

別添 1

公的溶出試験（案）について

（別に規定するものの他，日本薬局方一般試験法溶出試験法を準用する。）

リン酸ジヒドロコデイン 10 mg/g ・ dl-塩酸メチルエフェドリン 20 mg/g ・ マレイン酸クロルフェニラミン 4 mg/g 散

溶出試験 本品約 1g をとり，試験液に水 900 mL を用い，溶出試験法第 2 法により，毎分 50 回転で試験を行う（ただし，試料は試験液に分散するように投入する）．溶出試験開始 15 分後及び 60 分後，溶出液 20mL を正確にとり，直ちに 37 ± 0.5 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 μm 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，次のろ液を試料溶液とする．別にリン酸ジヒドロコデイン標準品（別途リン酸ジヒドロコデイン（日局）と同様の条件で乾燥減量を測定しておく）約 0.022g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100 mL とし，標準原液 A とする．また，dl-塩酸メチルエフェドリン標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.022g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100 mL とし，標準原液 B とする．また，マレイン酸クロルフェニラミン標準品を 105 で 3 時間乾燥し，その約 0.022g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100 mL とし，標準原液 C とする．標準原液 A 5 mL，標準原液 B 10 mL 及び標準原液 C 2 mL を正確に量り，水を加えて正確に 100 mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 50 μL 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い，ジヒドロコデインのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} ，dl-メチルエフェドリンのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} 並びにクロルフェニラミンのピーク面積 $A_{Tc(n)}$ 及び A_{Sc} を測定する．

本品の 15 分間のリン酸ジヒドロコデイン及び dl-塩酸メチルエフェドリンの溶出率並びに 60 分間のマレイン酸クロルフェニラミンの溶出率がそれぞれ 70% 以上，75% 以上及び 70% 以上のときは適合とする．

1 回目の溶出液採取時におけるリン酸ジヒドロコデイン ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_{Sa}}{W_T} \times \frac{A_{Ta}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{C_a} \times 45$$

1 回目の溶出液採取時における dl-塩酸メチルエフェドリン ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO} \cdot \text{HCl}$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= \frac{W_{Sb}}{W_T} \times \frac{A_{Tb}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{C_b} \times 90$$

n 回目の溶出液採取時におけるマレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量に対する溶出率 (%) ($n=1, 2$)

$$= \frac{W_{Sc}}{W_T} \times \frac{1}{A_{Sc}} \times \left(A_{Tc(n)} + \sum_{i=1}^{n-1} A_{Tc(i)} \times \frac{1}{90} \right) \times \frac{1}{C_c} \times 18$$

W_{Sa} : 乾燥物に換算したリン酸ジヒドロコデイン標準品の量 (mg)

W_{Sb} : dl-塩酸メチルエフェドリン標準品の量 (mg)

W_{Sc} : マレイン酸クロルフェニラミン標準品の量 (mg)

W_T : リン酸ジヒドロコデイン・dl-塩酸メチルエフェドリン・マレイン酸クロルフェニラミン散の秤取量 (g)

C_a : 1g 中のリン酸ジヒドロコデイン ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) の表示量 (mg)

C_b : 1g 中の dl-塩酸メチルエフェドリン ($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$) の表示量 (mg)

C_c : 1g 中のマレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) 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 10cm 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: 40 付近の一定温度

移動相: 1-オクタンスルホン酸ナトリウムの薄めたリン酸 (1 1000) 溶液 (3 1000) / アセトニトリル混液 (2:1)

流量: dl-メチルエフェドリンの保持時間が約 6 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 50 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン, クロルフェニラミンの順に溶出し, それぞれのピークは完全に分離する. また, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン及びクロルフェニラミンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 3000 段以上, 2.0 以下である.

システムの再現性: 標準溶液 50 μ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン及びクロルフェニラミン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.

