

薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液及び標準溶液 5  $\mu$ L ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板に原点にスポットする。次にジエチルエーテル/メタノール/酢酸(100)/水混液(70:20:7:3)を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長 254nm)を照射するとき、試料溶液から得た 2 個のスポットのうち 1 個のスポットは標準溶液から得たスポットと同程度の濃さであり、それらの Rf 値は等しい。

### 3. pH

本品 1.0g に水 100mL を加え、70°Cの温水中で溶かした後、室温まで冷却した液の pH は 3.5~5.0 である。

### 4. 純度試験

#### (1) 溶状

本品 1.0g に水 20mL を加え、70°Cの温水中で溶かすとき、液は無色澄明である。

#### (2) 塩化物

本品 1.0g に水 30mL 及び希硝酸 6mL を加えて溶かし、水を加えて 50mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は、0.01mol/L 塩酸 0.28mL に希硝酸 20mL 及び水を加えて 50mL とする(0.01%以下)。

#### (3) 重金属

本品 1.0g をとり、第3法により操作し、試験を行う。比較液には、鉛標準液 2.0mL を加える(20ppm 以下)。

#### (4) 砒素

本品 1.0g をとり、第 3 法により検液を調製し、試験を行う(2ppm 以下)。

#### (5) 類縁物質

本品約 0.01g を精密に量り、移動相 A 液/移動相 B 液混液(1:1)を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。試料溶液、ブランク溶液[移動相 A 液/移動相 B 液混液(1:1)]につき、5  $\mu$ L 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。試料溶液の各々の類縁物質の P092 のピーク面積を自動積分法により測定する。試料溶液については、ブランク溶液から得たピークに該当するピーク並びに P092 のピークを除外し、それ以外の各々のピーク(類縁物質)の面積を測定する。すべてのピーク面積に対する各々のピーク面積比を求めたとき、P092 のピーク面積以外のピーク面積比合計は 1%以下かつ各々のピーク面積比は 0.15%以下である。

[試験条件]

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254nm)

カラム: GL サイエンス社製 Inertsil ODS-2 (4.6mm i.d. × 250mm、5 μ m)又は、これと同等の性能を有するカラム

カラム温度: 40°C付近の一定温度

移動相A: 水 1000mL に L にトリフルオロ酢酸 2mL を加える.

移動相 B: アセトニトリル 1000mL にトリフルオロ酢酸 2mL を加える.

移動相条件: 移動相 A: 移動相 B を 80:20 から開始し、20 分の直線グラジエント法で 40:60 にし、その後 30 分間保つ.

流量: 約 1.0mL/min. (P092 の保持時間は 14-17 分).

面積測定範囲: 約 4 分から 50 分. (マレイン酸のピークは除外).

[システム適合性]

試料溶液 1mL を正確に量り、移動相 A 液/移動相 B 液混液(1:1)を加えて正確に 100mL とする. この液 1mL を正確に量り、移動相 A 液/移動相 B 液混液(1:1)を加えて正確に 10mL とし、標準溶液(0.1%)とする. 上記分析条件で標準溶液を 6 回くりかえし測定するとき、P092 のピーク面積の相対標準偏差(RSD)は 2%以下であることを確認する、また、初めの 1 回について、P092 のピーク理論段数が 2000 段以上及びシンメトリー係数が 2.0 以下であることを確認する. 以上の数値がすべて規格内であるとき、システム適合性は適合と判断する.

(6) 残留溶媒

本品約 0.5g を精密に量り、ジメチルホルムアミドを加えて溶かし、正確に 5mL とし、試料溶液とする.

① エタノール

エタノール約 0.1g を精密に量り、ジメチルホルムアミドを加えて溶かし、正確に 10mL とする. この液 1mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする.

