

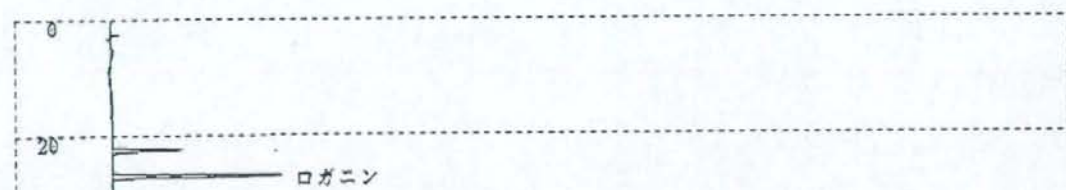
(ロガニン含量は乾燥物換算値として算出した)

使用カラム	分離度	相対標準偏差 (%)
YMC-Pack ODS-A A-302・4.6φ150mm	9.2	0.29
YMC-Pack ODS-A A-302・4.6φ150mm	12.2	0.14
YMC-Pack・ODS-A・A-302 4.6φ150mm	nt	0.08
YMC-Pack ODS-A A-312-3 6.0φ150mm	7.2	0.67
CAPCELL PAK C18 4.6φ250mm	10.9	nt
TSK-GEL ODS-80Ts 4.6φ150mm	13.0	0.31, 0.46
Mightysil RP-18GP Aqua 4.6φ15cm	7.4	0.21

nt: Not tested

表2 各種使用カラムとその分離度及び相対標準偏差

ロガニン標準品



サンシュユ市場品

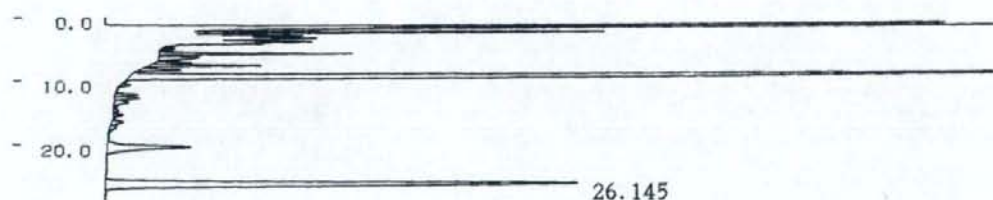
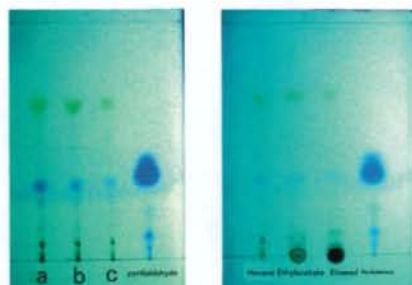


図1 ロガニン標準品とサンシュユ市場品の HPLC クロマトグラム

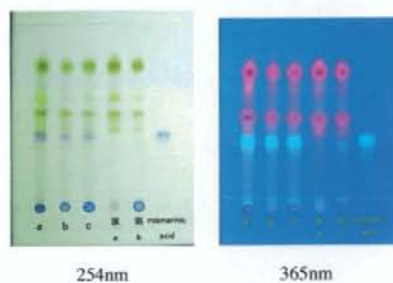


(図2) 左：試料 a, b, c (いずれも栃木産ソヨウ)

右：抽出溶媒検討 Hexane, Ethyl acetate, Ethanol にて検討。

展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル混液(6:1)

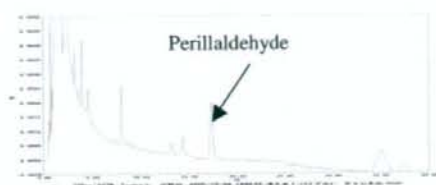
検出：UV 254nm



(図3) 試料：a-c (栃木産ソヨウ)；筑 a, 筑 b (筑波産ソヨウ、収穫後乾燥条件

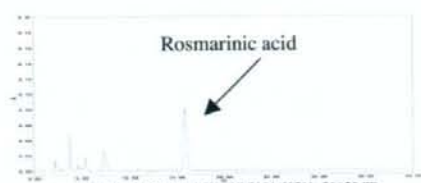
筑 a；50℃ 8時間、筑 b；60℃ 8時間)

展開溶媒：酢酸エチル／水／ギ酸／酢酸 (100) 混液 (120：2：1：1)



TSK-gel ODS-80TM (4.6x150mm)

(条件 1)



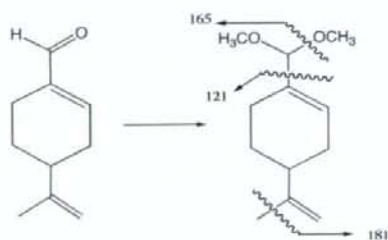
TSK gel ODS 80TM(4.6x150mm)

(条件 2)

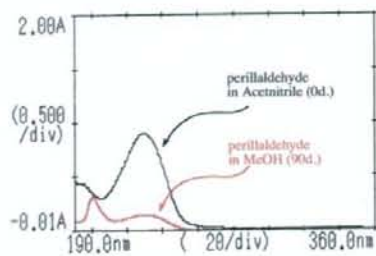


TSK gel ODS 80TM(4.6x150mm)

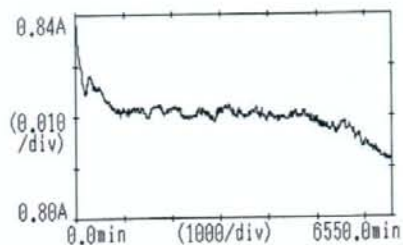
(図 4) 各種 HPLC 条件におけるペリルアルデヒド及び
ロスマリン酸のクロマトグラム



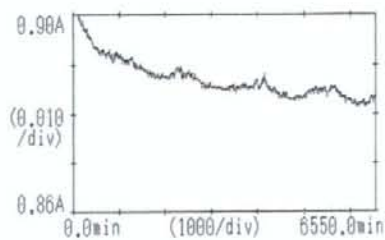
(図 5) Perillaldehyde のメタノール中での予想される
変化と GCMS による結果



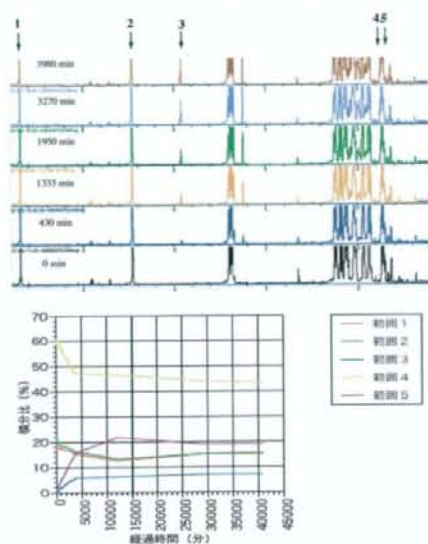
(図6) Perillaldehyde (Aldrich, 92%)をMeOH, CH₃CNに溶解しUV測定(4.5日間) 230nm
perillaldehydeのCH₃CN溶液(調製直後)とMeOH(3ヶ月経過)のUV(1mg/100ml)



