

国立医薬品食品衛生研究所コハク酸トコフェロール標準品 (Control 021)

斎藤博幸・小出達夫・岩田美保・谷本 剛[#]

Tocopherol Succinate Reference Standard (Control 021) of National Institute of Health Sciences

Hiroyuki Saito, Tatsuo Koide, Miho Iwata, and Tsuyoshi Tanimoto[#]

The raw material of tocopherol succinate was tested for the preparation of the "Tocopherol Succinate Reference Standard (Control 021)". Analytical data obtained were as follows: infrared spectrum, same as that of the Tocopherol Succinate Reference Standard (Control 981); specific absorbance, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (286nm) = 40.7; thin-layer chromatography, no impurities were detected until 50.0 μg ; high-performance liquid chromatography (HPLC), four impurities were detected and the amount of tocopherol succinate was estimated to be 99.0%; loss on drying, 0.11%.

Based on the above results, the raw material was authorized as the Japanese Pharmacopoeia Reference Standard (Control 021).

Keywords: tocopherol succinate, quality evaluation, authorization, JP Reference Standard

第十四改正日本薬局方「コハク酸トコフェロールカルシウム」の純度試験および定量法に用いられる国立医薬品食品衛生研究所標準品（日本薬局方標準品）“コハク酸トコフェロール標準品 (Control 021)”を製造したので報告する。

1. 標準品原料

本標準品原料はエーザイ株式会社より購入した。同社による試験成績は次のとおりである。

薄層クロマトグラフ (TLC) 法による純度試験: 37.5 μg まで異種スポットなし。液体クロマトグラフ (HPLC) 法による純度試験: 不純物量 0.91%, 比吸光度: $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (286 nm) 37.6.

2. 参照物質及び試薬

日本薬局方コハク酸トコフェロール標準品 (Control 981; 日局標準品と略称) を対照物質とした。試薬および溶媒類は、特級品また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、以下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.

液体クロマトグラフ装置: 日本分光製の PU-986 型ポンプ, UV-970M 型検出器, CO-965 型カラムオープンおよび資生堂製 S-mc 型データ処理装置。

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「コハク酸トコフェロールカルシウム」の試験法を準用した。

1) TLC 法による純度試験

薄層板: メルク社製プレコート薄層板シリカゲル 60 (厚さ, 0.25 mm).

展開溶媒: トルエン, 酢酸混液 (95:5).

試料溶液および標準溶液の調製: 標準品原料および日局標準品 0.01 g をとり, クロロホルム 2.0 ml を加えて溶かし, 試料溶液および標準溶液とする。

操作法および検出法: 試料溶液および標準溶液 2.5 ~ 10 μl を薄層板にスポットし, 約 15 cm 展開した後, 風乾する。濃硫酸を均等に噴霧した後, 110°C で 15 分間加熱し, 直ちに白色光下で観察する¹⁾。

2) HPLC 法による純度試験

標準品原料および日局標準品約 0.03 g ずつを量り, それぞれを無水エタノール・薄めた氷酢酸 (1→5) 混液 (9:1) に溶かし 10 ml とし, 試料溶液および標準溶液とする。これらの液 20 μl につき, 次の条件で HPLC 法による試験を行う。

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 284 nm)

[#] 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

カラム：ULTRON N-C18L (4.6 mm ϕ \times 150 mm)
 移動相：メタノール・水・氷酢酸混液 (97 : 2 : 1)
 流量：0.9 ml/min
 カラム温度：25℃

カラムの選定：コハク酸トコフェロール及びトコフェロール0.05 gずつを無水エタノール/薄めた氷酢酸 (1 \rightarrow 5) 混液 (9 : 1) 50 mlに溶かす。この液20 μ lにつき、上記の条件で操作するとき、コハク酸トコフェロール、トコフェロールの順に溶出し、その分離度が2.0以上のものを用いる。

面積測定範囲：溶媒ピークの後、コハク酸トコフェロールの保持時間の3倍の範囲。

5. 試験結果

1) 性状

白色の粉末で、においはない。

2) 赤外吸収スペクトル

標準品原料および日局標準品それぞれを乾燥し、その

0.08 gを四塩化炭素0.2 mlに溶かし、液膜法（赤外吸収スペクトル測定用塩化ナトリウム板）により測定した。Fig. 1に標準品原料の赤外吸収スペクトルを示す。標準品原料の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。

