

マロン酸ボピンドロール 1mg 錠

溶出試験

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、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 0.5 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 4mL を正確に量り、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 4mL を正確に加え、更にアセトニトリルを加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別に、マロン酸ボピンドロール標準品を 80°C で 3 時間減圧 (0.67kPa 以下) 乾燥し、その約 0.028g 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、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法により試験を行い、ボピンドロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

マロン酸ボピンドロール ($C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}$$

W_S : マロン酸ボピンドロール標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のマロン酸ボピンドロール ($C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$) 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°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、2.5 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。

マロン酸ボピンドロール標準品 $C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$: 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 マロン酸ボピンドロールにアセトンを加え、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の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3336 cm^{-1} 、1719 cm^{-1} 、1266 cm^{-1} 、1236 cm^{-1} 、1096 cm^{-1} 及び 897 cm^{-1} 付近に吸収を認め、1687 cm^{-1} 付近に吸収の肩を認める。

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (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 μL ずつを正確に量り、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、試料溶液のボピンドロール以外の各ピーク的面積は、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 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：25 $^{\circ}\text{C}$ 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。

注入後からの 時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0 ~ 30	100 → 0	0 → 100
30 ~ 38	0	100

流量：毎分 1.1mL

面積測定範囲：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 μL 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0.05g及びベンゾフェノン0.01g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 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過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行ない、補正する。

0.1mol/L過塩素酸 1mL = 48.45mg $C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot C_3H_4O_4$

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05mol/L, pH4.0 酢酸(100)3.0gに水を加えて1000mLとした液に、酢酸ナトリウム三水和物3.4gを水に溶かして500mLとした液を加え、pH4.0に調整する。

塩酸サルポグレラート100mg/g細粒

溶出試験

本品約 0.5g を精密に量り、試験液に水 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 15 分後に溶出液 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。別に塩酸サルポグレラート標準品（別途本品 0.1g につき、水分測定法の電量滴定法により水分を測定しておく）約 0.025g 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、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 270nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

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

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_S : 脱水物に換算した塩酸サルポグレラート標準品の量 (mg)

W_T : 塩酸サルポグレラート細粒の秤取量 (g)

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

塩酸サルポグレラート標準品 $C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$: 465.97
(\pm)-2-(dimethylamino)-1-[[σ

(*m*-methoxyphenethyl)phenoxy]methyl]ethyl hydrogen succinate hydrochloride 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の塩化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数 1741 cm^{-1} 、1603 cm^{-1} 、1246 cm^{-1} 、1163 cm^{-1} 及び 757 cm^{-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。試料溶液の保持時間約 6.5 分の BP-984 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 倍より大きくなく、試料溶液のサルポグレラート及び BP-984 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 倍より大きくなく、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 倍より大きくない。ただし、BP-984 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：本品 50mg に水 20mL を加え，塩酸サルポグレレート原液とする。この液 1mL に水酸化ナトリウム試液 2mL を加え，よく振り混ぜて 10 分間放置した後，1mol/L 塩酸試液 3mL を加えてよく振り混ぜ，BP-984 溶液とする。BP-984 溶液に，塩酸サルポグレレート原液 1mL を加えた後，移動相を加えて 50mL とする。この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，BP-984，サルポグレラートの順に溶出し，その分離度は 3 以上である。

システムの再現性：標準溶液 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 0.5% 以下（0.1g，電量滴定法）。

含量 99.0～101.0%（換算した脱水物として）。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 $C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$

塩酸サルポグレラート50mg錠

溶出試験

本品1個をとり、試験液に水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15分後に溶出液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。別に塩酸サルポグレラート標準品（別途本品0.1gにつき、水分測定法の電量滴定法により水分を測定しておく）約0.025g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、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長270nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の15分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

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

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_S : 脱水物に換算した塩酸サルポグレラート標準品の量 (mg)

