

別紙 4

厚生労働科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業） 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

研究分担者 阿曾幸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室長

研究要旨 医薬品各条の国際調和が進められているアルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンについて、国際調和にあたっての問題点を考察した。乳糖水和物の純度試験(1)澄明性試験を欧州薬局方から提供された試料について試験し、試験法の再現性を確認した。

研究協力者

宮崎玉樹 (国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
主任研究官)

A. 研究目的

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。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。現在、日本薬局方(日局)、欧州薬局方(EP)、米国薬局方(USP)の3局の間で、60余りの添加剤について調和作業が続けられている。局方間の考え方の相違から調和が膠着することや、添加剤メーカーが国内にないため調和テキストの日局各条への取り込みの際に問題が生ずる場合があり、調和の障害になる。本研究においては、調和の妨げになると思われる問題点を抽出し、解決方を提案することを目的として、調査研究、実験を行う。今年度は国際調和品目として候補に挙がっているアルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンについて検討を行う。また、昨年度に引き続き乳糖水和物の澄明性試験の試料溶解方法について検討を行い、昨年度提案した溶解方法を欧州医薬品庁から提供された試料について適用し、その有用性を確認した。

B. 研究方法

1) アルファー化デンプンと部分アルファー化デ

ンプンの国際調和

アルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンについて3局の医薬品各条を比較した。また、アルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンの製造メーカーのWebページを検索し、製法、用途等の情報を収集した。

2) 乳糖水和物の純度試験(1)澄明性試験に関する検討 試料

EPより提供された6種類の乳糖水和物(表1)を用いた。

表1 EPから提供された乳糖水和物

| Code # | Supplier batch |
|--------|----------------|
| 52241 | 10710657 |
| 52242 | 10704842 |
| 52243 | 10694287 |
| 52244 | 10687583 |
| 52245 | 10715608 |
| 52246 | 10699092 |

方法

溶解方法-1

本品1gを20mLの三角フラスコにとり、沸騰した水10mLを加えて溶かし、試料溶液とした。

溶解方法-2

本品1gを20mLの三角フラスコにとり、水10mLを加え、30分間攪拌して溶かし、試料溶液とした(攪拌子長さ約15mm 中央部の太さ約5mm 回転速度600rpm)。

観察方法

液層が約40mmになるよう内径約15mmの比色

管に濁りの比較液、試料溶液を加えた。黒色の背景を用い、蛍光灯の光を照射し、濁りの比較液と試料溶液の濁度を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は化学実験のみを行い、倫理面への配慮の必要はないと考えられる。

C. 研究結果

1) アルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンの国際調和

国際調和の候補品目であるアルファー化デンプンは日本では医薬品添加物規格(薬添規)にアルファー化デンプン(資料 1)と部分アルファー化デンプン(資料 2)が収載されている。アルファー化デンプンは「コムギデンプン(日局)、トウモロコシデンプン(日局)又はバレイショデンプン(日局)を水と共に加熱してアルファー化したものを急速に乾燥したもの」と定義されている。部分アルファー化デンプンは「トウモロコシデンプン(日局)を水と共に常圧下又は加圧下で加熱して、デンプン粒を部分的にアルファー化したものを乾燥したもの」と定義されている。一方、EP (Starch, pregelatinized、資料 3)および USP (Pregelatinized starch、資料 4)においては 1 つの各条として収載されており、アルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンを包含する定義となっている。アルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンを包含する 1 つの各条とするか、別々の各条にするかによって、国際調和後の行政的対応の必要性が大きく異なると思われる。

アルファー化デンプンはバレイショデンプン由来のものの場合、アルファー化度が 70-80% のものは崩壊剤、90% 以上のものは結合剤として使用される。それに対して部分アルファー化デンプンは滑沢特性を有しながら、結合剤、崩壊剤、増量剤、流動補助剤の機能を有し、水に弱い薬物の安定化等の機能も有している。これらの機能はアルファー化度を精度よくコントロールすることによって実現するものと思われる。Web 検索でヒットした医薬品用の部分アルファー化デンプンは国内、海外の製品ともにトウモロコシデンプンを原料としており、アルファー化デンプンはバレイショデンプンやトウモロコシデンプンなど複数の基原デンプンから製造される。機能や用途が異なり、基原にも差があることから、アルファー化

