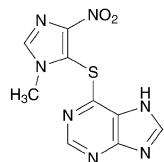


## アザチオプリン

Azathioprine



C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S : 277.26

6-(1-Methyl-4-nitro-1*H*-imidazol-5-ylthio)purine

[446-86-6]

本品を乾燥したものは定量するとき、アザチオプリン (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S) 98.5 % 以上を含む。

**性状** 本品は淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなほ。

本品はピリジン又は *N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はエタノール (99.5) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。

本品は水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。

本品は光によって徐々に着色する。

融点：約 240 °C (分解)。

### 確認試験

(1) 本品 0.01 g に水 50 mL を加え、加温して溶かす。この液 5 mL に希塩酸 1 mL 及び亜鉛粉末 0.01 g を加え、5 分間放置するとき、液は黄色を呈する。この液をろ過して得た液は芳香族第一アミンの定性反応を呈する。ただし、液は赤色を呈する。

(2) 本品 0.01 g に水 50 mL を加え、加温して溶かす。この液 1 mL にリンタンクステン酸試液 0.5 mL 及び希塩酸 0.5 mL を加えるとき、白色の沈殿を生じる。

(3) 本品 0.03 g をとり、水 20 mL を吸収液とし、酸素フラスコ燃焼法により得た検液は硫酸塩の定性反応 (1) を呈する。

(4) 本品 0.01 g を 2 mol/L 塩酸試液に溶かし、100 mL とする。この液 5 mL に水を加えて 50 mL とした液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアザチオプリン標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

### 純度試験

(1) 溶状 本品 0.5 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 50 mL に溶かすとき、液は淡黄色透明である。

(2) 酸又はアルカリ 本品 2.0 g に水 100 mL を加え、15 分間よく振り混ぜ、毎分 10000 回転で 5 分間遠心分離した後、ろ過する。初めのろ液 20 mL を除き、次のろ液 40 mL にメチルレッド試液 2 滴を加え、試料溶液とする。

(i) 試料溶液 20 mL に 0.02 mol/L 塩酸 0.10 mL を加えるとき、液の色は赤色である。

(ii) 試料溶液 20 mL に 0.02 mol/L 水酸化ナトリウ

ム液 0.10 mL を加えるとき、液の色は黄色である。

(3) 硫酸塩 (2) のろ液 25 mL に希塩酸 1 mL 及び水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液には 0.005 mol/L 硫酸 0.40 mL を加える (0.038 % 以下)。

(4) 重金属 本品 2.0 g をとり、第 2 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0 mL を加える (10 ppm 以下)。

(5) ヒ素 本品 1.0 g をとり、第 3 法により検液を調製し、装置 B を用いる方法により試験を行う (2 ppm 以下)。

(6) 類縁物質 本品 0.010 g に移動相 80 mL を加え、加温して溶かし、冷後、移動相を加えて 100 mL とし、試料溶液とする。この液 1 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 20 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のアザチオプリン以外のピークの合計面積は、標準溶液のアザチオプリンのピーク面積の  $\frac{1}{2}$  より大きくならない。

### 試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長 : 296 nm)

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

移動相：0.05 mol/L リン酸二水素カリウム試液溶液

(1 → 2) に薄めたリン酸 (3 → 2000) を加えて pH を 2.5 に調整する。この液 800 mL にメタノール 200 mL を加える。

流量：アザチオプリンの保持時間が約 8 分になるよう に調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からアザチオプリンの保持時間の約 3 倍の範囲

### システム適合性

検出の確認：標準溶液 5 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とする。この液 20 μL から得たアザチオプリンのピーク面積が、標準溶液のアザチオプリンの面積の 8 ~ 12 % になることを確認する。

システムの性能：本品 0.010 g に水 80 mL を加え、加温して溶かし、冷後、水を加えて 100 mL とする。この液 2 mL をとり、別に安息香酸 0.06 g をメタノール 3 mL に溶かし、水を加えて 10 mL とした液 2 mL を加えた後、移動相を加えて 25 mL とする。この液 20 μL につき、上記の条件で操作するとき、アザチオプリン、安息香酸の順に溶出し、その分離度は 9 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アザチオプリンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

乾燥減量 0.5 % 以下 (1 g, 105 °C, 5 時間)。

強熱残分 0.10 % 以下 (1 g)。

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 80 mL を加え、加温して溶かし、冷

後、 $0.1\text{ mol/L}$  テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液で滴定する（指示薬：チモールブルー・ $N,N$ -ジメチルホルムアミド試液  $1\text{ mL}$ ）。ただし、滴定の終点は液の黄色が黄緑色を経て青緑色に変わるとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$0.1\text{ mol/L}$  テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液  $1\text{ mL}$   
 $= 27.726\text{ mg C}_9\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$

#### 貯 法

保存条件 遮光して保存する。

容 器 密閉容器。

### アザチオプリン錠

Azathioprine Tablets

本品は定量するとき、表示量の  $95 \sim 105\%$  に対応するアザチオプリン ( $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$  : 277.26) を含む。

製 法 本品は「アザチオプリン」をとり、錠剤の製法により製する。

#### 確認試験

(1) 本品を粉末とし、表示量に従い「アザチオプリン」 $0.01\text{ g}$  に対応する量をとり、水  $50\text{ mL}$  を加え、加温してよく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液  $5\text{ mL}$  につき、「アザチオプリン」の確認試験(1)を準用する。

(2) (1) のろ液  $1\text{ mL}$  につき、「アザチオプリン」の確認試験(2)を準用する。

(3) 定量法の試料溶液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長  $278 \sim 282\text{ nm}$  に吸収の極大を示す。