3) 紫外吸収スペクトルおよび比吸光度

日局の方法で調製した標準品原料のクロロホルム溶液の紫外吸収スペクトルを測定するとき、286 nm付近に吸収の極大を認めた。極大吸収波長における比吸光度 $E^{1\%}_{1\text{cm}}$ (286nm) = 40.7 ± 0.3 (n=3) であった。標準品原料の紫外吸収スペクトルをFig. 2に示す。

4) TLC法による純度試験

標準品原料および日局標準品の薄層クロマトグラムをFig. 3に示した。試料溶液および標準溶液とも、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、本法によるコハク酸トコフェロールの検出限界は0.3 μ gであった。

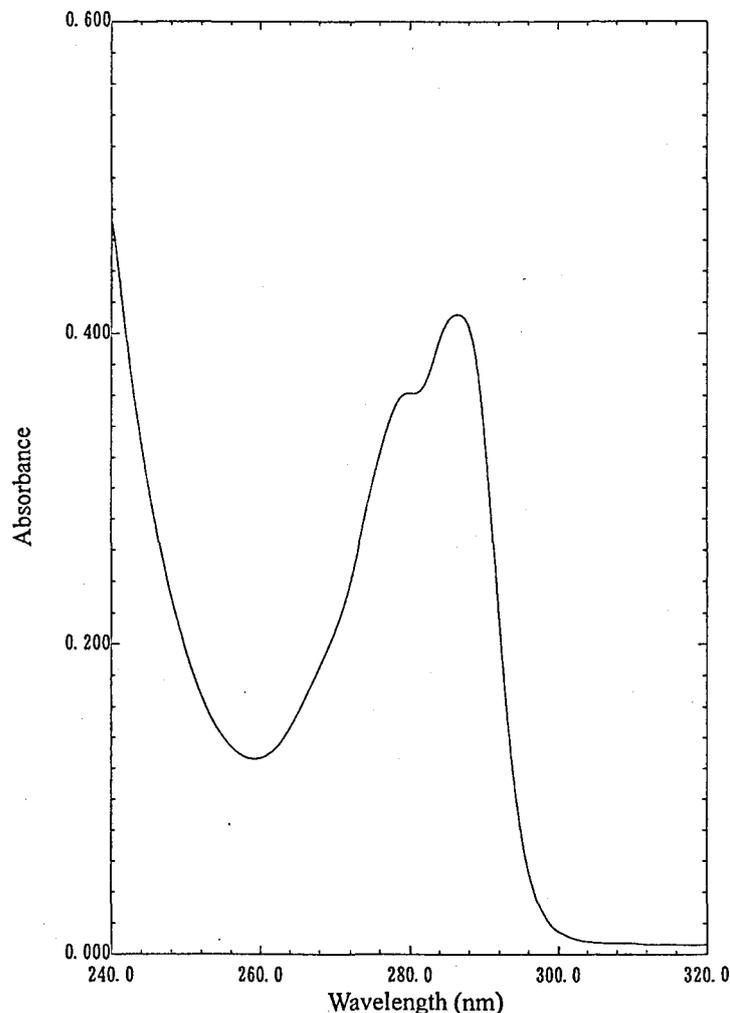


Fig. 1 Infrared absorption spectrum of the raw material for Tocopherol Succinate Reference Standard