デンプンと部分アルファー化デンプンを区別できる試験法があるのであれば、科学的には別の各条にすべきと考える。軽質無水ケイ酸(日局)と含水二酸化ケイ素(薬添規)の国際調和に関する議論において、軽質無水ケイ酸と含水二酸化ケイ素は技術的観点からは異なる性質をもち、異なる用途で使用されるので異なる各条にすべきであると EP が主張している。アルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンに関しても、この EP の主張が適用されるべきと考える。

アルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンは偏光下の鏡検によって識別できる可能性を、平成 24 年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告アルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンの識別に関する研究において報告している。すなわち、入手できた医薬品用部分アルファー化デンプンにおいては複屈折による光の透過やへそで交叉する黒い十字が見られる粒子と偏光下では複屈折性を示さず、光の透過やへそで交叉する黒い十字が見られない粒子が混在する(図 1)。入手できた医薬品用のアルファー化デンプンにおいては偏光下での観察において複屈折による光の透過が認められる粒子はほとんどない。したがって、偏光下の鏡検によって両者の識別が可能であると考えられた。

アルファー化デンプン各条の Coordinate Pharmacopeia は日局であるので、別々の各条にする方向で調和文書案等の作成が進むと思われる

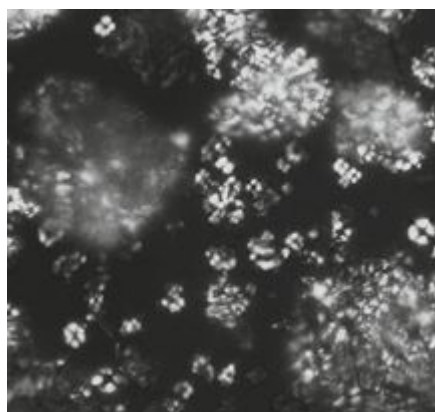


図 1 部分アルファー化デンプンの偏光顕微鏡写真(10×)
(<http://www.dfepharma.jp/ja-jp/excipients/starch/partly-pregelatinised-maize-starch.aspx#tab-download> より転載)

が、EP、USP の賛同が得られるかどうかは本品目の国際調和の進捗を決めるものと考えられる。

表2 試料を沸騰した水に溶解(溶解方法-1)したときの澄明性試験結果

| Code # | 判定 | | | | | | | | |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | day1 | | | day2 | | | day3 | | |
| | 観察者1 | 観察者2 | 観察者3 | 観察者1 | 観察者2 | 観察者3 | 観察者1 | 観察者2 | 観察者3 |
| 52241 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 52242 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 52243 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 52244 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 52245 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 52246 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |

表3 室温で30分間攪拌して試料を溶解(溶解方法-2)したときの澄明性試験結果

| Code # | 判定 | | | | | | | | |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | day1 | | | day2 | | | day3 | | |
| | 観察者1 | 観察者2 | 観察者3 | 観察者1 | 観察者2 | 観察者3 | 観察者1 | 観察者2 | 観察者3 |
| 52241 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 52242 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 52243 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 52244 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 52245 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 52246 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |

適: 標準液 の濁りより澄明

2) 乳糖水和物の純度試験(1)澄明性試験に関する検討

昨年度の検討の結果、「本品 1g を 20mL の三角フラスコにとり、沸騰水 10mL を速やかに加え溶解する。溶解後、直ちに濁度標準液 I と比較する」ことにより、ばらつきの少ない試験結果が得られることを明らかにした。本年度は EP より提供された乳糖水和物の試料について試験を行い、本溶解方法が適用可能かを検討するとともに、新たな溶解方法として室温で 30 分間攪拌する方法についても検討した。実験日を変え、3 人の観察者で試験を行った結果、表 2 および 3 に示すように、溶解方法によらず、いずれの試料溶液もその濁度は濁りの比較液 以下であり、試験に適合した。また、今回、EP より提供された乳糖水和物について、日本医薬品添加剤協会においても同様に試験を行い、全ての検体について、規格に適合することを確認した。実験室間のばらつきも少ないことが示唆された。