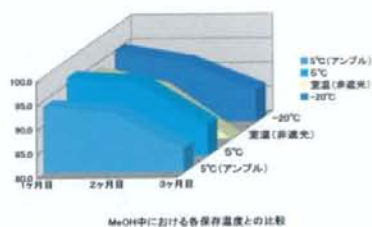
(図7) MeOH溶液のUV230nm経時変化(0.91mg/100ml)
0 min/0.842, 6550 min/0.812 96.4%



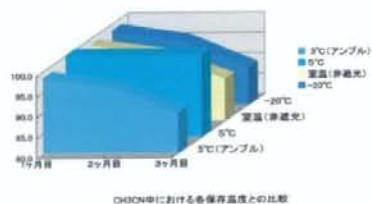
(図8) CH₃CN溶液のUV230nm経時変化(1.0mg/100ml)
0 min/0.900, 6550 min/0.884 98.2%



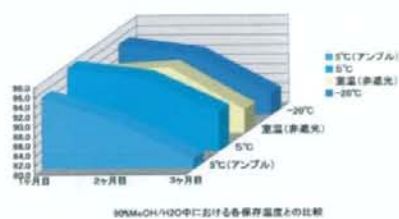
(図9) NMR による Perillaldehyde 径時変化の確認
 (各範囲の積分値の合計を 100% として積分比を求めた。)



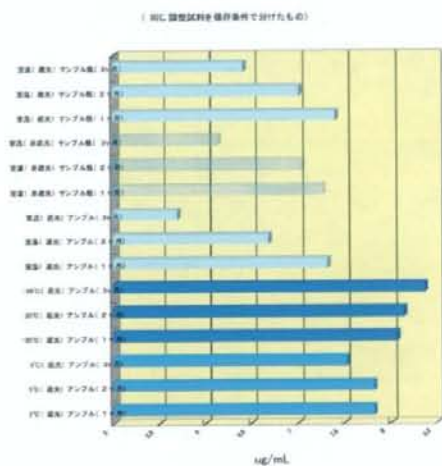
(図10) メタノール中の安定性



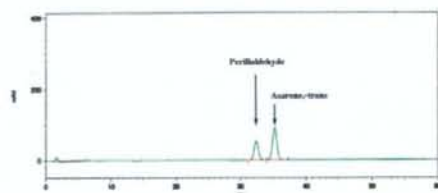
(図11) アセトニトリル中の安定性



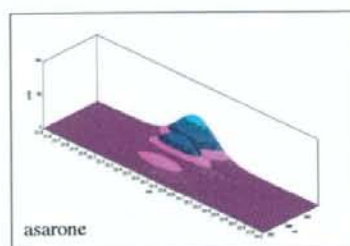
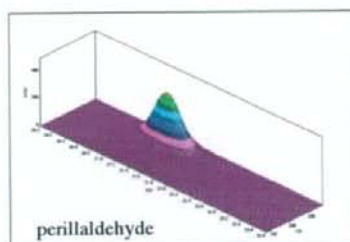
(図12) メタノール/水混液中の安定性



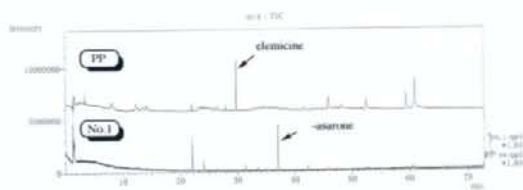
(図13) ソウ試料メタノール溶液の各種保存条件下での Perillaldehyde 含量(mg/ml) (1ヶ月～3ヶ月)



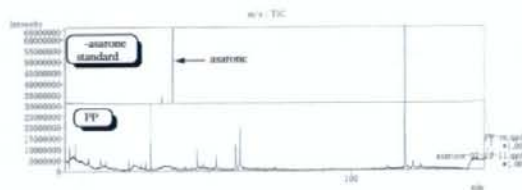
(図14) 35%CH₃CN/H₂OでのHPLC分離結果



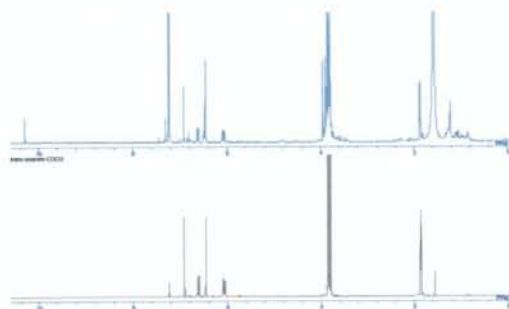
(図 15) ベリルアルデヒドとアサロンの PDA による HPLC 結果



(図 16) PP (Phynyl propanoid) 型ソヨウと中国産(No.1)ソヨウの GCMS 比較



(図 17) PP (Phynyl propanoid) 型ソヨウと α -アサロン標準品との GCMS 比較



(図 18) 単離したアサロンと標準品の ¹H-NMR 比較 (in CDCl₃)
(上: 中国産(No.1)より単離したアサロン、下: アサロン標準品)

分担研究報告書

医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正に関する研究

分担研究者 阿曾幸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室室長

2008年に発行されたEP6.0において、結晶セルロースなどの添加剤各条に添加剤の *functionality related characteristics* (FRC) のセクションが取り込まれ、EPのFRCに対する考え方が具体的な形として提示されることとなった。また、USPはPharmacopeial ForumにGeneral Information Chapterとして「Excipient Performance <1059>」を提案した。このような状況のもと、FRCの薬局方各条における意義と規格化について検討し、FRCの薬局方取り込みの方針について考察を行った。FRCは医薬品製剤に必要なとされる機能を実現する上で重要な役割を果たすものであり、添加剤各条においては化学薬品各条とは異なり、純度や含量などの化学的な特性に加え、FRCを記載すべきと考える。たとえ同じ添加剤であっても、製剤ごとに評価すべきFRCは異なり、また、許容基準も異なる。このような特徴を有するFRCの薬局方取り込みを促進するためには、特別の場合を除きFRCには基準値を定めず判定基準とはしないこと、各条に記載された試験も用途により実施しないてよいことを行政及びユーザーが理解する必要があると考えられる。

A 研究目的

医薬品添加剤は、全世界で多くの医薬品に共通に使われ、流通が極めて国際的であるため、先進諸国の薬局方に添加剤の品質に関する情報を規格として収載する意義は極めて大きく、国際調和が強く望まれている。60余りの添加剤について調和作業が続けられ、日局15局およびその第一追補において30品目近くの添加剤が3局で調和された品目として収載されている。

医薬品添加剤は、人体に対する作用が緩和ないしは無害であるという特徴とともに、医薬品製剤の必須の構成成分として、薬物療法におけるコンプライアンスや、有効成分の体内送達を確保するという重要な役割を全面的に担っている。そして、それらの役割を演じているのは、医薬品添加剤の持つ特異的な物性（機能性関連物性、*functionality related characteristics*、FRC）であることから、近年、薬局方国際調和を通じてそれらのFRCの、薬局方各条での取扱い、さらには規格化することの可否などについての議論が盛んに行なわれるようになった。

欧州薬局方（EP）委員会は、日本及び米国に先駆けて、数年前より、医薬品添加剤のFRC

をその各条に入れようとする作業を開始していることから、昨年度の研究において、主にEP委員会と添加剤メーカー団体（国際添加剤協会、IPEC）から発信された情報をもとにFRCをめぐる問題について評価を行い、問題点の解析を行った。

