

国立医薬品食品衛生研究所酢酸クロルマジノン標準品 (Control 961)

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[#]

Chlormadinone Acetate Reference Standard (Control 961) 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 chlormadinone acetate was tested for preparation of the "Chlormadinone Acetate Reference Standard (Control 961)" of National Institute of Health Sciences. Analytical data obtained were as follows: melting point, 215.3 °C; UV spectrum, λ max = 283.5 nm; IR spectrum, the same as that of JP Chlormadinone Acetate Reference Standard (Control 885); optical rotation, $[\alpha]_{20} = -13.0^\circ$; thin-layer chromatography, one impurity was detected; high-performance liquid chromatography, two impurities were detected; loss on drying, 0.01%; assay, 99.4% by spectrophotometry and 99.5% by HPLC.

Based on the above results, the raw material was authorized as the Chlormadinone Acetate Reference Standard (Control 961) of National Institute of Health Sciences (Japanese Pharmacopoeia).

Keywords : chlormadinone acetate, 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「酢酸クロルマジノン」の確認試験及び定量に用いられる国立医薬品食品衛生研究所 (日本薬局方) 酢酸クロルマジノン標準品 (Control 961) を製造したので報告する。

1. 原料

酢酸クロルマジノン標準品原料は帝国臓器製薬 (株) 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酢酸クロルマジノン標準品 (Control 885; 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

本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)。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, データ処理装置は資生堂製 S-MC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

験法及び医薬品各条「酢酸クロルマジノン」の試験法を準用した。

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ド薄層板シリカゲル 60F₂₅₄ (厚さ, 0.25 mm)

展開溶媒: ジクロルメタン/エーテル混液 (9:1)

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20 mgを精密に量り, それぞれにクロロホルム 1 mlを正確に加えて溶かし, 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 5 μ l (100 μ g) 及び10 μ l (200 μ g), 試料溶液またはその希釈液の 1~10 μ l (0.1~200 μ g) をシリカゲル薄層板にプロットし, 約13 cm展開したのち, 風乾する。これに紫外線 (主波長254 nm) を照射し, 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10 mgずつを精密に量り, それぞれを移動相に溶かし, 正確に100 mlとし, 試料溶液及び標準溶液とする。これらの液20 μ l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。

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 236 nm)

カラム: TSK-GEL ODS-80Ts (4.6 mm ϕ x 150 mm)

移動相: アセトニトリル/水混液 (13:7)

流量: 0.7 ml/min

[#] 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

カラム温度：25℃

検出感度：標準溶液 1 ml を正確に量り，移動相を加えて正確に 100 ml とした液 20 μ l から得た酢酸クロルマジノ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，移動相を加えて正確に 2000 ml とした液 20 μ l から得た酢酸クロルマジノ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。

5. 試験結果

(1) 性状

淡黄色の結晶性粉末で，においはない。

(2) 紫外吸収スペクトル

本品約 0.01 g を量り，エタノールに溶かし 1000 ml とする。この液につき，エタノールを対照に吸収スペクトルを測定するとき，波長 283.5 nm に吸収の極大が認められた (Fig. 1)。

(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

日局「酢酸クロルマジノン」の旋光度の項の測定条件を準用して試験したとき，その比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ は -13.0° であった。

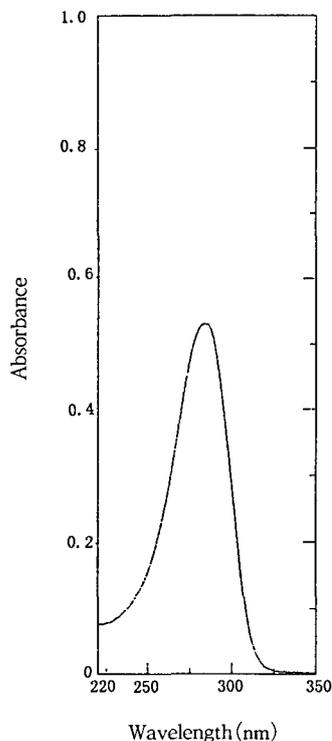


Fig. 1. Ultraviolet absorption spectrum of the raw material

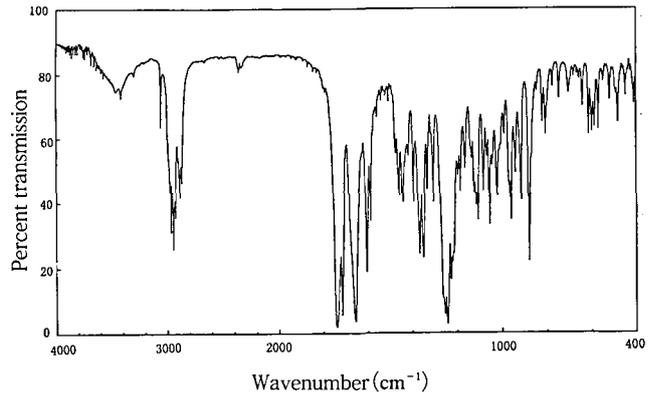


Fig. 2. Infrared absorption spectrum of the raw material

(5) 融点

本品の融点は 215.3°C であった。(日局規格： $211\sim 215^\circ\text{C}$)