リン酸ジヒドロコデイン標準品 リン酸ジヒドロコデイン (日局). ただし, 定量するとき, 換算した乾燥物に対し, リン酸ジヒドロコデイン ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) 99.0% 以上を含むもの.

dl-塩酸メチルエフェドリン標準品 dl-塩酸メチルエフェドリン (日局).

マレイン酸クロルフェニラミン標準品 マレイン酸クロルフェニラミン標準品 (日局).

リン酸ジヒドロコデイン 3 mg・dl-塩酸メチルエフェドリン 7 mg・マレイン酸クロルフェニラミン 1.5 mg 錠

溶出試験 本品1個をとり、試験液に水 900 mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始 15 分後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μm 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、次のろ液を試料溶液とする。別にリン酸ジヒドロコデイン標準品(別途リン酸ジヒドロコデイン(日局)と同様の条件で乾燥減量を測定しておく)約 0.021g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 4 mL を正確に量り、水を加えて正確に 25 mL とし、標準原液 A とする。また、dl-塩酸メチルエフェドリン標準品を 105 で 3 時間乾燥し、その約 0.019g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とし、標準原液 B とする。また、マレイン酸クロルフェニラミン標準品を 105 で 3 時間乾燥し、その約 0.021g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 25 mL とし、標準原液 C とする。標準原液 A 5 mL、標準原液 B 2 mL 及び標準原液 C 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 100 μL 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い、ジヒドロコデインのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Sa} 、dl-メチルエフェドリンのピーク面積 A_{Tb} 及び A_{Sb} 並びにクロルフェニラミンのピーク面積 A_{Tc} 及び A_{Sc} を測定する。

本品の 15 分間のリン酸ジヒドロコデイン、dl-塩酸メチルエフェドリン及びマレイン酸クロルフェニラミンの溶出率がそれぞれ 75% 以上のときは適合とする。

リン酸ジヒドロコデイン ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sa} \times \frac{A_{Ta}}{A_{Sa}} \times \frac{1}{C_a} \times \frac{72}{5}$$

dl-塩酸メチルエフェドリン ($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sb} \times \frac{A_{Tb}}{A_{Sb}} \times \frac{1}{C_b} \times 36$$

マレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= W_{Sc} \times \frac{A_{Tc}}{A_{Sc}} \times \frac{1}{C_c} \times \frac{36}{5}$$

W_{Sa} : 乾燥物に換算したリン酸ジヒドロコデイン標準品の量 (mg)

W_{Sb} : dl-塩酸メチルエフェドリン標準品の量 (mg)

W_{Sc} : マレイン酸クロルフェニラミン標準品の量 (mg)

C_a : 1錠中のリン酸ジヒドロコデイン ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) の表示量 (mg)

C_b : 1錠中の dl-塩酸メチルエフェドリン ($C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$) の表示量 (mg)

C_c : 1錠中のマレイン酸クロルフェニラミン ($C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$) 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 10cm 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: 40 付近の一定温度

移動相: 1-オクタンスルホン酸ナトリウムの薄めたリン酸 (1 1000) 溶液 (3 1000) / アセトニトリル混液 (2:1)

流量: dl-メチルエフェドリンの保持時間が約 6 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, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン, クロルフェニラミンの順に溶出し, それぞれのピークは完全に分離する。また, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン及びクロルフェニラミンのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ 3000 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, ジヒドロコデイン, dl-メチルエフェドリン及びクロルフェニラミン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。

リン酸ジヒドロコデイン標準品 リン酸ジヒドロコデイン (日局)。ただし, 定量するとき, 換算した乾燥物に対し, リン酸ジヒドロコデイン ($C_{18}H_{23}NO_3 \cdot H_3PO_4$) 99.0% 以上を含むもの。

dl-塩酸メチルエフェドリン標準品 dl-塩酸メチルエフェドリン (日局)。

マレイン酸クロルフェニラミン標準品 マレイン酸クロルフェニラミン標準品 (日局)。