

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 12/20
種別 OY
製造棟 技術試験棟
管理番号

No.	管理項目	管理範囲
19	乾燥減量	1%/hr 以下

4-2-29. まとめ-2

①乾燥終了後、収量、収率を算出する。

4-2-30. 工程間洗浄

- ①使用対象器具(10L4 ロフラスコ、5L4 ロフラスコ、5L ビーカー、20L ホーロータンク、10L ホーロータンク、5L 分液ロート、φ150mm 桐山ロート、φ200mm 磁製ヌッチェ、1000mL メスシリンダー、ガラス押し棒、10L 濾過ビン、攪拌翼、攪拌翼(スクリュウType)、温度計、ステンレスバット、ステンレス柄杓)、N-10 用フラスコ、5L マイヤー)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	5L4 ロフラスコ乾燥確認(目視)	乾燥
	5L4 ロフラスコ異物確認(目視)	異物無し
3	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
4	20L ホーロータンク乾燥確認(目視)	乾燥
	20L ホーロータンク異物確認(目視)	異物無し
5	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
6	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
7	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
8	φ150mm 桐山ロート乾燥確認(目視)	乾燥
	φ150mm 桐山ロート異物確認(目視)	異物無し
9	φ200mm 磁製ヌッチェ乾燥確認(目視)	乾燥
	φ200mm 磁製ヌッチェ異物確認(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 P092 工程

頁 13/20
種別 OY
製造棟 技術試験棟
管理番号

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 濾過ビン乾燥確認(目視)	乾燥
	10L 濾過ビン異物確認(目視)	異物無し
12	攪拌翼乾燥確認(目視)	乾燥
	攪拌翼異物確認(目視)	異物無し
13	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
14	温度計乾燥確認(目視)	乾燥
	温度計異物確認(目視)	異物無し
15	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
16	ステンレス柄杓乾燥確認(目視)	乾燥
	ステンレス柄杓異物確認(目視)	異物無し
17	N-10 用フラスコ乾燥確認(目視)	乾燥
	N-10 用フラスコ異物確認(目視)	異物無し
18	5L マイヤー乾燥確認(目視)	乾燥
	5L マイヤー異物確認(目視)	異物無し
19	冷却管乾燥確認(目視)	乾燥
	冷却管異物確認(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 P092 工程

頁 14/20
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 HPLC r.r.t 1.20 ピーク残存率

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：r. r. t 1.20 ピーク 24.2min、P092 20.1min
 注入量：5μL
 測定時間：40分
 移動相：A液 0.2%トリフルオ酢酸水溶液
 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/移動相 B液 = 1/1

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

$$\frac{r.r.t.1.20 \text{ のピーク面積}}{\text{全ピーク面積}} \times 100 \leq 1\%$$

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 P092 工程

 頁 15/20
 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 HPLC r.r.t 1.46 imp area%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：r.r.t 1.46 imp ピーク 24.7min、P092 20.1min

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/移動相B液=1/1

サンプル調製法

Wet結晶 約20mgを秤取り、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

$$\frac{r.r.t.1.46 \text{ のピーク面積}}{\text{全ピーク面積}} \times 100 \leq 0.1 \%$$

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 P092 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.3 P092 再結晶体 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 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.4 HPLC r.r.t 1.26 imp area%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：r.r.t 1.26 imp ピーク 23.4min、P092 20.1min

注入量：5μL

測定時間：40分

移動相：A液 0.2%トリフルオ酢酸水溶液

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/移動相B液=1/1

サンプル調製法

Wet結晶 約20mgを秤取り、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

$$\frac{\text{r.r.t.1.26 のピーク面積}}{\text{全ピーク面積}} \times 100 \leq 0.1 \%$$

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 P092 工程

頁 18/20
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.5 P092 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 粗 P092・2 マレイン酸塩工程

頁 1/10
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粗 P092・2 マレイン酸塩の製造方法を定めたものである。