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

塩酸サルポグレラート標準品 $C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$: 465.97

(\pm)-2-(dimethylamino)-1-[[σ

(*m*-methoxyphenethyl)phenoxy]methyl]ethyl hydrogen succinate

hydrochloride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の塩化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数1741 cm^{-1} 、1603 cm^{-1} 、1246 cm^{-1} 、1163 cm^{-1} 及び757 cm^{-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。試料溶液の保持時間約6.5分のBP-984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倍より大きくなく、試料溶液のサルポグレラート及びBP-984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倍より大きくなく、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倍より大きくない。ただし、BP-984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：本品 50mg に水 20mL を加え，塩酸サルポグレレート原液とする。この液 1mL に水酸化ナトリウム試液 2mL を加え，よく振り混ぜて 10 分間放置した後，1mol/L 塩酸試液 3mL を加えてよく振り混ぜ，BP-984 溶液とする。BP-984 溶液に，塩酸サルポグレレート原液 1mL を加えた後，移動相を加えて 50mL とする。この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，BP-984，サルポグレラートの順に溶出し，その分離度は 3 以上である。

システムの再現性：標準溶液 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 0.5% 以下 (0.1g，電量滴定法)。

含量 99.0～101.0% (換算した脱水物として)。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 $C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$

塩酸サルポグレラート100mg錠

溶出試験

本品1個をとり、試験液に水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分後に溶出液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、水を加えて正確に10mLとし、試料溶液とする。別に塩酸サルポグレラート標準品（別途本品0.1gにつき、水分測定法の電量滴定法により水分を測定しておく）約0.025g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、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長270nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

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

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_S : 脱水物に換算した塩酸サルポグレラート標準品の量 (mg)

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

塩酸サルポグレラート標準品 $C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$: 465.97

(\pm)-2-(dimethylamino)-1-[[σ

(*m*-methoxyphenethyl)phenoxy]methyl]ethyl hydrogen succinate hydrochloride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の塩化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数1741 cm^{-1} 、1603 cm^{-1} 、1246 cm^{-1} 、1163 cm^{-1} 及び757 cm^{-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。試料溶液の保持時間約6.5分のBP-984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倍より大きくなく、試料溶液のサルポグレラート及びBP-984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倍より大きくなく、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 倍より大きくない。ただし、BP-984 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ートのピーク面積が標準溶液のサルポグレ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：本品 50mg に水 20mL を加え，塩酸サルポグレート原液とする。この液 1mL に水酸化ナトリウム試液 2mL を加え，よく振り混ぜて 10 分間放置した後，1mol/L 塩酸試液 3mL を加えてよく振り混ぜ，BP-984 溶液とする。BP-984 溶液に，塩酸サルポグレート原液 1mL を加えた後，移動相を加えて 50mL とする。この液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，BP-984，サルポグレートの順に溶出し，その分離度は 3 以上である。

システムの再現性：標準溶液 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 0.5% 以下（0.1g，電量滴定法）。

含量 99.0～101.0%（換算した脱水物として）。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 $C_{24}H_{31}NO_6 \cdot HCl$

L-システイン 320mg/g 散剤

溶出試験

本品の表示量に従い L-システイン ($C_3H_7NO_2S$) 約 0.08g に対応する量を精密に量り、試験液に水 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 15 分後、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 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 10mL とする。この液 5mL を正確に量り、アセトニトリル/水/リン酸混液 (300 : 200 : 1) を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別に L-システイン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 3 時間減圧乾燥し、その約 0.022g 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 とする。この液 5mL を正確に量り、アセトニトリル/水/リン酸混液 (300 : 200 : 1) を加えて正確に 10mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $10\mu L$ 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 L-システインのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

L-システイン ($C_3H_7NO_2S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_S : L-システイン標準品の量 (mg)

W_T : 本品の秤取量 (g)

C : 1g 中の L-システイン ($C_3H_7NO_2S$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 210nm)

カラム: 内径 4.6mm, 長さ 15cm 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: $40^\circ C$ 付近の一定温度