(6) 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 100 μ g を塗布するとき，不純物スポットが 1 個検出された。また，本法による酢酸クロルマジノンの検出限界は 2 μ g であった。

(b) HPLC 法 本品及び日局標準品の 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 に示す。本品 (A) 及び日局標準品 (B) とともに，数個の不純物ピークが観察された。面積百分率で 0.05% 以上の不純物ピークの総量は，本品で $0.20\pm 0.018\%$ ($n=4$)，日局標準品で $0.10\pm 0.0004\%$ ($n=2$) と推定された。

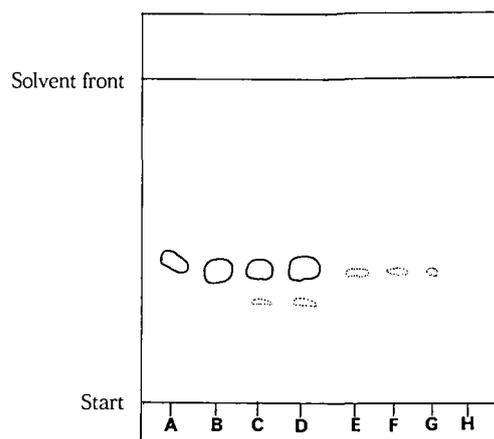


Fig. 3. Thin-layer chromatogram of the raw material and the JP Chloromadinone Acetate Reference Standard
Solvent system: dichloromethane/ether (9 : 1)
Spot: A and B are 100 μ g and 200 μ g of the JP Reference Standard, respectively.
C to H are 100, 200, 10, 4, 2 μ g and 1 μ g of the raw material, respectively.

(7) 乾燥減量

本品の乾燥減量は0.01% (0.5 g, 減圧, 五酸化リン, 4時間) であった。

(8) 定量

日局「酢酸クロルマジノン」の定量法を準用し, 日局標準品を対照に吸光度測定法により本品の定量を行った結果, $99.4 \pm 0.5\%$ ($n=4$) の値が得られた。また, 日局標準品を対照に HPLC 法で本品の定量を行った結果, $99.5 \pm 0.2\%$ ($n=4$) の値が得られた。

結 論

標準品原料として入手した酢酸クロルマジノンにつき, 日局酢酸クロルマジノン標準品を対照に比較検討した結果, 本候補品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) 酢酸クロルマジノン標準品 (Control 961) として配布することとした。

終わりに, 本標準品の製造にあたりご協力いただきました帝国臓器製薬(株)に深謝いたします。

文 献

- 1) 田中正一, 村井真美, 徳永裕司, 木村俊夫, 岡田敏史: 衛生試報, **108**, 159 (1990)

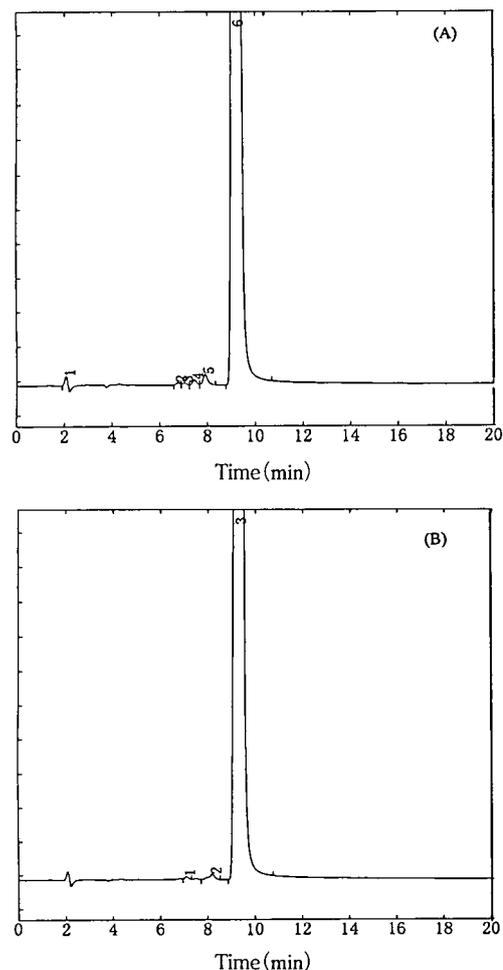


Fig. 4. High-performance liquid chromatograms of the raw material and the JP Chlormadinone Acetate Reference Standard
(A) : The raw material
(B) : The JP Chlormadinone Acetate Reference Standard