

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 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 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 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±0.5℃に加熱した水 20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 0.45µm 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℃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℃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℃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 30µL 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($C_{12}H_{12}N_2O_3$)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($C_{15}H_{12}N_2O_2$)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(C₈H₁₀N₄O₂)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 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 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 ($C_{23}H_{27}N_3O_7$) の表示量に対する溶出率 (%)

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

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 ($C_{23}H_{27}N_3O_7$) 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).

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(C₄₂H₆₂O₁₆)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(C₄₂H₆₂O₁₆)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4.6mm, 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℃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℃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℃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、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 $^{\circ}$ 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 $^{\circ}$ 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

テルグリド 0.5mg錠

溶出性〈6.10〉 本品1個をとり、試験液に溶出試験液第2液 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分後に溶出液20mL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、次のろ液を試料溶液とする。別にテルグリド標準品(別途0.1gにつき、容量滴定法、直接滴定により水分(2.48)を測定しておく)約17mg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2mLを正確に量り、溶出試験液第2液を加えて正確に50mLとする。さらに、この液2mLを正確に量り、溶出試験液第2液を加えて正確に25mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100 μ 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、それぞれの液のテルグリドのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品の60分間の溶出率が70%以上のときは適合とする。

テルグリド($C_{20}H_{28}N_4O$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times (72 / 25)$$

W_S : 脱水物に換算したテルグリド標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のテルグリド($C_{20}H_{28}N_4O$)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 224nm)

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: 25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル/pH7.0のリン酸塩緩衝液/無水トリフルオロ酢酸混液(1300:700:60:1)

流量: テルグリドの保持時間が約4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100 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、テルグリド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、2.0以下である。

システムの再現性: 標準溶液100 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、テルグリドのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

テルグリド標準品 $C_{20}H_{28}N_4O$: 340.46 (+)-1,1-ジエチル-3-(6-メチル-8 α -エルゴリニル)ウレアで、下記の規格に適合するもの。必要な場合には次に示す方法により精製する。

精製法 テルグリド8.5gにアセトン280mLを加え、加温(34~36 $^{\circ}$ C)して溶かす。温時ろ過し、ろ液を室温で一夜放置後、析出した結晶をろ過する。同様の操作を行って再結晶し、得られた結晶を減圧下で3時間乾燥する。

性状 本品は白色~微黄白色の結晶性粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定〈2.25〉のペースト法により測定するとき、波数3481 cm^{-1} 、3200 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1514 cm^{-1} 及び753 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品約20mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとし、試料溶

液とする。別にリスリド（別途テルグリド標準品と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく）、8位アミン体（別途テルグリド標準品と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく）及びダイマー（別途テルグリド標準品と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく）約1mgずつを精密に量り、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50mLとし、リスリド・8位アミン体・ダイマー標準原液とする。試料溶液1mL及びリスリド・8位アミン体・ダイマー標準原液10mLを正確に量り、メ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。それぞれの液のリスリド、8位アミン体及びダイマーのピーク面積を自動積分法により測定し、それらの量を求めるとき、それぞれ0.1%以下である。また、試料溶液の主ピーク及び上記のピーク以外の個々のピーク面積及び標準溶液のテルグリドのピーク面積を自動積分法により測定し、その他の個々の類縁物質の量を求めるとき、0.25%以下である。また、類縁物質の総量は0.5%以下である。

試験条件

検出器：8位アミン体、ダイマー及びその他の類縁物質 蛍光光度計（励起波長：280nm，
蛍光波長：340nm）

リスリド 蛍光光度計（励起波長：325nm，蛍光波長：420nm）

カラム：内径3.9mm，長さ30cmのステンレス管に10 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：25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル／pH7.0のリン酸塩緩衝液／無水トリフルオロ酢酸混液
（1300：700：60：1）

流量：テルグリドの保持時間が約4分になるように調整する。

面積測定範囲：テルグリドの保持時間の約2倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に10mLとする。
この液20 μ Lから得たテルグリドのピーク面積が、標準溶液のテルグリドのピーク面積の5～15%になることを確認する。

システムの性能：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、8位アミン体、ダイマー、テルグリド、リスリドの順に溶出し、それぞれのピークの分離度は1.5である。

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、テルグリド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〉 5.5%以下（0.1g，容量滴定法，直接滴定）。

