

国立医薬品食品衛生研究所ラナトシド C 標準品 (Control 981)

斎藤博幸・河口和子・岩田美保・前川京子・谷本 剛*・岡田敏史

Lanatoside C Reference Standard (Control 981) of National Institute of Health Sciences

Hiroyuki Saito, Wako Kawaguchi, Miho Iwata, Keiko Maekawa, Tsuyoshi Tanimoto*, and Satoshi Okada

The raw material of lanatoside C was examined for preparation of the "Lanatoside C Reference Standard". The analytical data obtained were: melting point, 247.4 °C; optical rotation, $[\alpha]_D^{20} = +34.0^\circ$; loss on drying, 6.93%; infrared spectrum, the same as that of the Lanatoside C Reference Standard (Control 784); thin-layer chromatography, two impurities detected; high-performance liquid chromatography, several impurities detected and the total amount estimated to be about 1.26%; assay by spectrophotometry, 103.0%.

Based on the above results, the candidate material was authorized as the Lanatoside C Reference Standard (Control 981) of the National Institute of Health Sciences.

Keywords: lanatoside C, quality evaluation, authorization, NIHS Reference Standard

第十三改正日本薬局方「ラナトシド C」及び「ラナトシド C 錠」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「ラナトシド C 標準品 (Control 981)」(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

標準品原料は藤沢薬品工業株式会社より入手した。同社による試験成績は次のとおりである。乾燥減量：5.3%，旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+33°，定量：98.7%。

2. 参照物質及び試薬

日本薬局方ラナトシド C 標準品 (Control 784；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。

融点測定器：宮本理研，PA-20S 型。

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、日局一般試験法及び医薬品各条「ラナトシド C」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テッド薄層板シリカゲル F₂₅₄ (厚さ，0.25 mm)。

展開溶媒：ジクロロメタン/メタノール/水混液 (84:15:1)。

試料溶液及び標準溶液の調製：標準品原料及び日局標準品約 10 mg を精密に量り、それぞれにメタノール 2 ml を正確に加えて溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。

操作条件及び検出方法：試料溶液及び標準溶液のそれぞれ 10 μ l を薄層板にスポットし、約 13 cm 展開した後、風乾する。これに希硫酸を均等に噴霧した後、110 °C で 10 分間加熱し、直ちに不純物スポットの有無を確認する。

2) 液体クロマトグラフ (HPLC) 法による純度試験

本品約 10 mg を精密に量り、希エタノール 10 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

* 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

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面積百分率を求める。

操作条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：218 nm）

カラム：Inertsil ODS-3 (4.6 mmφ×250 mm)

カラム温度：35℃ 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

検出感度：希釈標準溶液 10 μl につき分析するとき、ラナトシドC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 μl から得られるラナトシドC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、ラナトシドC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、ラナトシドC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

白色の粉末で、においはない。

2) 乾燥減量

本品の乾燥減量は 6.93 ± 0.03 % (n=3) (0.5 g, 減圧, 五酸化リン, 60℃, 4時間) であった。

3) 融点

本品の融点は 247.4 ± 0.1 ℃ (n=3) であった。

4) 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。

5) 旋光度

日局「ラナトシドC」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 $+34.0 \pm 2.1^\circ$ (n=3) であった。

6) 純度試験

(a) TLC 法：標準品原料及び日局標準品の薄層クロマトグラムを Fig. 2 に示した。試料溶液及び標準溶液とも2個の不純物スポットが検出された。

(b) HPLC 法：標準品原料及び日局標準品の液体クロマトグラムを Fig. 3 に示した。標準品原料 (A) 及び日局標準品 (B) とも微量の不純物ピークが多数検出された。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 1.36 ± 0.07 % (n=9), 日局標準品で 2.83 ± 0.07 % (n=6) と推定された。

7) 定量

日局「ラナトシドC」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、103.0 %の値が得られた。これは、標準品原料の絶対純度が上昇したことにより、定量値が 100 %を越えたものと考えられる。なお、日局のラナトシドCの定量法は測定誤差が大きく、今回の測定においてもその測定値の標準偏差は 7.4 % (n=20) であった。