試料溶液及び標準溶液各 1 μ Lにつき、次の条件でガスクロマトグラフィー法により試験を行う. 各々のエタノールのピーク面積を求め、次式により、溶媒量を求めるとき、エタノールの量は、5000ppm 以下である.

$$\text{残留溶媒の量 (ppm)} = \text{基準物質の量 (g)} \times \frac{A_t}{A_s} \times \frac{5}{WT} \times \frac{1}{a} \times 1000000$$

WT:本品の秤量値(g)

a:標準液の希釈倍率(1000)

1000000:ppm への換算係数

[試験条件]

検出器:水素炎イオン化検出器

カラム:Agilent 社製キャピラリーカラム DB-WAX(0.53mm i.d.×30m、1.00 μ m) 又は、  
これと同等の性能を有するカラム

カラム温度:60℃で開始し、6 分間この温度を維持した後、レート 10℃/min で 180℃ま  
で上昇させる。

気化室温度:200℃

検出器温度:220℃

キャリアーガス:ヘリウム

流量:約 40mL/min

スプリット比:1:10

②THF

THF 約 0.1g を精密に量り、ジメチルホルムアミドを加えて溶かし、正確に 10mL とする。  
この液 1mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 100mL とし、標準溶液  
とする。

試料溶液及び標準溶液各 1 μ L につき、次の条件でガスクロマトグラフィー法により試  
験を行う。各々の THF のピーク面積を求め、次式により、溶媒量を求めるとき、THF の  
量は、720ppm 以下である。

$$\text{残留溶媒の量 (ppm)} = \text{基準物質の量 (g)} \times \frac{A_t}{A_s} \times \frac{5}{WT} \times \frac{1}{a} \times 1000000$$

WT:本品の秤量値(g)

a:標準液の希釈倍率(1000)

1000000:ppm への換算係数

[試験条件]

検出器:水素炎イオン化検出器

カラム:Agilent 社製キャピラリーカラム DB-WAX(0.53mm i.d.×30m、1.00 μ m) 又は、  
これと同等の性能を有するカラム

カラム温度:60℃で開始し、6 分間この温度を維持した後、レート 10℃/min で 180℃ま  
で上昇させる。

気化室温度:200℃

検出器温度:220℃

キャリアーガス:ヘリウム

流量:約 40mL/min

スプリット比:1:10

③トルエン

トルエン約 0.1g を精密に量り、ジメチルホルムアミドを加えて溶かし、正確に 10mL と  
する。この液 1mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 100mL とし、標準  
溶液とする。

試料溶液及び標準溶液各 1 μ L につき、次の条件でガスクロマトグラフィー法により試  
験を行う。各々のトルエンのピーク面積を求め、次式により、溶媒量を求めるとき、トル  
エンの量は、890ppm 以下である。

$$\text{残留溶媒の量(ppm)} = \text{基準物質の量(g)} \times \frac{A_t}{A_s} \times \frac{5}{WT} \times \frac{1}{a} \times 1000000$$

WT:本品の秤量値(g)

a:標準液の希釈倍率(1000)

1000000:ppm への換算係数

[試験条件]

検出器:水素炎イオン化検出器

カラム:Agilent 社製キャピラリーカラム DB-WAX(0.53mm i.d.×30m、1.00 μ m) 又は、  
これと同等の性能を有するカラム

カラム温度:60℃で開始し、6 分間この温度を維持した後、レート 10℃/min で 180℃ま

で上昇させる.

気化室温度:200℃

検出器温度:220℃

キャリアーガス:ヘリウム

流量:約 40mL/min

スプリット比:1:10

#### ④ジクロロメタン

ジクロロメタン約 0.1g を精密に量り、ジメチルホルムアミドを加えて溶かし、正確に 10mL とする。この液 1mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液各 1 $\mu$ L につき、次の条件でガスクロマトグラフィー法により試験を行う。各々のジクロロメタンのピーク面積を求め、次式により、溶媒量を求めるとき、ジクロロメタンの量は、600ppm 以下である。

$$\text{残留溶媒の量 (ppm)} = \text{基準物質の量 (g)} \times \frac{A_t}{A_s} \times \frac{5}{WT} \times \frac{1}{a} \times 1000000$$

