

別添 1

公的溶出試験 (案) について

(別に規定するもののほか、日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。)

塩酸グラニセトロン 4.46mg/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、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。別に塩酸グラニセトロン標準品約0.025gを精密に量り、水に溶かし、正確に200mLとする。この液2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 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、それぞれの液のグラニセトロンのピーク面積 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。

塩酸グラニセトロン($C_{18}H_{24}N_4O \cdot HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= \left(\frac{W_S}{W_T} \right) \times \left(\frac{A_T}{A_S} \right) \times \left(\frac{9}{C} \right)$$

W_S : 塩酸グラニセトロン標準品の量(mg)

W_T : 塩酸グラニセトロン細粒の秤取量(g)

C : 1g中の塩酸グラニセトロン($C_{18}H_{24}N_4O \cdot HCl$)の表示量(mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 300nm)

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 : 25 $^{\circ}$ 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15.6gに水900mLを加えて溶かした後、リン酸を加えpH2.0に調整し、水を加えて1000mLとする。この液750mLにメタノール240mLを加え、更にテトラヒドロフラン11mLを加える。

流量 : グラニセトロンの保持時間が約10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50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、グラニセトロ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50 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、グラニセトロン[®]のピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

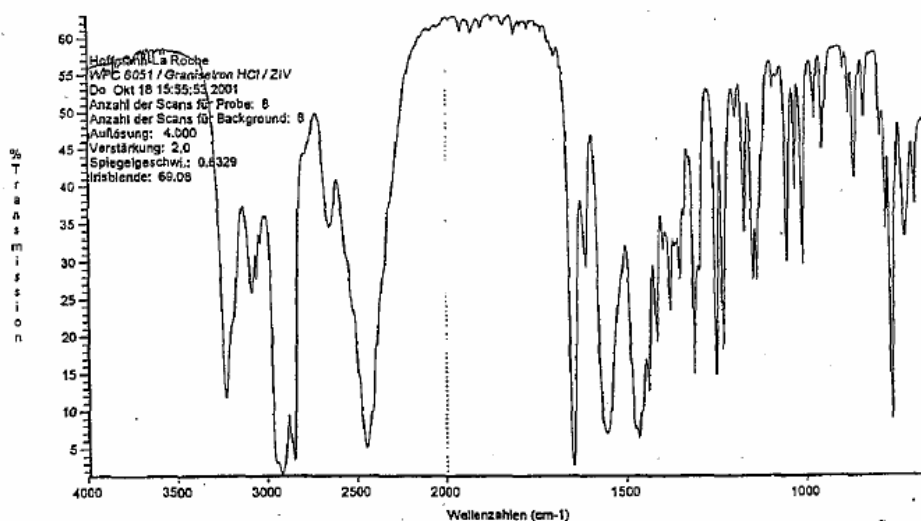
塩酸グラニセトロン標準品 $C_{18}H_{24}N_4O \cdot HCl$: 348.87 1-メチル-N-(エンド-9-メチル-9-アザビシクロ-[3.3.1]ノン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミドヒドロクロライドで下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 塩酸グラニセトロン 225g に2-プロパノール 3200mL を加えて加熱還流させ、水 31mL を加えて約 20°C に冷却し、析出物をうる。減圧下、2-プロパノールとの共沸蒸留により水を除去した後、ろ過し、得られた析出物を 2-プロパノールで洗い、約 40°C で乾燥する。

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ペースト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*1 を比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

* 1 参照スペクトル



水分 0.5%以下 (1g, 容量滴定法, 直接滴定)。

含量 99.0%以上。 **定量法** 本品約 0.05g を精密に量り、無水酢酸/酢酸 (100) 混液 (7:3) 30mL 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 = 34.887mg $C_{18}H_{24}N_4O \cdot HCl$

塩酸グラニセトロン 1 mg 錠

溶出試験

本品1個をとり、試験液に薄めた pH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2) 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、次のろ液を試料溶液とする。別に塩酸グラニセトロン標準品約 0.025g を精密に量り、薄めた pH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2) に溶かし、正確に200mL とする。この液2mL を正確に量り、薄めた pH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2) 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50 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、それぞれの液のグラニセトロンのピーク面積 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。

グラニセトロン($C_{18}H_{24}N_4O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{9}{2} \times \frac{1}{C} \times \frac{312.41}{348.87}$$

W_s : 塩酸グラニセトロン標準品の量(mg)

C : 1錠中のグラニセトロン($C_{18}H_{24}N_4O$)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：300nm）

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：25 $^{\circ}$ 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15.6g に水900mL を加えて溶かした後、リン酸を加え pH2.0に調整し、水を加えて1000mL とする。この液750mL にメタノール240mL を加え、更にテトラヒドロフラン11mL を加える。

流量：グラニセトロンの保持時間が約10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50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、グラニセトロ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50 μ L につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、グラニセトロンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