D. 考察

1) アルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンの国際調和

アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプンの医薬品各条の国際調和を進めるにあたっての問題点を考察した。これまでも複数のタイプの製品がある医薬品添加剤の国際調和が行われており、黄色ワセリンと白色ワセリンや軽質無水ケイ酸と含水二酸化ケイ素のように別々の各条として調和する場合や、ヒプロメロースやデンプングリコール酸ナトリウムのようにファミリーモノグラフとして1つの各条として調和する場合がある。いずれの場合にも個々の品目に対する定義が3薬局方で同じであった。アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプンは日局とEP、USP との間で定義が異なるため、調和するためには日局またはEP、USP の定義の変更が必要になるため、困難を伴うものと考えられる。また、医薬品用として流通するすべての部分アルファー化デンプンとアルファー化デンプンが、偏光下の鏡検によって識別できるかについての調査研究も必要であると考えられる。

2) 乳糖水和物の純度試験(1)澄明性試験に関する検討

乳糖水和物の純度試験(1)澄明性試験について、実験室間で再現性のある結果を得ることが



図 2 澄明性試験の目視の方法

できた。溶解方法を統一することや判定の際の目視の方法(図 2)を統一したことにより、実験室間で再現性のある結果が得られたものと考えられる。しかし、判定基準に近い濁度をもつ試料については、実験室間で適否判定に差が生ずる可能性は否定できないため、室間再現性については更に検討する必要があると思われる。

E. 結論

医薬品各条の国際調和が進められているアルファ化デンプンと部分アルファ化デンプンについて、交際調和にあたっての問題点を考察した。

乳糖水和物の澄明性試験における溶解方法として、本品1gを20mLの三角フラスコにとり、沸騰水10mLを速やかに加え溶解することにより、再現性のある試験結果を得ることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

90 アルファー化デンプン

100418

アルファー化デンプン

Pregelatinized Starch

本品はコムギデンプン（日局）、トウモロコシデンプン（日局）又はバレイショデンプン（日局）を水と共に加熱してアルファー化したものを急速に乾燥したものである。

性状 本品は白色～微黄白色の粉末又は粒で、におい及び味はない。

本品を鏡検するとき、多孔性の透明～やや不透明な不定形又は粒状である。

本品に水を加えると、膨潤し、粘稠なおり状の液となる。

本品はエタノール(95)に溶けない。

確認試験

(1) 本品 1g に水 50 mL を加え、よくかき混ぜるとき、混濁したおり状の液となる。

(2) (1) で得たおり状の液にヨウ素試液 1 滴を加えると、液は濃青色～青紫色を呈する。

純度試験

(1) 酸又はアルカリ 本品 4.0g に水 160 mL を加え、よくかき混ぜて均一なおり状の液とした液の pH は 4.0～7.0 である。

(2) 重金属 本品 1.0g に硫酸マグネシウム七水和物溶液（1→4）2 mL を加え、水浴上で蒸発乾固した後、弱く加熱して炭化する。冷後、硫酸 1 mL を加え、注意して加熱した後、550～600℃ で強熱し、灰化する。炭化物が残るときは、少量の硫酸で潤し、この操作を繰り返す。冷後、塩酸 2 mL を加え、水浴上で蒸発乾固し、残留物を塩酸 3 滴で潤し、熱湯 10 mL を加えて 2 分間加温する。

次にフェノールフタレイン試液 1 滴を加え、アンモニア試液を液が微赤色となるまで滴加し、希酢酸 2 mL を加え、必要ならばろ過し、水 10 mL で洗い、ろ液及び洗液をネスラー管に入れ、水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は硫酸マグネシウム七水和物溶液（1→4）2 mL に硫酸 1 mL 及び塩酸 2 mL を加え、水浴上で蒸発し、更に砂浴上で蒸発乾固し、残留物を塩酸 3 滴で潤し、以下検液の調製法と同様に操作し、鉛標準液 2.0 mL 及び水を加えて 50 mL とする（20 ppm 以下）。