WT:本品の秤量値(g)

a:標準液の希釈倍率(1000)

1000000:ppm への換算係数

#### [試験条件]

検出器:水素炎イオン化検出器

カラム:Agilent 社製キャピラリーカラム DB-WAX(0.53mm i.d.×30m、1.00 $\mu$ m) 又は、これと同等の性能を有するカラム

カラム温度:60℃で開始し、6 分間この温度を維持した後、レート 10℃/min で 180℃まで上昇させる。

気化室温度:200℃

検出器温度:220℃

キャリアーガス:ヘリウム

流量:約 40mL/min

スプリット比:1:10

#### ⑤CPME

CPME 約 0.1g を精密に量り、ジメチルホルムアミドを加えて溶かし、正確に 10mL とする。この液 1mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液各 1 μL につき、次の条件でガスクロマトグラフィー法により試験を行う。各々の CPME のピーク面積を求め、次式により、溶媒量を求めるとき、CPME の量は、5000ppm 以下である。

$$\text{残留溶媒の量 (ppm)} = \text{基準物質の量 (g)} \times \frac{A_t}{A_s} \times \frac{5}{WT} \times \frac{1}{a} \times 1000000$$

WT: 本品の秤量値(g)

a: 標準液の希釈倍率(1000)

1000000: ppm への換算係数

#### [試験条件]

検出器: 水素炎イオン化検出器

カラム: Agilent 社製キャピラリーカラム DB-WAX(0.53mm i.d. × 30m, 1.00 μm) 又は、  
これと同等の性能を有するカラム

カラム温度: 60°C で開始し、6 分間この温度を維持した後、レート 10°C/min で 180°C ま  
で上昇させる。

気化室温度: 200°C

検出器温度: 220°C

キャリアーガス: ヘリウム

流量: 約 40mL/min

スプリット比: 1:10

#### ⑥酢酸エチル

酢酸エチル約 0.1g を精密に量り、ジメチルホルムアミドを加えて溶かし、正確に 10mL とする。この液 1mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液各 1 μL につき、次の条件でガスクロマトグラフィー法により試験を行う。各々の酢酸エチルのピーク面積を求め、次式により、溶媒量を求めるとき、酢酸エチルの量は、5000ppm 以下である。

$$\text{残留溶媒の量 (ppm)} = \text{基準物質の量 (g)} \times \frac{A_t}{A_s} \times \frac{5}{WT} \times \frac{1}{a} \times 1000000$$

WT:本品の秤量値(g)

a:標準液の希釈倍率(1000)

1000000:ppm への換算係数

[試験条件]

検出器:水素炎イオン化検出器

カラム:Agilent 社製キャピラリーカラム DB-WAX(0.53mm i.d.×30m、1.00 μm) 又は、これと同等の性能を有するカラム

カラム温度:60℃で開始し、6 分間この温度を維持した後、レート 10℃/min で 180℃まで上昇させる。

気化室温度:200℃

検出器温度:220℃

キャリアーガス:ヘリウム

流量:約 40mL/min

スプリット比:1:10

⑦IPE

IPE 約 0.1g を精密に量り、ジメチルホルムアミドを加えて溶かし、正確に 10mL とする。この液 1mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液各 1 μL につき、次の条件でガスクロマトグラフィー法により試験を行う。各々の IPE のピーク面積を求め、次式により、溶媒量を求めるとき、IPE の量は、5000ppm 以下である。

$$A_t \quad 5 \quad 1$$

$$\text{残留溶媒の量(ppm)} = \text{基準物質の量(g)} \times \frac{\text{As}}{\text{WT}} \times \frac{1}{a} \times 1000000$$

WT:本品の秤量値(g)

a:標準液の希釈倍率(1000)

