

国立医薬品食品衛生研究所リン酸ベタメタゾンナトリウム標準品(Control 001)

岩田美保・小出達夫・前川京子・斎藤博幸
谷本 剛[#]・岡田敏史

Betamethasone Sodium Phosphate Reference Standard (Control 001)
of National Institute of Health Sciences

Miho Iwata, Tatsuo Koide, Keiko Mackawa, Hiroyuki Saito,
Tsuyoshi Tanimoto[#] and Satoshi Okada

The raw material of betamethasone sodium phosphate was examined for the preparation of the "Betamethasone Sodium Phosphate Reference Standard (Control 001)". The analytical data obtained were : melting point, 207.2°C ; pH, 8.1 ; optical rotation, $[\alpha]_D^{20}=+104.4^\circ$; UV spectrum, $\lambda_{\max}$ of 242 nm and specific absorbance in water at 242 nm = 272.9 ; IR spectrum, specific absorptions at 3386.9, 1721.7, 1663.3, 1620.4, 1605.0, 1094.3, 985.8, 889.8 cm^{-1} ; free phosphoric acid, 0.3% ; thin-layer chromatography, one impurity was detected until 200 μg ; high-performance liquid chromatography, total amount of impurities estimated to be less than 0.5% ; water, 9.2 %.

Based on the above results, the raw material was authorized as the Betamethasone Sodium Phosphate Reference Standard (Control 001) of the National Institute of Health Sciences.

Keywords : betamethasone sodium phosphate, quality evaluation, authorization, reference standard

「リン酸ベタメタゾンナトリウム」とその製剤の定量法に用いられる国立医薬品食品衛生研究所標準品「リン酸ベタメタゾンナトリウム標準品(Control 001) (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

標準品原料は塩野義製薬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。旋光度 : $[\alpha]_D^{20}=+101.9^\circ$, pH : 8.3, 水分 : 6.2%, HPLC 法による純度試験 : 99.7%, 定量 : 100.5%

2. 参照物質及び試薬

日本薬局方リン酸ベタメタゾンナトリウム標準品 (Control 885 ; 日局標準品)¹⁾ 及びベタメタゾン標準品 (Control 951) 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試験にあたり、下記の装置を用いた。

pH メーター : メトローム, 713pH Meter

融点測定器 : 宮本理研 PA-30S

微量水分測定装置 : 平沼産業 AQ-6

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-317 型

液体クロマトグラフ装置 : 島津製作所の LC-6A 型ポンプ, SPD-10AV 型検出器, CTO-6A 型カラムオーブン, 東ソー製の AS-8010 型オートサンプラー及び資生堂製 S-mc データ処理装置

4. 試験方法

特に記するもののほかは、第十三改正日本薬局方の一般試験法及び医薬品各条「リン酸ベタメタゾンナトリウム」の試験法を準用した。

1) 紫外吸収スペクトル

標準品原料約 0.02g を精密に量り、水を加えて正確に 100 ml とする。この液 5ml を正確に量り、水を加えて 50ml とし、試料溶液とする。

2) 液体クロマトグラフ法 (HPLC 法) による純度試験

標準品原料及び日局標準品約 0.015g ずつを量り、それぞれをメタノール 10ml に溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。これらの液 10 μl につき、次の条件で分析を行った。

操作条件

検出法 : 紫外吸光光度計 (波長 : 254nm)

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

移動相 : 臭化テトラ n -ブチルアンモニウム 1.6g, リン酸一水素ナトリウム 3.2g 及びリン酸二水素カリウム 6.9g を水

[#] 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

1000ml に溶かした液にメタノール 1500ml を加える

流量 : 0.8ml / min

カラム温度 : 35℃

カラムの選定 : 日局 13 「リン酸ベタメタゾンナトリウム」の定量法におけるカラムの選定を準用する。

検出感度 : 試料注入液の 1% に相当する量を注入し, 得られた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感度を調整する。

面積測定範囲 : 溶媒ピークの後, リン酸ベタメタゾンナトリウムの保持時間の 2 倍の範囲

5. 試験結果

1) 性状 : 白色の粉末ではない。

2) 融点 : $207.2 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$ (n=3)

3) pH : 8.1 (0.005g, 水, 10ml)

4) 旋光度

標準品原料の比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ は $+104.4 \pm 1.2^{\circ}$ (n=3) (脱水物換算 0.15g, 水, 15ml, 100mm) であった。

