

国立医薬品食品衛生研究所酒石酸水素エピネフリン標準品
(Control 951)

北島 文・田頭 洋子・前川 京子・吉井 公彦
小松 裕明・谷本 剛・岡田 敏史[#]

Epinephrine Bitartrate Reference Standard (Control 951) of
National Institute of Health Sciences

Aya Kitajima, Yoko Tagashira, Keiko Maekawa, Kimihiko Yoshii,
Hiroaki Komatsu, Tsuyoshi Tanimoto and Satoshi Okada[#]

The raw material for epinephrine bitartrate was tested for preparation of the "Epinephrine Bitartrate Reference Standard (Control 951)" of National Institute of Health Sciences. Analytical data obtained were as follows: melting point, 148.6°C (decomposition); UV spectrum, λ max = 279 nm; IR spectrum, the same as that of JP Epinephrine Bitartrate Reference Standard (Control 792); optical rotation, $[\alpha]_D^{20} = -52.8^\circ$; thin-layer chromatography, one impurity was detected; high-performance liquid chromatography, no impurity was detected; loss on drying, 0.01%; assay, 99.6% by potentiometric titration, 100.3% by spectrophotometry.

Based on the above results, the raw material was authorized as the Epinephrine Bitartrate Reference Standard (Control 951) of National Institute of Health Sciences (Japanese Pharmacopoeia).

Keywords: epinephrine bitartrate, quality evaluation, authorization, reference standard
(Received May 30, 1997)

第十三改正日本薬局方に収載されている「エピネフリン」, 「ノルエピネフリン」及び「ノルエピネフリン注射液」の純度試験に用いられる国立医薬品食品衛生研究所(日本薬局方)酒石酸水素エピネフリン標準品(Control 951)を製造したので報告する。

1. 原料

酒石酸水素エピネフリン標準品原料はSigma社より購入した。

2. 参照物質及び試薬

参照物質には日本薬局方酒石酸水素エピネフリン標準品(Control 792; 以下, 日局標準品と略称する)¹⁾を用いた。試薬は試薬特級品または特級相当品を用いた。

3. 装置

標準品原料の品質試験にあたり, 以下の測定装置を用いた: 自記分光光度計(日本分光, Ubest-50型), 赤外分光光度計(日本分光, FT-IR VAROL-III), 旋光計(日本分光, DIP-370型), 融点測定器(宮本理研, PA-20S型)非水滴定装置(京都電子, AT-400型)。また, 液体クロマトグラ

フ装置は島津製作所製のLC-6A型ポンプ, SPD-6A型検出器, C-R6Aデータ処理装置を用いた。

4. 試験方法

別に記すもののほかは, 第十三改正日本薬局方の一般試験法を準用した。

1) 薄層クロマトグラフ(TLC)法による純度試験

薄層板: メルク社製プレコート薄層板シリカゲル60(厚さ, 0.25 mm)

展開溶媒: ブタノール/水/酢酸混液(4:2:1)

試料溶液及び標準溶液: 本品及び日局標準品を乾燥し, その約50 mgを精密に量り, それぞれに薄めた氷酢酸(1→10)を加えて溶かし, 正確に5 mlとし, 試料溶液及び標準溶液とする。

操作法及び検出法: 標準溶液2 μ l (20 μ g)及び試料溶液またはその希釈液の1~10 μ l (0.05~20 μ g)をシリカゲル薄層板にスポットし, 約10 cm展開したのち, 風乾する。これにフォルリン試薬を噴霧し, 直ちにアンモニア蒸気中に置いて発色させ, 不純物スポットの有無を観察する。

