

国立医薬品食品衛生研究所ジゴキシン標準品 (Control 991)

斎藤博幸・河口和子・岩田美保・前川京子・谷本 剛[#]・岡田敏史

Digoxin Reference Standard (Control 991) of National Institute of Health Sciences

Hiroyuki Saito, Wako Kawaguchi, Miho Iwata, Keiko Maekawa, Tsuyoshi Tanimoto[#], and Satoshi Okada

The raw material of digoxin was examined to prepare a "Digoxin Reference Standard". The analytical data obtained were: optical rotation, $[\alpha]_D^{20} = +11.7^\circ$; loss on drying, 0.008%; infrared spectrum, the same as that of the Digoxin Reference Standard (Control 807); high-performance liquid chromatography, several impurities detected and the total amount estimated to be about 0.31%; assay by spectrophotometry, 100.1%.

Based on the above results, the candidate material was authorized as the Digoxin Reference Standard (Control 991) of the National Institute of Health Sciences.

Keywords: digoxin, quality evaluation, authorization, NIHS Reference Standard

第十三改正日本薬局方「ジゴキシン」, 「ジゴキシン錠」, 及び「ジゴキシン注射液」の純度試験及び定量に用いられる国立医薬品食品衛生研究所「ジゴキシン標準品 (Control 991)」(日本薬局方標準品)を製造したので報告する。

1. 標準品原料

標準品原料はグラクソウエルカム社より入手した。同社による試験成績は次のとおりである。乾燥減量: 0.015 %, HPLCによる純度試験: 純度 99.8 %, 定量: 102.2 %。

2. 参照物質及び試薬

日本薬局方ジゴキシン標準品 (Control 807; 日局標準品と略称)¹⁾を対照物質とした。試薬及び溶媒は特級品又は特級相当品を用いた。

3. 装 置

本標準品原料の品質評価試験にあたり, 下記の測定装置を用いた。

自記分光光度計: 島津製作所, UV2500PC.

赤外分光光度計: 日本分光, FT-IR VALOR-III.

旋光計: 日本分光, DIP-370 型.

液体クロマトグラフ装置: 島津製作所製の LC-6A 型ポンプ, SPD-6A 型検出器, CTO-6A 型カラムオープン及び資生堂製データ処理装置 S-mc.

4. 試験方法

特に記すもののほかは, 日局一般試験法および医薬品各条「ジゴキシン」の試験法を準用した。

1) 液体クロマトグラフ (HPLC) 法による純度試験

本品約 15 mg を精密に量り, 希エタノール 15 ml を加えて溶かし, 試料溶液とする。この液 1 ml を正確に量り, 希エタノールを加えて正確に 100 ml とし, 標準溶液とする。標準溶液 5 ml を正確に量り, 希エタノールを加えて正確に 100 ml とし, 希釈標準溶液とする。試料溶液, 標準溶液, 及び希釈標準溶液 10 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。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し, 全ピーク面積に対する相対値 (%) を記録する。

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 218 nm)

カラム: Inertsil ODS-3 (4.6 mm ϕ \times 250 mm)

カラム温度: 35 $^\circ$ C 付近の一定温度

移動相: 水/アセトニトリル混液 (7:3)

流量: 1.5 ml/min

カラムの選定: ジゴキシン及びジゴキシゲニン各 1 mg を希エタノールに溶かして 25 ml とする。この液 10 μ l につき, 上記の条件で操作するとき, ジゴキシゲニン, ジゴキシンの順に溶出し, 分離度が 2 以上のものを用いる。

検出感度: 希釈標準溶液 10 μ l につき分析するとき, ジゴキシンのピーク面積が自動積分法により確実にカウントされるように調整する。また, 標準溶液 10 μ l から得られ

[#] To whom correspondence should be addressed: Tsuyoshi Tanimoto; 1-1-43 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka 540-0006 Japan; Tel: 06-6941-1533; Fax: 06-6942-0716; E-mail: tanimoto@nihs.go.jp

るジゴキシンのピーク高さがフルスケールの 20 %前後となるようにデータ処理装置の感度を調整する。

面積測定範囲：溶媒ピークの後、ジゴキシンの保持時間の3倍の範囲

試験の再現性：上記の条件で標準溶液につき、試験を5回繰り返すとき、ジゴキシンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

