

国立医薬品食品衛生研究所フルオシノニド標準品 (Control 981)

岩田美保・前川京子・斎藤博幸・谷本 剛[#]・岡田敏史

Fluocinonide Reference Standard (Control 981) of National Institute of Health Sciences

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

The raw material of fluocinonide was examined for preparation of the "Fluocinonide Reference Standard (Control 981)". The analytical data obtained were: UV spectrum, λ max of 237.4 nm; IR spectrum, same as that of the Fluocinonide Reference Standard (Control 841); optical rotation, $[\alpha]_D^{20} = +84.4^\circ$; thin-layer chromatography, one impurity detected; high-performance liquid chromatography, three impurities detected and total amount estimated to be about 0.20%; loss on drying, 0.15%; assay by HPLC, 99.6%.

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

Keywords: fluocinonide, quality evaluation, authorization, JP reference standard

第十三改正日本薬局方「フルオシノニド」の確認試験及び定量法に用いられる国立医薬品食品衛生研究所「フルオシノニド標準品 (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

本標準品原料は田辺製薬株式会社より入手した。同社による試験成績は以下のとおりである。紫外吸収スペクトル: 238 nm に吸収極大を示す, 赤外吸収スペクトル: 日局標準品と一致, 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $+84.0^\circ$, 液体クロマトグラフ法 (HPLC) による純度試験: 不純物量 0.23 %, 乾燥減量: 0.06 %, 残留溶媒: 0.05 % (アセトニトリル), 定量法: 99.9 % (対日局標準品)。

2. 参照物質及び試薬

日本薬局方フルオシノニド標準品 (Control 841; 以下, 日局標準品と略称) 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

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-10A 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, 第十三改正日本薬局方の一般試験法及び「フルオシノニド」の試験法を準用した。

・液体クロマトグラフ (HPLC) 法による純度試験

標準品原料及び日局標準品 0.01 g ずつを正確に量り, アセトニトリル 5 ml に溶かし, 水を加えて 10 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: 254 nm)

カラム: Inertsil ODS-2 (4.6 mm ϕ x 250 mmL)

カラム温度: 40 $^\circ$ C

移動相: 水/アセトニトリル混液 (1:1)

流 量: 1.5 ml/min

カラムの選定: フルオシノニド標準品を乾燥し, その約 0.02 g を精密に量り, アセトニトリル 50 ml を加えて溶かし, 安息香酸プロピルのアセトニトリル溶液 (1 \rightarrow 100) 8 ml を正確に加えた後, 水を加えて 100 ml とする。この液 20 μ l につき, 上記の条件で操作するとき, フルオ

[#] 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

シノニド, 安息香酸プロピルの順に溶出し, その分離度が 6 以上のものを用いる。

検出感度: 試料注入量の 1% に相当する量を注入し, 得られた主ピークの高さが記録紙のフルスケールの約 1/10 の高さになるように記録紙の感度を調整する。さらに, この条件で試料注入量の 0.05% に相当する量を注入するとき, 得られる主ピークの面積が検出されるように検出感度を調整する。

面積測定範囲: 溶媒ピーク後, フルオシノニドの保持時間の 2 倍の範囲

5. 試験結果

1) 性状

白色の結晶性粉末で, においはない。

2) 紫外吸収スペクトル

標準品原料のメタノール溶液 (1→100000) の紫外吸収スペクトルを測定するとき, 波長 237 nm 付近に吸収の極大が観察された (Fig. 1)。

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. 2 に示す。標準品原料の赤外スペクトルを日局標準品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。

