

国立医薬品食品衛生研究所リン酸デキサ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

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

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

The raw material for dexamethasone sodium phosphate was examined for the preparation of the "Dexamethasone Sodium Phosphate Reference Standard (Control 001)". The analytical data obtained were : pH, 8.0 ; optical rotation, $[\alpha]_D^{20} = +79.6^\circ$; UV spectrum, λ max of 242 nm and specific absorbance in water at 242 nm = 313.6 ; IR spectrum, same as that of the Dexamethasone Sodium Phosphate Reference Standard (Control 893) ; free phosphoric acid, 0.06% ; free dexamethasone, 0.07% ; thin-layer chromatography, no impurities were detected until 100 μ g ; high-performance liquid chromatography, total amount of impurities estimated to be less than 0.2% ; residual solvent, 4.3% (ethanol) ; water, 7.3%.

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

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

「リン酸デキサ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「リン酸デキサメタゾンナトリウム標準品(Control 001)」を製造したので報告する。

1. 標準品原料

標準品原料は萬有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： $[\alpha]_D^{20} = +82^\circ$, pH : 8.7, 遊離リン酸 : 0.1%, 遊離デキサメタゾン : 0.1%, エタノール : 4.4%, 水分 : 10.8% (エタノール+水), 定量 : 99.8%

2. 参照物質及び試薬

国立医薬品食品衛生研究所リン酸デキサメタゾンナトリウム標準品(Control 893; DMNaP標準品)¹⁾及びデキサメタゾン標準品(Control 931)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
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
微量水分測定装置：平沼 AQ-6型
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, CT0-6A型カラムオープン, 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
ガスクロマトグラフ装置：島津製作所製のGC-8A型及びC-R6A型データ処理装置

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日本薬局方外医薬品成分規格(1997)「リン酸デキサメタゾンナトリウム」の規格及び試験法を準用した。

1) 紫外吸収スペクトル

標準品原料約0.020gを精密に量り、水を加えて正確に20mlとする。この液1mlを正確に量り、水を加えて正確に50mlとし、試料溶液とする。

2) 薄層クロマトグラフ法(TLC法)による純度試験

標準品原料約0.01g及びデキサメタゾン標準品0.005gを量り、それぞれメタノール1mlを正確に加えて溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。次の条件で薄層クロマトグラフ法により試験を行う。

[#] 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

薄層板：蛍光剤入りプレコート薄層板シリカゲル 60F₂₅₄ (20 × 20cm, 層厚0.25mm, メルク社)

展開溶媒：n-ブタノール/水/氷酢酸混液 (3:1:1)

操作法及び検出法：試料溶液, 試料溶液の10倍希釈液10及び5 μ l (リン酸デキサメタゾン100及び50 μ g相当量), 試料溶液の100倍希釈液5 μ l (リン酸デキサメタゾン5 μ g相当量) 及び標準溶液1 μ l (デキサメタゾン5 μ g相当量)を薄層板にスポットし, 約10cm展開した後, 薄層板を取り出し風乾する。これを紫外線 (主波長254nm) 照射下で観察する。

3) 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DMNaP標準品約0.01gずつを量り, それぞれをメタノールに溶かし正確に10mlとし, 試料溶液及び標準溶液とする。これらの液10 μ lにつき, 次の条件でHPLC法により試験を行う。

操作条件

検出法：紫外吸光度計 (波長：240nm)

カラム：TSK-GEL ODS-80Ts (4.6mm ϕ × 250mm)

移動相：0.05mol/l リン酸二水素ナトリウム試液 (pH2.6) /メタノール混液 (1:1)

流量：1.0ml / min

カラム温度：40°C

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, リン酸デキサメタゾンナトリウムの保持時間の2倍の範囲

4) ガスクロマトグラフ法 (GC法) による残留溶媒試験

・エタノール

標準品原料約0.050gを精密に量り, 内標準液1mlを正確に加えて溶かし, 更に水を加えて正確に50mlとする。この液3 μ lにつき, 下記の操作条件で測定を行う。

内標準液：イソプロピルアルコール1mlを量り取り, 水を加えて50mlとする。

エタノール標準原液：エタノール (99.5%, 比重=0.790) 1mlを量り, 水を加えて正確に25mlとする。

操作条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径3.2mm, 長さ2mのガラス管にPOORAPAK TypeQ (mesh80-100, Waters社製)を充填する

キャリアーガス：窒素

カラム温度：150°C

流量：内標準物質の保持時間が約10分となるような一定流量

5. 試験結果

1) 性状：白色の結晶性粉末ではない。

2) pH：8.0 (0.1g, 水, 10ml)

3) 旋光度

標準品原料の比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ は $+79.6 \pm 0.90^\circ$ (n=3) (脱エタノール及脱水物換算0.1g, 水, 10ml, 100mm)であった。