先にFRCに関して発信されてきた情報は概念的なものが多かったが、2008年に発行されたEP6.0において、結晶セルロースなどの添加剤各条にFRCのセクションが取り込まれ、今までのEPのFRCに対する考え方が具体的な形として提示されることとなった。また、USPはPharmacopeial ForumにGeneral Information Chapterとして「Excipient Performance <1059>」を提案した。このような状況のもと、本年度の研究として、FRCに対するEP、USPの対応を比較検討することにより、目前に迫った国際調和作業での日本薬局方（JP）の取り組みに必要な問題点を明らかにすることを試みた。

B 研究方法

EPの各条規格のFRCのセクションの記載内

容や USP の Pharmacopeial Forum になされた提案を精査するとともに、それらを比較検討することにより、JP における FRC の取り扱い方を考察した。

C 研究結果と考察

1 添加剤の FRC とは

FRC の概念や重要性については前年度の吉岡の研究報告に詳細に述べられているので、ここでは簡単に説明したい。添加剤はほとんどの医薬品製剤に使われ、優れた製剤 performance を実現するために不可欠なものである。効率的な製剤の開発や変動の少ない製造工程の実現、そして優れた製剤の performance を得るためには添加剤の物理的特性や化学的特性に負うところが大きく、一定の品質の医薬品製剤を製造するためには性質の良くわかった添加剤を使用することが不可欠である。添加剤はさまざまな機能を実現するために使われ（たとえば賦形剤、結合剤、滑沢剤など）、使用目的や製造工程および製剤 performance に依存して必要とされる特性が機能性関連物性(functionality related characteristics, FRC) である。その例として粒子径、粒度分布、表面積などがある。

添加剤は薬理作用を持たないが、有効成分と多様に相互作用し、インビトロおよびインビボにおける製剤 performance に影響する。有効成分、添加剤および製造工程、それらの変動ならびにそれらの相互作用を適切に理解することが一定の performance を有する製剤の製造には不可欠であり、理解の不足は、製剤化の断念、不必要なほど多様な製剤の試作、製剤 performance (安定性、溶解性、溶出プロファイル) の悪化を引き起こす。

添加剤の FRC を試験することは添加剤が、製剤の製造やその後の挙動にどのように影響するかを理解するための有用な手段であるということが、これまでの経験からわかってきている。

2 EP における FRC の取り扱い

FRC に対する取り組みをいち早く始めた EP では、2008 年発行の EP6.0 において結晶セルロース、粉末セルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロースフタレート、メチルセルロースなどの各条に FRC のセクションを追加した。こ

れらの添加剤は最終製剤の製造性や製剤の performance に影響を与えると考えられる物理的特性をもつ添加剤である。確認、純度、含量についての規格に加え、FRC のセクションにそれらの物理的特性が記載されている。資料 1 にヒプロメロースの各条を例として示す。ヒプロメロースはメチル基とヒドロキシプロポキシ基を有するセルロース誘導体であり、置換度の異なる 4 つタイプがある。国際調和の際に、4 つの各条をファミリーモノグラフとして 1 つの各条にまとめられた。タイプによって添加剤の機能が異なり、結合剤、増粘剤、フィルム剤として使用するヒプロメロースの FRC として「見かけ粘度」、「置換度」が記されており、徐放性製剤のマトリックスとして使われるヒプロメロースの FRC として、「見かけ粘度」、「置換度」に加え、「分子量分布」、「粒子径分布」、「粉体の流動性」が記されている。EP の general chapter に試験法が既にあるものは項目だけが記され、general chapter に収載されていない場合は「見かけ粘度」のように各条の FRC セクションに試験法が記載されることになる。このセクションは non-mandatory であり、試験実施を必須ではないと記されているが、これらの特性を制御することにより、製造工程におけるばらつきを減らし、製剤 performance を改善できるとしている。

各条への FRC の収載の他に、EP は FRC に関する情報提供のための general chapter を作成している。その最新のバージョンは 2007 年 3 月に EP 委員会によって採択された。この chapter の意図するところは、局方のユーザーに FRC の概念について知らせ、特定の各条の FRC section の適切な利用法を説明することである。判定基準にも用いないとされている。添加剤としてこの新しいセクションは、EP 利用者である製剤メーカーおよび行政機関のための情報として与えられるということが明記されている。それらが多くの場合に添加剤の性能として重要であるために、non-mandatory と言いつつ、これらの試験を考慮すべきであると推奨している。

3 USP における FRC の取り扱い

USP が文書の形で発信した FRC に関する見解は、2007 年末に発行された Pharmacopeial

Forum Vol. 33 (6) (2007)においてなされた「Excipient Performance <1059>」の提案が最新のものと思われる。USPはFRCを各条に記載するのではなく、General chapterを入れることを検討していると考えられる。USP-NFにおいて、添加剤は「錠剤/カプセルの賦形剤」「錠剤/カプセルの結合剤」のように機能別に40のカテゴリーに分類され、その機能を有する品目がリストされている。「Excipient Performance <1059>」の案はこのリストをもとに、資料2にあるように、添加剤機能ごとに、添加剤のリスト、添加剤機能の定義、添加剤が機能を発現するメカニズム、機能に関連する物理的特性に関する説明がなされ、最後に、一定の添加剤機能を保証するために必要な試験法の開発や規格の設定に有用と考えられる一般試験法が記載されている。14のカテゴリーについて例示されており、残りのカテゴリーについても引き続き改訂作業が続けられている。Pharmacopeial Forumの改定案は意見聴取を目的としており、改訂作業を活性化するためのものである。従って、最終的にFixされたものではないが、USPの方針はFRCをGeneral chapterに記載すると考えて良いと思われる。

4 FRC に対する考え方の提案

FRCの中でも、ヒプロメロースにおける「粘度」や「置換度」は添加剤の基本的なタイプを同定するために必要な物理的特性であり、このような場合は各条の中のmandatory sectionに入れるというのは異存のないところと思われる。それ以外の場合のFRCをどのように取り扱うべきかを考察したい。

薬理作用を有する医薬品原薬の場合、化合物としての確認、純度、含量の規格とそれを確認できる試験法を局方ユーザーに提供することで、安全性と有効性が担保される。それに対し、添加剤の場合、最終製剤に必要な機能を与えることが使用目的であり、目的に合致した機能が実現できるかは、純度や含量などの化学的な特性よりは、むしろFRCに依存すると言って良い。従って、添加剤の場合は純度や含量などの化学的な特性に加え、FRCとその試験法の記載が不可欠であると考えられる。JPにおいても記載する方向で検討すべきと考える。

評価すべきFRCは添加剤と一対一の関係に

あるのではなく、最終製品ごとに評価すべきFRCは異なり、また、当然のことながら許容基準も異なる。従って、各条に記載するFRCは適切な測定法を示すことが必須であり、原則として許容基準値等は記載せず、判定基準としないことを明記する必要がある。