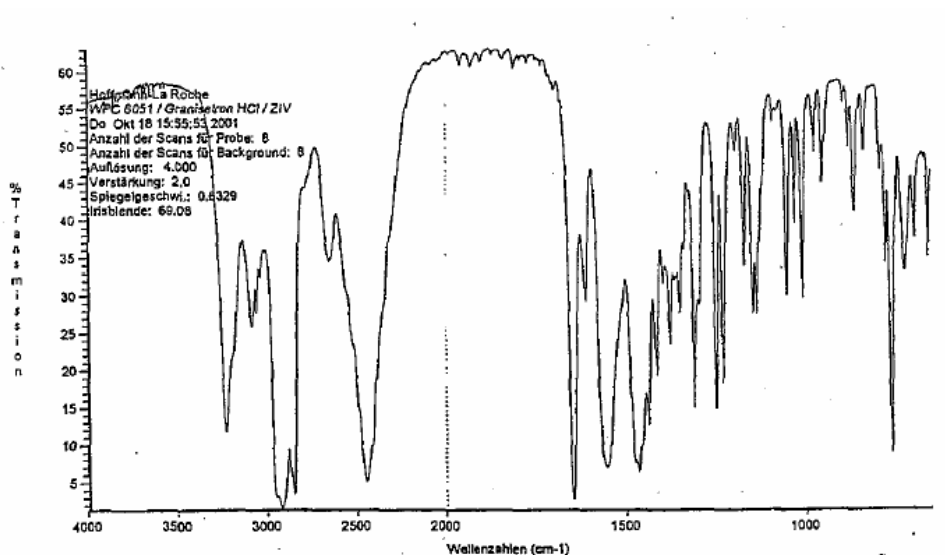
塩酸グラニセトロン標準品 $C_{18}H_{24}N_4O \cdot HCl$: 348.87 1-メチル-N-(エンド-9-メチル-9-アザビシクロ-[3.3.1]ノン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミドハイドロクロライドで下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 塩酸グラニセトロン 225g に 2-プロパノール 3200mL を加えて加熱還流させ、水 31mL を加えて約 20°C に冷却し、析出物をうる。減圧下、2-プロパノールとの共沸蒸留により水を除去した後、ろ過し、得られた析出物を 2-プロパノールで洗い、約 40°C で乾燥する。

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ペースト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*1 を比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

* 1 参照スペクトル



水分 0.5%以下 (1g, 容量滴定法, 直接滴定)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品約 0.05g を精密に量り、無水酢酸/酢酸 (100) 混液 (7:3) 30mL 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 = 34.887mg $C_{18}H_{24}N_4O \cdot HCl$

塩酸グラニセトロン 2 mg 錠

溶出試験

本品1個をとり、試験液に薄めた pH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2) 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10mL を正確に量り、薄めた pH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)を加えて正確に20mL とし、試料溶液とする。別に塩酸グラニセトロン標準品約0.025g を精密に量り、薄めた pH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)に溶かし、正確に200mL とする。この液2mL を正確に量り、薄めた pH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)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50 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、それぞれの液のグラニセトロンのピーク面積 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。

グラニセトロン($C_{18}H_{24}N_4O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{9}{C} \times \frac{312.41}{348.87}$$

W_s : 塩酸グラニセトロン標準品の量(mg)

C : 1錠中のグラニセトロン($C_{18}H_{24}N_4O$)の表示量(mg)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：300nm）

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：25°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15.6g に水900mL を加えて溶かした後、リン酸を加え pH2.0に調整し、水を加えて1000mL とする。この液750mL にメタノール240mL を加え、更にテトラヒドロフラン11mL を加える。

流量：グラニセトロンの保持時間が約10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50 μ L につき、上記の条件で操作するとき、グラニセトロ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50 μ L につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、グラニセトロンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

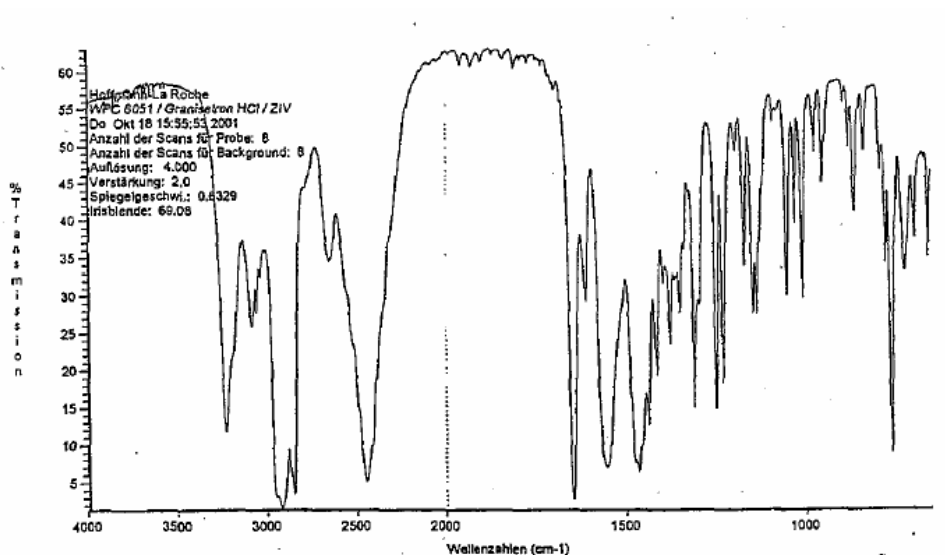
塩酸グラニセトロン標準品 $C_{18}H_{24}N_4O \cdot HCl$: 348.87 1-メチル-N-(エンド-9-メチル-9-アザビシクロ-[3.3.1]ノン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミドハイドロクロライドで下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 塩酸グラニセトロン 225g に 2-プロパノール 3200mL を加えて加熱還流させ、水 31mL を加えて約 20°C に冷却し、析出物をうる。減圧下、2-プロパノールとの共沸蒸留により水を除去した後、ろ過し、得られた析出物を 2-プロパノールで洗い、約 40°C で乾燥する。

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ペースト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*1 を比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

* 1 参照スペクトル



水分 0.5%以下 (1g, 容量滴定法, 直接滴定)。

含量 99.0%以上。 定量法 本品約 0.05g を精密に量り、無水酢酸/酢酸 (100) 混液 (7:3) 30mL 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 = 34.887mg C₁₈H₂₄N₄O · HCl