(4) 本品を粉末とし、表示量に従い「アザチオプリン」 $0.1\text{ g}$  に対応する量をとり、アンモニア水(28)のメタノール溶液( $1 \rightarrow 10$ ) $10\text{ mL}$  を加え、よく振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にアザチオプリン標準品  $0.1\text{ g}$  をアンモニア水(28)のメタノール溶液( $1 \rightarrow 10$ ) $10\text{ mL}$  に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液  $5\text{ } \mu\text{L}$  ずつを薄層クロマトグラ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/アンモニア水(28)のメタノール溶液( $1 \rightarrow 10$ ) /ギ酸  $n$ -ブチル/1,2-ジクロロエタン混液(15:10:5:2)を展開溶媒として約  $15\text{ cm}$  展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長  $254\text{ nm}$ )を照射するとき、試料溶液及び標準溶液から得たスポットの  $R_f$  値は等しい。

定量法 本品  $20$  個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。アザチオプリン ( $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ) 約  $0.1\text{ g}$  に対応する量を精密に量り、吸収スペクトル用ジメチルスルホキシド  $20\text{ mL}$  を加え、よく振り混ぜた後、 $0.1\text{ mol/L}$  塩酸試液を加えて正確に  $500\text{ mL}$  とし、ろ過する。初めのろ液  $20\text{ mL}$  を除き、次のろ液  $3\text{ mL}$  を正確に量り、 $0.1\text{ mol/L}$  塩酸試液を加えて正確に  $100\text{ mL}$  とし、試料溶液とする。別にアザチオプリン標準品を  $105^\circ\text{C}$  で  $5$  時間乾燥し、その約  $0.1\text{ g}$  を精密に量り、吸収スペクトル用ジメチルスルホキシド  $20\text{ mL}$  に溶かし、 $0.1\text{ mol/L}$  塩酸試液を加えて正確に  $500\text{ mL}$  とする。この液  $3\text{ mL}$  を正確に量り、 $0.1\text{ mol/L}$

塩酸試液を加えて正確に  $100\text{ mL}$  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により試験を行い、波長  $280\text{ nm}$  における吸光度  $A_T$  及び  $A_s$  を測定する。

アザチオプリン ( $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ) の量 (mg)

$$= \text{アザチオプリン標準品の量 (mg)} \times \frac{A_T}{A_s}$$

#### 貯 法

保存条件 遮光して保存する。

容 器 気密容器。

### 亜酸化窒素

Nitrous Oxide

$\text{N}_2\text{O} : 44.01$

本品は定量するとき、亜酸化窒素 ( $\text{N}_2\text{O}$ )  $97.0\text{ vol\%}$  以上を含む。

性 状 本品は室温、大気圧下において無色のガスで、においてはない。

本品  $1\text{ mL}$  は温度  $20^\circ\text{C}$ 、気圧  $101.3\text{ kPa}$  で、水  $1.5\text{ mL}$  又はエタノール(95)  $0.4\text{ mL}$  に溶け、ジエチルエーテル又は脂肪油にやや溶けやすい。

本品  $1000\text{ mL}$  は温度  $0^\circ\text{C}$ 、気圧  $101.3\text{ kPa}$  で約  $1.96\text{ g}$  である。

#### 確認試験

(1) 本品に木片の燃えさしを入れると、木片は直ちに燃える。

(2) 本品及び亜酸化窒素  $1\text{ mL}$  ずつを、減圧弁を取り付けた耐圧金属製密封容器から直接ポリ塩化ビニル製導入管を用いて、それぞれガスクロマトグラフ用ガス計量管又はシリジ中に採取する。これらのガスにつき、定量法の操作条件でガスクロマトグラ法により試験を行うとき、本品から得た主ピークの保持時間は、亜酸化窒素の保持時間に一致する。

純度試験 本品の採取量はその容器を試験前  $6$  時間以上、 $18 \sim 22^\circ\text{C}$  に保った後、 $20^\circ\text{C}$  で、気圧  $101.3\text{ kPa}$  の容量に換算したものとする。

(1) 酸又はアルカリ 新たに煮沸して冷却した水  $400\text{ mL}$  にメチルレッド試液  $0.3\text{ mL}$  及びプロモチモールブルー試液  $0.3\text{ mL}$  を加え、5 分間煮沸する。その  $50\text{ mL}$  ずつを  $3$  本のネスラー管 A、B 及び C に入れる。更に A 管には  $0.01\text{ mol/L}$  塩酸  $0.10\text{ mL}$  を、B 管には  $0.01\text{ mol/L}$  塩酸  $0.20\text{ mL}$  を加え、密栓して冷却する。次に口径約  $1\text{ mm}$  のガス導入管の先端を管底から  $2\text{ mm}$  に位置し、15 分間に本品  $1000\text{ mL}$  を A 管中に通じるとき、液の色は B 管中の液のだいだい赤色又は C 管中の液の黄緑色より濃くない。

(2) 二酸化炭素 水酸化バリウム試液  $50\text{ mL}$  をネスラー管に入れ、本品  $1000\text{ mL}$  を(1)と同様の方法で通じるとき、液の混濁は次の比較液より濃くない。

比較液：水酸化バリウム試液  $50\text{ mL}$  をネスラー管に入れ、炭酸水素ナトリウム  $0.1\text{ g}$  を新たに煮沸して冷却した水  $100\text{ mL}$  に溶かした液  $1\text{ mL}$  を加える。