(3) ヒ素 本品 1.0g をとり、第 3 法により検液を調製し、装置 B を用いる方法により試験を行う。ただし硝酸マグネシウム六水和物のエタノール(95)溶液（1→10）は 10 mL とし、また希塩酸 10 mL を加え、水浴上で加温して溶かす。

標準色：本品の代わりにヒ素標準液 2.0 mL をとり、同様に操作する（2 ppm 以下）。

(4) 亜硫酸 本品 20g をとり、硫酸ナトリウム十水和物溶液（1→2）200 mL を加え、振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 100 mL にデンプン試液 3 mL を加え、0.01 mol/L ヨウ素液で持続する青色を呈するまで滴定するとき、その量は、0.5 mL 以下である（0.003% 以下）。

(5) 酸化性物質 本品 5.0g に希エタノール 20 mL を加え、更に酢酸 (31) 1 mL を加えてかき混ぜ、均質な懸濁液とする。この液に、新たに製した飽和ヨウ化カリウム液 0.5 mL を加えてかき混ぜ、5 分間放置するとき、液は青色、褐色又は紫色を呈しない。

108906

部分アルファー化デンプン

Partly Pregelatinized Starch

本品はトウモロコシデンプン（日局）を水と共に常圧下又は加圧下で加熱して、でんぷん粒を部分的にアルファー化したものを乾燥したものである。

性状 本品は白色～帯黄白色の粉末で、におい及び味はない。

本品を鏡検するとき、球形又は多角形の単粒からなり、しばしば互いに集まって複粒となっている。

本品に水を加えるとき、膨潤し、白濁した液となる。

本品はエタノール(95)にほとんど溶けない。

確認試験

- (1) 本品 1g に水 50 mL を加え、よくかき混ぜるとき、白濁した液となる。
- (2) (1) で得た液にヨウ素試液 1～2 滴を加えるとき、液は紫色～赤紫色を呈する。
- (3) (1) で得た液を煮沸し、放冷するとき、混濁したのり状の液となる。

純度試験

- (1) 酸又はアルカリ 確認試験(1)で得た液の pH は 4.0～7.0 である。
- (2) 重金属 本品 1.0g に硫酸マグネシウム七水和物溶液(1→4) 2 mL を加え、水浴上で蒸発乾固した後、弱く加熱して炭化する。冷後、硫酸 1 mL を加え、注意して加熱した後、550～600℃で強熱し、灰化する。炭化物が残るときは、硫酸少量で潤し、この操作を繰り返す。冷後、塩酸 2 mL を加え、水浴上で蒸発乾固し、残留物を塩酸 3 滴で潤し、熱湯 10 mL を加えて 2 分間加温する。次にフェノールフタレイン試液 1 滴を加え、アンモニア試液を液が微赤色となるまで滴加し、希酢酸 2 mL を加え、必要ならばろ過し、水 10 mL で洗い、ろ液及び洗液を合わせ、ネスラー管に入れ、水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は硫酸マグネシウム七水和物溶液(1→4) 2 mL、硫酸 1 mL 及び塩酸 2 mL を加え、水浴上で蒸発し、更に砂浴上で蒸発乾固し、残留物を塩酸 3 滴で潤し、以下検液の調製法と同様に操作し、鉛標準液 2.0 mL 及び水を加えて 50 mL とする (20 ppm 以下)。
- (3) ヒ素 本品 1.0g をとり、第 4 法により検液を調製し、装置 B を用いる方法により試験を行う (2 ppm 以下)。
- (4) 亜硫酸 本品 20g をとり、硫酸ナトリウム十水和物溶液(1→5) 200 mL を加え、振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 100 mL にデンプン試液 3 mL を加え、0.01 mol/L ヨウ素液で持続する青色を呈するまで滴定するとき、その量は 0.5 mL 以下である (0.003% 以下)。
- (5) 酸化性物質 本品 5.0g に希エタノール 20 mL を加え、更に酢酸(31) 1 mL を加えてかき混ぜ、均質な懸濁液とする。この液に、新たに製した飽和ヨウ化カリウム液 0.5 mL を加えてかき混ぜ、5 分間放置するとき、液は青色、褐色又は紫色を呈しない。

乾燥減量 13% 以下 (1g, 105℃, 3時間)。

強熱残分 0.5% 以下 (2g)。

Limit:

- *impurity A*: maximum 0.1 per cent.