移動相: ラウリル硫酸ナトリウム 1.5g を水 700mL 及びアセトニトリル 300mL に溶かし、リン酸 1mL を加える。

流量: L-システインの保持時間が約 4 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 $10\mu L$ につき、上記の条件で操作するとき、L-システイ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 $10\mu L$ につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、L-システインのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

L-システイン標準品 $C_3H_7NO_2S$: 121.16 (*R*)-2-アミノ-3-メルカプトプロピオン酸で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は無色～白色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、特異なにおい及び味がある。
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 2960cm^{-1} 、 2550cm^{-1} 、 2080cm^{-1} 、 1587cm^{-1} 及び 1545cm^{-1} 付近に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+7.0\sim+9.5^{\circ}$ (乾燥後, 4g, 1mol/L 塩酸試液, 50mL, 100mm)。

純度試験 他のアミノ酸 本品 0.10g を *N*-エチルマレイミド溶液 (1→50) 10mL に溶かし, 30 分間放置し, 試料溶液とする。この液 1mL を正確に量り, 水を加えて正確に 100mL 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 $5\mu\text{L}$ ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に 1-ブタノール/水/酢酸 (100) 混液 (3:1:1) を展開溶媒として約 10cm 展開した後, 薄層板を 80°C で 30 分間乾燥する。これにニンヒドリンのアセトン溶液 (1→50) を均等に噴霧した後, 80°C で 10 分間加熱するとき, 試料溶液から得た主スポット以外のスポットは, 標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 0.5%以下 (1g, 減圧, 酸化リン (V), 3 時間)。

含量 99.0%以上。定量法 本品を乾燥し, その約 0.2g を精密に量り, 水 20mL に溶かし, 更にヨウ化カリウム 4g を加えて溶かす。次に希塩酸 5mL 及び 0.05mol/L ヨウ素液 25mL を加えて氷水中で 20 分間暗所に放置した後, 過量のヨウ素を 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する (指示薬: デンプン試液 1mL)。同様の方法で空試験を行う。

0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム液 1mL=12.116mg $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$

L-システイン 40mg 錠

溶出試験

本品 1 個をとり、試験液に水 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 15 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、アセトニトリル/水/リン酸混液 (300 : 200 : 1) を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別に L-システイン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 3 時間減圧乾燥し、その約 0.022g 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 とする。この液 5mL を正確に量り、アセトニトリル/水/リン酸混液 (300 : 200 : 1) を加えて正確に 10mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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 L-システインのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 85% 以上のときは適合とする。

L-システイン ($C_3H_7NO_2S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 180$$

W_s : L-システイン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の L-システイン ($C_3H_7NO_2S$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 210nm)

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 : ラウリル硫酸ナトリウム 1.5g を水 700mL 及びアセトニトリル 300mL に溶かし、リン酸 1mL を加える。

流量 : L-システインの保持時間が約 4 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、L-システイ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 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、L-システインのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

L-システイン標準品 $C_3H_7NO_2S$: 121.16 (*D*)-2-アミノ-3-メルカプトプロピオン酸で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は無色～白色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、特異なにおい及び味がある。

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 2960 cm^{-1} , 2550 cm^{-1} , 2080 cm^{-1} , 1587 cm^{-1} 及び 1545 cm^{-1} 付近

に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +7.0~+9.5° (乾燥後, 4g, 1mol/L 塩酸試液, 50mL, 100mm).

純度試験 他のアミノ酸 本品 0.10g を *N*-エチルマレイミド溶液 (1→50) 10mL に溶かし, 30 分間放置し, 試料溶液とする. この液 1mL を正確に量り, 水を加えて正確に 100mL 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 5 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする. 次に 1-ブタノール/水/酢酸 (100) 混液 (3:1:1) を展開溶媒として約 10cm 展開した後, 薄層板を 80°C で 30 分間乾燥する. これにニンヒドリンのアセトン溶液 (1→50) を均等に噴霧した後, 80°C で 10 分間加熱するとき, 試料溶液から得た主スポット以外のスポットは, 標準溶液から得たスポットより濃くない.

