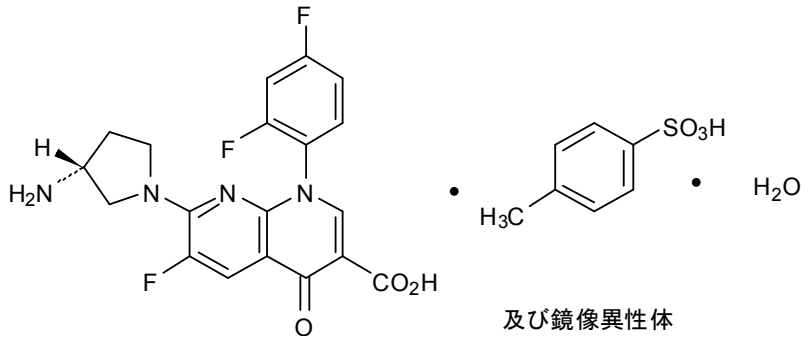
トスフロキサシントシル酸塩水和物

Tosufloxacin Tosilate Hydrate

トシル酸トスフロキサシン



及び鏡像異性体

$C_{19}H_{15}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$：594.56

7-[(3*RS*)-3-Aminopyrrolidin-1-yl]-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid monotosylate monohydrate [*115964-29-9*]

本品は定量するとき，換算した脱水物に対し，トスフロキサシントシル酸塩（$C_{19}H_{15}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S$：576.54）98.5 ～ 101.0%を含む.

性 状 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である.

本品は *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく，メタノールにやや溶けにくく，水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない.

本品のメタノール溶液（1 → 100）は旋光性を示さない.

融点：約 254℃（分解）.

確認試験

（**1**） 本品は紫外線（主波長 254 nm）を照射するとき，淡青白色の蛍光を発する.

（**2**） 本品 10 mg をとり，0.01 mol/L 水酸化ナトリウム試液 0.5 mL 及び水 20 mL の混液を吸収液とし，酸素フラスコ燃焼法〈*1.06*〉により得た検液はフッ化物の定性反応（2）〈*1.09*〉を呈する.

（**3**） 本品のメタノール/水酸化ナトリウム試液混液（49：1）溶液（1 → 100000）につき，紫外可視吸光度測定法〈*2.24*〉により吸収スペクトルを測定し，本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はトスフロキサシントシル酸塩標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める.

（**4**） 本品につき，赤外吸収スペクトル測定法〈*2.25*〉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又はトスフロキサシントシル酸塩標準品のスペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める.

純度試験

（**1**） 塩化物〈*1.03*〉本品 1.0 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 40 mL に溶かし，希硝酸 6 mL 及び *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて 50 mL とする．これを検液とし，試験を行う．比較液は 0.01 mol/L 塩酸 0.20 mL に希硝酸 6 mL 及び *N,N*-ジメチルホルムアミドを加えて 50 mL とする（0.007 %以下）.

（**2**） 重金属〈*1.07*〉本品 1.0 g をとり，第 4 法により操作し，試験を行う．比較液には鉛標準液 2.0 mL を加える（20 ppm 以下）.

（**3**） ヒ素〈*1.11*〉本品 1.0 g をとり，第 4 法により検液を調製し，試験を行う．ただし，強熱温度は 750 ～ 850℃とし，灰化後の残留物には希塩酸 10 mL を加える（2 ppm 以下）.

（**4**） 類縁物質 本品 10 mg を量り，移動相 B 12 mL に溶かし，水を加えて 25 mL とし，試料溶液とする．この液 5 mL を正確に量り，移動相 A を加えて正確に 100 mL とする．この液 2 mL を正確に量り，移動相 A を加えて正確に 50 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 20 μL ずつを正確にとり，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，試料溶液のトシル酸及びトスフロキサシン以外のピークの面積は，標準溶液のトスフロキサシンのピーク面積の 3/4 より大きくない.

また，試料溶液のトシル酸及びトスフロキサシン以外のピークの合計面積は，標準溶液のトスフロキサシンのピーク面積の 2.5 倍より大きくない．

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：272 nm）

カラム：内径 3.0 mm，長さ 15 cm 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℃付近の一定温度

移動相 A：水 300 ～ 500 mL にメタンスルホン酸 100 mL を氷冷しながら徐々に加え，更に氷冷しながらトリエチルアミン 100 mL を徐々に加え，水を加えて 1000 mL とする．この液 10 mL に水 143 mL，アセトニトリル 40 mL 及び緩衝液用 1 mol/L リン酸水素二カリウム試液 7 mL を加える．

移動相 B：水 300 ～ 500 mL にメタンスルホン酸 100 mL を氷冷しながら徐々に加え，更に氷冷しながらトリエチルアミン 100 mL を徐々に加え，水を加えて 1000 mL とする．この液 10 mL にアセトニトリル 100 mL，水 83 mL 及び緩衝液用 1 mol/L リン酸水素二カリウム試液 7 mL を加える．

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．

注入後の時間（分）	移動相A（vol%）	移動相B（vol%）
0 ～ 1	100	0
1 ～ 16	100 → 0	0 → 100
16 ～ 35	0	100

流量：毎分 0.5 mL

面積測定範囲：トスフロキサシンの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り，移動相 A を加えて正確に 20 mL とする．この液 20μL から得たトスフロキサシンのピーク面積が標準溶液のトスフロキサシンのピーク面積の 18 ～ 32%になることを確認する．

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，トスフロキサシ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 10000 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，トスフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である．

水 分〈*2.48*〉2.5 ～ 3.5%（30 mg，電量滴定法）．

定 量 法　本品及びトスフロキサシントシル酸塩標準品（別途本品と同様の方法で水分〈*2.48*〉を測定しておく）約 30 mg ずつを精密に量り，それぞれをメタノールに溶かし，正確に 100 mL とする．この液 20 mL ずつを正確に量り，それぞれに内標準溶液 4 mL を正確に加えた後，メタノールを加えて 100 mL とし，試料溶液及び標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 10 μL につき，次の条件で液体クロマトグラフィー〈*2.01*〉により試験を行い，内標準物質のピーク面積に対するトスフロキサシンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める．

トスフロキサシントシル酸塩（$C_{19}H_{15}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S$）の量（mg）＝ $W_S \times (Q_T / Q_S)$

W_S：脱水物に換算したトスフロキサシントシル酸塩標準品の秤取量（mg）

内標準溶液　パラオキシ安息香酸メチルのメタノール溶液（1 → 800）

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：270 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm 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：40℃付近の一定温度

移動相：pH 3.5 の 0.02 mol/L リン酸塩緩衝液/ジブチルアミンのメタノール溶液（1 → 2500）混液（3：1）に薄めたリン酸（1 → 10）を加えて pH 3.5 に調整する．

流量：トスフロキサシンの保持時間が約 20 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 10 μL につき，上記の条件で操作するとき，内標準物質，トスフロキサシンの順に溶出し，その分離度は 2.5 以上である．

システムの再現性：標準溶液 10 μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，内標準物質のピーク面積に対するトスフロキサシンのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0 %以下である．

貯 法 容　　器　気密容器.

9．01 標準品の項に次を追加する.

トスフロキサシントシル酸塩標準品　確認試験，定量法

9．41 試薬･試液の項に次を追加する.

ジブチルアミン　$C_8H_{19}N$　無色澄明な液である.

屈折率〈*2.45*〉 n_D^{20} ：1.415 ～ 1.419

密　度〈*2.56*〉(20℃) ：0.756 ～ 0.761 g/mL