2. 製造方法概要

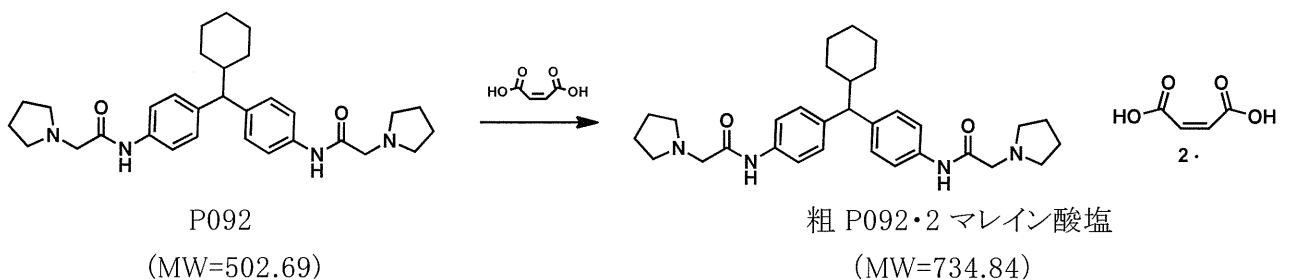
2-1. 目的物質

- 2-1-1. 名称 N'N'-[(Cyclohexylmethylene)di-4,1-phenylene]bis[2-(1-pyrrolidinyl)acetamide]di-maleate
- 2-1-2. 略名 粗 P092・2 マレイン酸塩
- 2-1-3. 化学式 $C_{31}H_{42}N_4O_2 \cdot 2C_4H_4O_4$
- 2-1-4. 分子量 734.84

2-2. 調製方法概要

P092 をテトラヒドロフランに溶解し、氷冷する。マレイン酸をTHFに溶解して、P092 のテトラヒドロフラン溶液に少しずつ滴下する。室温で攪拌しながらマレイン酸付加反応を行い、粗 P092・2 マレイン酸塩溶液を得る。室温で4時間以上攪拌し、結晶を晶析させる。濾過、洗浄後、結晶を減圧乾燥で乾燥させて粗 P092・2 マレイン酸塩を得る。

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 粗 P092・2 マレイン酸塩工程

頁 8/10
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 粗 P092・2 マレイン酸塩 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 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 精 P092・2 マレイン酸塩工程

頁 1/10
 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精 P092・2 マレイン酸塩の製造方法を定めたものである。

2. 製造方法概要

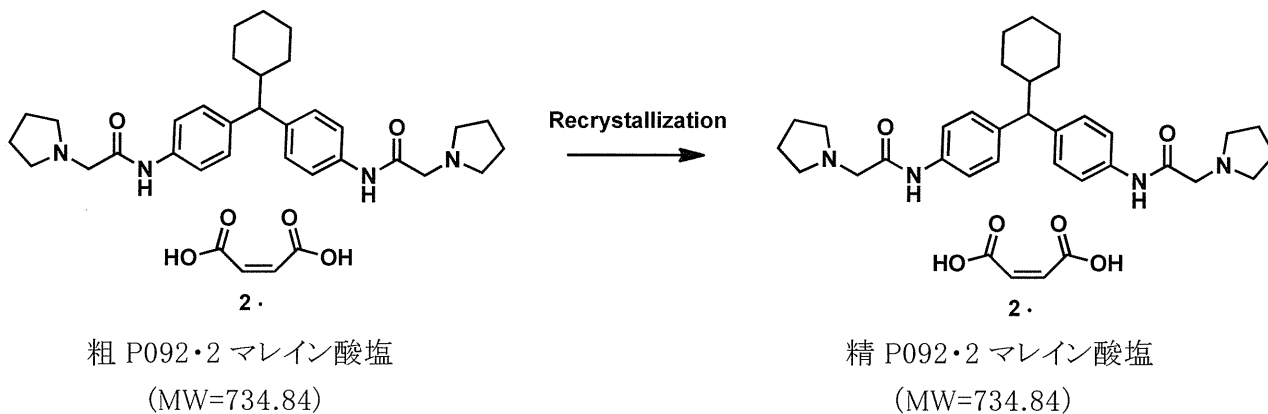
2-1. 目的物質

- 2-1-1. 名称 N’N-[(Cyclohexylmethylene)di-4,1-phenylene]bis[2-(1-pyrrolidinyl)acetamide]di-maleate
- 2-1-2. 略名 精 P092・2 マレイン酸塩
- 2-1-3. 化学式 $C_{31}H_{42}N_4O_2 \cdot 2C_4H_4O_4$
- 2-1-4. 分子量 734.84

2-2. 調製方法概要

粗 P092・2 マレイン酸塩に無水エタノール/水溶液を加え、攪拌しながら 70～80℃ に加温して溶解させる。溶解後、温度 75℃ で 0.2 μm フィルターろ過し、濾液を回収する。攪拌させながら徐々に温度を下げて晶析させ、10℃ 以下で 1 時間以上攪拌する。ろ過、洗浄後、減圧乾燥で乾燥させて精 P092・2 マレイン酸塩を得る。

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 精 P092・2 マレイン酸塩工程

頁 8/10
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 残留溶媒エタノール測定

[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

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 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、3500ppm 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)