Oxidising substances (2.5.30): maximum 20 ppm, calculated as H₂O₂.

Use a mixture of equal volumes of *methanol R* and *water R* as solvent.

Sulfur dioxide (2.5.29): maximum 50 ppm.

Iron (2.4.9)

- For pregelatinised hydroxypropyl starch obtained from maize, potato, cassava or rice: maximum 20 ppm.
Dissolve the residue obtained in the test for sulfated ash in 20 mL of *dilute hydrochloric acid R* and filter. The filtrate complies with the test for iron.
- For pregelatinised hydroxypropyl starch obtained from pea: maximum 50 ppm.
Dissolve the residue obtained in the test for sulfated ash in 50 mL of *dilute hydrochloric acid R* and filter. The filtrate complies with the test for iron.

Loss on drying (2.2.32) determined on 1.000 g by drying in an oven at 130 °C for 90 min:

- maximum 15.0 per cent for pregelatinised hydroxypropyl starch obtained from maize, cassava, rice or pea;
- maximum 20.0 per cent for pregelatinised hydroxypropyl starch obtained from potato.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.6 per cent, determined on 1.0 g.

Microbial contamination

TAMC: acceptance criterion 10³ CFU/g (2.6.12).

TYMC: acceptance criterion 10² CFU/g (2.6.12).

Absence of *Escherichia coli* (2.6.13).

Absence of *Salmonella* (2.6.13).

ASSAY

Nuclear magnetic resonance spectrometry (2.2.33).

Internal standard solution. Disperse 50.0 mg of 3-trimethylsilyl-1-propanesulfonic acid sodium salt CRS in about 5 g of *deuterium oxide R1*, weighed to the nearest 0.1 mg. Store in a sealed bottle.

Test solution. Dry 5.000 g of the substance to be examined at 130 °C for 90 min. Weigh 12.0 mg of the dried substance in a 5 mm NMR tube. Add 0.1 mL of *deuterium chloride solution R* and 0.75 mL of *deuterium oxide R1*. Cap the tube, mix, and place it in a boiling water-bath until a clear solution is obtained (3 min to maximum 1 h). When a clear solution is obtained, allow to cool to room temperature. Dry the exterior of the tube and weigh to the nearest 0.1 mg. Add 0.05 mL of the internal standard solution and weigh to the nearest 0.1 mg. Determine the mass of the internal standard solution introduced. Mix thoroughly.

Apparatus: FT-NMR spectrometer operating at minimum 300 MHz.

Acquisition of ¹H NMR spectra. The following parameters may be used:

- *sweep width*: 8 ppm (– 1.0 to + 7 ppm);
- *irradiation frequency offset*: none;
- *time domain*: at least 64 K;
- *pulse width*: 90°;
- *pulse delay*: 10 s;
- *dummy scans*: 0;
- *number of scans*: 8.

Use the CH₃ signal of the internal standard for shift referencing. The shift of the singlet is set to 0 ppm.

Record the FID signal.

Call the integration sub-routine after phase corrections and baseline correction between – 0.5 ppm and + 6 ppm.

Measure the peak areas of the doublet from the methyl groups of the hydroxypropyl function at + 1.2 ppm (*A*₂), and of the methyl groups at 0 ppm of the internal standard (*A*₁) without ¹³C-satellites.

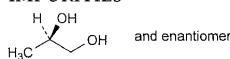
Results: measure the signal coming from the 3 protons of the methyl group in the hydroxypropyl function; calculate the percentage content of hydroxypropyl groups using the following expression:

$$\frac{3A_2}{A_1} \times \frac{P}{100} \times \frac{W_1 \times m_1}{218} \times 59 \times \frac{100}{m}$$

- 3 = numerical value representing the 3 methyl groups in the internal standard;
- A*₁ = area of the methyl groups in the internal standard;
- A*₂ = area of the methyl groups of hydroxypropyl;
- P* = percentage content of 3-trimethylsilyl-1-propanesulfonic acid sodium salt CRS;
- W*₁ = mass fraction of the internal standard in the internal standard solution, in milligrams per gram;
- m*₁ = mass of the internal standard solution in the NMR tube, in grams;
- 218 = molar mass of the internal standard, in grams per mole;
- 59 = molar mass of the hydroxypropyl group, in grams per mole;
- m* = mass of the substance to be examined in the NMR tube, in milligrams.