2) 液体クロマトグラフ(HPLC)法による純度試験

本品及び日局標準品約40 mgずつを精密に量り, それぞれを薄めた氷酢酸(1→100)を加えて溶かし, 正確に20

[#] To whom correspondence should be addressed: Satoshi Okada; 1-1-43 Houenzaka, Chuoh-ku, Osaka 540, Japan; Tel: 06-941-1533; Fax: 06-942-0716; E-mail: okada@nihs.go.jp

mlとし、試料溶液及び標準溶液とする。これらの液10 μ lにつき、次の条件で分析を行った。

操作条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：280 nm）

カラム：LiChrosorb RP-18（4.6 mm ϕ x 150 mm）

移動相：薄めた氷酢酸（1 \rightarrow 100）

流量：0.4 ml/min

カラム温度：30 $^{\circ}$ C

検出感度：標準溶液 1 ml を正確に量り、薄めた氷酢酸（1 \rightarrow 100）を加えて正確に100 mlとした液10 μ lから得たエピネフリンのピーク高さが記録紙のフルスケールの約10%になるように検出器の出力あるいは記録計の感度を調整する。さらに、標準溶液 1 ml を正確に量り、薄めた氷

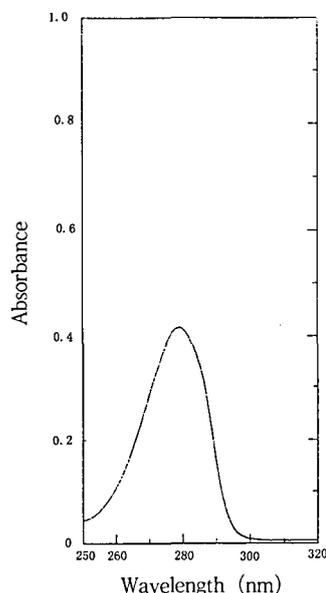


Fig. 1. Ultraviolet absorption spectrum of the raw material

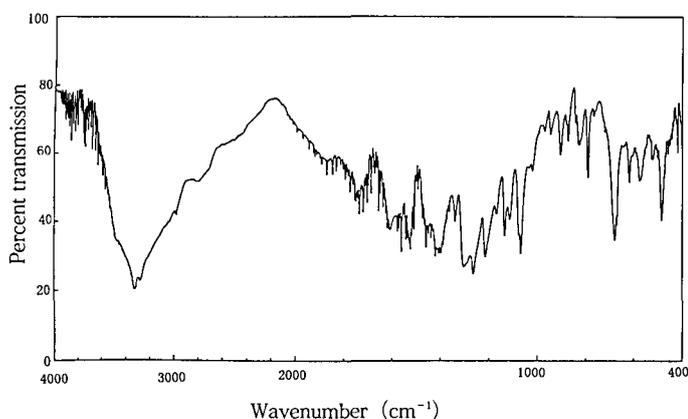


Fig. 2. Infrared absorption spectrum of the raw material

酢酸（1 \rightarrow 100）を加えて正確に2000 mlとした液10 μ lから得た酒石酸水素エピネフリンのピーク面積が必ず検出されるように分析パラメーターを設定する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後からエピネフリンの保持時間の約3倍の範囲

3) 非水滴定による定量

本品を乾燥し、その約0.5 gを精密に量り、氷酢酸20 mlを加え、必要ならば加温して溶かし、0.1 N 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。

同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 N 過塩素酸 1 ml = 33.330 mg $C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$

5. 試験結果

(1) 性状

白色の結晶性粉末で、においはない。

融点：148.6 $^{\circ}$ C（分解）

(2) 紫外吸収スペクトル

本品約0.01 gを量り、0.01 N 塩酸試液に溶かし200 mlとする。この液につき、0.01 N 塩酸試液を対照に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279 nmに吸収の極大が観察され（Fig. 1）、吸収極大波長における比吸光度 $E_{1\%}^{1cm}$ (279 nm) は82.6であった。

(3) 赤外吸収スペクトル

本品及び日局標準品の赤外吸収スペクトルを臭化カリウム錠剤法により測定し、両者のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収が認められた（Fig. 2）

(4) 旋光度

本品の比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ は -52.8° （0.2g, 0.5 N 塩酸試液 20 ml, 100 mm）であった。

(5) 純度試験：

(a) TLC法 本品及び日局標準品の薄層クロマトグラムを Fig. 3に示す。試料溶液においてスポット量 20 μ gで主スポット以外のスポットが1個検出された。また、本法による酒石酸水素エピネフリンの検出限界は、0.1 μ gであった。

