

トシリ酸スプラタストカプセル Suplatast Tosilate Capsules

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 中にトシリ酸スプラタスト ($C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$) 約 56μg を含む液となるように水を加えて正確に V'mL とし、試料溶液とする。別にトシリ酸スプラタスト標準品(別途本品 0.5g につき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により、水分を測定しておく)約 0.028g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 25mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 265 nm 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。

トシリ酸スプラタスト($C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$)の表示量に対する溶出率(%)

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

W_S : 脱水物に換算したトシリ酸スプラタスト標準品の量(mg)

C : 1 カプセル中のトシリ酸スプラタスト($C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50mg	15 分	80%以上
100mg	15 分	80%以上

トシリ酸スプラタスト標準品 $C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$: 499.64 (RS)-{2-[4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル]エチル}ジメチルスルホニウム p -トルエンスルホン酸塩で、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 トシリ酸スプラタスト 100g をエタノール(99.5)800mL に溶かし、イソプロピルエーテル 800mL を加え、氷冷下放置する。析出した結晶をろ取し、冷エタノール(99.5)で洗う。更に同様の操作を 2 回行い、シリカゲルを乾燥剤として 2 日間減圧乾燥する。

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→10)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(¹H)により測定するとき, δ1.1ppm付近に三重線のシグナルAを, δ2.3ppm付近に单一線のシグナルBを, δ3.0ppm付近に中央に鋭いシグナルがある多重線のシグナルCを, δ3.5ppm付近に多重線のシグナルを, δ3.9ppm付近に多重線のシグナルDを, δ5.0ppm, δ6.9ppm及びδ7.1ppm付近に二重線のシグナルE, F及びGを, δ7.5ppm付近に多重線のシグナルHを, δ10.1ppm付近に单一線のシグナルIを示し, 各シグナルの面積強度比A : B : C : D : E : F : G : H : Iは, ほぼ3 : 3 : 8 : 3 : 1 : 2 : 2 : 4 : 1である.

融点 86~90°C

類縁物質 本品 0.025g を移動相 50mL に溶かし, 試料溶液とする. この液 1mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に 100mL とし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液 10μL 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 p-トルエンスルホン酸及びスプラタスト以外のピークの合計面積は, 標準溶液のスプラタストのピーク面積の 1/2 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：225nm)

カラム：内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5μm の液体クロマトグラフ用フェニ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 3.12g を水に溶かして 1000mL とし, リン酸を加えて pH2.0 に調整した液に 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 1.08g を溶かす. この液 740mL にアセトニトリル 200mL 及びメタノール 60mL を加える.

流量：スプラタストの保持時間が約 5 分になるように調整する.

面積測定範囲：スプラタストの保持時間の約 6 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に 20mL とする. この液 10μL から得たスプラタストのピーク面積が, 標準溶液のスプラタストのピーク面積の 3.5~6.5%になることを確認する.

システムの性能：標準溶液 10μL につき, 上記の条件で操作するとき, p-トルエンスルホン酸, スプラタストの順に溶出し, その分離度は 13 以上である.

システムの再現性：標準溶液 10μL につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, スプラタストのピーク面積の相対標準偏差は 1.0%以下である.

水分 1.0%以下(0.5g, 容量滴定法, 直接滴定).

含量 換算した脱水物に対し 99.0%以上. 定量法 本品約 0.5g を精密に量り, 新たに煮沸して冷却した水 50mL に溶かし, 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 30mL

を正確に加えて、5分間かき混ぜた後、過量の水酸化ナトリウムを0.05mol/L硫酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行う。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液 1mL=49.964mg C₁₆H₂₆NO₄S · C₇H₇O₃S

トシリ酸スプラタストドライシロップ Suplatast Tosilate Dry Syrup

溶出試験 本品の表示量に従いトシリ酸スプラタスト($C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$)約0.05g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、次のろ液を試料溶液とする。別にトシリ酸スプラタスト標準品(別途本品0.5gにつき、水分測定法の容量滴定法、直接滴定により、水分を測定しておく)約0.028gを精密に量り、水に溶かし、正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、水を加えて正確に25mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長265nm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。

トシリ酸スプラタスト($C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$)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 ：脱水物に換算したトシリ酸スプラタスト標準品の量(mg)

W_T ：トシリ酸スプラタストドライシロップの秤取量(g)

C ：1g中のトシリ酸スプラタスト($C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50mg/g	15分	85%以上

トシリ酸スプラタスト標準品 $C_{16}H_{26}NO_4S \cdot C_7H_7O_3S$: 499.64 (*RS*)-{2-[4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル]エチル}ジメチルスルホニウム *p*-トルエンスルホン酸塩で、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 トシリ酸スプラタスト100gをエタノール(99.5)800mLに溶かし、イソプロピルエーテル800mLを加え、氷冷下放置する。析出した結晶をろ取し、冷エタノール(99.5)で洗う。更に同様の操作を2回行い、シリカゲルを乾燥剤として2日間減圧乾燥する。

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→10)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(¹H)により測定するとき, δ1.1ppm付近に三重線のシグナルAを, δ2.3ppm付近に单一線のシグナルBを, δ3.0ppm付近に中央に鋭いシグナルがある多重線のシグナルCを, δ3.5ppm付近に多重線のシグナルを, δ3.9ppm付近に多重線のシグナルDを, δ5.0ppm, δ6.9ppm及びδ7.1ppm付近に二重線のシグナルE, F及びGを, δ7.5ppm付近に多重線のシグナルHを, δ10.1ppm付近に单一線のシグナルIを示し, 各シグナルの面積強度比A : B : C : D : E : F : G : H : Iは, ほぼ3 : 3 : 8 : 3 : 1 : 2 : 2 : 4 : 1である.

融点 86~90°C

類縁物質 本品 0.025g を移動相 50mL に溶かし, 試料溶液とする. この液 1mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に 100mL とし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液 10μL 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 p-トルエンスルホン酸及びスプラタスト以外のピークの合計面積は, 標準溶液のスプラタストのピーク面積の 1/2 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：225nm)

カラム：内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5μm の液体クロマトグラフ用フェニ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 3.12g を水に溶かして 1000mL とし, リン酸を加えて pH2.0 に調整した液に 1-オクタンスルホン酸ナトリウム 1.08g を溶かす. この液 740mL にアセトニトリル 200mL 及びメタノール 60mL を加える.

流量：スプラタストの保持時間が約 5 分になるように調整する.

面積測定範囲：スプラタストの保持時間の約 6 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り, 移動相を加えて正確に 20mL とする. この液 10μL から得たスプラタストのピーク面積が, 標準溶液のスプラタストのピーク面積の 3.5~6.5%になることを確認する.

システムの性能：標準溶液 10μL につき, 上記の条件で操作するとき, p-トルエンスルホン酸, スプラタストの順に溶出し, その分離度は 13 以上である.

システムの再現性：標準溶液 10μL につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, スプラタストのピーク面積の相対標準偏差は 1.0%以下である.

水分 1.0%以下(0.5g, 容量滴定法, 直接滴定).

含量 換算した脱水物に対し 99.0%以上. 定量法 本品約 0.5g を精密に量り, 新たに煮沸して冷却した水 50mL に溶かし, 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 30mL

を正確に加えて、5分間かき混ぜた後、過量の水酸化ナトリウムを0.05mol/L硫酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行う。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液 1mL=49.964mg C₁₆H₂₆NO₄S · C₇H₇O₃S