4) 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 $E_{1\%}^{1cm}$ (242nm)は313.6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。

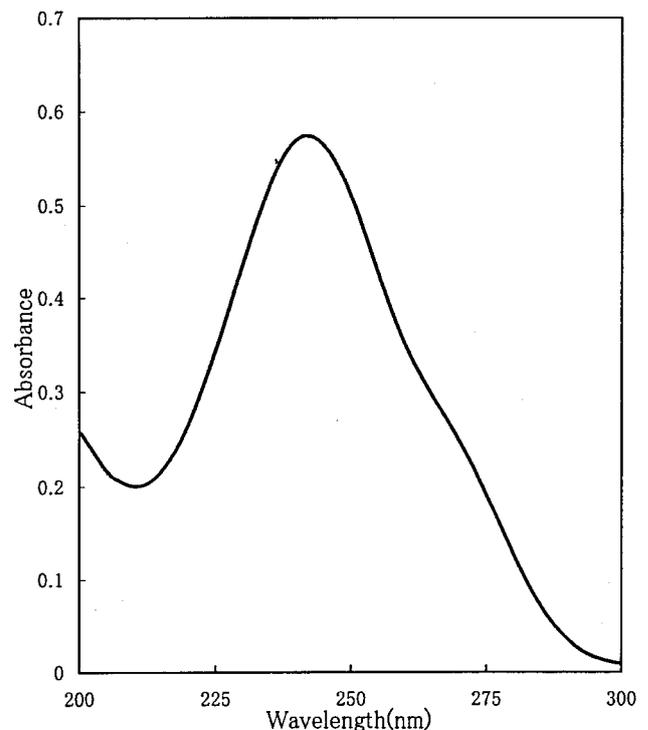


Fig.1 Ultraviolet absorption spectrum of the raw material for Dexamethasone Sodium Phosphate Reference Standard

5) 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。標準品原料の赤外吸収スペクトルをDMNaP標準品のそれと比較するとき, 同一波長のところに同様の強度の吸収が認められた。

6) 遊離リン酸：0.06 \pm 0.0005% (n=3)

7) 遊離デキサメタゾン

吸光度測定法による測定を行った結果, 標準品原料中のデキサメタゾン量は0.07 \pm 0.03% (n=3)であった。なお, 遊離デキサメタゾンの測定は, 局外規「リン酸ヒドロコルチゾンナトリウムの純度試験「遊離デキサメタゾン」を準用した。