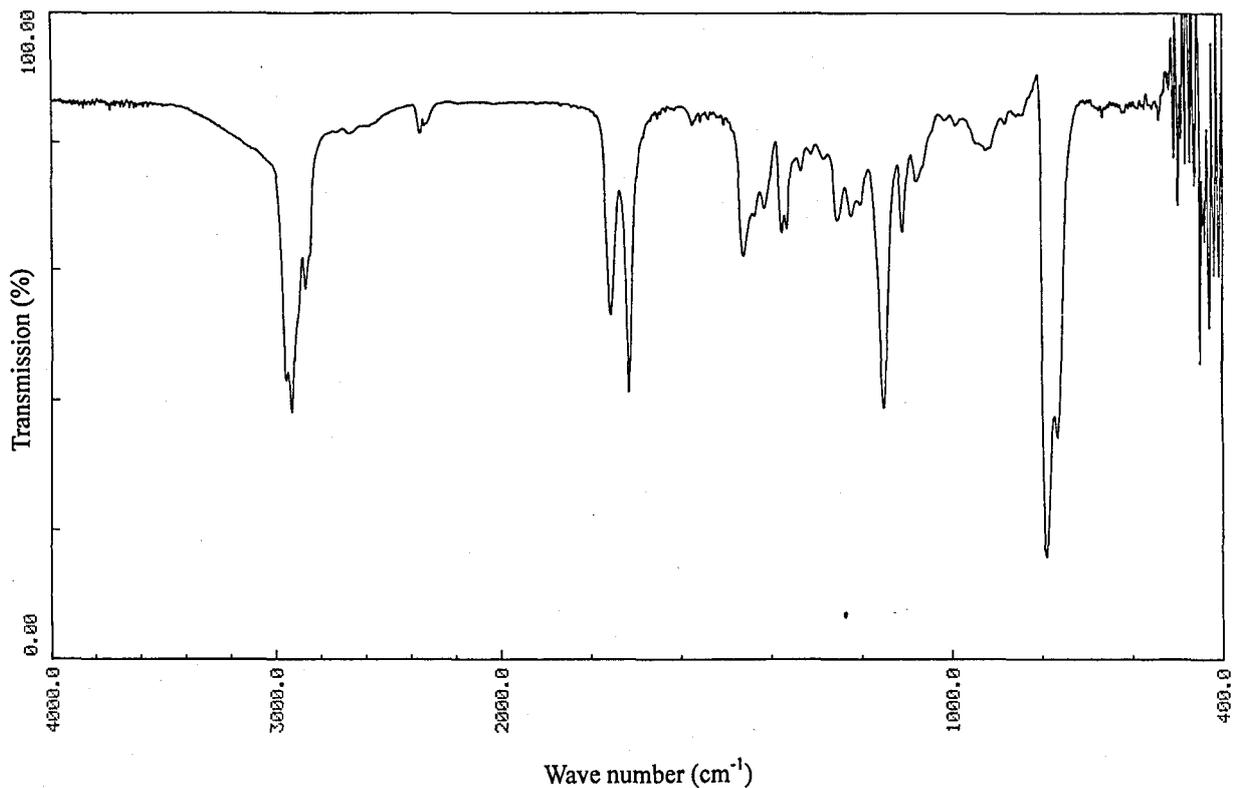


Fig. 2 Ultraviolet absorption spectrum of the raw material for Tocopherol Succinate Reference Standard

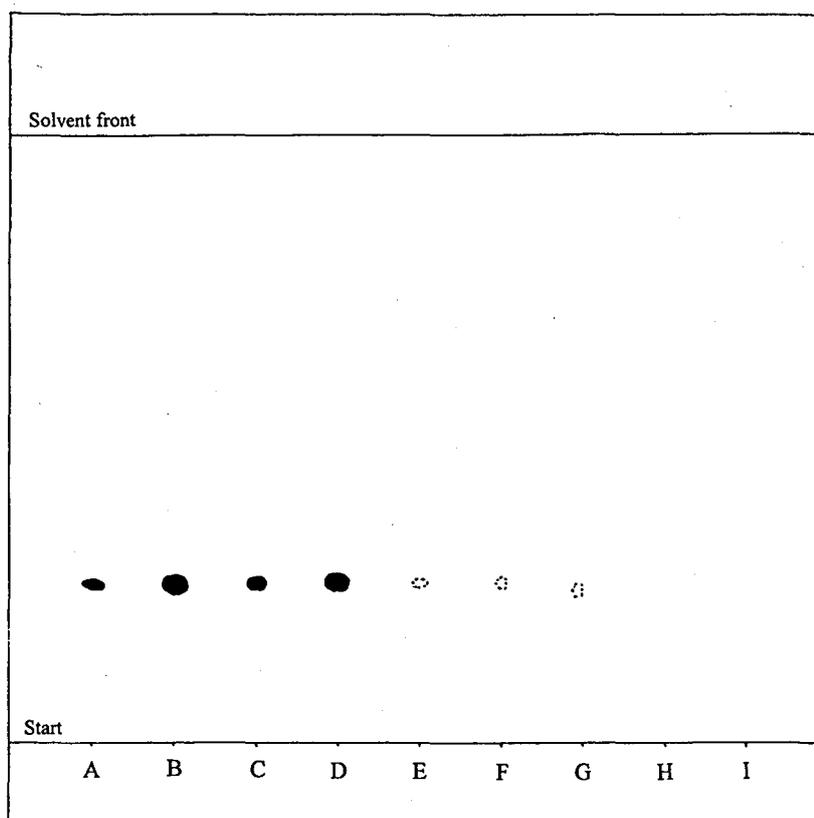


Fig. 3 Thin-layer chromatogram of tocopherol succinate

A, B; Japanese Pharmacopoeia Reference Standard (Control 981) 12.5 μg , 50.0 μg

C to I are 12.5, 50, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2; 0.1 μg of the raw material for Tocopherol Succinate Reference Standard