5. 試験結果

1) 性状

白色の結晶性粉末で、においはない。

2) 乾燥減量

本品の乾燥減量は $0.008 \pm 0.014\%$ ($n=3$) (0.2 g, 105°C, 1時間) であった。

3) 赤外吸収スペクトル

標準品原料の臭化カリウム錠剤法による赤外吸収スペクトルを Fig. 1 に示す。標準品原料の赤外吸収スペクトルを日局標準品のそれと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収が認められた。

4) 旋光度

日局「ジゴキシンの」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 $[\alpha]_D^{20}$ は $+11.7 \pm 0.2^\circ$ ($n=5$) であった。

5) HPLC法による純度試験

標準品原料及び日局標準品の液体クロマトグラムを Fig. 2 に示した。標準品原料及び日局標準品とも、微量の不純物ピークが複数個検出された。面積百分率で 0.05 %以上の不純物ピークの総量は、標準品原料で $0.31 \pm 0.04\%$ ($n=8$)、日局標準品で $0.64 \pm 0.02\%$ ($n=8$) と推定された。

6) 定量

日局「ジゴキシンの」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、 100.1 ± 1.0 ($n=4$) の値が得られた。

結 論

ジゴキシンの標準品原料につき、日局標準品 (Control 807) を対照にその品質を比較検討した結果、両者の間に物質特性の差はなく、標準品原料の純度は 99.5 %以上であることを認めた。これらの結果から、本標準品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ものと認定し、Control 991 として製造・配布することとした。

文 献

1) 徳永裕司, 木村俊夫, 川村次良: 衛生試報, 101, 121 (1983)

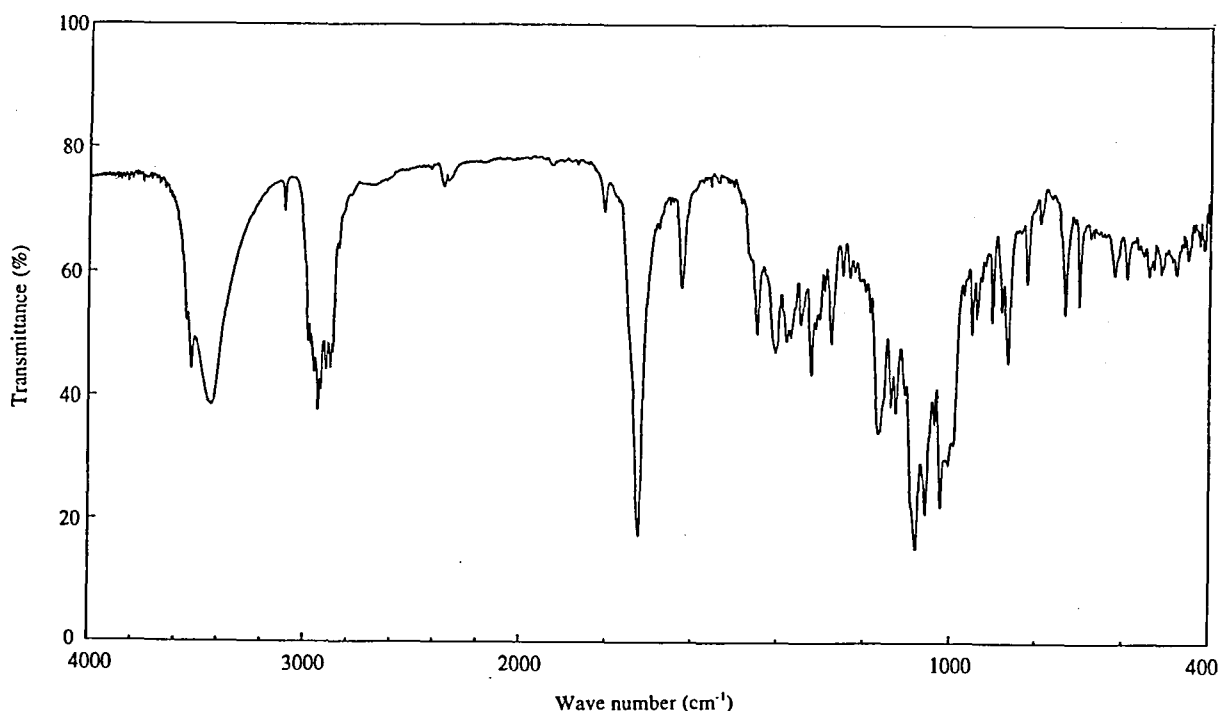


Fig. 1. Infrared absorption spectrum of the raw material for Digoxin Reference Standard