LABELLING

The label states the botanical source of the starch and the type of modification.

IMPURITIES

- A. (2RS)-propane-1,2-diol (propylene glycol).

01/2010:1267

STARCH, PREGELATINISED**Amylum pregelificatum****DEFINITION**

Pregelatinised starch is prepared from *Maize starch* (0344), *Potato starch* (0355) or *Rice starch* (0349) by mechanical processing in the presence of water, with or without heat, to rupture all or part of the starch granules, and subsequent drying. It contains no added substances but it may be modified to render it compressible and to improve its flow characteristics.

CHARACTERS

Appearance: white or yellowish-white powder.

It swells in cold water.

IDENTIFICATION

- A. Examined under a microscope using a mixture of equal volumes of *glycerol R* and *water R* it presents irregular, translucent, white or yellowish-white flakes or pieces with an uneven surface. Under polarised light (between crossed nicol prisms), starch granules with a distinct black cross intersecting at the hilum may be seen.
- B. Disperse 0.5 g in 2 mL of *water R* without heating and add 0.05 mL of *iodine solution R1*. A reddish-violet or blue colour is produced.

TESTS

pH (2.2.3): 4.5 to 7.0.

Progressively add 3.0 g to 100.0 mL of *carbon dioxide-free water R*, stirring continuously. Determine the pH when a homogeneous solution is obtained.

Oxidising substances (2.5.30). It complies with the test for oxidising substances. Use a mixture of equal volumes of *methanol R* and *water R* as solvent.

Sulfur dioxide (2.5.29): maximum 50 ppm.

Iron (2.4.9): maximum 20 ppm.

Dissolve the residue obtained in the test for sulfated ash in 20 mL of *dilute hydrochloric acid R*. Filter. The filtrate complies with the test.

Foreign matter. Examined under a microscope using a mixture of equal volumes of *glycerol R* and *water R*, not more than traces of matter other than starch granules are present.

Loss on drying (2.2.32): maximum 15.0 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 130 °C for 90 min.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.6 per cent, determined on 1.0 g.

Microbial contamination

TAMC: acceptance criterion 10³ CFU/g (2.6.12).

TYMC: acceptance criterion 10² CFU/g (2.6.12).

Absence of *Escherichia coli* (2.6.13).

Absence of *Salmonella* (2.6.13).

LABELLING

The label states the type of starch used as starting material.

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 (see chapter 5.15). 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 pregelatinised starch used as filler, binder or disintegrant in tablets and in hard capsules.

Cold-water-soluble matter. Transfer 100 mL of *water R* at 25 ± 1 °C into a beaker and add 1.000-3.000 g of the substance to be examined while stirring. Continue to stir for 10 min. Transfer 35 mL of the dispersion to a centrifuge tube and centrifuge at 3000 g for 15 min. Transfer 25 mL of the supernatant to a crucible that has previously been dried in an oven at 120 ± 2 °C for 4 h and weighed to the nearest 0.1 mg. Evaporate to dryness on a water-bath, then place the crucible in an oven at 120 ± 2 °C for 4 h. Allow to cool in a desiccator. Weigh the crucible to the nearest 0.1 mg again.

Determine the percentage of cold-water-soluble matter using the following expression:

$$\frac{(B - A) \times \frac{100}{25} \times 100}{S \times \frac{100 - C}{100}}$$

A = initial crucible mass, in grams;

B = final crucible mass, in grams;

C = loss on drying, in per cent;

S = sample mass, in grams.

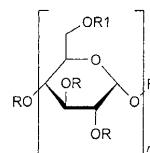
Particle-size distribution (2.9.31 or 2.9.38).

Powder flow (2.9.36).