(b) HPLC法 本品及び日局標準品につき、HPLC法による純度試験で得られた液体クロマトグラムの一例を Fig. 4に示した。本品 (A) は面積百分率で0.05%以上の不純物ピークは観察されなかった。また、日局標準品 (B) においては面積百分率で0.05%以上の不純物ピーク1個が認められ、その量は $0.05 \pm 0.007\%$ ($n=3$) と推定された。

(6) 乾燥減量

本品の乾燥減量は0.01%（シリカゲル, 3時間）であった。

(7) 定量

非水滴定で本品の定量を行った結果、 $99.6 \pm 0.9\%$ ($n=3$) の値が得られた。また、日局標準品を対照に吸光度測

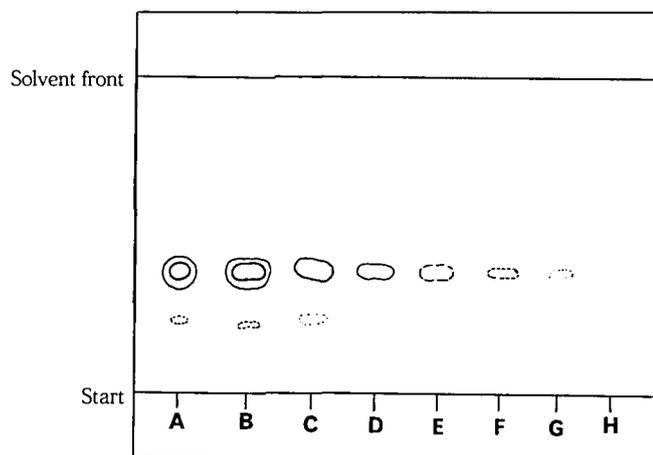


Fig. 3. Thin-layer chromatogram of the raw material and the JP Epinephrine Bitartrate Reference Standard
Solvent system:butanol/water/acetic acid (9 : 2 : 1)
Spot: A is 20 μg of the JP Reference Standard.
B to H are 20, 5, 1, 0.5, 0.2, 0.1 and 0.05 μg of the raw material, respectively.

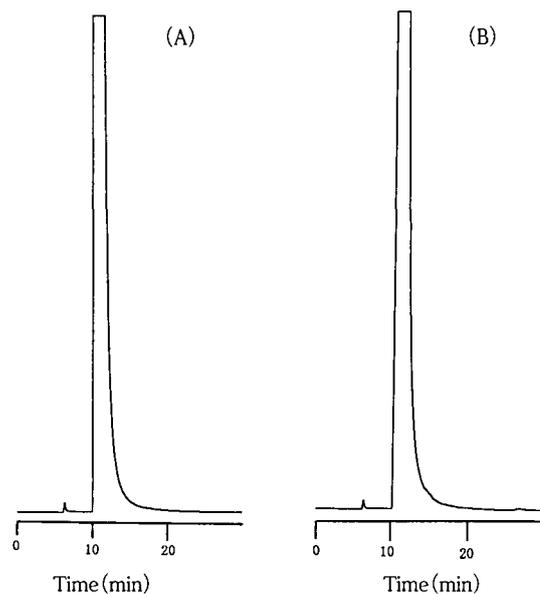


Fig. 4. High-performance liquid chromatograms of the raw material and the JP Epinephrine Bitartrate Reference Standard
(A) : The raw material
(B) : The JP Epinephrine Bitartrate Reference Standard

定法により、本品の定量を行った結果、 $100.3 \pm 1.7\%$ ($n = 4$) の値が得られた。

結 論

標準品原料として入手した酒石酸水素エピネフリンにつき、日局酒石酸水素エピネフリン標準品を対照に比較検討した結果、本原料は国立医薬品食品衛生研究所標準品（日

本薬局方標準品）として十分な品質を有することが認められたので、国立医薬品食品衛生研究所（日本薬局方）酒石酸水素エピネフリン標準品（Control 951）として配布することとした。

文 献

- 1) 木村俊夫, 太田美矢子, 川村次良: 衛生試報, 99, 118 (1981)