5) 紫外吸収スペクトル及び比吸光度

標準品原料溶液の紫外吸収スペクトルを測定するとき, 波

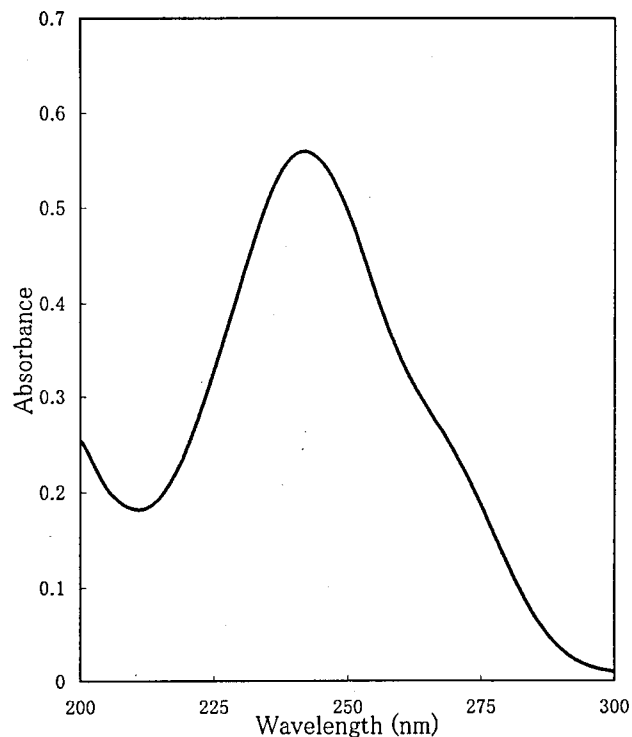


Fig.1 Ultraviolet absorption spectrum of the raw material for Betamethasone Sodium Phosphate Reference Standard

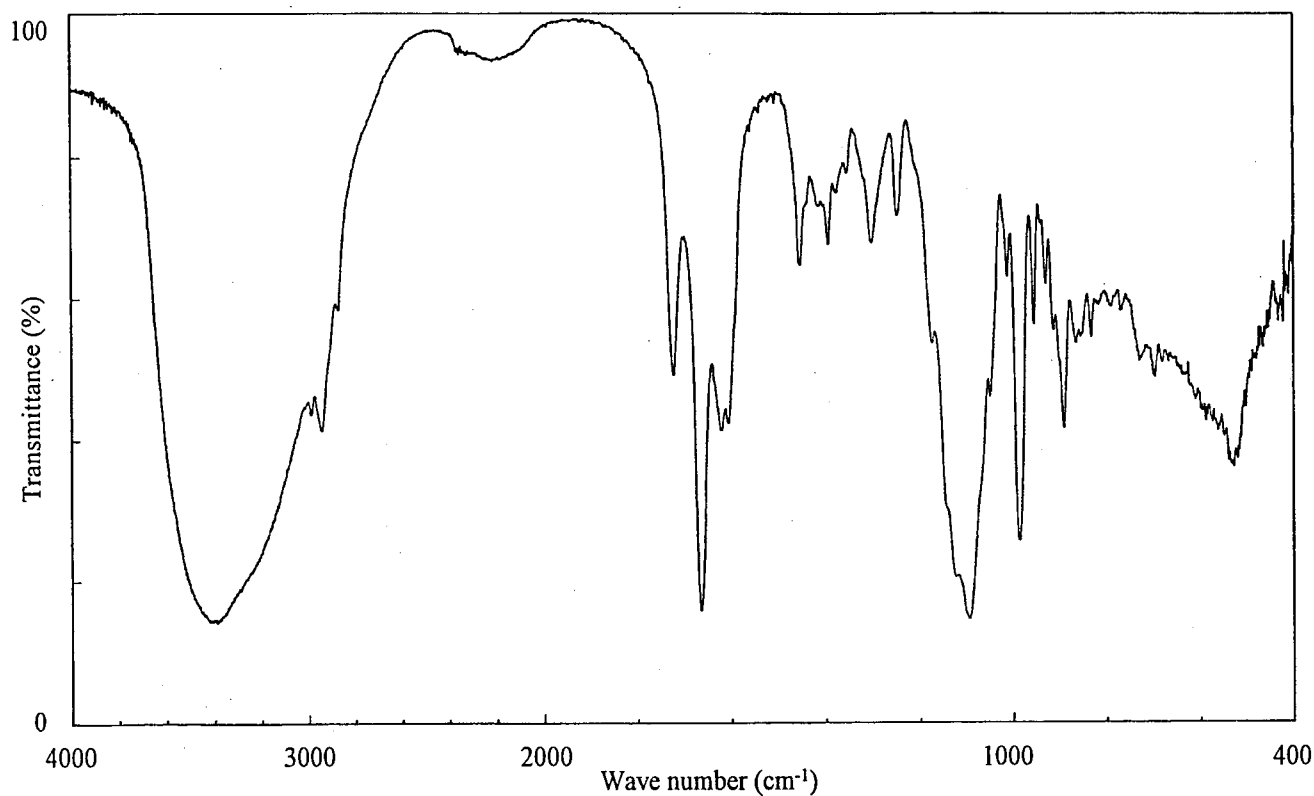


Fig.2 Infrared absorption spectrum of the raw material for Betamethasone Sodium Phosphate Reference Standard

長242nm付近に吸収の極大が認められた。また、極大吸収波長における比吸光度 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (242nm)は272.9であった。標準品原料の紫外吸収スペクトルをFig. 1に示す。

6) 赤外吸収スペクトル

標準品原料につき、赤外吸収スペクトル法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、3386.9, 1721.7, 1663.3, 1620.4, 1605.0, 1094.3, 985.8, 889.8 cm^{-1} 付近に特異吸収を示した。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。