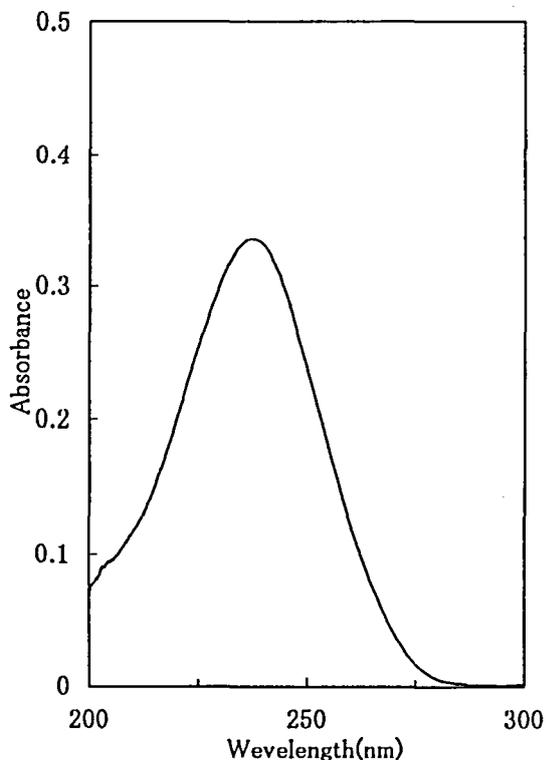


Fig. 1. Ultraviolet absorption spectrum of the raw material for Fluocinolone Reference Standard

4) 旋光度

日局「フルオシノニド」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 $+84.4 \pm 0.29^\circ$ (n=3) であった。

5) 純度試験

(a) TLC法: 日局「フルオシノニド」の純度試験の項の測定条件を準用して試験したときの標準品原料及び日局標準品の薄層クロマトグラムを Fig. 3 に示した。試料溶液及び標準溶液とも, スポット量 50 μ g まで異種スポットは認められなかった。

また, 検出限界は 0.04 μ g 以下であった。

(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. 4 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観察された。面積百分率で不純物ピークの総量は, 標準品原料で $0.20 \pm 0.005\%$ (n=3), 日局標準品で $0.05 \pm 0.0002\%$ (n=2) と推定された。

6) 乾燥減量: $0.15 \pm 0.04\%$ (n=3, 0.5g, 105°C, 3時間)

7) 定量

標準品原料の液体クロマトグラフ法による定量試験を日局標準品を対照にして行った結果, $99.6 \pm 0.50\%$ (n=3) の値が得られた。なお, 定量試験における液体クロマトグラフ法の操作条件は, 日局「フルオシノニド」の定量法を準用した。

結 論

フルオシノニド標準品原料につき, 日局標準品 (Control 841) を対照に比較検討した結果, 両者の間には物質特性に差はなく, 標準品原料の純度は 99.5% 以上であることを確認した。この結果から, 本標準品原料は国立医薬品食品衛生研究所フルオシノニド標準品 (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。