1000000:ppm への換算係数

[試験条件]

検出器:水素炎イオン化検出器

カラム:Agilent 社製キャピラリーカラム DB-WAX(0.53mm i.d.×30m、1.00 μm) 又は、  
これと同等の性能を有するカラム

カラム温度:60°Cで開始し、6 分間この温度を維持した後、レート 10°C/min で 180°Cま  
で上昇させる。

気化室温度:200°C

検出器温度:220°C

キャリアーガス:ヘリウム

流量:約 40mL/min

スプリット比:1:10

(7) エンドトキシン

本品 0.1g をとり、エンドトキシン試験用水約 10mL を加え、70°C温浴槽で加温して溶  
かす。この液 0.1mL をとり、エンドトキシン試験用水で全量 4mL としたものを試料溶液  
とし、ライセート試薬を用い、ゲル化法によって試験を行う。(エンドトキシン 0.5EU/mg  
以下)。

5. 水分

本品約 0.1g を精密に量り、水分測定法(カールフィッシャー法)により試験を行う。  
(10%以下)。

6. 強熱残分

0.1%以下(1.0g)。

7. 定量法

本品を乾燥し、その約 0.5g を精密に量り、酢酸(100) 2.5 mL を正確に加えて溶  
かした後、アセトニトリル 2.5 mL を正確に加えてよくかき混ぜる。この試料を用  
いて 0.1mol 過塩素酸/酢酸溶液で電位差滴定を行う。同様の方法で空試験を行



補正する.

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=36.742mg  $C_{31}H_{42}N_4O_2 \cdot 2C_4H_4O_4$

## 8.微生物試験

### (1)細菌数

微生物限度試験法で試験を行う。ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地を用い、35～40℃で3～5日間培養する。(50個以下/g)。

### (2)真菌数

微生物限度試験法で試験を行う。サブロー・ブドウ糖カンテン培地を用い、20～25℃で5～7日間培養する。(10個以下/g)。

### (3)大腸菌

微生物限度試験法により試験を行う。(陰性)。

## 2. 製造工程

申請承認書 第 号

文書番号 OY-  
2014年 12月 版

品名 P092・2 マレイン酸塩

承認日

分類 作業標準書  
標題 CDA 工程

頁 1/20  
種別 OY  
製造棟 技術試験棟  
管理番号

1. 適用範囲

この OY は、P092・2 マレイン酸塩製造のうち、技術試験棟におけるの製造方法を定めたものである。

2. 製造方法概要

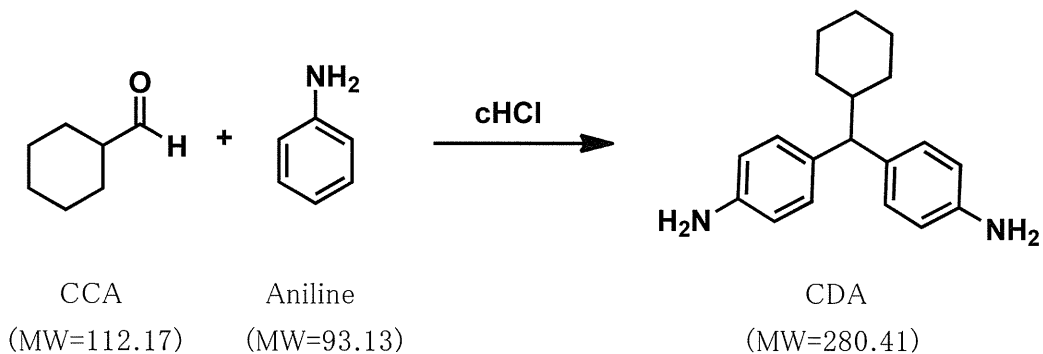
2-1. 目的物質

- 2-1-1. 名称 4,4'-(Cyclohexylmethylene)di-aniline
- 2-1-2. 略名 CDA
- 2-1-3. 化学式  $C_{19}H_{24}N_2$
- 2-1-4. 分子量 280.41

