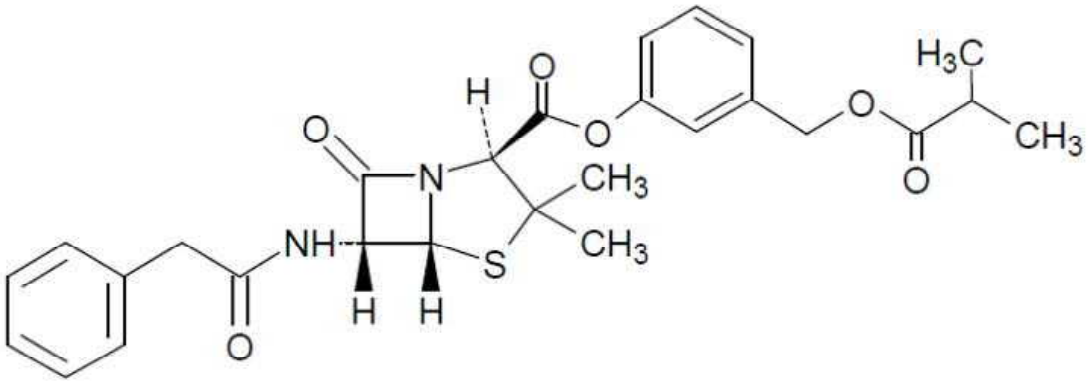
トビシリン類
Tobicillin Antibiotic Drugs



トビシリン

1　トビシリンは、ベンジルペニシリンのエステル誘導体である。
2　この類の医薬品は、トビシリン及びトビシリンを含有する製剤とする。
3　この類の医薬品の力価は、ベンジルペニシリンナトリウム（$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$）としての量を「単位」で示し、その1単位はベンジルペニシリンナトリウム（$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$）0.6μgに対応する。

トビシリン粒
Tobicillin Coarse Granules

本品は、トビシリンの粒剤である。

確認試験
1　本品の表示力価に従い、約12,000単位に対応する量をとり、塩酸ヒドロキシアンモニウム・エタノール試液3mLを加えて懸濁させ、5分間放置した後、酸性硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液1mLを加えて振り混ぜるとき、液は赤褐色を呈する。
2　力価試験の(2)液体クロマトグラフィーの試料溶液及び標準溶液それぞれ10μLにつき、力価試験の(2)液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、本品の内標準物質に対するトビシリンの相対保持時間は常用標準品のそれと等しい。

規格　(1) 本品は、表示された力価の90～120%を含む。
(2) 水分；6.0%以下
ただし、溶剤は水分測定用メタノールの代わりに水分測定用ホルムアミド・メタノール試液を用いる。

———試験法———

力価試験
(1) 円筒平板法
①　培地　種層用寒天培地及び基層用寒天培地

ペプトン	10.0g	肉エキス	5.0g
塩化ナトリウム	2.5g	カンテン	13.0～20.0g

以上をとり、水を加えて溶かし、1,000mLとし、滅菌する。pHは、6.4～6.6とする。
②　試験菌　*Staphylococcus aureus* ATCC 6538P を用いる。
③　常用標準希釈液　常用標準トビシリンの約100,000単位に対応する量を精密に量り、アセトニトリル／水混液(3：2)を加えて溶かし、約1,000単位/mLの濃度が明らかな原液を作る。原液は5℃以下に保存し、1日以内に使用する。原液の適量を正確に量り、アセトニトリル／1g/dLリン酸塩緩衝液(pH6.0)混液(3：2)で正確に希釈して100単位/mLの溶液を作る。この溶液10mLを正確に量り、アセトニトリル9mLを加え、更に1g/dLリン酸塩緩衝液(pH6.0)で正確に50mLとし、20単位/mLの溶液を作る。この液の適量を正確に量り、等量のトビシリン定量用エステル分解酵素液を正確に加えて振り混ぜ、37℃の水浴中で60分間反応させる。冷後、反応液をろ過し、1g/dLリン酸塩緩衝液(pH6.0)で正確に希釈して、2単位/mL及び0.5単位/mLの希釈液を作る。
④　試料溶液　本品の表示力価に従い、約100,000単位に対応する量を精密に量り、アセトニトリル／水混液(3：2)を加えて溶かし、約1,000単位/mLの濃度が明らかな試料原液を作る。試料原液の適量を正確に量り、アセトニトリル／1g/dLリン酸塩緩衝液(pH6.0)混液(3：2)で正確に希釈して100単位/mLの溶液を作る。この溶液10mLを正確に量り、アセトニトリル9mLを加え、更に1g/dLリン酸塩緩衝液(pH6.0)で正確に50mLとし、20単位/mLの溶液を作る。この液の適量を正確に量り、等量のトビシリン定量用エステル分解酵素液を正確に加えて振り混ぜ、37℃の水浴中で60分間反応させる。冷後、反応液をろ過し、1g/dLリン酸塩緩衝液(pH6.0)で正確に希釈して、2単位/mL及び0.5単位/mLの試料溶液を作る。
(2) 液体クロマトグラフィー
本品の表示力価に従い、約100,000単位に対応する量を精密に量り、内標準溶液5mLを正確に加え、更にアセトニトリル／水混液(3：2)を加えて3分間激しく振り混ぜた後、アセトニトリル／水混液(3：2)を加えて100mLとする。この液の

一部を遠心分離し、上澄液5mLを量り、水／2－プロパノール／アセトニトリル混液(5：3：2)を加えて25mLとし、必要に応じて孔径0.45μm以下のメンブランフィルターでろ過し、試料溶液とする。別に、常用標準トビシリン約100,000単位に対応する量を精密に量り、内標準溶液5mLを正確に加え、アセトニトリル／水混液(3：2)を加えて100mLとする。この液5mLを量り、水／2－プロパノール／アセトニトリル混液(5：3：2)を加えて25mLとし、必要に応じて孔径0.45μm以下のメンブランフィルターでろ過し、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液それぞれ10μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対する本品及び常用標準トビシリンのピーク面積の比Q_T及びQ_Sを求める。

本品1mg中の単位

$$= \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{\text{常用標準トビシリンの採取量の単位}}{\text{本品の採取量(mg)}}$$

内標準物質：ジフェニルのアセトニトリル溶液(1→100)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220nm)

カラム：内径約4.6mm、長さ約15cmのステンレス管に5μm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填する。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：0.03mol/Lリン酸塩緩衝液(pH6.0)／2－プロパノール／アセトニトリル混液(5：3：2)

流　量：常用標準トビシリンの保持時間が約8分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液10μLにつき、上記の条件で操作するとき、トビシリン、ジフェニルの順に溶出し、その分離度が17以上のものを用いる。