

スルファドキシシ 500 mg・ピリメタミン 25 mg 錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に溶出試験第2液900 mLを用い、パドル法により、毎分75回転で試験を行う。溶出試験開始30分後及び60分後、溶出液20 mLを正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した溶出試験第2液20 mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10 mLを除き、次のろ液2 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50 mLとし、試料溶液とする。別にピリメタミン標準品を 105°C で4時間乾燥し、その約28 mgを精密に量り、アセトニトリル70 mLを加えて30分間激しく振り混ぜた後、移動相を加えて正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、スルファドキシシ標準品を 105°C で4時間乾燥し、その約28 mgを精密に量り込んだ50 mLのメスフラスコに入れ、移動相を加えて正確に50 mLとする。更にこの液2 mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液それぞれ $10 \mu\text{L}$ 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〉により試験を行い、それぞれの液のスルファドキシシのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 及びピリメタミンのピーク面積 A_{Tb30} 、 A_{Tb60} 及び A_{Sb} を測定する。

本品の30分間のスルファドキシシの溶出率が75%以上、60分間のピリメタミンの溶出率が75%以上のときは適合とする。

スルファドキシシ ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{\text{Sa}} \times (A_{\text{Ta}}/A_{\text{Sa}}) \times (1/C_a) \times 1800$$

ピリメタミン ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{\text{Sb}} \times [(A_{\text{Tb60}}/A_{\text{Sb}}) + (A_{\text{Tb30}}/A_{\text{Sb}}) \times (1/45)] \times (1/C_b) \times 90$$

W_{Sa} : スルファドキシシ標準品の量 (mg)

W_{Sb} : ピリメタミン標準品の量 (mg)

C_a : 1錠中のスルファドキシシ ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$) の表示量 (mg)

C_b : 1錠中のピリメタミン ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 230 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に $5 \mu\text{m}$ 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°C 付近の一定温度

移動相 : 薄めたトリエチルアミン (1→500) 190 mL とアセトニトリル 60 mL を混和した後、薄めたリン酸 (1→10) を加えて pH4.0 に調整する。

流量 : スルファドキシシの保持時間が約7分に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 $10 \mu\text{L}$ につき、上記の条件で操作するとき、ピリメタミン、スルファドキシシの順に溶出し、その分離度は8以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 $10 \mu\text{L}$ につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、スルファドキシシ及びピリメタミンのピーク面積の相対標準偏差は、それぞれ2.0%以下である。

スルファドキシシン標準品 $C_{12}H_{14}N_4O_4S$: 310.33 4-アミノ-*N*-(5,6-ジメトキシ-4-ピリミジンル)ベンゼンスルホンアミドで下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

確認試験 本品を乾燥し、その 0.6 mg をとり、臭化カリウム 150 mg を加えて赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3461 cm^{-1} 、 3372 cm^{-1} 、 1650 cm^{-1} 、 1583 cm^{-1} 、 1318 cm^{-1} 、 1156 cm^{-1} 及び 830 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点〈2.60〉 $197\sim 200^\circ\text{C}$

類縁物質 本品 50mg をアンモニア水 (28) のメタノール溶液 (1→100) 5.0 mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 2 mL を正確に量り、アンモニア水 (28) のメタノール溶液 (1→100) を加えて正確に 100 mL とし、更にこの液 1 mL を正確に量り、アンモニア水 (28) のメタノール溶液 (1→100) を加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μL ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて調製した薄層板にスポットする。次にヘプタン/クロロホルム/エタノール (99.5) /酢酸 (100) 混液 (4 : 4 : 4 : 1) を展開溶媒として約 12 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量〈2.41〉 0.5%以下 (1 g, 105°C , 4 時間)

含量 99.5%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.5 g を精密に量り、*N,N*-ジメチルホルムアミド 30 mL に溶かし、水 10 mL を加えた後、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で淡青色を呈するまで滴定〈2.50〉する (指示薬 : チモールフタレイン試液 0.5 mL)。別に *N,N*-ジメチルホルムアミド 30 mL に水 26 mL を加えた液につき、同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液 1 mL = 31.033mg $C_{12}H_{14}N_4O_4S$