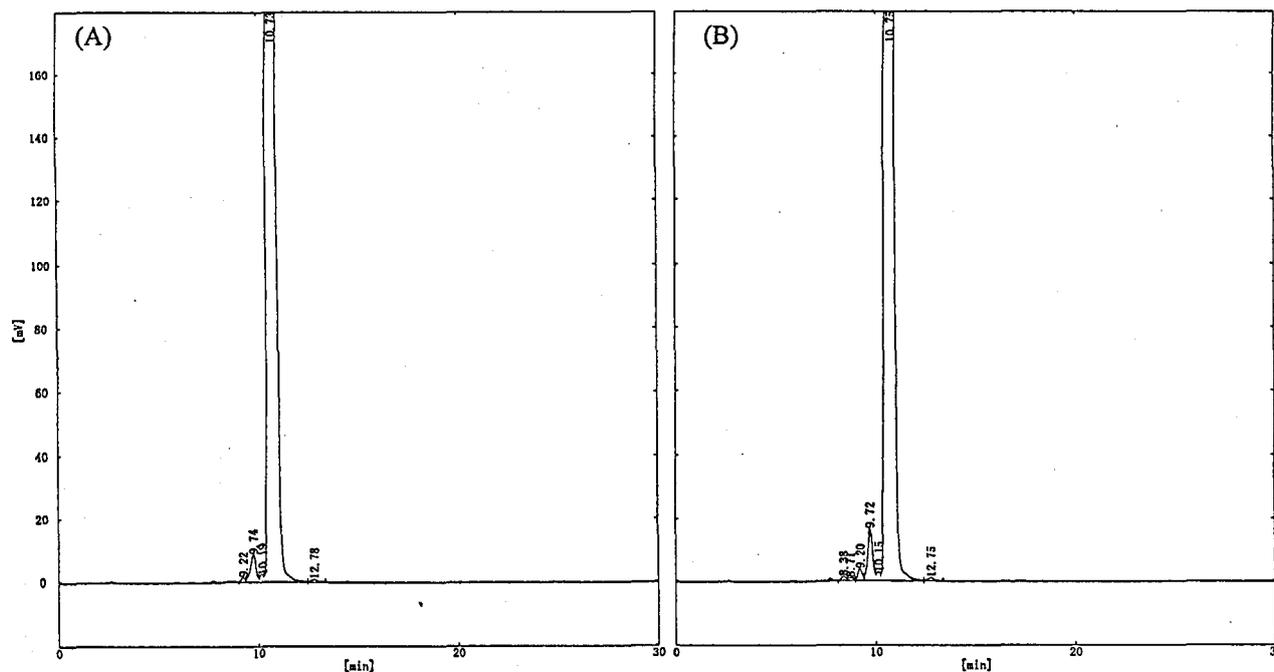


Fig. 4. High-performance liquid chromatograms of tocopherol succinate
 (A) the raw material for Tocopherol Succinate Reference Standard
 (B) Japanese Pharmacopoeia Reference Standard (Control 981)

5) HPLC法による純度試験

標準品原料および日局標準品につき、HPLC法による純度試験で得られた液体クロマトグラムをFig. 4に示した。標準品、標準品原料ともに4~6個の不純物ピークが認められるものの、全ピーク面積総和を100%とした時の標準品及び標準品原料の不純物総量はそれぞれ $1.80 \pm 0.02\%$ ($n=3$), $1.04 \pm 0.01\%$ ($n=3$)であった。

6) 乾燥減量

$0.11 \pm 0.02\%$ ($n=3$) (0.1 g, 減圧, 五酸化リン, 24時間)。

結論

コハク酸トコフェロール標準品原料につき、日局標準

品 (Control 981) を対照にその品質を試験した結果、両者の間には物質特性および純度に差のないことを確認した。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 (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 021として製造・配布を開始した。

文献

- 1) 勝井五一郎, 大前雅彦, 江沢敏一, 江沢 総: トコフェロール, 酢酸トコフェロールおよびコハク酸トコフェロール標準品に関する研究, 医薬品研究, **16**, 506-514 (1985)