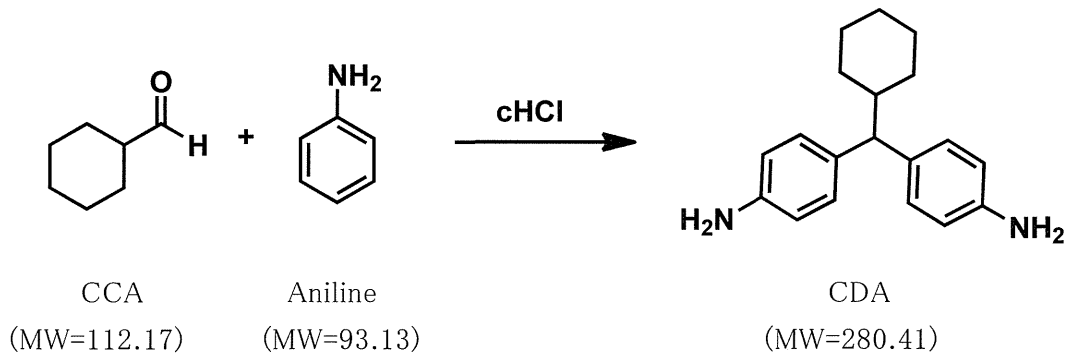
a:標準液の希釈倍率(1000)

1000000:ppm への換算係数

製造指図・ロット製造記録書

製品名	: P092・2 マレイン酸塩	SOP No.	SSH-
工程名	: CDA	SOP 承認日	_____
ロット番号	: _____	マスターバッチレコード*	_____
		承認日	_____

名称: 4,4'-(Cyclohexylmethylene)di-aniline
 略名: CDA
 化学式: C₁₉H₂₄N₂
 分子量: 280.41
 反応式



製造指図

治験薬製造管理責任者 _____ 指図日 _____

製造記録確認

製造開始日 _____ 製造終了日 _____

逸脱、異常の有無 有 無 確認者 _____

治験薬製造管理副責任者 _____ 確認日 _____

治験薬製造管理責任者 _____ 確認日 _____

治験薬品質管理者 _____ 確認日 _____

出荷判定責任者 _____ 確認日 _____

製造指図・ロット製造記録書

製品名 : P092・2 マレイン酸塩 SOP No. SSH-
工程名 : CDA SOP 承認日
ロット番号 : マスターバッチレコード 承認日

7. GMP 記録確認結果

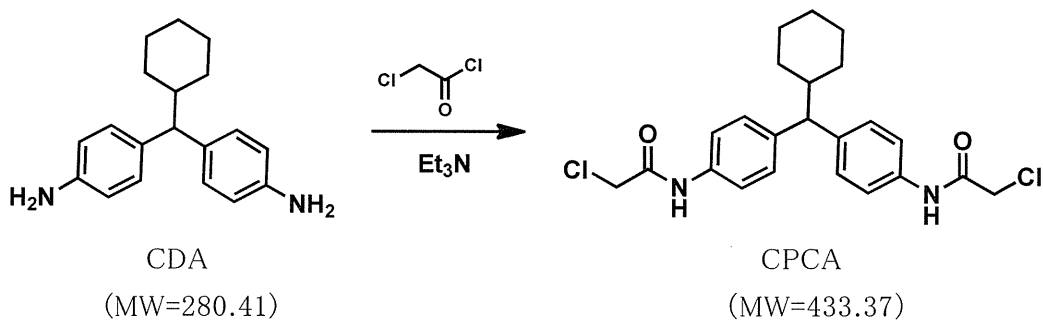
点検記録書	工責印	点検記録書	工責印
設備機器点検・清掃記録		保管受払い管理記録	
作業服装管理記録(一般作業室)		健康管理記録	
一般作業室清掃記録			

8. 添付データ

表 記 指 図 工 程 名 表 記 記 録 頁

製品名	: P092・2 マレイン酸塩	SOP No.	SSH-
工程名	: CPCA	SOP 承認日	
ロット番号	:	マスターバッチレコード*	
		承認日	

名称: N’N-[(Cyclohexylmethylene)di-4,1-phenylene]bis(2-chloroacetamide)
 略名: CPCA
 化学式: C₂₃H₂₆N₂Cl₂
 分子量: 433.37
 反応式



製造指図

治験薬製造管理責任者 _____ 指図日 _____

製造記録確認

製造開始日 _____ 製造終了日 _____

逸脱、異常の有無 有 無 確認者 _____

治験薬製造管理副責任者 _____ 承認日 _____

治験薬製造管理責任者 _____ 承認日 _____

治験薬品質管理者 _____ 承認日 _____

出荷判定責任者 _____ 承認日 _____

製造指図・ロット製造記録書

製品名	: <u>P092・2 マレイン酸塩</u>	SOP No.	: <u>SSH-</u>
工程名	: <u>CPCA</u>	SOP 承認日	: _____
ロット番号	: _____	マスターバッチレコード承認日	: _____