乾燥減量 0.5%以下 (1g, 減圧, 酸化リン (V), 3 時間).

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し, その約 0.2g を精密に量り, 水 20mL に溶かし, 更にヨウ化カリウム 4g を加えて溶かす. 次に希塩酸 5mL 及び 0.05mol/L ヨウ素液 25mL を加えて氷水中で 20 分間暗所に放置した後, 過量のヨウ素を 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する (指示薬: デンプン試液 1mL). 同様の方法で空試験を行う.

0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム液 1mL=12.116mg $C_3H_7NO_2S$

L-システイン 80mg 錠

溶出試験 本品 1 個をとり、試験液に水 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 15 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、水を加えて正確に 10mL とする。この液 5mL を正確に量り、アセトニトリル/水/リン酸混液 (300 : 200 : 1) を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別に L-システイン標準品を酸化リン (V) を乾燥剤として 3 時間減圧乾燥し、その約 0.022g 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 とする。この液 5mL を正確に量り、アセトニトリル/水/リン酸混液 (300 : 200 : 1) を加えて正確に 10mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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 L-システインのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

L-システイン ($C_3H_7NO_2S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_s : L-システイン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中の L-システイン ($C_3H_7NO_2S$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 210nm)

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: ラウリル硫酸ナトリウム 1.5g を水 700mL 及びアセトニトリル 300mL に溶かし、リン酸 1mL を加える。

流量: L-システインの保持時間が約 4 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、L-システイ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 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、L-システインのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

L-システイン標準品 $C_3H_7NO_2S$: 121.16 (*R*)-2-アミノ-3-メルカプトプロピオン酸で、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は無色～白色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、特異なにおい及び味がある。

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 2960 cm^{-1} , 2550 cm^{-1} , 2080 cm^{-1} , 1587 cm^{-1} 及び 1545 cm^{-1} 付近

に吸収を認める。

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +7.0~+9.5° (乾燥後, 4g, 1mol/L 塩酸試液, 50mL, 100mm).

純度試験 他のアミノ酸 本品 0.10g を *N*-エチルマレイミド溶液 (1→50) 10mL に溶かし, 30 分間放置し, 試料溶液とする. この液 1mL を正確に量り, 水を加えて正確に 100mL 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 5 μ L ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする. 次に 1-ブタノール/水/酢酸 (100) 混液 (3 : 1 : 1) を展開溶媒として約 10cm 展開した後, 薄層板を 80°C で 30 分間乾燥する. これにニンヒドリンのアセトン溶液 (1→50) を均等に噴霧した後, 80°C で 10 分間加熱するとき, 試料溶液から得た主スポット以外のスポットは, 標準溶液から得たスポットより濃くない.

乾燥減量 0.5%以下 (1g, 減圧, 酸化リン (V), 3 時間).

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し, その約 0.2g を精密に量り, 水 20mL に溶かし, 更にヨウ化カリウム 4g を加えて溶かす. 次に希塩酸 5mL 及び 0.05mol/L ヨウ素液 25mL を加えて氷水中で 20 分間暗所に放置した後, 過量のヨウ素を 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する (指示薬: デンプン試液 1mL). 同様の方法で空試験を行う.

0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム液 1mL = 12.116mg $C_3H_7NO_2S$

クエン酸トレミフェン 40mg 錠

溶出試験

本品1個をとり、試験液に pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05 mol/L) 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。溶出試験を開始し、30 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 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。別にクエン酸トレミフェン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 30 mg を精密に量り、メタノール 4 mL を加えて溶かし、pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05 mol/L) を加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05 mol/L) 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につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 277 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。対照液は pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05 mol/L) とする。

本品の 30 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

トレミフェン ($C_{26}H_{28}ClNO$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_s \times \frac{406.0}{598.1} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 225$$