7) 遊離リン酸 : $0.3 \pm 0.003\%$ (n=3)

8) 薄層クロマトグラフ法 (TLC 法) による純度試験

標準品原料及び日局標準品の薄層クロマトグラフをFig. 3に示す。スポット量200 μg で1個の異種スポット(ベタメタゾン)を検出したが、2 μg のベタメタゾンのスポットより濃くなかったため、その量は1%以下であった。また、本法によるリン酸ベタメタゾンナトリウムの検出限界は0.06 μg であった。なお、TLC法における純度試験は、日局13「リン酸ベタメタゾンナトリウム」の純度試験「ベタメタゾン」を準用した。

9) HPLC 法による純度試験

標準品原料及び日局標準品につき、HPLC法による純度試験

で得られたクロマトグラムをFig. 4に示した。標準品原料及び日局標準品ともに微量の不純物ピークが確認された。面積百分率法で求めた不純物の総和は、標準品原料で $0.5 \pm 0.07\%$ (n=3)、日局標準品で0.4%と推定された。

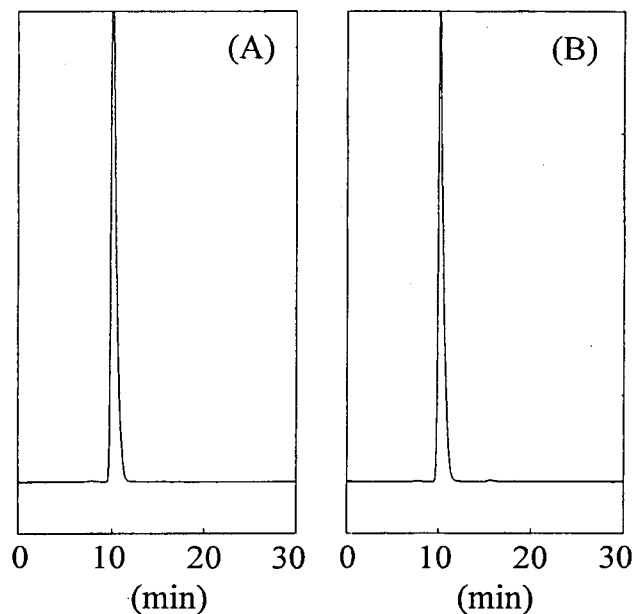
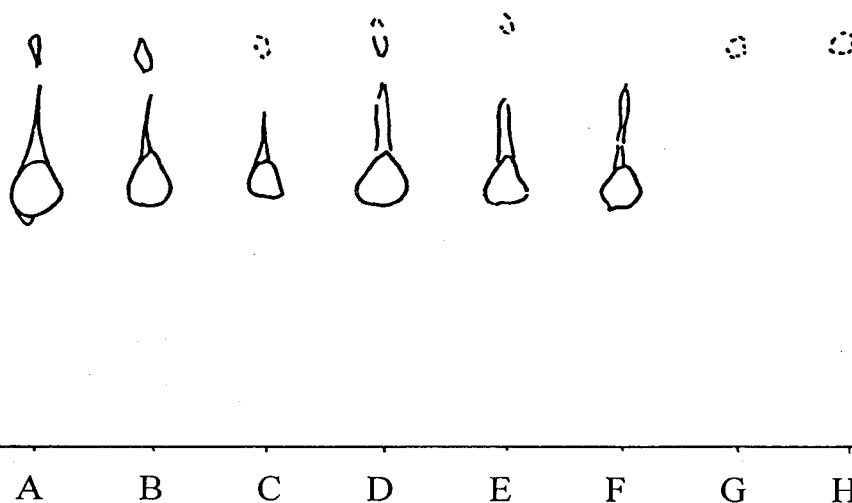


Fig.4 High-performance liquid chromatograms of the raw material(A) and Betamethasone Sodium Phosphate Reference Standard (Control 885) (B)

Solvent
front



Start

Fig.3 Thin-layer chromatograms of the raw material for Betamethasone Sodium Phosphate Reference Standard, Betamethasone Sodium Phosphate Reference Standard (Control 885) and Betamethasone Reference Standard (Control 951)

Solvent system : n-butanol/water/acetic acid (3:1:1)

Spot : A to C are 200, 100 and 50 μg of Betamethasone Sodium Phosphate Reference Standard (Control 885), respectively.

D to F are 200, 100 and 50 μg of the raw material, respectively.

G to H are 2 and 0.5 μg for Betamethasone Reference Standard (Control 951), respectively.

10) 水分含量

電量滴定法により測定した結果、本標準品原料の水分含量は $9.2 \pm 0.3\%$ ($n=3$) であった。

結 論

リン酸ベタメタゾンナトリウム標準品原料につき、日局標準品 (Control 885) を対照にその品質を検討した結果、両者の間には物質特性及び純度に差のないことを確認した。この

結果から、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 001 として製造・配布を開始した。

文 献

- 1) Okada, S., Hiroshige, T., Murai, M., and Kimura, T. : *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **108**, 141 (1990)