L-001TH		温度計
L-001SB		ステンレスバット
L-002SB		
L-003SB		
L-001SS		ステンレススコップ

7. GMP 記録確認結果

点検記録書	工責印	点検記録書	工責印
設備機器点検・清掃記録		保管受払い管理記録	
作業服装管理記録(一般作業室)		健康管理記録	
一般作業室清掃記録			

8. 添付データ

製造指図・ロット製造記録書

製品名	: P092・2 マレイン酸塩	SOP No.	SSH-
工程名	: P092	SOP 承認日	
ロット番号	:	マスターバッチレコード 承認日	

7. GMP 記録確認結果

点検記録書	工責印	点検記録書	工責印
設備機器点検・清掃記録		保管受払い管理記録	
作業服装管理記録(一般作業室)		健康管理記録	
一般作業室清掃記録			

8. 添付データ

製造指図・ロット製造記録書

製品名 : P092・2 マレイン酸塩

SOP No. SSH-

工程名 : 精 P092・2 マレイン酸塩

SOP 承認日

ロット番号 :

マスターバッチレコード*

承認日

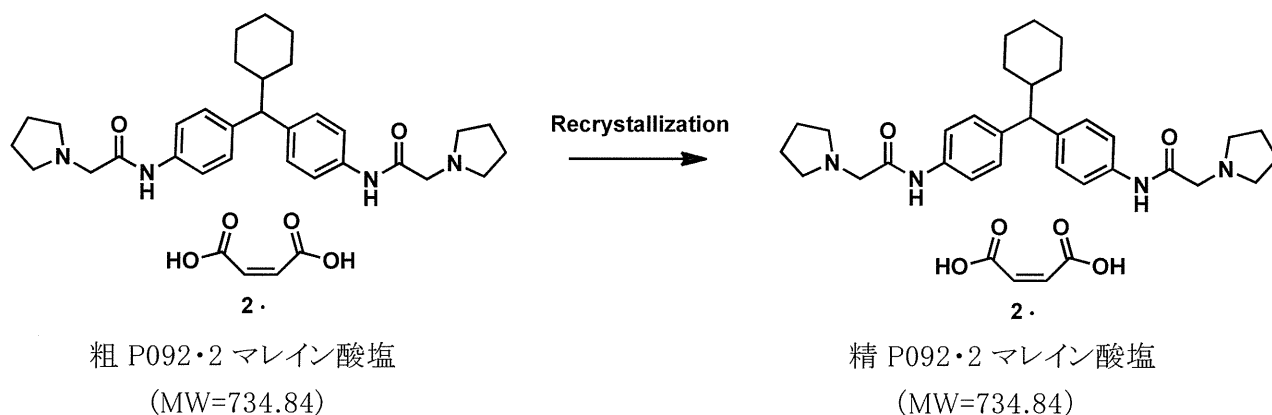
名称: N'N-[(Cyclohexylmethylene)di-4,1-phenylene]bis[2-(1-pyrrolidinyl)acetamide]
di-maleate

略名: 精 P092・2 マレイン酸塩

化学式: C₃₁H₄₂N₄O₂・2C₄H₄O₄

分子量: 734.83

反応式



製造指図

治験薬製造管理責任者 _____ 指図日 _____

製造記録確認

製造開始日 _____ 製造終了日 _____

逸脱、異常の有無 有 無 確認者 _____

治験薬製造管理副責任者 _____ 確認日 _____

治験薬製造管理責任者 _____ 確認日 _____

治験薬品質管理者 _____ 確認日 _____

出荷判定責任者 _____ 確認日 _____

衣 旦 日 印 工 作 衣 旦 記 録 書

製品名 : P092・2 マレイン酸塩 工程名 : 精 P092・2 マレイン酸塩 ロット番号 : _____	SOP No. SSH- _____ SOP 承認日 _____ マスターバッチレコード 承認日 _____
---	---

L-001GB		ガラス押し棒
L-002RB	5L	濾過瓶
L-001SW		攪拌翼
L-001SH		ステンレスハウジング
L-001TH		温度計
L-001SB		ステンレスバット
L-002SB		
L-003SB		
L-001SS		ステンレススコップ
L-001SY	5L	加圧ステンレス容器

7. GMP 記録確認結果

点検記録書	工責印	点検記録書	工責印
設備機器点検・清掃記録		保管受払い管理記録	
作業服装管理記録(一般作業室)		健康管理記録	
一般作業室清掃記録			

8. 添付データ

3. non-GMP 合成