ピリメタミン標準品 $C_{12}H_{13}ClN_4$: 248.72 2,4-ジアミノ-5-(*p*-クロロフェニル)-6-エチルピリミジンで、下記の規格に適合するもの。

性状 本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

確認試験 本品を乾燥し、その 0.5 mg をとり、臭化カリウム 150 mg を加えて赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3462 cm^{-1} 、 3306 cm^{-1} 、 1626 cm^{-1} 、 1574 cm^{-1} 、 1437 cm^{-1} 及び 832 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

融点〈2.60〉 $238\sim 242^\circ\text{C}$

類縁物質 本品 0.050 g をメタノール 5.0 mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100 mL とし、更にこの液 1 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μL ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて調製した薄層板にスポットする。次にメタノール/1-ブタノール/水/酢酸 (100) 混液 (16 : 2 : 1 : 1) を展開溶媒として約 12 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これを塩素を満した槽中に約 1 分間放置した後取り出し、空気を吹きつけて過剰の塩素を除く。次に TDM 溶液を薄層板に均等に噴霧し、直ちに観察するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液か

ら得たスポットより濃くない。

乾燥減量 (2.4) 0.5%以下 (1 g, 105°C, 4時間)

含量 99.5%以上。 定量法 本品を乾燥し、その約 0.3 g を精密に量り、非水滴定用酢酸 75 mL を加えて溶かし、0.1 mol/L 過塩素酸で滴定 (2.50) する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 24.872 mg $C_{12}H_{13}ClN_4$

TDM 溶液 A, B 液の全量及び C 液の 1.5 mL を用事混合する。

A 液: 4,4'-テトラメチルジアミノジフェニルメタン 2.5 g を酢酸 (100) 10 mL に溶かし、水 50 mL を加える。

B 液: ヨウ化カリウム 5 g を水 100 mL に溶かす。

C 液: ニンヒドリン 0.3 g を水 90 mL に溶かし、酢酸 (100) 10 mL を加える。

フェニトイン 16.667mg・フェノバルビタール 8.333mg・安息香酸ナトリウムカフェイン
16.667mg 錠

溶出性 (6.10) 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 75 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分、45 分及び 90 分後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水 20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45\mu\text{m}$ 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 5 mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、試料溶液とする。別に、フェニトイン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 27mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とし、フェニトイン標準原液とする。また、フェノバルビタール標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 18mg を精密に量り、水に溶かして正確に 200mL とし、フェノバルビタール標準原液とする。更に、無水カフェイン標準品を 80°C で 4 時間乾燥し、その約 18mg を精密に量り、水に溶かして正確に 200mL とし、カフェイン標準原液とする。フェノバルビタール標準原液及びカフェイン標準原液 10mL ずつを正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、フェノバルビタール・カフェイン混合標準原液とする。フェニトイン標準原液 5mL を正確に量り、フェノバルビタール・カフェイン混合標準原液 5mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $30\mu\text{L}$ 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) により試験を行い、それぞれの液のカフェインのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 、フェノバルビタールのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} 並びにフェニトインのピーク面積 A_{Tc} 及び A_{Sc} を測定する。

本品の 45 分間のカフェイン及びフェノバルビタールの溶出率がそれぞれ 85% 以上及び 85% 以上で、15 分間及び 90 分間のフェニトインの溶出率がそれぞれ 55% 以下及び 70% 以上ときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時における安息香酸ナトリウムカフェインの表示量に対する溶出率 (%)
(n=2)

$$= W_{Sa} \times \left[\frac{A_{Ta(n)}}{A_{Sa}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Ta(i)}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_a} \times \frac{4500}{49}$$

n 回目の溶出液採取時におけるフェノバルビタール ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$) の表示量に対する溶出率 (%)
(n=2)

$$= W_{Sb} \times \left[\frac{A_{Tb(n)}}{A_{Sb}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Tb(i)}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_b} \times 45$$

n 回目の溶出液採取時におけるフェニトイン ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$) の表示量に対する溶出率 (%)
(n=1, 3)

$$= W_{Sc} \times \left[\frac{A_{Tc(n)}}{A_{Sc}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Tc(i)}}{A_{Sc}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_c} \times 90$$