2-2. 調製方法概要

シクロヘキシルカルボキシアルデヒド(以下 CCA)にアニリンと濃塩酸を添加して、窒素置換後、昇温してアニリン付加反応を行い、シクロヘキシルメチレンジアニン(以下 CDA)反応液を得る。反応後、5%水酸化ナトリウム溶液とジエチレングリコールを添加し、減圧蒸留でアニリンを留去する。留去後、2N塩酸溶液とトルエンを添加した後、水層を分液し、5%水酸化ナトリウム溶液で pH を調整した後、さらにトルエンを加え、分液・洗浄を行う。トルエン洗浄した水層に活性炭を添加し、活性炭処理を行った後、活性炭処理液と 5%水酸化ナトリウム溶液で pH をコントロールしながら中和晶析を行う。析出した結晶を濾取して、乾燥後 CDA を得る。

反応式



申請 第 号  
承認書文書番号 OY-  
2014年 12月 版

品名 P092・2 マレイン酸塩

承認日

分類 作業標準書  
標題 CDA 工程頁 14/20  
種別 OY  
製造棟 技術試験棟  
管理番号

## 4-2-35. 工程間洗浄

- ①使用対象器具(2L4 ロフラスコ、5L ビーカー、2L ナス型フラスコ、10L ホーロータンク、1000mL メスシリンダー、1L 滴下ロート、5L 分液ロート、桐山ロート、ガラス押し棒、10L 濾過瓶、5L 濾過瓶、攪拌翼、攪拌翼(スクルー Type)、温度計)をイオン交換水、メタノールで洗浄する。
- ②対象器具を乾燥させる。
- ③対象器具が乾燥しており、異物が認められないことを目視にて確認する。

No.	管理項目	管理範囲
1	2L4 ロフラスコ乾燥確認(目視)	乾燥
	2L4 ロフラスコ異物確認(目視)	異物無し
2	5L ビーカー乾燥確認(目視)	乾燥
	5L ビーカー異物確認(目視)	異物無し
3	2L ナスフラスコ乾燥確認(目視)	乾燥
	2L ナスフラスコ異物確認(目視)	異物無し
4	10L ホーロータンク乾燥確認(目視)	乾燥
	10L ホーロータンク異物確認(目視)	異物無し
5	1000mL メスシリンダー乾燥確認(目視)	乾燥
	1000mL メスシリンダー異物確認(目視)	異物無し
6	磁製スッチェ乾燥確認(目視)	乾燥
	磁製スッチェ異物確認(目視)	異物無し
7	1L 滴下ロート乾燥確認(目視)	乾燥
	1L 滴下ロート異物確認(目視)	異物無し
8	5L 分液ロート乾燥確認(目視)	乾燥
	5L 分液ロート異物確認(目視)	異物無し
9	桐山ロート乾燥確認(目視)	乾燥
	桐山ロート異物確認(目視)	異物無し
10	ガラス押し棒乾燥確認(目視)	乾燥
	ガラス押し棒異物確認(目視)	異物無し
11	10L 濾過瓶乾燥確認(目視)	乾燥
	10L 濾過瓶異物確認(目視)	異物無し
12	5L 濾過瓶乾燥確認(目視)	乾燥
	5L 濾過瓶異物確認(目視)	異物無し
13	攪拌翼乾燥確認(目視)	乾燥
	攪拌翼異物確認(目視)	異物無し
14	攪拌翼(スクルー Type)乾燥確認(目視)	乾燥
	攪拌翼(スクルー Type)異物確認(目視)	異物無し

