

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0.45μm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VmLを正確に量り、表示量に従い1mL中にトレミフェン(C₂₆H₂₈ClNO)約44μg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。

トレミフェン(C₂₆H₂₈ClNO)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T/A_S) \times (V/V') \times (1/C) \times 225 \times 0.679$$

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 $C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$