8) TLC法による純度試験

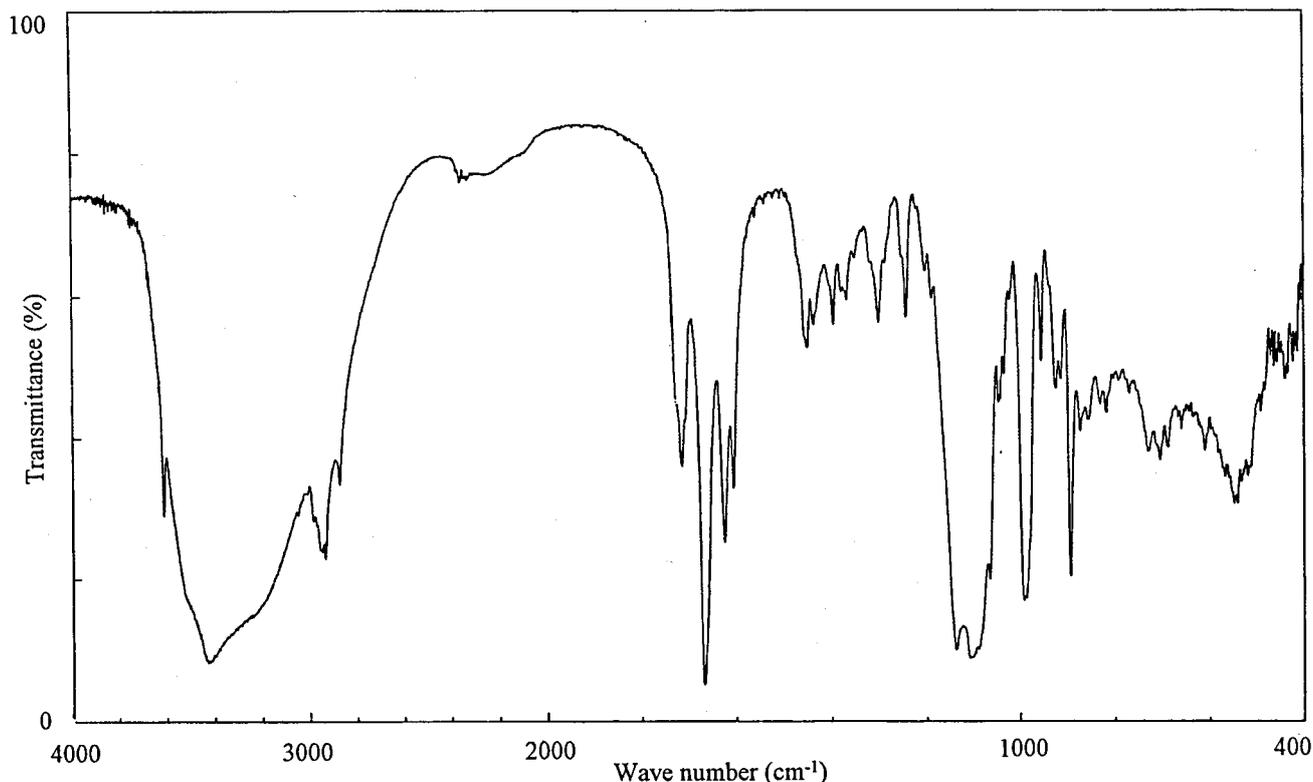


Fig.2 Infrared absorption spectrum of the raw material for Dexamethasone Sodium Phosphate Reference Standard

標準品原料の薄層クロマトグラフをFig. 3に示す。本標準品原料はスポット量 100 μ gまで異種スポットは認められなかった。なお、本法によるリン酸デキサメタゾンナトリウムの検出限界は 0.04 μ gであった。

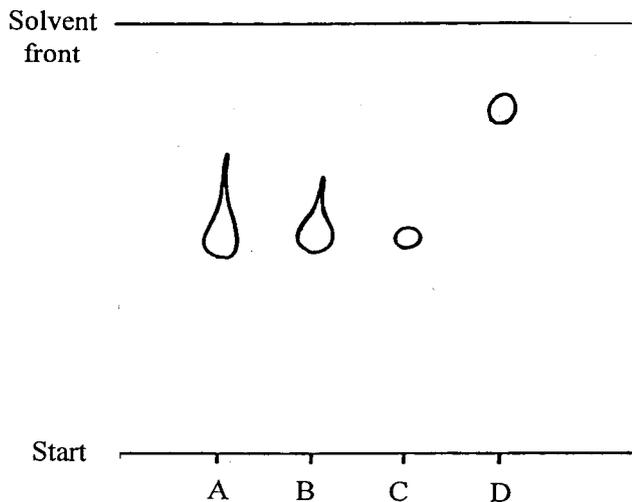


Fig.3 Thin-layer chromatograms of the raw material for Dexamethasone Sodium Phosphate Reference Standard and Dexamethasone Reference Standard (Control 931)

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

Spot : A to C are 100, 50 and 5 μ g of the raw material, respectively.

D is 5 μ g of Dexamethasone Reference Standard (Control 931).

9) HPLC 法による純度試験

標準品原料及びDMNaP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に示す。標準品原料及びDMNaP標準品とも、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 0.2 \pm 0.02% (n=3), DMNaP 標準品で 2.0%と推定された。

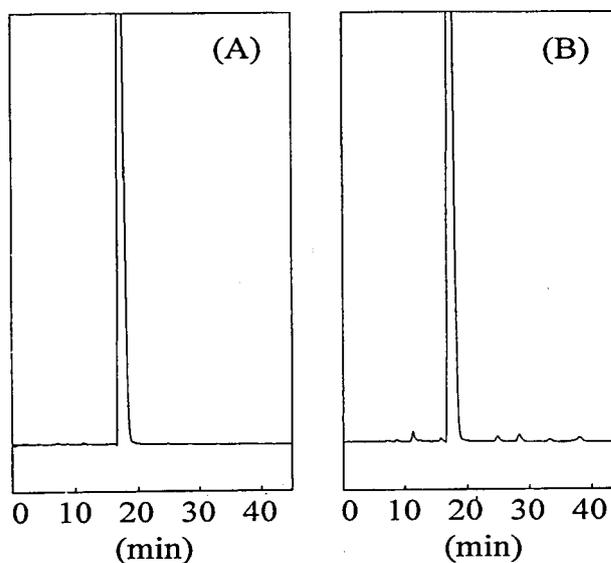


Fig.4 High-performance liquid chromatograms of the raw material (A) and Dexamethasone Sodium Phosphate Reference Standard (Control 893) (B)

10) 残留溶媒

本標準品原料中に $4.3 \pm 0.1\%$ ($n=3$) の残留エタノールを認めた。

11) 水分含量

電位差滴定法により測定した結果, 本標準品原料の水分含量は $7.3 \pm 0.5\%$ ($n=3$) であった。

結 論

リン酸デキサメタゾンナトリウム標準品原料につき, 国立医薬品食品衛生研究所標準品 (Control 893) 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**, 144 (1990)