W_{Sa} : 無水カフェイン標準品の秤取量 (mg)

- W_{Sb} : フェノバルビタール標準品の秤取量 (mg)
 W_{Sc} : フェニトイン標準品の秤取量 (mg)
 C_a : 1錠中の安息香酸ナトリウムカフェインの表示量 (mg)
 C_b : 1錠中のフェノバルビタールの表示量 (mg)
 C_c : 1錠中のフェニトインの表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 245nm)

カラム : 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ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 : 45°C 付近の一定温度

移動相 : pH4.3 の 0.01mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 / メタノール混液 (29 : 21)

流量 : フェニトインの保持時間が約 14.2 分に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 30 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, カフェイン, フェノバルビタール及びフェニトインの順に溶出し, 隣り合うピークの分離度は 1.5 以上である. また, それぞれのピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ 1500 段以上, 2.0 以下である.

システムの再現性 : 標準溶液 30 μ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, それぞれのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である.

無水カフェイン標準品 無水カフェイン (日局). ただし, 乾燥したものを定量するとき, 無水カフェイン ($C_8H_{10}N_4O_2$) 99.0% 以上を含むもの.

フェノバルビタール標準品 フェノバルビタール (日局).

フェニトイン標準品 フェニトイン (日局).

0.01mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.3 酢酸ナトリウム三水和物 1.36g を水 970mL に溶かし, 酢酸(100)を加え, pH4.3 に調整した後, 水を加えて 1000mL とする.

フェニトイン 20.833mg・フェノバルビタール 8.333mg・安息香酸ナトリウムカフェイン
16.667mg 錠

溶出性 (6.10) 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 75 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分、45 分及び 120 分後、溶出液 20mL を正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水 20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45\mu\text{m}$ 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 5 mL を正確に量り、メタノール 5mL を正確に加え、試料溶液とする。別に、フェニトイン標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 27mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とし、フェニトイン標準原液とする。また、フェノバルビタール標準品を 105°C で 2 時間乾燥し、その約 18mg を精密に量り、水に溶かして正確に 200mL とし、フェノバルビタール標準原液とする。更に、無水カフェイン標準品を 80°C で 4 時間乾燥し、その約 18mg を精密に量り、水に溶かして正確に 200mL とし、カフェイン標準原液とする。フェノバルビタール標準原液及びカフェイン標準原液 10mL ずつを正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、フェノバルビタール・カフェイン混合標準原液とする。フェニトイン標準原液 5mL を正確に量り、フェノバルビタール・カフェイン混合標準原液 5mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 30 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) により試験を行い、それぞれの液のカフェインのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 、フェノバルビタールのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} 並びにフェニトインのピーク面積 A_{Tc} 及び A_{Sc} を測定する。

本品の 45 分間のカフェイン及びフェノバルビタールの溶出率がそれぞれ 85% 以上及び 85% 以上で、15 分間及び 120 分間のフェニトインの溶出率がそれぞれ 50% 以下及び 70% 以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時における安息香酸ナトリウムカフェインの表示量に対する溶出率 (%)
(n=2)

$$= W_{Sa} \times \left[\frac{A_{Ta(n)}}{A_{Sa}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Ta(i)}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_a} \times \frac{4500}{49}$$

n 回目の溶出液採取時におけるフェノバルビタール ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$) の表示量に対する溶出率 (%)

(n=2)

$$= W_{Sb} \times \left[\frac{A_{Tb(n)}}{A_{Sb}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Tb(i)}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_b} \times 45$$

n 回目の溶出液採取時におけるフェニトイン ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$) の表示量に対する溶出率 (%)
(n=1, 3)

$$= W_{Sc} \times \left[\frac{A_{Tc(n)}}{A_{Sc}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Tc(i)}}{A_{Sc}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_c} \times 90$$

W_{Sa} : 無水カフェイン標準品の秤取量 (mg)