01/2011:1785

STARCHES, HYDROXYETHYL

Amyla hydroxyethyla



R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{H}$ ($n = 0, 1, 2, \dots$)

R1 = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{H}$ ($n = 0$ or 1) or glucose

$[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x]_n$, with x = molar substitution [9005-27-0]

DEFINITION

Hydroxyethyl starches are partially substituted poly(2-hydroxyethyl)ethers of waxy maize starch or potato starch, which primarily consist of amylopectine. The type of hydroxyethyl starch is defined by 2 numbers: the mean molecular weight (M_w) and the number of hydroxyethyl groups per anhydroglucose unit expressed as the molar substitution (MS). Hydroxyethyl starch is also characterised by the number of hydroxyethyl groups located at the C2 group over the number of hydroxyethyl groups located at C6, expressed as the C2/C6 ratio. The parameters M_w , MS and C2/C6 ratio are determined by the reaction conditions of the production.

PRODUCTION

Hydroxyethyl starches are produced from waxy maize starch or potato starch by acidic hydrolysis and reaction with ethylene oxide and purified by ultrafiltration.

CHARACTERS

Appearance: white or almost white powder.

Solubility: freely soluble in water and in dimethyl sulfoxide, practically insoluble in anhydrous ethanol.

Hydroxyethyl starches are hygroscopic until they reach a water content of about 12 per cent to 15 per cent.

IDENTIFICATION

First identification: A, C.

Second identification: B, C.

A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: medium M_w hydroxyethyl starch CRS.

Results: the spectrum obtained shows the same absorption bands as the spectrum obtained with medium M_w hydroxyethyl starch CRS. Due to the difference in the substitution of the substance, the intensity of some absorption bands can vary.

B. To 5 mL of solution S (see Tests), add 0.1 mL of 0.05 M iodine. A reddish-brown or blue-violet colour appears.

C. Molecular weight (see Tests).

TESTS

Solution S. Dissolve 5.0 g of the substance to be examined (dried substance) in *carbon dioxide-free water R* and dilute to 100.0 mL with the same solvent.

Appearance of solution. Solution S is not more opalescent than reference suspension II (2.2.1).

F 32 NF 32

Official Monographs / Starch 6221

- ow
- **pH (791)**
Sample solution: Progressively suspend 3.0 g of Pregelatinized Hydroxypropyl Potato Starch in 100.0 mL of carbon dioxide-free water, stirring continuously. Determine the pH when all the solid is wetted.
Acceptance criteria: 4.5–8.0
 - **Loss on Drying (731):** Dry about 1 g at 130° for 90 min; it loses NMT 20.0% of its weight.

ADDITIONAL REQUIREMENTS

- bed at 7°
- **PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in well-closed containers. Store at room temperature.
 - **USP REFERENCE STANDARDS (11)**
 USP Propylene Glycol RS

Pregelatinized Starch**DEFINITION**

ysylli-
thyl-
1.4,
he
ind
ol

Pregelatinized Starch is Starch that has been chemically and/or mechanically processed to rupture all or part of the granules in the presence of water and subsequently dried. Some types of Pregelatinized Starch may be modified to render them compressible and flowable in character.

IDENTIFICATION

- ph
- A water slurry of it is colored orange-red to deep blue by iodine TS.

IMPURITIES**Inorganic Impurities**

- ph
- **RESIDUE ON IGNITION (281):** NMT 0.5%, determined on a 2.0-g test specimen
 - **IRON (241):** NMT 20 ppm
Analysis: Dissolve the residue obtained in the test for *Residue on Ignition* in 8 mL of hydrochloric acid with the aid of gentle heating, and dilute with water to 100 mL. Dilute 25 mL of this solution with water to 47 mL.
 - **LIMIT OF SULFUR DIOXIDE**
Sample solution: Mix 20 g with 200 mL of a 1-in-5 solution of anhydrous sodium sulfate, and filter.
Analysis: To 100 mL of the clear filtrate add 3 mL of starch TS, and titrate with 0.01 N iodine VS to the first permanent blue color.
Acceptance criteria: NMT 2.7 mL is consumed (80 ppm).
- in
opyl
(mL)