W_s : クエン酸トレミフェン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のトレミフェン ($C_{26}H_{28}ClNO$) の表示量 (mg)

クエン酸トレミフェンの分子量 = 598.1

トレミフェンの分子量 = 406.0

クエン酸トレミフェン標準品 $C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$: 598.08 2- [4- [(Z)-4-chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl] phenoxy] -*N,N*-dimethylethylamine monocation with citrate counterion
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法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 0.02 g を NMR 試料管にとり、NMR 測定用重水素化ジメチルスルホキシド約 0.5 mL に溶かし、基準物質として少量のテトラメチルシランを加える。この液につき、核磁気共鳴スペクトル測定法 (1H) により試験を行うとき、化学シフト 2.57 ppm, 2.62 ppm, 2.85 ppm, 3.17 ppm, 3.43 ppm, 4.09 ppm, 6.67 ppm, 6.79 ppm, 7.19 ppm, 7.36 ppm, 10.8 ppm 付近に、それぞれ強度比 4:6:2:2:2:2:2:2:5:5:3 の四重線, 単一線, 三重線, 三重線, 三重線, 三重線, 二重線, 二重線, 多重線, 多重線及び幅広い吸収からなる吸収を認める。

純度試験

(1)E-異性体 本品 0.050 g をとり、メタノール 5 mL を正確に加えて溶かし、この液 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10 mL とし、試料溶液とする。試料溶液 1 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 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 25 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 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：280 nm)

カラム：内径 4.6 mm, 長さ 25 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：35 $^{\circ}$ 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 1.6 g を水に溶かし、1000 mL とした液に、リン酸を加えて pH2.0 とする。この液 1000 mL に N,N-ジメチル-n-オクチルアミン 7.9 g を加えた後、リン酸を加えて pH を 2.0 とする。この液 450 mL にメタノール/アセトニトリル混液 (1:1) 550 mL 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 μ L 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。

(2)その他の類縁物質 本品 0.050 g をとり、メタノール 5 mL を正確に加えて溶かし、試料溶液とする。この液の適量を正確に量り、メタノールを加え、それぞれ 200, 500, 1000 及び 2000 倍に正確に希釈し、これらの液を標準溶液とする。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、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 15 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 0.5% 以下 (1 g, 105 $^{\circ}$ C, 2 時間)

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

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05 mol/L, pH4.0 酢酸 (100) 3.0 g に水を加えて 1000 mL とした液に、酢酸ナトリウム三水和物 3.4 g を水に溶かして 500 mL とした液を加え、pH4.0 に調整する。

クエン酸トレミフェン 60mg 錠

溶出試験

本品1個をとり、試験液に pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05 mol/L) 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。溶出試験を開始し、30 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 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。別にクエン酸トレミフェン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 30 mg を精密に量り、メタノール 4 mL を加えて溶かし、pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05 mol/L) を加えて正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05 mol/L) 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につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 277 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。対照液は pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05 mol/L) とする。

本品の 30 分間の溶出率が 75% 以上のときは適合とする。

$$\begin{aligned} & \text{トレミフェン (C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO) の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ & = W_s \times \frac{406.0}{598.1} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 225 \end{aligned}$$

W_s : クエン酸トレミフェン標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のトレミフェン (C₂₆H₂₈ClNO) の表示量 (mg)

クエン酸トレミフェンの分子量=598.1

トレミフェンの分子量=406.0

クエン酸トレミフェン標準品 C₂₆H₂₈ClNO · C₆H₈O₇ : 598.08 2- [4- [(Z)-4-chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl] phenoxy] -N,N-dimethylethylamine monocation with potassium salt