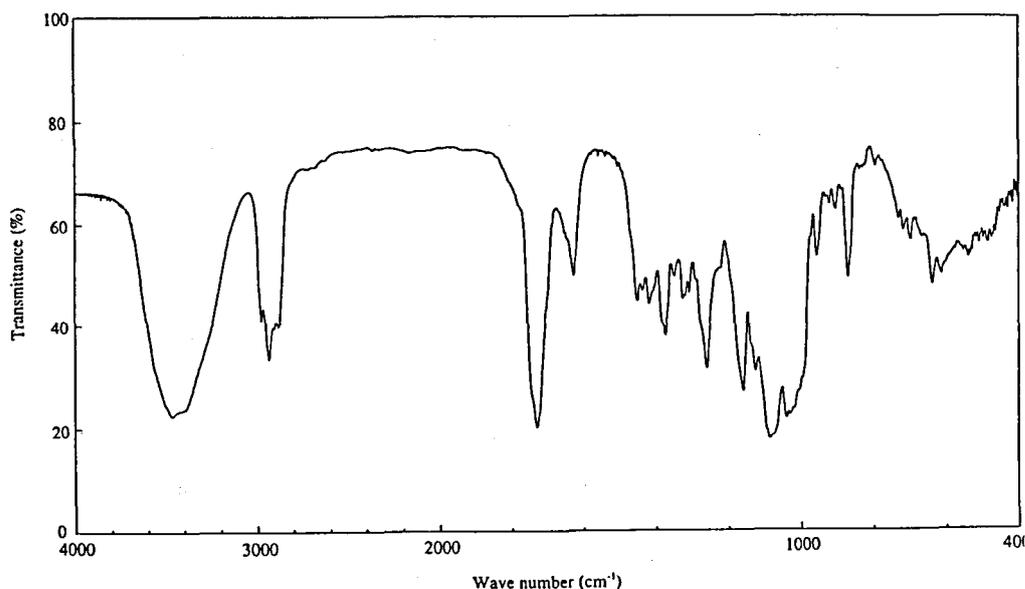


Fig. 1. Infrared absorption spectrum of the raw material for Lanatoside C Reference Standard

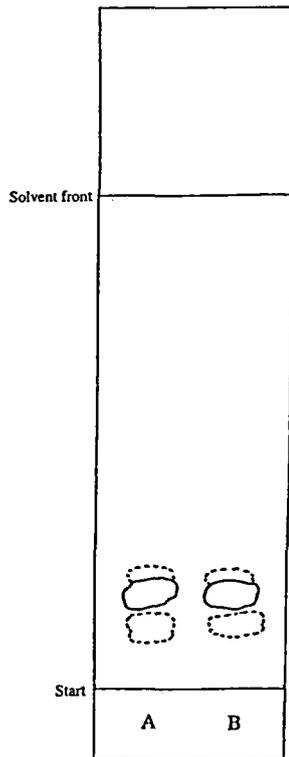


Fig. 2. Thin-layer chromatograms of the raw material and the Lanatoside C Reference Standard
Spot: 50 μ g of the Lanatoside C Reference Standard (Control 784) (A) and the raw material (B)

結 論

ラナトシドC標準品原料につき、日局標準品を対照に比較検討した結果、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 981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, 97, 117 (1979)

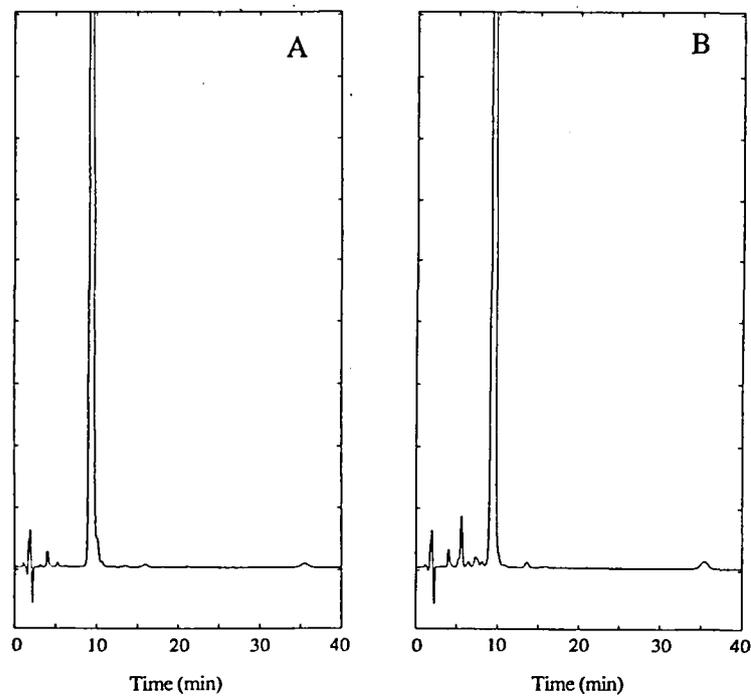


Fig. 3. High-performance liquid chromatograms of the raw material (A) and Lanatoside C Reference Standard (Control 784) (B)