W_{sb} : フェノバルビタール標準品の秤取量 (mg)
 W_{sc} : フェニトイン標準品の秤取量 (mg)
 C_a : 1錠中の安息香酸ナトリウムカフェインの表示量 (mg)
 C_b : 1錠中のフェノバルビタールの表示量 (mg)
 C_c : 1錠中のフェニトインの表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 245nm)
カラム : 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ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 : 45 $^{\circ}$ C 付近の一定温度
移動相 : pH4.3 の 0.01mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 / メタノール混液 (29 : 21)
流量 : フェニトインの保持時間が約 14.2 分に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 30 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, カフェイン, フェノバルビタール及びフェニトインの順に溶出し, 隣り合うピークの分離度は 1.5 以上である。また, それぞれのピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ 1500 段以上, 2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 30 μ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, それぞれのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

無水カフェイン標準品 無水カフェイン (日局)。ただし, 乾燥したものを定量するとき, 無水カフェイン ($C_8H_{10}N_4O_2$) 99.0% 以上を含むもの。

フェノバルビタール標準品 フェノバルビタール (日局)。

フェニトイン標準品 フェニトイン (日局)。

0.01mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.3 酢酸ナトリウム三水和物 1.36g を水 970mL に溶かし, 酢酸(100)を加え, pH4.3 に調整した後, 水を加えて 1000mL とする。

フェニトイン 25mg・フェノバルビタール 8.333mg・安息香酸ナトリウムカフェイン 16.667mg
錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に水 900mLを用い、パドル法により、毎分 75回転で試験を行う。溶出試験開始 15分、45分及び 180分後、溶出液 20mLを正確にとり、直ちに $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に加温した水 20mLを正確に注意して補う。溶出液は孔径 $0.45\mu\text{m}$ 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 5mLを正確に量り、メタノール 5mLを正確に加え、試料溶液とする。別に、フェニトイン標準品を 105°C で 2時間乾燥し、その約 27mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100mLとする。この液 10mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に 100mLとし、フェニトイン標準原液とする。また、フェノバルビタール標準品を 105°C で 2時間乾燥し、その約 18mgを精密に量り、水に溶かして正確に 200mLとし、フェノバルビタール標準原液とする。更に、無水カフェイン標準品を 80°C で 4時間乾燥し、その約 18mgを精密に量り、水に溶かして正確に 200mLとし、カフェイン標準原液とする。フェノバルビタール標準原液及びカフェイン標準原液 10mLずつを正確に量り、水を加えて正確に 100mLとし、フェノバルビタール・カフェイン混合標準原液とする。フェニトイン標準原液 5mLを正確に量り、フェノバルビタール・カフェイン混合標準原液 5mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 30 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〉により試験を行い、それぞれの液のカフェインのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 、フェノバルビタールのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} 並びにフェニトインのピーク面積 A_{Tc} 及び A_{Sc} を測定する。

本品の 45 分間のカフェイン及びフェノバルビタールの溶出率がそれぞれ 85%以上及び 85%以上で、15 分間及び 180 分間のフェニトインの溶出率がそれぞれ 45%以下及び 70%以上のときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時における安息香酸ナトリウムカフェインの表示量に対する溶出率 (%)
(n=2)

$$= W_{Sa} \times \left[\frac{A_{Ta(n)}}{A_{Sa}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Ta(i)}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_a} \times \frac{4500}{49}$$

n 回目の溶出液採取時におけるフェノバルビタール($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$)の表示量に対する溶出率 (%)
(n=2)

$$= W_{Sb} \times \left[\frac{A_{Tb(n)}}{A_{Sb}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Tb(i)}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_b} \times 45$$

n 回目の溶出液採取時におけるフェニトイン($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$)の表示量に対する溶出率 (%)
(n=1, 3)

$$= W_{Sc} \times \left[\frac{A_{Tc(n)}}{A_{Sc}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{A_{Tc(i)}}{A_{Sc}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{1}{C_c} \times 90$$

W_{Sa} : 無水カフェイン標準品の秤取量 (mg)