記載する場所はUSPのようにGeneral chapterに記載するのではなく、各条に記載するのが望ましいと考えられる。なぜなら、EPのヒプロメロースにおいて「見かけ粘度」の試験法が記載されているように、FRCの試験法はGeneral chapterに記載された方法のみでは対応できない場合が多いからである。また、各条に記載することにより、より適切な試験法が開発されたときにフレキシブルに対応できる利点もある。薬局方のユーザーにとっても、各条に記載されているほうが便利であると考えられる。

許容基準値を記載せず、判定基準としないFRCを局方に入れることに対して、局方になじまないのではないか？あるいは、添加剤メーカーと製剤メーカーの間で個別に対応すればよいのではないか？という反対意見があるかもしれない。しかし、局方の性状の項や製剤に関する貯法の項の保存条件は判定基準としないことが明記されており、FRCも性状と同様の考え方で取り込むことが可能と思われる。また、グローバル化が進む現在、複数のメーカーから供給される添加剤を使用する製剤メーカーは多い。FRCの適切な試験法があれば、添加剤の供給元とユーザーである製剤メーカーとの間の情報伝達に役立つことは間違いない。

FRCに関する記載を添加剤各条の中に入れようとする考えは、ICHQ8ガイドライン案など、新しいガイドラインに示されている医薬品製造における最近の発展の流れから見ても妥当であると考えられる。すなわち、PATやQuality by Designなどの考えを取り入れた製剤の製造のためには、製剤メーカーはキーとなるFRC特性の変動が製剤 performance に及ぼす影響を理解し、添加剤メーカーが供給できるFRCの恒常性に基づいて、最適な処方やプロセスを設定することが必要である。USPもFRCに関する講演を行う際に、FRCと”Quality by Design”とリンクさせて説明しており、新たなガイドラインに従った医薬品製造を加速させ

るためにも FRC の局方への取り込みは重要と考えられる。

D 結論

EPにおいてFRCセクションが添加剤各条への取り込まれたこと、および、USPのFRCに対する方針の表明などを受け、JPにおけるFRCの対応方針について考察を行った。

製剤に必要な機能を実現するための添加剤の機能は、純度や含量などの化学的な特性に加えFRCに依存する。従って、JPにおいても、添加剤各条にFRCを取り込むべきと考える。

添加剤の基本的なタイプを同定するために必要なFRC(ヒプロメロースにおける粘度や置換度)は、添加剤のタイプを確認するために、基準値(範囲)を設定し、適否の判定基準とすべきである。このような場合を除き、同じ添加剤であっても製剤によって必要とされるFRC値は異なるので、添加剤製造側と添加剤ユーザーとしての製剤メーカーの間で確認すべきものである。従って、薬局方での添加剤の各条には、FRCの試験法のみを収載し、基準値を定めず判定基準とはしない方向を支持する。各条に記載された試験も、添加剤としての用途によっては、すべてを実施する必要はないという共通理解を、行政及びユーザーが持つことが、FRCの局方への取り込みを促進させるものと考え

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Water (2.5.12): 2.0 per cent to 5.5 per cent, determined on 0.500 g.

Sulphated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.500 g in 25 ml of *anhydrous acetic acid R*. Titrate with 0.1 M *perchloric acid*, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

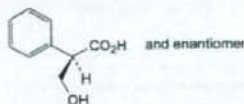
1 ml of 0.1 M *perchloric acid* is equivalent to 67.7 mg of $C_{14}H_{18}N_2O_{10}S$.

STORAGE

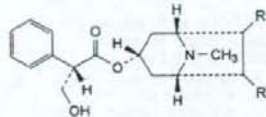
In an airtight container, protected from light.

IMPURITIES

Specified impurities: A, B, C, D, E, F, G.



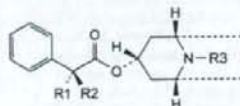
A. (2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoic acid (DL-tropic acid).



B. R = OH, R' = H: (1*R*,3*R*,5*R*,6*R*)-6-hydroxy-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoate (7-hydroxyhyoscyamine).

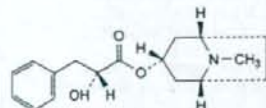
C. R = H, R' = OH: (1*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-6-hydroxy-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoate (6-hydroxyhyoscyamine).

D. hyoscyine,



E. R1 = CH₂OH, R2 = R3 = H: (1*R*,3*r*,5*S*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoate (norhyoscyamine).

G. R1 + R2 = CH₂, R3 = CH₃: (1*R*,3*r*,5*S*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl 2-phenylprop-2-enoate (aprotropine).



F. (1*R*,3*r*,5*S*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2*R*)-2-hydroxy-3-phenylpropanoate (littorine).

01/2008:0348
corrected 6.0

HYPROMELLOSE**Hypromellosum**

[9004-65-3]

DEFINITION

Hydroxypropylmethylcellulose.

Partly *O*-methylated and *O*-(2-hydroxypropylated) cellulose.

CHARACTERS

Appearance: white, yellowish-white or greyish-white powder or granules, hygroscopic after drying.

Solubility: practically insoluble in hot water, in acetone, in anhydrous ethanol and in toluene. It dissolves in cold water giving a colloidal solution.

IDENTIFICATION

A. Evenly distribute 1.0 g on the surface of 100 ml of *water R* in a beaker, tapping the top of the beaker, gently if necessary to ensure a uniform layer on the surface. Allow to stand for 1-2 min: the powdered material aggregates on the surface.

B. Evenly distribute 1.0 g into 100 ml of boiling *water R*, and stir the mixture using a magnetic stirrer with a bar 25 mm long: a slurry is formed and the particles do not dissolve. Allow the slurry to cool to 10 °C and stir using a magnetic stirrer: a clear or slightly turbid solution occurs with its thickness dependent on the viscosity grade.

C. To 0.1 ml of the solution obtained in identification B add 9 ml of a 70 per cent *m/m* solution of *sulphuric acid R*, shake, heat on a water-bath for exactly 3 min, immediately cool in an ice-bath, carefully add 0.6 ml of *ninhydrin solution R*, shake, and allow to stand at 25 °C: a red colour develops at first, and changes to purple within 100 min.

D. Place 2-3 ml of the solution obtained in identification B onto a glass slide as a thin film and allow the water to evaporate: a coherent, clear film forms on the glass slide.

E. Add exactly 50 ml of the solution obtained in identification B to exactly 50 ml of *water R* in a beaker. Insert a thermometer into the solution. Stir the solution on a magnetic stirrer/hot plate and begin heating, increasing the temperature at a rate of 2-5 °C per minute. Determine the temperature at which a turbidity increase begins to occur and designate the temperature as the flocculation temperature: the flocculation temperature is higher than 50 °C.

TESTS

Solution S. While stirring, introduce a quantity of the substance to be examined equivalent to 1.0 g of the dried substance into 50 g of *carbon dioxide-free water R* heated to 90 °C. Allow to cool, adjust the mass of the solution to 100 g with *carbon dioxide-free water R* and stir until dissolution is complete.

Appearance of solution. Solution S is not more opalescent than reference suspension III (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution Y₆ (2.2.2, *Method II*).

pH (2.2.3): 5.0 to 8.0 for the solution prepared as described under *Apparent viscosity*.

Carry out the test at 20 ± 2 °C and read the indicated pH value after the probe has been immersed for 5 ± 0.5 min.

