロロホルムを用いて湿式充てんし、上部にろ紙を置き、少量の海砂で軽く押さえて調製したシリカゲルカラムに添加する。容器をクロロホルム 5mL ずつで 3 回洗い、洗液はカラムに添加する。次に酢酸エチルで流出し、シリカゲルのすべてが透明から白色となった時点から流出液を分画し、最初に流出する 10mL は除き、次の 100mL を集める。これを 40°C の水浴上で減圧留去し、残留物につき、類縁物質の規格に適合するまで、エタノール(95)から再結晶を繰り返した後、8 時間減圧乾燥する。

性状 本品は白色の結晶である。

確認試験

- (1)赤外吸収スペクトル 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 2970cm^{-1} , 1754cm^{-1} , 1732cm^{-1} , 1707cm^{-1} , 1249cm^{-1} , 970cm^{-1} 及び 790cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- (2)核磁気共鳴スペクトル 本品を乾燥し、そ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→100)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測定法〈2.21〉により ^1H を測定するとき、 $\delta 0.9\text{ppm}$ 付近に二重線のシグナル A を、 $\delta 1.9\text{ppm}$ 付近に多重線のシグナル B を、 $\delta 2.6\text{ppm}$ 及び $\delta 3.6\text{ppm}$ 付近にそれぞれ単一線のシグナル C 及び D を、 $\delta 3.9\text{ppm}$ 付近に二重線のシグナル E を、 $\delta 5.6\text{ppm}$ 付近に単一線のシグナル F を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D : E : F はほぼ 6 : 1 : 2 : 4 : 2 : 2 である。

融点〈2.60〉 133 ~ 134.5°C

類縁物質 本品 0.10g をクロロホルム 5mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り、クロロホルムを加えて正確に 100mL とする。この液 0.5mL を正確に量り、クロロホルムを加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板をクロロホル

ム/メタノール混液(19 : 1)を展開溶媒として約 15cm 展開した後, 105°Cで5分間乾燥する. 冷後, この薄層板に試料溶液及び標準溶液 10 μ L をスポットし, 冷風で風乾する. 次にクロロホルム/メタノール混液(19 : 1)を展開溶媒として約 10cm 展開した後, 薄層板を風乾し, 更に 105°Cで3分間乾燥する. これをヨウ素蒸気中に 15 分間放置するとき, 試料溶液から得られ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も濃くない.

乾燥減量 (2.41) 0.30%以下(1g, 105°C, 1時間)

含量 99.5%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(7 : 3)50mL を加えて溶かし, 0.1mol/L 過塩素酸で滴定 (2.50) 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 = 51.45mgC₂₂H₃₄N₄O₁₀

シリカゲル, カラムクロマトグラフィー用 カラムクロマトグラフィー用に製造したもの.