W_{Sb} : フェノバルビタール標準品の秤取量 (mg)
 W_{Sc} : フェニトイン標準品の秤取量 (mg)
 C_a : 1錠中の安息香酸ナトリウムカフェインの表示量 (mg)
 C_b : 1錠中のフェノバルビタールの表示量 (mg)
 C_c : 1錠中のフェニトインの表示量 (mg)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 245nm)
カラム : 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用オクタ
デシルシリル化シリカゲルを充てんする。
カラム温度 : 45 $^{\circ}$ C 付近の一定温度
移動相 : pH4.3 の 0.01mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 / メタノール混液 (29 : 21)
流量 : フェニトインの保持時間が約 14.2 分に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 30 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, カフェイン, フェ
ノバルビタール及びフェニトインの順に溶出し, 隣り合うピークの分離度は 1.5 以上で
ある。また, それぞれのピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ 1500 段
以上, 2.0 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 30 μ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, それ
ぞれのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

無水カフェイン標準品 無水カフェイン (日局)。ただし, 乾燥したものを定量するとき, 無水
カフェイン ($C_8H_{10}N_4O_2$) 99.0% 以上を含むもの。

フェノバルビタール標準品 フェノバルビタール (日局)。

フェニトイン標準品 フェニトイン (日局)。

0.01mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液, pH4.3 酢酸ナトリウム三水和物 1.36g を水 970mL
に溶かし, 酢酸(100)を加え, pH4.3 に調整した後, 水を加えて 1000mL とする。

ミノサイクリン塩酸塩 50mg カプセル

溶出性 (6.10) 本品1個をとり、試験液に水 900mL を用い、パドル法 (ただし、シンカーを用いる) により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 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 10mL を正確に量り、水を加えて正確に 25mL とし、試料溶液とする。別にミノサイクリン塩酸塩標準品約 22mg (力価) に対応する量を精密に量り、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 50mL 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 (2.24) により試験を行い、波長 348nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 15 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

ミノサイクリン ($C_{23}H_{27}N_3O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 225$$

W_S : ミノサイクリン塩酸塩標準品の秤取量 [mg (力価)]

C : 1 カプセル中のミノサイクリン ($C_{23}H_{27}N_3O_7$) の表示量 [mg (力価)]

ミノサイクリン塩酸塩標準品 ミノサイクリン塩酸塩 (日局).

ミノサイクリン塩酸塩 100mg カプセル

溶出性 (6.10) 本品1個をとり、試験液に水 900mL を用い、パドル法 (ただし、シンカーを用いる) により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 30 分後、溶出液 20 mL 以上をとり、孔径 $0.45\mu\text{m}$ 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 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 25mL とし、試料溶液とする。別にミノサイクリン塩酸塩標準品約 22mg (力価) に対応する量を精密に量り、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 50mL 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 (2.24) により試験を行い、波長 348nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

本品の 30 分間の溶出率が 70% 以上のときは適合とする。

ミノサイクリン ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 450$$

W_S : ミノサイクリン塩酸塩標準品の秤取量 [mg (力価)]

C : 1 カプセル中のミノサイクリン ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$) の表示量 [mg (力価)]

ミノサイクリン塩酸塩標準品 ミノサイクリン塩酸塩 (日局)。

グリチルリチン酸モノアンモニウム 35mg・グリシン 25mg・DL-メチオニン 25mg 錠

溶出性 (6.10) 本品1個をとり、試験液に水 900mLを用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 60 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 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。

グリチルリチン酸

グリチルリチン酸標準品 約 25mg (別途、水分を測定しておく。) を精密に量り、希エタノールに溶かし正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、希エタノールを加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L について、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。それぞれの液のグリチルリチン酸のピーク面積 A_{TA} 及び A_{SA} を測定し、次式によりグリチルリチン酸の量を求める。

本品の 60 分間の溶出率が 80% 以上のときは適合とする。

グリチルリチン酸 ($C_{42}H_{62}O_{16}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SA} \times (A_{TA} / A_{SA}) \times (1 / C_A) \times 90$$

W_{SA} : 脱水物に換算したグリチルリチン酸標準品の秤取量 (mg)

C_A : 1 錠中のグリチルリチン酸 ($C_{42}H_{62}O_{16}$) の表示量 (mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 254nm)

カラム: 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ m 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: 20°C 付近の一定温度

移動相: 薄めた酢酸 (31) (1→15) / アセトニトリル混液 (3:2)

