

ホルモテロールフマル酸塩水和物

化学名及び純度試験(2)の項を次のように改める。

(C₁₉H₂₄N₂O₄)₂・C₄H₄O₄・2H₂O：840.91

N-(2-Hydroxy-5-((1*RS*)-1-hydroxy-2-[(2*RS*)-1-(4-methoxyphenyl)propan-2-ylamino]ethyl)phenyl)formamide hemifumarate monohydrate

純度試験

(2) 類縁物質 本品20 mgを希釈液に溶かし、100 mLとし、試料溶液とする。試料溶液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。試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの量を求めるとき、ホルモテロールに対する相対保持時間約0.5の類縁物質Aの量は0.3%以下、相対保持時間約0.7、約1.2、約1.3及び約2.0の類縁物質B、類縁物質C、類縁物質D及び類縁物質Fの量はそれぞれ0.2%以下、相対保持時間約1.8の類縁物質Eの量は0.1%以下であり、ホルモテロール及び上記以外のピークの量はそれぞれ0.1%以下である。また、ホルモテロール以外のピークの合計量は0.5%以下である。ただし、類縁物質Aのピーク面積は自動積分法で求めた面積に感度係数1.75を乗じた値とする。

希釈液：リン酸二水素ナトリウム二水和物6.9 g及び無水リン酸水素二ナトリウム0.8 gを水に溶かし、1000 mLとする。0.5 mol/Lリン酸水素二ナトリウム試液又は薄めたリン酸(27→400)を加えてpH 6.0に調整する。この液21容量にアセトニトリル4容量を加える。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：214 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チルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：22℃付近の一定温度

移動相A：リン酸二水素ナトリウム二水和物4.2 g及びリン酸0.35 gを水に溶かし、1000 mLとする。リン酸二水素ナトリウム二水和物156 gを水に溶かして1000 mLとした液又は薄めたリン酸(27→400)を加えてpH 3.1に調整する。

移動相B：液体クロマトグラフィー用アセトニトリル

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 ～ 10	84	16
10 ～ 37	84 → 30	16 → 70

流量：毎分1.0 mL (ホルモテロールの保持時間約10分)

面積測定範囲：フマル酸のピークの後から注入後37分まで

システム適合性

検出の確認：試料溶液1 mLを正確に量り、希釈液を加えて正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り、希釈液を加えて正確に20 mLとする。この液20 µLに

つき、上記の条件で操作するとき、ホルモテロールのピークのSN比は10以上である。

システムの性能：試料溶液20 µLにつき、上記の条件で操作するとき、ホルモテロールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ2000段以上、3以下である。

純度試験(2)の項の次に次を加える。

(3) ジアステレオマー 本品5 mgを水に溶かし、50 mLとし、試料溶液とする。試料溶液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。試料溶液のホルモテロールのピーク面積 A_d 及びホルモテロールに対する相対保持時間約1.2の類縁物質I(ジアステレオマー)のピーク面積 A_d を自動積分法により測定し、次式によりジアステレオマーの量を求めるとき0.3%以下である。

$$\text{ジアステレオマーの量(\%)} = A_d / (A_d + A_e) \times 100$$

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：225 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ポリビニルアルコールゲルポリマーを充填する。

カラム温度：22℃付近の一定温度

移動相：リン酸カリウム三水和物5.3 gを水に溶かし、1000 mLとする。水酸化カリウム溶液(281→1000)又はリン酸を加えてpH 12.0に調整する。この液22容量に液体クロマトグラフィー用アセトニトリル3容量を加える。

流量：毎分0.5 mL (ホルモテロールの保持時間約22分)

システム適合性

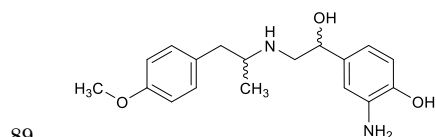
検出の確認：試料溶液1 mLを正確に量り、水を加えて正確に20 mLとする。この液1 mLを正確に量り、水を加えて正確に25 mLとする。この液20 µLにつき、上記の条件で操作するとき、ホルモテロールのピークのSN比は10以上である。

システムの性能：試料溶液20 µLにつき、上記の条件で操作するとき、ホルモテロールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ4300段以上、1.7以下である。

貯法の項の次に次を加える。

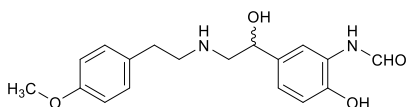
その他

類縁物質A：2-アミノ-4-{1-ヒドロキシ-2-[1-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-イルアミノ]エチル}フェノール



89

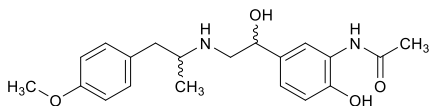
類縁物質B：*N*-(2-ヒドロキシ-5-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ]エチル}フェニル)ホルムアミド



92

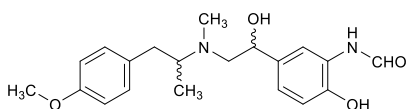
93 類縁物質C: *N*-(2-ヒドロキシ-5-{1-ヒドロキシ-2-[1-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-イルアミノ]エチル}フェニル)アセトアミド

96 *N*-(2-Hydroxy-5-{1-hydroxy-2-[1-(4-methoxyphenyl)propan-2-ylamino]ethyl}phenyl)acetamide



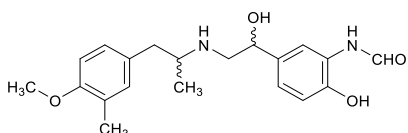
98

99 類縁物質D: *N*-(2-ヒドロキシ-5-{1-ヒドロキシ-2-[1-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-イルメチルアミノ]エチル}フェニル)ホルムアミド



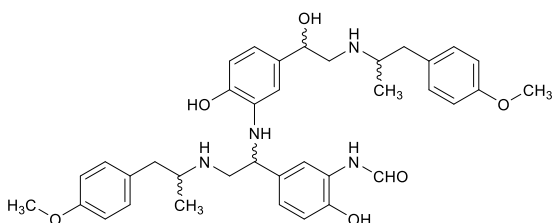
102

103 類縁物質E: *N*-(2-ヒドロキシ-5-{1-ヒドロキシ-2-[1-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)プロパン-2-イルアミノ]エチル}フェニル)ホルムアミド



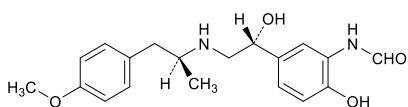
106

107 類縁物質F: *N*-(2-ヒドロキシ-5-{1-(2-ヒドロキシ-5-{1-ヒドロキシ-2-[1-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-イルアミノ]エチル}フェニル)アミノ-2-[1-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-イルアミノ]エチル}フェニル)ホルムアミド



111

112 類縁物質I(ジアステレオマー): *N*-(2-ヒドロキシ-5-{(1*RS*)-1-ヒドロキシ-2-[(2*SR*)-1-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-イルアミノ]エチル}フェニル)ホルムアミド



115

及び鏡像異性体

116

9. 41 試薬・試液の項に次を追加する.

リン酸カリウム三水和物 $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ 白色の粉末又は結晶性の粉末で、水に溶けやすい。本品の水溶液(1→100)のpHは11.5 ~ 12.5である。

確認試験

(1) 本品の水溶液(1→20)は、カリウム塩の定性反応(3)〈1.09〉を呈する。

(2) 本品の水溶液(1→20)は、リン酸塩の定性反応(1)〈1.09〉を呈する。