申請 第 号  
承認書

文書番号 OY-  
2014年 12月 版

品名 P092・2 マレイン酸塩

承認日

分類 作業標準書  
標題 CDA 工程

頁 15/20  
種別 OY  
製造棟 技術試験棟  
管理番号

	視)	
15	温度計乾燥確認(目視)	乾燥
	温度計異物確認(目視)	異物無し
16	ステンレスバット乾燥確認(目視)	乾燥
	ステンレスバット異物確認(目視)	異物無し
17	ステンレススコップ乾燥確認(目視)	乾燥
	ステンレススコップ異物確認(目視)	異物無し

申請 第 号  
承認書

文書番号 OY-  
2014年 12月 版

品名 P092・2 マレイン酸塩

承認日

分類 作業標準書  
標題 CDA 工程

頁 16/20  
種別 OY  
製造棟 技術試験棟  
管理番号

工程管理マニュアル No.1 アニリン残存率

#### HPLC 条件

検出器：紫外吸光光度計 測定波長：254nm

カラム：GLサイエンス社製 Inertsil ODS-2 (4.6mm I.D. ×250mm 5μm)

カラム温度：40℃付近の一定温度

流量：1.0mL/min

参考保持時間：アニリン：4.6min、CDA：19min

注入量：5μL

測定時間：40分

移動相：A液 0.2%トリフルオロ酢酸水溶液

B液 HPLC用アセトニトリル

#### ※A液調製法

トリフルオロ酢酸 2mLをMilliQ水1000mLに添加する。

Time(min)	A%	B%
0	95	5
0~20	95→40	5→60
20~30	40	60
30~30.1	40→95	60→5
30.1~40	95	5

サンプル調製溶媒：移動相 A液/ HPLC用アセトニトリル (1:1)

#### サンプル調製法

濃縮残渣 約10mgを、サンプル調製溶媒で正確に10mLとする。

#### 判定方法及び基準

$$\frac{\text{アニリンのピーク面積}}{\text{全ピーク面積}} \times 100 \leq 0.1\%$$

申請 第 号  
承認書

文書番号 OY-  
2014年 12月 版

品名 P092・2 マレイン酸塩

承認日

分類 作業標準書  
標題 CDA 工程

頁 17/20  
種別 OY  
製造棟 技術試験棟  
管理番号

工程管理マニュアル No.2 水分

残留水分測定方法

試料 10～20mg 程度を秤量用試験管に量り取り、日局一般試験法の水分測定法(カルフィッシャー法)により試験を行う。測定はシステム適合性試験を実施後、2 回行なう。

システム適合性確認

純水 5  $\mu$ l を注入し、5000 カウント $\pm$ 2.5%(4875～5125  $\mu$ g)を確認する。

申請  
承認書 第 号文書番号 OY-  
2014年 12月 版

品名 P092・2 マレイン酸塩

承認日

分類 作業標準書  
標題 CPCA 工程頁 1/12  
種別 OY  
製造棟 技術試験棟  
管理番号

## 1. 適用範囲

この OY は、P092・2 マレイン酸塩製造のうち、技術試験棟における CPCA の製造方法を定めたものである。

## 2. 製造方法概要

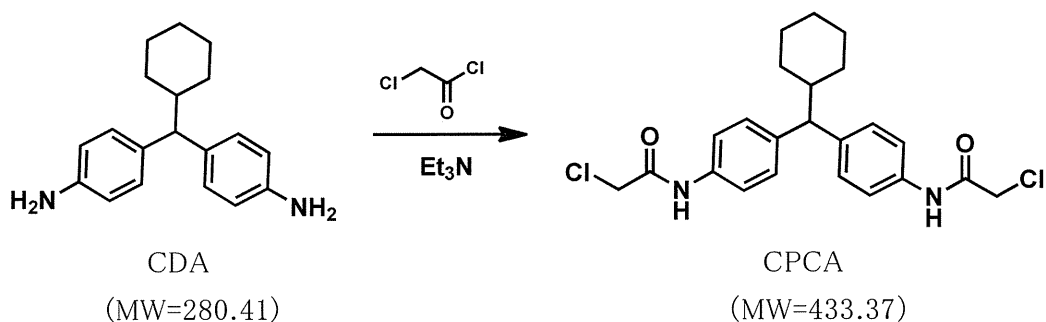
## 2-1. 目的物質

- 2-1-1. 名称 N'N-[(Cyclohexylmethylene)di-4,1-phenylene]bis(2-chloroacetamide)
- 2-1-2. 略名 CPCA
- 2-1-3. 化学式  $C_{23}H_{26}N_2Cl_2$
- 2-1-4. 分子量 433.37