流量: グリチルリチン酸の保持時間が約 10 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: グリチルリチン酸標準品 5mg 及びパラオキシ安息香酸プロピル 1mg を希エタノールに溶かして 20mL とする。この液 20 μ L につき上記の条件で操作するとき、グリチルリチン酸、パラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し、それぞれのピークが完全に分離する (分離度 1.5 以上)。

システムの再現性: 標準溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、グリチルリチン酸のピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

グリシン, DL-メチオニン

試料溶液 1mL を正確に量り、水を加えて正確に 10mL とし、測定用試料溶液とする。別にグリシン標準品を 105°C で 3 時間乾燥した後、その約 25mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、グリシン標準溶液とする。別に DL-メチオニン標準品を 105°C で 3 時間乾燥した後、その約 25 mg を精密に量り、水に溶かし正確に 100mL とする。この液 10mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、DL-メチオニン標準溶液とする。グリシン標準溶液及び DL-メチオニン標準溶液 1mL を正確に量り、水を加えて正確に 10mL とし、標準溶液とする。測定

用試料溶液及び標準溶液 20 μ L 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。それぞれの液のグリシン、DL-メチオニンのピーク面積 A_{TB} 及び A_{TC} 、 A_{SB} 及び A_{SC} を測定し、次式によりグリシン及び DL-メチオニンの量を求める。

本品のグリシン及び DL-メチオニンの 60 分間の溶出率が、それぞれ 85% 以上のときは適合とする。

グリシン ($C_2H_5NO_2$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SB} \times (A_{TB} / A_{SB}) \times (1 / C_B) \times 90$$

DL-メチオニン ($C_5H_{11}NO_2S$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{SC} \times (A_{TC} / A_{SC}) \times (1 / C_C) \times 90$$

W_{SB} : グリシン標準品の秤取量 (mg)

W_{SC} : DL-メチオニン標準品の秤取量 (mg)

C_B : 1 錠中のグリシンの表示量 (mg)

C_C : 1 錠中の DL-メチオニンの表示量 (mg)

試験条件

装置 : 移動相及び反応試薬送液用の二つのポンプ、試料導入部、カラム、反応コイル、検出器並びに記録装置よりなり反応コイルは恒温に保たれるものを用いる。

検出器 : 蛍光光度計 (励起波長 : 350nm, 蛍光波長 : 450nm)

カラム : 内径 6.0mm, 長さ 10cm のステンレス管に 5 μ m の高速液体クロマトグラフィー用強酸性イオン交換樹脂を充てんする。

カラム温度 : 60°C 付近の一定温度

反応コイル : 内径 0.5mm, 長さ 2m の管

移動相 : クエン酸一水和物 (アミノ酸自動分析用) 8.4g 及びクエン酸三ナトリウム二水和物 (アミノ酸自動分析用) 11.8g を量り、水を加えて正確に 1000mL とする。

移動相流量 : 毎分 0.4mL

反応試薬 : 下記の方法により調製したもの、または市販のアミノ酸分析用 OPA 試薬を使用する。

アルカリ緩衝液 : 炭酸ナトリウム 384m mol/L, ホウ酸 216m mol/L 及び硫酸カリウム 108m mol/L を含む水溶液。

OPA 試液 : N-アセチルシステイン (純度 99.0% 以上のもの) 1g 及び OPA (O-フタルアルデヒド) 0.8g をエタノールに溶かし 15mL とする。この液を 1000mL メスフラスコに入れ、10% 水性ポリエチレン (23) ラウリルエーテル 4mL を加え、アルカリ緩衝液を加えて 1000mL とする。

反応温度 : 60°C 付近の一定温度

反応液流量 : 毎分 0.3mL

システムの適合性

システムの性能 : 標準溶液 20 μ L につき上記条件で操作するとき、グリシン、DL-メチオニンの順に溶出し、その分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性 : 上記の条件で標準溶液につき、試験を 6 回繰り返すとき、グリシン及び DL-メチオニンのピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ 2.0% 以下である。

グリチルリチン酸標準品 グリチルリチン酸標準品 (日局)

グリシン標準品 グリシン(日局). ただし, 乾燥したものを定量するとき, グリシン($C_2H_5NO_2$) 99.0%以上を含むもの.