含量 換算した脱水物に対し，99.0%以上。 定量法 本品約0.2gを精密に量り，アセトン／酢酸（100）混液（9：1）50mLに溶かし，0.1mol/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。

0.1mol/L過塩素酸1mL = 34.046mg C₂₀H₂₈N₄O

リン酸塩緩衝液，pH7.0 リン酸二水素カリウム6.8gを水に溶かして500mLとした液に，0.1mol/L水酸化ナトリウム液約300mLを加えてpHを7.0 \pm 0.1に調整した後，水を加えて

1000mLとする。

リスリド $C_{20}H_{26}N_4O$ 3-(9,10-ジデヒドロ-6-メチル-8 α -エルゴリニル)-1,1-ジエチルウレア

性状 白色～微黄白色の結晶である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定(2.25)のペースト法により測定するとき、波数 3328 cm^{-1} 、3060 cm^{-1} 、1623 cm^{-1} 、1539 cm^{-1} 及び 741 cm^{-1} 付近に吸収を認める。もし、これらの吸収が認められないときは、本品を薄めたエタノール(99.5)(7→10)に溶かした後、薄めたエタノール(99.5)(7→10)を蒸発し、残留物につき同様の試験を行う。

純度試験 本品 5mg をアセトニトリル 50mL に溶かし、試料溶液とする。この液 10 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。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リスリドの量を求めるとき、95%以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：227nm)

カラム：内径 3.9mm、長さ 30cm のステンレス管に 10 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：25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム溶液(3→500) / アセトニトリル混液(10 : 7)

流量：リスリドの保持時間が約 12.5 分になるように調整する。

面積測定範囲：リスリドの保持時間の約 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 5mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 100mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 2mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 10mL とする。この液 10 μ L から得たリスリドのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のリスリドのピーク面積の 15～25% になることを確認する。

システムの性能：本品及びテルグリド標準品 1mg ずつをアセトニトリル 50mL に溶かす。この液 10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、テルグリド、リスリドの順に溶出し、その分離度は 2 以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 10 μ Lにつき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、リスリドのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

8位アミン体 $C_{15}H_{19}N_3$ 6-メチル-8 α -エルゴリナミン

性状 白色～微黄白色の結晶である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定(2.25)のペースト法により測定するとき、波数 3357 cm^{-1} 、3289 cm^{-1} 、3094 cm^{-1} 、1609 cm^{-1} 、1576 cm^{-1} 及び 747 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 本品 2mg を移動相 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 10 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。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8位アミン体の量を求めるとき、95%以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：224nm)

カラム：内径 3.9mm、長さ 30cm のステンレス管に 10 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：25℃付近の一定温度

移動相：pH2.1のリン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液（4：1）

流量：8位アミン体の保持時間が約3.5分になるように調整する。

面積測定範囲：8位アミン体の保持時間の約3倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 10 μ L から得た 8 位アミン体のピーク面積が、システム適合性試験用溶液の 8 位アミン体のピーク面積の 5～15% になることを確認する。

システムの性能：本品及びテルグリド標準品 1mg ずつを移動相 50mL に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、8 位アミン体、テルグリドの順に溶出し、その分離度は 15 以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、8 位アミン体のピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

ダイマー C₃₁H₃₆N₆O 1,3-ビス(6-メチル-8 α -エルゴリニル)ウレア

性状 白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定 (2.25) のペースト法により測定するとき、波数 3400 cm^{-1} 、3120 cm^{-1} 、3057 cm^{-1} 、1633 cm^{-1} 、1571 cm^{-1} 及び 755 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

純度試験 本品 5mg を移動相 10mL に溶かし、試料溶液とする。この液 10 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。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ダイマーの量を求めるとき、95%以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：224nm）

カラム：内径 3.9mm、長さ 30cm のステンレス管に 10 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：25℃付近の一定温度

移動相：水/アセトニトリル/pH7.0 のリン酸塩緩衝液/無水トリフルオロ酢酸混液（1300：700：60：1）

流量：ダイマーの保持時間が約 5 分になるように調整する。

面積測定範囲：ダイマーの保持時間の約 4 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：試料溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 100mL とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 10 μ L から得たダイマーのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のダイマーのピーク面積の 5～15% になることを確認する。

システムの性能：本品及びテルグリド標準品 1mg ずつを移動相 50mL に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ダイマー、テルグリドの順に溶出し、その分離度は 3 以上である。