## 2-2. 調製方法概要

シクロヘキシルメチレンジアニリン(以下 CDA)にジクロロメタンとトリエチルアミンを添加して、窒素置換する。窒素置換後、氷冷してクロロアセチルクロライドを添加し、10℃以下でクロロアセチル化反応を行い、N'N-[(クロロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス(2-クロロアセトアミド)反応液(以下 CPCA)反応液を得る。反応後、反応液を濾過洗浄して CPCA 結晶を得る。得られた結晶をさらにジクロロメタンで3回スラリー洗浄後、ろ過乾燥して粗 CPCA を得る。粗 CPCA にテトラヒドロフラン/シクロペンチルメチルエーテル溶液を加え、攪拌しながら 70~80℃に加温して溶解させる。溶解後、徐々に温度を下げて晶析させ、10℃以下で2時間以上攪拌する。ろ過、洗浄後、減圧乾燥で乾燥させて CPCA 結晶を得る。

## 反応式





申請 第 号  
承認書

文書番号 OY-  
2014年 12月 版

品名 P092・2 マレイン酸塩

承認日

分類 作業標準書  
標題 CPCA 工程

頁 8/12  
種別 OY  
製造棟 技術試験棟  
管理番号

No.	管理項目	管理範囲
8	乾燥減量	1%/hr 以下

4-2-18. まとめ

①乾燥終了後、収量、収率を算出する。

4-2-19. 工程間洗浄

①使用対象器具(10L4 ロフラスコ、5L ビーカー、磁製スツチェ、1000mL メスシリンダー、400mL 滴下ロート、ガラス押し棒、10L 濾過ビン、攪拌翼、スクリー型攪拌翼、温度計、ステンレスバット)をイオン交換水、メタノールで洗浄する。

②対象器具を乾燥させる。

③対象器具が乾燥しており、異物が認められないことを目視にて確認する。

No.	管理項目	管理範囲
1	10L4 ロフラスコ乾燥確認(目視)	乾燥
	10L4 ロフラスコ異物確認(目視)	異物無し
2	5L ビーカー乾燥確認(目視)	乾燥
	5L ビーカー異物確認(目視)	異物無し
3	1000mL メスシリンダー乾燥確認(目視)	乾燥
	1000mL メスシリンダー異物確認(目視)	異物無し
4	磁製スツチェ乾燥確認(目視)	乾燥
	磁製スツチェ異物確認(目視)	異物無し
5	400mL 滴下ロート乾燥確認(目視)	乾燥
	400mL 滴下ロート異物確認(目視)	異物無し
6	ガラス押し棒乾燥確認(目視)	乾燥
	ガラス押し棒異物確認(目視)	異物無し
7	10L 濾過瓶乾燥確認(目視)	乾燥
	10L 濾過瓶異物確認(目視)	異物無し
8	攪拌翼乾燥確認(目視)	乾燥
	攪拌翼異物確認(目視)	異物無し
9	攪拌翼(スクリーType)乾燥確認(目視)	乾燥
	攪拌翼(スクリーType)異物確認(目視)	異物無し
10	温度計乾燥確認(目視)	乾燥
	温度計異物確認(目視)	異物無し
11	ステンレスバット乾燥確認(目視)	乾燥
	ステンレスバット異物確認(目視)	異物無し
12	ステンレススcoop乾燥確認(目視)	乾燥
	ステンレススcoop異物確認(目視)	異物無し