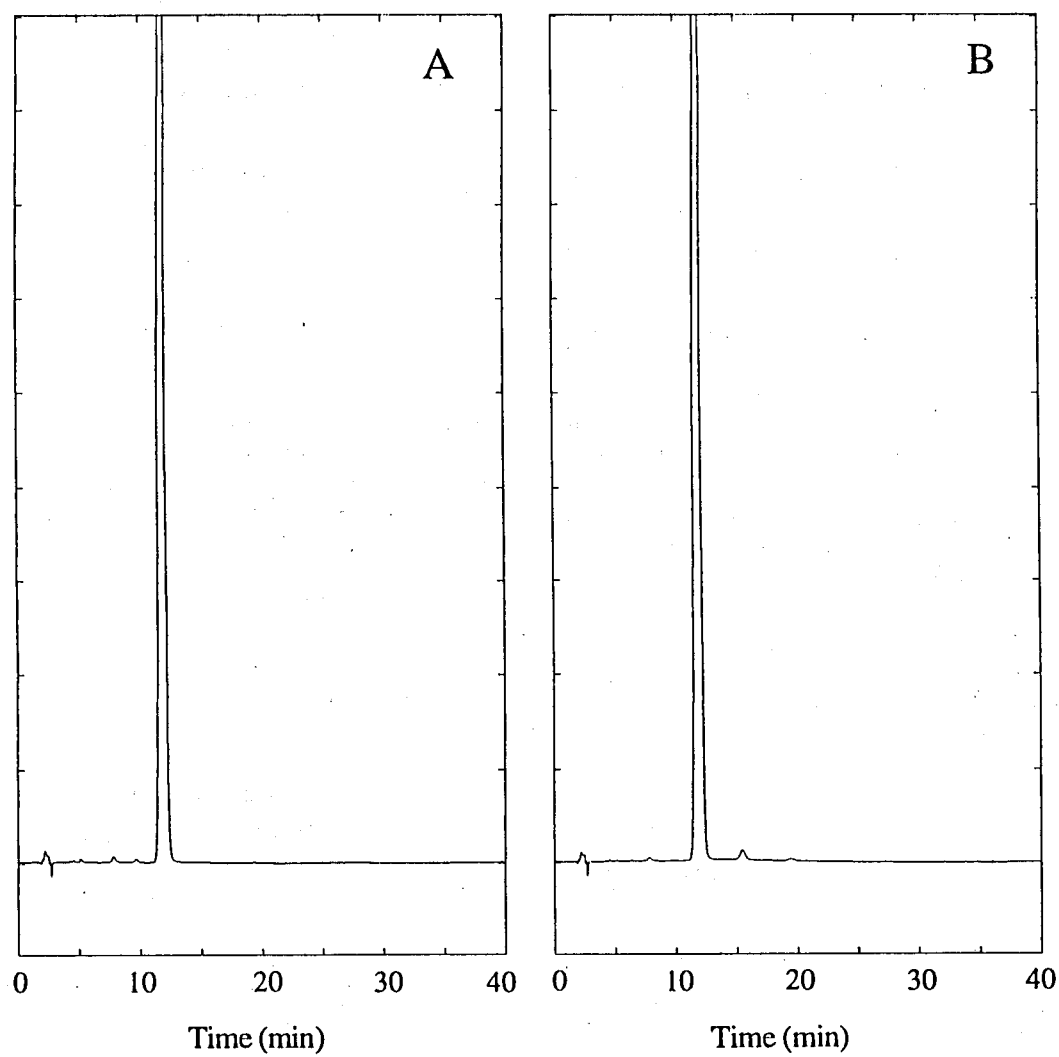


Fig.2. High-performance liquid chromatograms of the raw material (A) and Digoxin Reference Standard (Control 807) (B)