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法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 0.02 g を NMR 試料管にとり、NMR 測定用重水素化ジメチルスルホキシド約 0.5 mL に溶かし、基準物質として少量のテトラメチルシランを加える。この液につき、核磁気共鳴スペクトル測定法 (¹H) により試験を行うとき、化学シフト 2.57 ppm, 2.62 ppm, 2.85 ppm, 3.17 ppm, 3.43 ppm, 4.09 ppm, 6.67 ppm, 6.79 ppm, 7.19 ppm, 7.36 ppm, 10.8 ppm 付近に、それぞれ強度比 4 : 6 : 2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 5 : 5 : 3 の四重線, 単一線, 三重線, 三重線, 三重線, 三重線, 二重線, 二重線, 多重線, 多重線及び幅広い吸収からなる吸収を認める。

純度試験

(1)E-異性体 本品 0.050 g をとり、メタノール 5 mL を正確に加えて溶かし、この液 2 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10 mL とし、試料溶液とする。試料溶液 1 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 5 mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 25 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 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：280 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 25 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：35 $^{\circ}$ 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 1.6 g を水に溶かし、1000 mL とした液に、リン酸を加えて pH 2.0 とする。この液 1000 mL に N,N-ジメチル-n-オクチルアミン 7.9 g を加えた後、リン酸を加えて pH を 2.0 とする。この液 450 mL にメタノール/アセトニトリル混液 (1:1) 550 mL 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 μ L 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。

(2)その他の類縁物質 本品 0.050 g をとり、メタノール 5 mL を正確に加えて溶かし、試料溶液とする。この液の適量を正確に量り、メタノールを加え、それぞれ 200, 500, 1000 及び 2000 倍に正確に希釈し、これらの液を標準溶液とする。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、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 15 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 0.5% 以下 (1 g, 105 $^{\circ}$ C, 2 時間)

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

酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, 0.05 mol/L, pH 4.0 酢酸 (100) 3.0 g に水を加えて 1000 mL とした液に、酢酸ナトリウム三水和物 3.4 g を水に溶かして 500 mL とした液を加え、pH 4.0 に調整する。

ソブゾキサン 400mg/包 細粒

溶出試験

本品の約 0.1g 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、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 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 0.022g 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法により試験を行い、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。

本品の 30 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

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

$$= \frac{W_S}{W_T} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times 360$$

W_S : ソブゾキサン標準品の量 (mg)

W_T : ソブゾキサン 400mg/包 細粒の秤取量 (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。

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。

本品を乾燥したものは定量するとき、ソブゾキサン ($C_{22}H_{34}N_4O_{10}$: 514.53) 99.5% 以上を含む。

精製法 ソブゾキサン約 3g をクロロホルム 8mL に溶かし、シリカゲルカラム (注 1) 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℃ 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、乾燥 (減圧, 8 時間) する。

(注 1) シリカゲルカラム: カラムクロマトグラフ用シリカゲル 200g を、内径 3.5cm, 長さ 50cm のガラス製クロマトグラフ管にクロロホルムを用いて湿式充てんする。シリカゲル柱の上部にはろ紙を置き、少量の海砂で軽く押さえる。

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 105℃ で 1 時間乾燥し、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 2970 cm^{-1} , 1754 cm^{-1} , 1732 cm^{-1} , 1707 cm^{-1} , 1249 cm^{-1} , 970 cm^{-1} 及び 790 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2) 核磁気共鳴スペクトル 本品を 105℃ で 1 時間乾燥し、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に溶かし、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 (^1H) により測定するとき、 δ 0.9ppm 付近に二重線のシグナル A を、 δ 1.9ppm 付近に多重線のシグナル B を、 δ 2.6ppm 及び δ 3.6ppm 付近にそれぞれ単一線のシグナル C 及び D を、 δ 3.9ppm 付近に二重線のシグナル E を、 δ 5.6ppm 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 133 ~ 134.5℃

純度試験 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法により試験を行う。薄層クロマトグラフ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℃ 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 μL 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℃ 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、主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットよりも濃くない。

乾燥減量 0.30%以下 (1g, 105℃, 1 時間)

定量法 本品を 105℃ で 1 時間乾燥し、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 = 51.45mg $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_{10}$

本規格及び試験方法は、別に定めるもののほか、日局の通則及び一般試験法を準用する。