DL-メチオニン標準品 $C_5H_{11}NO_2S$: 149.21 (2RS)-2-Amino-4-(methylsulfanyl)butanoic acid で, 下記の規格に適合するもの.

本品を乾燥したものを定量するとき, DL-メチオニン ($C_5H_{11}NO_2S$) 99%以上含むもの.

性状 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で, 特異な匂いがあり, わずかに甘みがある. 本品はギ酸に溶けやすく, 水にやや溶けやすく, エタノール(99.5)に極めて溶けにくい. 本品は希塩酸に溶ける. 本品の 6mol/L 塩酸試液溶液 (1→50) は旋光性を示さない.

確認試験 本品を乾燥し, 赤外吸収スペクトル測定法 (2.01) の臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 波数 $2930cm^{-1}$, $1650cm^{-1}$, $1580cm^{-1}$, $1414cm^{-1}$ 及び $1340cm^{-1}$ 付近に吸収を認める.

pH (2.01) 本品 0.5g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.2~6.2 である.

純度試験

- (1) 溶状 本品 0.5g を水 20mL に溶かすとき, 液は無色透明である.
- (2) 塩化物 (1.03) 本品 0.5g を水 20mL に溶かし, 希硝酸 6mL 及び水を加えて 40mL とする. これを検液とし, 試験を行う. 比較液は 0.01mol/L 塩酸 0.30mL に希硝酸 6mL 及び水を加えて 40mL とする. ただし, 検液及び比較液には硝酸銀試薬 10mL ずつを加える. (0.021%以下)
- (3) 硫酸塩 (1.14) 本品 0.6g をとり, 試験を行う. 比較液には 0.005mol/L 硫酸 0.35mL を加える. (0.028%以下)
- (4) アンモニウム (1.02) 本品 0.25g をとり, 試験を行う. 比較液にはアンモニウム標準液 5.0mL を用いる. (0.02%以下)
- (5) 重金属 (1.07) 本品 1.0g に水 40mL 及び希酢酸 2mL を加え, 加温して溶かし, 冷後, 水を加えて 50mL とする. これを検液として, 試験を行う. 比較液は鉛標準液 2.0mL に希酢酸 2mL 及び水を加えて 50mL とする. (20ppm 以下)
- (6) ヒ素 (1.11) 本品 1.0g を 100mL の分解フラスコにいれ, 硝酸 5mL 及び硫酸 2mL を加え, フラスコの口に小漏斗をのせ, 白煙が発生するまで注意して過熱する. 冷後, 硝酸 2mL ずつを 2 回加えて加熱し, さらに過酸化水素 (30) 2mL ずつを数回加えて液が無色~微黄色となるまで加熱する. 冷後, シュウ酸アンモニウム飽和溶液 2mL を加え, 再び白煙が発生するまで過熱する. 冷後, 水を加えて 5mL とし, これを検液とし, 試験を行う. (2ppm 以下)
- (7) 類縁物質 本品 0.10g を水 10mL に溶かし, 試料溶液とする. この液 1mL を正確に量り, 水を加えて正確に 50mL とする. この液 5mL を正確に量り, 水を加えて正確に 20mL とし, 標準溶液とする. これらの液につき, 薄層クロマトグラフィー (2.03) 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スポットする. 風乾後直ちに 1-ブタノール/水/酢酸混液 (100) 混液 (3:1:1) を展開溶媒として約 10cm 展開した後, 薄層版を $80^{\circ}C$ で 30 分間乾燥する. これにニンヒドリンのアセトン溶液 (1→50) を均等に噴霧した後, $80^{\circ}C$ で 5 分間加熱するとき, 試料溶液から得た主スポット以外のスポットは, 標

準溶液から得たスポットより濃くない。

乾燥減量 (2.41) 0.30%以下 (1g, 105°C, 3時間)

強熱残分 (2.44) 0.10%以下 (1g)

定量法 本品を乾燥し、その約0.15gを精密に量り、ギ酸3mLに溶かし、酢酸(100)50mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定(2.50)する(電位差滴定)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L 過塩素酸 1mL = 14.92 mg $C_5H_{11}NO_2S$

貯法 容器 気密容器