申請 承認書	第	号
-----------	---	---

文書番号 OY-
2014年 12月 版

品名 P092・2 マレイン酸塩

承認日

 分類 作業標準書  
 標題 CPCA 工程

 頁 9/12  
 種別 OY  
 製造棟 技術試験棟  
 管理番号

## 工程管理マニュアル No.1 CDA 残存量測定

## HPLC 条件

検出器：紫外吸光光度計 測定波長：254nm

カラム：GL サイエンス社製 Inertsil ODS-2 (4.6mm I.D. ×250mm 5μm)

カラム温度：40℃付近の一定温度

流量：1.0mL/min

参考保持時間：アニリン 6.5min、CDA 17.0min

注入量：5μL

測定時間：40分

移動相：A液 0.2%トリフルオロ酢酸水溶液

B液 HPLC 用アセトニトリル

## ※A液調製法

トリフルオロ酢酸 2mL を MilliQ 水 1000mL に添加する。

Time(min)	A%	B%
0	95	5
0~20	95→40	5→60
20~30	40	60
30~30.1	40→95	60→5
30.1~40	95	5

サンプル調製溶媒：HPLC 用アセトニトリル

サンプル調製法

反応液 約 50μL を、サンプル調製溶媒で正確に希釈し 10mL とする。

判定方法及び基準

$$\frac{\text{CDA のピーク面積}}{\text{全ピーク面積}} \times 100 \leq 1\%$$

申請 第 号  
承認書

文書番号 OY-  
2014年 12月 版

品名 P092・2 マレイン酸塩

承認日

分類 作業標準書  
標題 CPCA 工程

頁 10/12  
種別 OY  
製造棟 技術試験棟  
管理番号

---

工程管理マニュアル No.2 CPCA 乾燥減量

【試験条件】

得られた結晶全量を、外温設定 45℃にて 1 時間以上減圧乾燥を行った後、重量を測定する。

【計算式】

$$\text{乾燥減量} = \frac{\text{乾燥前重量} - \text{乾燥後重量}}{\text{乾燥後重量}} \times 100 \leq 1\%$$

申請 第 号  
承認書

文書番号 OY-  
2014年12月版

品名 P092・2 マレイン酸塩

承認日

分類 作業標準書  
標題 P092 工程

頁 1/20  
種別 OY  
製造棟 技術試験棟  
管理番号

## 1. 適用範囲

この OY は、P092・2 マレイン酸塩製造のうち、技術試験棟における P092 の製造方法を定めたものである。

## 2. 製造方法概要

### 2-1. 目的物質

- 2-1-1. 名称 N'N-[(Cyclohexylmethylene)di-4,1-phenylene]bis[2-(1-pyrrolidinyl)acetamide]
- 2-1-2. 略名 P092
- 2-1-3. 化学式  $C_{31}H_{42}N_4O_2$
- 2-1-4. 分子量 502.69

### 2-2. 調製方法概要

ピロリジンに N'N-[(クロロヘキシルメチレン)ジ-4,1-フェニレン]ビス(2-クロロアセタミド)(以下 CPCA)を分割添加し、室温で攪拌することによりピロリジン付加反応を行い、P092 反応液を得る。反応後、反応液をイオン交換水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧濃縮により粗 P092 を得る。次に粗 P092 にテトラヒドロフラン/ジイソプロピルエーテル溶液を加え、攪拌しながら 70~80℃に加温して溶解させる。溶解後、徐々に温度を下げて晶析させ、10℃以下で 2 時間以上攪拌する。ろ過、洗浄後、減圧乾燥で乾燥させて P092 再結晶体を得る。得られた P092 再結晶体に無水エタノールを加え 70~80℃加温して溶解させる。溶解後、徐々に温度を下げて晶析させ、10℃以下で 2 時間以上攪拌する。ろ過、洗浄後、減圧乾燥で乾燥させて P092 を得る。

### 反応式