Heavy metals (2.4.8): maximum 20 ppm.

1.0 g complies with test F. Prepare the reference solution using 2 ml of lead standard solution (10 ppm Pb) R.

Loss on drying (2.2.32): maximum 5.0 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C for 1 h.

Sulphated ash (2.4.14): maximum 1.5 per cent, determined on 1.0 g.

FUNCTIONALITY-RELATED CHARACTERISTICS

This section provides information on characteristics that are recognised as being relevant control parameters for one or more functions of the substance when used as an excipient. This section is a non-mandatory part of the monograph and it is not necessary to verify the characteristics to demonstrate compliance. Control of these characteristics can however contribute to the quality of a medicinal product by improving the consistency of the manufacturing process and the performance of the medicinal product during use. Where control methods are cited, they are recognised as being suitable for the purpose, but other methods can also be used. Wherever results for a particular characteristic are reported, the control method must be indicated.

The following characteristics may be relevant for hypromellose used as binder, viscosity-increasing agent or film former.

Apparent viscosity: minimum 80 per cent and maximum 120 per cent of the nominal value for samples with a viscosity less than 600 mPa·s (Method 1); minimum 75 per cent and maximum 140 per cent of the nominal value for samples with a viscosity of 600 mPa·s or higher (Method 2).

Method 1, to be applied to samples with a viscosity of less than 600 mPa·s. Weigh accurately a quantity of the substance to be examined equivalent to 4.000 g of the dried substance. Transfer into a wide-mouthed bottle, and adjust the mass to 200.0 g with hot water R. Capping the bottle, stir by mechanical means at 400 ± 50 r/min for 10-20 min until the particles are thoroughly dispersed and wetted. Scrape down the insides of the bottle with a spatula if necessary, to ensure that there is no undissolved material on the sides of the bottle, and continue the stirring in a cooling water-bath maintained at a temperature below 10 °C for another 20-40 min. Adjust the solution mass if necessary to 200.0 g using cold water R. Centrifuge the solution if necessary to expel any entrapped air bubbles. Using a spatula, remove any foam, if present. Determine the viscosity of this solution using the capillary viscometer method (2.2.9) to obtain the kinematic viscosity (ν). Separately, determine the density (ρ) (2.2.5) of the solution and calculate the dynamic viscosity (η), as $\eta = \rho\nu$.

Method 2, to be applied to samples with a viscosity of 600 mPa·s or higher. Weigh accurately a quantity of the substance to be examined equivalent to 10.00 g of the dried substance. Transfer into a wide-mouthed bottle, and adjust the mass to 500.0 g with hot water R. Capping the bottle, stir by mechanical means at 400 ± 50 r/min for 10-20 min until the particles are thoroughly dispersed and wetted. Scrape down the insides of the bottle with a spatula if necessary, to ensure that there is no undissolved material on the sides of the bottle, and continue the stirring in a cooling water-bath maintained at a temperature below 10 °C for another 20-40 min. Adjust the solution mass if necessary to 500.0 g using cold water R. Centrifuge the solution if necessary to expel any entrapped air bubbles. Using a spatula, remove any foam, if present. Determine the viscosity (2.2.10) of this solution at 20 ± 0.1 °C using a rotating viscometer.

Apparatus: single-cylinder type spindle viscometer.

Rotor number, revolution and calculation multiplier: apply the conditions specified in Table 0348-1.

Allow the spindle to rotate for 2 min before taking the measurement. Allow a rest period of 2 min between subsequent measurements. Repeat the measurement twice and determine the mean of the 3 readings.

Table 0348-1.

Labelled viscosity* (mPa·s)	Rotor number	Revolution (r/min)	Calculation multiplier
600 to less than 1400	3	60	20
1400 to less than 3500	3	12	100
3500 to less than 9500	4	60	100
9500 to less than 99 500	4	6	1000
99 500 or more	4	3	2000

* the nominal viscosity is based on the manufacturer's specifications.

Degree of substitution. Gas chromatography (2.2.28).

Apparatus:

- **reaction vial:** a 5 ml pressure-tight vial, 50 mm in height, 20 mm in external diameter and 13 mm in internal diameter at the mouth, equipped with a pressure-tight butyl rubber membrane stopper coated with polytetrafluoroethylene and secured with an aluminium crimped cap or another sealing system providing a sufficient air-tightness;
- **heater:** a heating module with a square aluminium block having holes 20 mm in diameter and 32 mm in depth, so that the reaction vials fit; mixing of the contents of the vial is effected using a magnetic stirrer equipped in the heating module or using a reciprocal shaker that performs approximately 100 cycles/min.

Internal standard solution: 30 g/l solution of octane R in xylene R.

Test solution. Weigh 65.0 mg of the substance to be examined, place in a reaction vial, add 0.06-0.10 g of adipic acid R, 2.0 ml of the internal standard solution and 2.0 ml of a 570 g/l solution of hydroiodic acid R, immediately cap and seal the vial, and weigh accurately. Mix the contents of the vial continuously for 60 min while heating the block so that the temperature of the contents is maintained at 130 ± 2 °C. If a reciprocal shaker or magnetic stirrer cannot be used, shake the vial well by hand at 5-minute intervals during the initial 30 min of the heating time. Allow the vial to cool, and again weigh accurately. If the loss of mass is less than 0.50 per cent of the contents and there is no evidence of a leak, use the upper layer of the mixture as the test solution.

Reference solution. Place 0.06-0.10 g of adipic acid R, 2.0 ml of the internal standard solution and 2.0 ml of hydroiodic acid R in another reaction vial, cap and seal the vial, and weigh accurately. Add 15-22 µl of isopropyl iodide R through the septum with a syringe, weigh accurately, add 45 µl of methyl iodide R in the same manner, and weigh accurately. Shake the reaction vial well, and use the upper layer as the reference solution.

Column:

- **size:** $l = 1.8-3$ m, $\phi = 3-4$ mm;

- stationary phase: silanised diatomaceous earth for gas chromatography *R* impregnated with 10-20 per cent of poly(dimethyl)siloxane *R* (film thickness 125-150 µm);
- temperature: 100 °C.

Carrier gas: helium for chromatography *R* (thermal conductivity); helium for chromatography *R* or nitrogen for chromatography *R* (flame ionisation).

Flow rate: adjusted so that the retention time of the internal standard is about 10 min.

Detection: flame ionisation or thermal conductivity.

Injection: 1-2 µl.

System suitability: reference solution:

- resolution: well resolved peaks of methyl iodide (1st peak), isopropyl iodide (2nd peak) and internal standard (3rd peak).

Calculation:

- methoxy and hydroxypropoxy groups: calculate the ratios (Q_1 and Q_2) of the areas of the peaks due to methyl iodide and isopropyl iodide to the area of the peak due to the internal standard in the chromatogram obtained with the test solution, and the ratios (Q_3 and Q_4) of the areas of the peaks due to methyl iodide and isopropyl iodide to the area of the peak due to the internal standard in the chromatogram obtained with the reference solution.

