

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 monocitrate 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℃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℃, 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, 0.05mol/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 μm 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 ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO}$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

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 ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO}$) 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 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO} \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 : 598.08$ 2- [4- [(Z)-4-chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl] phenoxy] -*N,N*-dimethylethylamine monocitrate 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°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°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, 0.05mol/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．