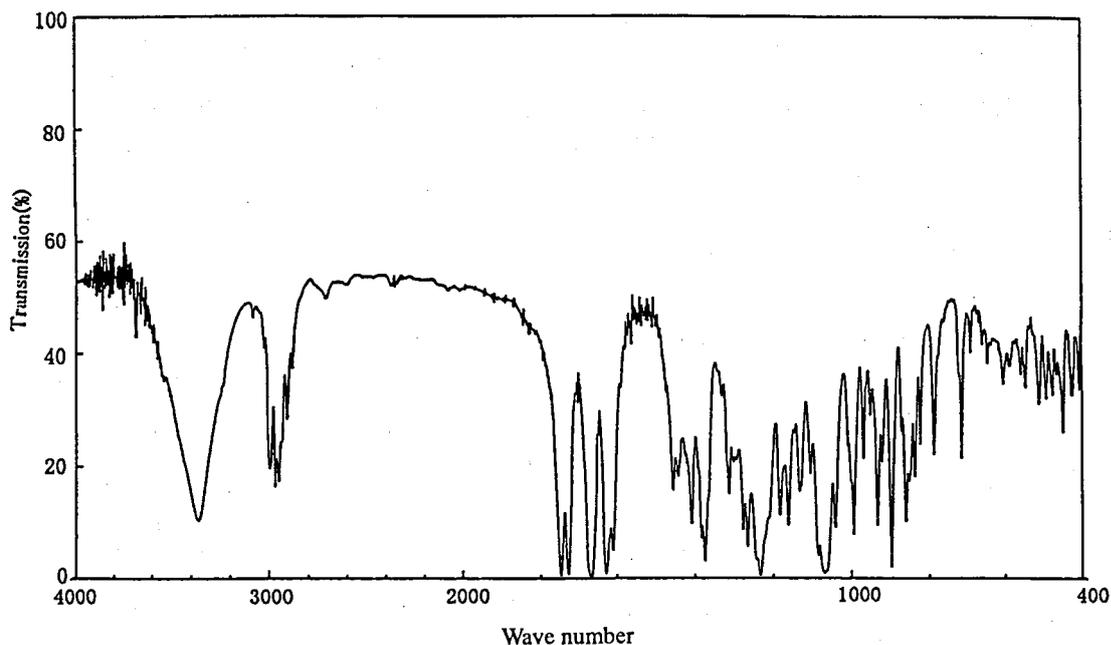


Fig.2. Infrared absorption spectrum of the raw material for Fluocinonide Reference Standard

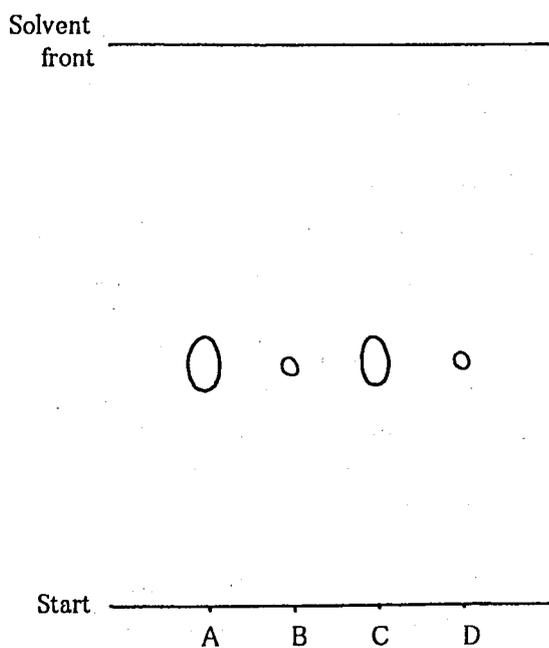


Fig.3. Thin-layer chromatogram of the raw material and the JP Fluocinonide Reference Standard
 Solvent system : chloroform/methanol (97:3)
 Spot : A is 50 μ g of the raw material
 B is 0.5 μ g of the raw material
 C is 50 μ g of the JP Fluocinonide Reference Standard
 D is 0.5 μ g of the JP Fluocinonide Reference Standard

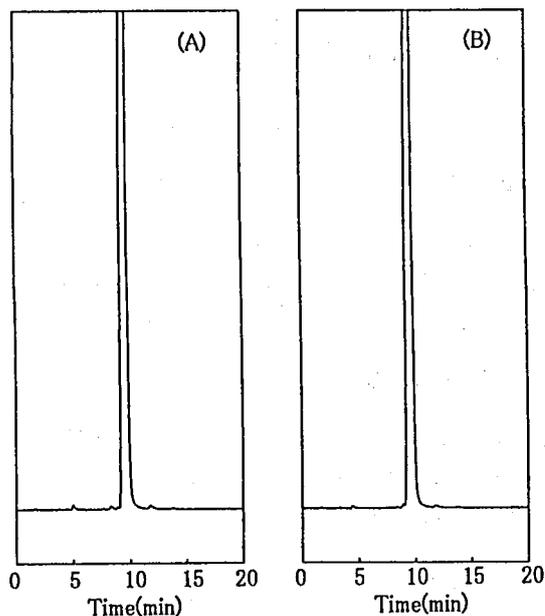


Fig.4. High-performance liquid chromatograms of the raw material and the JP Fluocinonide Reference Standard
 (A): The raw material
 (B): The JP Fluocinonide Reference Standard