Calculate the percentage content of methoxy groups using the following expression:

$$\frac{Q_1}{Q_3} \times \frac{m_1}{m} \times 21.864$$

Calculate the percentage content of hydroxypropoxy groups using the following expression:

$$\frac{Q_2}{Q_4} \times \frac{m_2}{m} \times 44.17$$

- m_1 = mass of methyl iodide in the reference solution, in milligrams;
- m_2 = mass of isopropyl iodide in the reference solution, in milligrams;
- m = mass of the sample (dried substance), in milligrams.

Substitution type	Methoxy (per cent)	Hydroxypropoxy (per cent)
1828	16.5 to 20.0	23.0 to 32.0
2208	19.0 to 24.0	4.0 to 12.0
2906	27.0 to 30.0	4.0 to 7.5
2910	28.0 to 30.0	7.0 to 12.0

The following characteristics may be relevant for hypromellose used as matrix former in prolonged-release tablets.

Apparent viscosity: see test above.

Degree of substitution: see test above.

Molecular mass distribution (2.2.30).

Particle-size distribution (2.9.31).

Powder flow (2.9.36).

01/2008:0347
corrected 6.0

HYPROMELLOSE PHTHALATE

Hypromellosi phthalas

DEFINITION

Hydroxypropylmethylcellulose phthalate.

Monophthalic acid ester of hypromellose, containing methoxy (-OCH₃), 2-hydroxypropoxy (-OCH₂CHOHCH₃) and phthaloyl (o-carboxybenzoyl C₆H₄O₂) groups.

Content: 21.0 per cent to 35.0 per cent of phthaloyl groups (anhydrous substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, free-flowing flakes or granular powder.

Solubility: practically insoluble in water, soluble in a mixture of equal volumes of acetone and methanol and in a mixture of equal volumes of methanol and methylene chloride, very slightly soluble in acetone and in toluene, practically insoluble in anhydrous ethanol.

IDENTIFICATION

Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: hypromellose phthalate CRS.

TESTS

Free phthalic acid. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. Dissolve 0.20 g of the substance to be examined in about 50 ml of acetonitrile *R* with the aid of ultrasound. Add 10 ml of water *R*, cool to room temperature, dilute to 100.0 ml with acetonitrile *R* and mix.

Reference solution. Dissolve 12.5 mg of phthalic acid *R* in 125 ml of acetonitrile *R*. Add 25 ml of water *R*, dilute to 250.0 ml with acetonitrile *R* and mix.

Column:

– size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;

– stationary phase: octadecylsilyl silica gel for chromatography *R* (5-10 µm).

Mobile phase: acetonitrile *R*, 1 g/l solution of trifluoroacetic acid *R* (1:9 V/V).

Flow rate: 2.0 ml/min.

Detection: spectrophotometer at 235 nm.

Injection: 10 µl.

System suitability: reference solution:

- repeatability: maximum relative standard deviation of 1.0 per cent after 2 injections.

Limit:

- phthalic acid: not more than 0.4 times the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with the reference solution (1.0 per cent).

Chlorides: maximum 0.07 per cent.

Dissolve 1.0 g in 40 ml of 0.2 *M* sodium hydroxide, add 0.05 ml of phenolphthalein solution *R*, and add dilute nitric acid *R* dropwise and with stirring until the red colour disappears. Add an additional 20 ml of dilute nitric acid *R* with stirring. Heat on a water-bath with stirring until the gel-like precipitate formed becomes granular. Cool and centrifuge. Separate the liquid phase and wash the residue with 3 quantities, each of 20 ml, of water *R*, separating the washings by centrifugation. Combine the liquid phases, dilute to 200 ml with water *R*, mix and filter. To 50 ml of this solution, add 1 ml of 0.1 *M* silver nitrate. The solution is not

Proposed New USP General Information Chapter, Excipient Performance (1059)

Gregory E. Amidon, PhD, Chair, *Excipient General Chapters Expert Committee*, Garnet E. Peck, PhD, Vice Chair, *Excipient General Chapters Expert Committee*, Lawrence H. Block, PhD, Chair, *Excipient Monographs 2 Expert Committee*, Richard C. Moreton, PhD, Vice Chair, *Excipient Monographs 2 Expert Committee*, Ashok Katdare, PhD, Vice Chair, *Excipient Monographs 1 Expert Committee*, Robert Lafaver, *Liaison to Excipient General Chapters and Excipient Monographs 1 Expert Committees*, and Catherine Sheehan, Director, *Excipients and Food Chemicals Codex, USP*

ABSTRACT A pharmaceutical dosage form typically consists of both active ingredient(s) and excipients, the latter of which often play a critical role in manufacturing, stability, and performance. The properties of excipients that ensure satisfactory and consistent performance often depend on the dosage form, the product, the manufacturing process, and the dosage form performance requirements. Excipient properties that are critical to dosage form performance may not be identified or specified in compendial monographs. However, general tests, procedures, and techniques may be used to evaluate the critical attributes of excipients. A recent survey conducted by the USP Excipient Expert Committees have identified industry's desire for additional information in USP-NF relating to excipient testing and performance (see Appendix). This *Stimuli* article presents draft General Information Chapter *Excipient Performance* (1059) prepared by the USP Excipient General Chapters Expert Committee. It contains sections that describe 14 of the 40 functional categories identified in USP 30-NF 25. Each section provides a summary of the functional mechanism as well as information about the physical and chemical properties of excipients that may be useful in ensuring consistent and desirable excipient performance. Additional sections will be added as they become available. This article seeks input from readers of *Pharmacopeial Forum* and USP-NF regarding the format and content of proposed (1059). Also included is a summary of the results of the industry survey that formed the impetus for developing this draft chapter.

INTRODUCTION

Excipients are used in virtually all drug products and are essential to product performance. Typically excipients are manufactured and supplied to comply with compendial standards. However, the development, manufacture, and performance of pharmaceutical dosage forms depend extensively upon the physical and chemical properties of the excipients. Thus, the successful manufacture of a robust product requires the use of well-defined excipients and processes that together yield a consistent product.

An excipient may have very different functional purposes (e.g., an excipient may function as a diluent, lubricant, buffer, etc.) and may fulfill various required performance characteristics (e.g., particle size, particle size distribution, surface area, etc.) depending on its use in a formulation, manufacturing process, and dosage form. The critical excipient properties that can influence product performance should therefore be evaluated and controlled to ensure that consistent product performance is achieved throughout the product's life cycle. However, not all the critical physical and chemical properties may be identified in excipient monographs via compendial tests and specifications. Because of the vast diversity of the application of excipients in product development, manufacturers must identify and control critical properties, which requires a thorough understanding of the formulation, the processing, and the physical and chemical properties of each ingredient. In addition, pharmaceutical manufacturers should

anticipate lot-to-lot and supplier-to-supplier variability in excipient properties and should have in place appropriate controls to ensure consistent performance.

General Information Chapter *Excipient Performance* (1059) provides an overview of the key functional categories of excipients identified in USP 30-NF 25 (1), along with those tests that may relate to excipient performance. It also includes test procedures that are not typically included in compendial monographs with specifications. Companies can select tests and identify appropriate specifications that are necessary to ensure consistent and reliable excipient performance only when they have a sound understanding of the function of the excipient, the manufacturing process, and the performance requirements of the dosage form.

Following are descriptions of 14 high-priority and representative functional categories that have been identified in USP 30-NF 25. Additional functional categories will be published as they become available. The USP Excipient General Chapters Expert Committee believes that early publication of these 14 functional categories will stimulate public discussion and contribute to the development of the remaining categories. The functional categories include lists of excipients that are commonly used to achieve the desired functionality, along with general descriptions of the excipients; discussions of the mechanisms by which the excipients achieve their activity; lists of physical properties common to these excipients; lists of chemical properties; and lists of General Chapters that may be useful as formulators develop tests and specifications relevant to the excipients in the functional categories. In some cases additional information is appended to address related topics.

* Correspondence should be addressed to: Catherine Sheehan, Director, Excipients and Food Chemicals Codex, Documentum Standards Division, US Pharmacopeia, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20851-1790; tel. 301.816.8262; cxs@usp.org.

STIMULI TO THE REVISION PROCESS

Simul articles do not necessarily reflect the policies
of the USPC or the USP Council of Experts

Pharmacoepial Forum
Vol. 33(6) [Nov.-Dec. 2007]

1. Functional Category: Tablet and/or Capsule Diluent

Tablet or Capsule Diluents		
Calcium Carbonate	Kaolin	Starch, Corn
Calcium Phosphate, Dibasic	Lactitol	Starch, Potato
Calcium Phosphate, Tribasic	Lactose, Anhydrous	Starch, Pregelatinized
Calcium Sulfate	Lactose, Monohydrate	Starch, Pregelatinized Modified
Cellulose, Microcrystalline	Maltitol	Starch, Tapioca
Cellulose, Powdered	Maltodextrin	Starch, Wheat
Dextrates	Maltose	Sucrose
Dextrin	Mannitol	Sugar, Compressible
Dextrose Excipient	Sorbitol	Sugar, Confectioner's
Fructose	Starch	

Description: Diluents are components that are incorporated into tablet or capsule dosage forms to increase dosage form volume or weight. Sometimes referred to as fillers, diluents often comprise a significant proportion of the dosage form, and the quantity and type of diluent selected often depends on its physical and chemical properties. Because the diluent may comprise a large portion of the dosage form, successful and robust manufacturing and dosage form performance depend on the measurement and control of these critical attributes.

Functional Mechanism: Among the most important functional roles diluents play is to impart desirable manufacturing properties (e.g., powder flow, tablet compaction strength, wet or dry granule formation, and homogeneity) and performance (e.g., content uniformity, disintegration, dissolution, tablet integrity, friability, and physical and chemical stability). Some diluents (e.g., microcrystalline cellulose) are occasionally referred to as dry binders because of the high degree of tablet strength they impart to the final compressed tablet.

Physical Properties: The primary physical properties relevant to tablet/capsule diluents are those that can have a direct effect on diluent and formulation performance. These include: (1) particle size and size distribution, (2) particle shape, (3) bulk/tapped/true density, (4) specific surface area, (5) crystallinity, (6) moisture content, (7) powder flow, (8) solubility, and (9) compaction properties for tablet dosage forms.

Chemical Properties: Tablet diluents comprise a large and diverse group of materials that include inorganics (e.g., dibasic calcium phosphate or calcium carbonate), single-component

organic materials (e.g., lactose monohydrate or mannitol) and multicomponent or complex organics (e.g., microcrystalline cellulose or starch). They may be soluble or insoluble in water, and they may be neutral, acidic, or alkaline in nature. These chemical properties should be considered so formulators select diluents that will not negatively affect active ingredient physical or chemical stability and performance. Appropriate selection of excipients with desirable physical and chemical properties can enhance the physical and chemical stability as well as the performance of the active ingredient. The detailed composition of an excipient may be important because excipient function may be influenced by the presence of minor concomitant components that are essential for proper performance. Formulators may need to control the presence of undesirable components (e.g., heavy metals or peroxides) to ensure adequate dosage form stability and performance.

General Chapters: The following General Chapters may be useful when formulators are developing tests and specifications to ensure consistent excipient performance: *Bulk and Tapped Density* (616), *Density* (699), *Crystallinity* (695), *Crystallinity Determination by Solution Calorimetry* (696), *Loss on Drying* (731), *Water Determination* (921), *Optical Microscopy* (776), *Particle Size Distribution Estimation by Analytical Sieving* (786), *Light Diffraction Measurement of Particle Size* (429), *Powder Fineness* (811), *Specific Surface Area* (846), and *Powder Flow* (1174).

2. Functional Category: Tablet and/or Capsule Binder

Tablet/Capsule Binders		
Acacia	Dextrin	Polyethylene Oxide
Aiginic Acid	Ethylcellulose	Povidone
Ammonio Methacrylate Copolymer	Gelatin	Starch, Corn
Ammonio Methacrylate Copolymer Dispersion	Glucose, Liquid	Starch, Potato
Carbomer Copolymer	Guar Gum	Starch, Pregelatinized
Carbomer Homopolymer	Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose	Starch, Pregelatinized Modified
Carbomer Interpolymer	Hypromellose	Starch, Tapioca
Carboxymethylcellulose Sodium	Hypromellose Acetate Succinate	Starch, Wheat
Cellulose, Microcrystalline	Maltodextrin	Syrup
Copovidone	Maltose	
Sucrose	Methylcellulose	

ICP-AES 分析による金製剤投与ラットの体毛動態に関する基礎研究
(2) ラット体毛溶液化試料中の Au (III) の濃縮方法

分担研究者 中村 洋 東京理科大学薬学部

研究要旨

高周波誘導結合プラズマ発光分光法 (ICP-AES) は約 80 種類の元素の同時定量が可能であり、日本薬局方一般試験法に早急に収載すべき機器分析法の一つである。本研究は ICP-AES が一般試験法に採用され、原末や医薬品製剤の純度試験等は無論、医薬品の代謝実験等に使用される場合を想定し、その基礎研究として実施した。即ち、金チオリンゴ酸ナトリウムなどの金属含有医薬品のラットにおける吸収・分布・代謝・排泄に関する研究に ICP-AES を活用し、内在性金属との相互作用を含め、従来知られていない生体内金属ダイナミズムを解明することを目的とした。さらに、このような手法を用いて金属含有医薬品投与患者毛髪中金属濃度の測定を行い、これを指標としてコンプライアンスの評価が可能かどうかを評価する。上記研究を遂行するには、動物の体毛あるいはヒト毛髪に移行した金属含有医薬品およびその代謝物の濃度が極めて低いことが想定されたため、試料を灰化後に Au(III) の濃縮・捕捉が必須と考えられた。そこで、前年度はイオン交換カートリッジを用いて Au(III) を濃縮するための条件を種々検討し、「pH 2.0 に調整した試料溶液 10 mL を DEAE カートリッジに通し、カートリッジに吸着した Au (III) を 0.5 M 亜硫酸アンモニウム水溶液 5 mL で溶離する」手法を確立し、定量的に Au(III) を回収することに成功した。本年度は、前年度に確立した分析法の適用性を検証するため、ラット体毛を溶液化した試料に Au (III) を添加し、これを定量的に回収する条件について検討を加えた。

A. 研究目的

平成 19 年度の本研究により、「pH を 2.0 とした試料溶液 10 mL を陰イオン交換樹脂である DEAE を充填したカートリッジ (DEAE カートリッジ) に通して試料溶液中の Au を DEAE カートリッジに吸着させ、カートリッジに吸着した Au を 0.5 M 亜硫酸アンモニウム水溶液 5 mL で溶離させる」ことにより濃縮を行うのが最適であることが分かった。本濃縮法を無機金属標準溶液に適用した場合、90 % の Au の濃縮回収率が得られた。本年度は、ラットの体毛を溶液化した試料に前年度開発した DEAE カートリッジを用いる濃縮法を適用し、標準溶液で得られた検討内容が実際の生体試料においても適用できるかどうかを検討する。

B. 研究方法

ICP-AES 装置及び測定条件

ICP-AES には SPS7800 (セイコーインスツルメンツ) を使用し、アルゴンプラズマ条件は Rf 周波数 27.12 MHz, Rf 出力 1.2 kW, プラズマガス流量 16 L/min, 補助ガス流量 0.7 L/min, キャリアーガス流量 0.4 L/min, プラズマ観測高さはコイル上 15 mm とした。

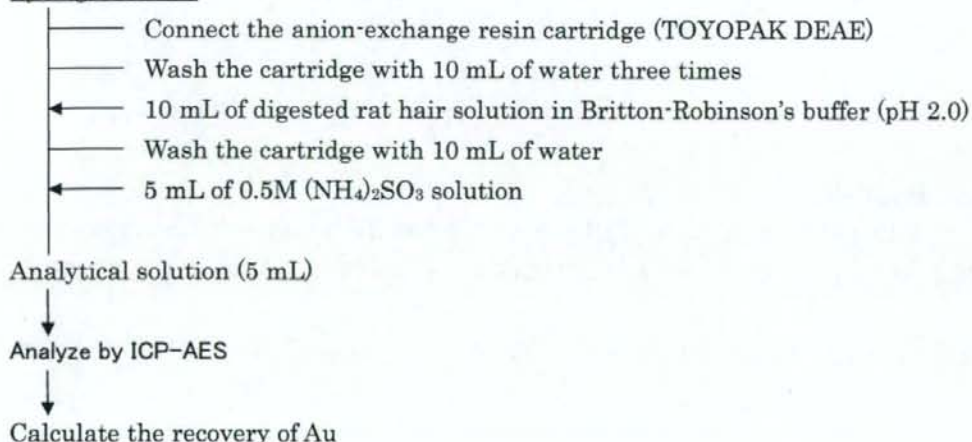
試薬

Au 標準原液 (原子吸光分析用、関東化学)、酢酸 (特級、関東化学)、ホウ酸 (特級、関東化学)、リン酸 (特級、関東化学)、水酸化ナトリウム (特級、関東化学)、亜硫酸アンモニウム (特級、関東化学)、塩化アンモニウム (特級、関東化学)。

1) ラット体毛溶液化試料の濃縮操作

濃縮操作は Scheme 1 に従って行った。即ち、シリンジに DEAE カートリッジ (TOYOPAK DEAE, 東ソー) を結合させ、イオン交換水で数回洗浄した。試料溶液はラットの体毛を溶液化し、pH 2.0 の Britton-Robinson の緩衝液で 10 mL に希釈したものを調製した。使用したラットの体毛は 40 mg/kg の金チオリンゴ酸ナトリウムを投与してから 5 週間後に採取したものであり、本章における諸検討において全て共通である。シリンジを通して DEAE カートリッジに試料溶液を導入し、試料溶液中の Au を DEAE カートリッジに吸着させた。次にカートリッジに吸着した Au を 0.5 M 亜硫酸アンモニウム水溶液で溶離させた。溶離液を ICP-AES で測定し、Au の濃縮回収率を算出した。測定は 3 回行った。

Syringe (10 mL)



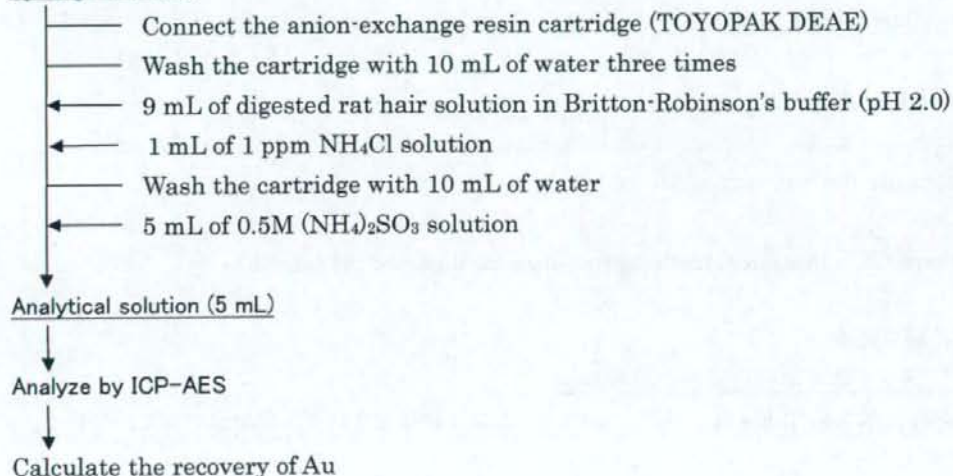
Scheme 1 Preconcentration procedure for digested rat hair (1)

2) ラット体毛溶液化試料の濃縮 (Cl^- の添加)

ここでは Au が水溶液中で錯イオンを形成するのに必要な塩化物イオンを添加して Au の濃縮を行い、1) の結果が改善されるかどうかを検討した。

濃縮操作は Scheme 2 のようにして行った。シリンジに DEAE カートリッジ (TOYOPAK DEAE, 東ソー) を結合させ、イオン交換水で数回洗浄した。ラットの体毛は溶液化後、1 ppm の塩化アンモニウム 1 mL を添加し、pH 2.0 の Britton-Robinson の緩衝液で 10 mL に希釈したものを試料溶液として用いた。シリンジを通して DEAE カートリッジに試料溶液を導入し、試料溶液中の Au を DEAE カートリッジに吸着させた。次にカートリッジに吸着した Au を 0.5 M 亜硫酸アンモニウム水溶液 5 mL で溶離させた。溶離液を ICP-AES で定量分析し、Au の濃縮回収率を算出した。

Syringe (10 mL)



Scheme 2 Preconcentration procedure for digested rat hair (2)

3) ラット体毛溶液化試料の濃縮 (Au (III) の添加)

ここでは、溶液化後の試料溶液に少量の既知濃度の Au (III) を添加してから濃縮を行い、前回までの結果が改善されるかどうかを検討した。添加した Au (III) は検量線作成用の標準溶液とし、添加濃度は 1 ppm とした。

濃縮操作は Scheme 3 のようにして行った。シリンジに DEAE カートリッジ (TOYOPAK DEAE, 東ソー) を結合させ、イオン交換水で数回洗浄した。ラットの体毛は溶液化後、1 ppm の塩化アンモニウム水溶液 1 mL 及び 1000 ppm の Au 標準原液 10 μL を添加し、pH 2.0 の Britton-Robinson の緩衝液で 10 mL に希釈し、試料溶液とした。シリンジを通して DEAE