SPECIFIC TESTS

- re of
swirl
ntri-
mL of
- con-
1.0 g
allow
starch
S to
orm a
rec-
ogen
- **MICROBIAL ENUMERATION TESTS (61) and TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS (62):** It meets the requirements of the tests for absence of *Salmonella* species and *Escherichia coli*. The total aerobic microbial count does not exceed 1000 cfu/g; and the total combined molds and yeasts count does not exceed 100 cfu/g.
 - **pH (791):** 4.5–7.0
Analysis: Prepare a slurry by weighing 10.0 ± 0.1 g in 10 mL of alcohol and by diluting with water to 100 mL. Agitate continuously at a moderate rate for 5 min, then cease agitation and immediately potentiometrically determine the pH to the nearest 0.1 unit.
 - **Loss on Drying (731):** Dry a sample at 120° for 4 h; it loses NMT 14.0% of its weight.
 - **OXIDIZING SUBSTANCES**
Sample: 5 g
Analysis: To the *Sample* add 20 mL of a mixture of equal volumes of methanol and water, then add 1 mL of 6 N acetic acid, and stir until a homogeneous suspension is obtained. Add 0.5 mL of a freshly prepared, saturated solution of potassium iodide, and allow to stand for 5 min.
Acceptance criteria: No distinct blue, brown, or purple color is observed.
- ium
½O₂).
- PECI-
obial
ied
, and
ce of

ADDITIONAL REQUIREMENTS

- **PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in well-closed containers. No storage requirements specified.
- **LABELING:** Label it to indicate the botanical source from which it was derived.

Pregelatinized Modified Starch**DEFINITION**

Pregelatinized Modified Starch is Modified Starch that has been chemically or mechanically processed, or both, to rupture all or part of the granules to produce a product that swells in cold water.

IDENTIFICATION

- **A.**
Sample: 0.6 g
Analysis: Transfer the *Sample* to a 25-mL glass vial with a plastic cap. Add 9.4 g of water, cap, and shake vigorously to evenly disperse the starch. Add 10 g of 2% (w/w) NaOH solution, cap, and shake vigorously for 1 min to create a smooth mixture. Evaluate within 1 min.
Acceptance criteria: The final solution is translucent to opaque with a fluid consistency. A yellow tint of the final solution is acceptable.
- **B.** An aqueous dispersion of Pregelatinized Modified Starch is colored orange-red to deep blue by iodine TS.

IMPURITIES

- **RESIDUE ON IGNITION (281)**
Sample: 2.0 ± 0.1 g
Acceptance criteria: NMT 1.5%
- **LIMIT OF SULFUR DIOXIDE**
Sample solution: Mix 20.0 ± 0.1 g of Pregelatinized Modified Starch with 100 mL of 95% alcohol, and stir for several min to completely wet the starch.
Analysis: Slowly add 100 mL of water to the *Sample solution*, and stir until a smooth suspension is obtained. Allow the starch mixture to set undisturbed until most of the starch has settled, and filter the aqueous portion through paper (Whatman No. 1 or equivalent). To 100 mL of the clear filtrate add 100 mL of water. Add 3 mL of starch TS, and titrate with 0.01 N iodine VS to the first permanent blue or purple color.
Acceptance criteria: NMT 1.7 mL of 0.010 N iodine is consumed (NMT 0.005%).

SPECIFIC TESTS

- **pH (791)**
Sample: 10.0 ± 0.1 g
Analysis: Wet the *Sample* with 10 mL of alcohol, then dilute with water to 300 mL to obtain an aqueous dispersion. Stir continuously at a moderate rate for 5 min, and determine the pH to the nearest 0.1 unit.
Acceptance criteria: 3.0–9.0
- **Loss on Drying (731)**
Analysis: Dry at 120° for 4 h.
Acceptance criteria: NMT 15%
- **MICROBIAL ENUMERATION TESTS (61) and TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS (62):** The total aerobic microbial count does not exceed 1×10^3 cfu/g, and the total combined molds and yeasts count does not exceed 1×10^2 cfu/g. It meets the requirements of the tests for absence of *Salmonella* species and *Escherichia coli*.
- **IRON (241)**
Sample: The residue obtained in the test for *Residue on Ignition (281)*
Analysis: Dissolve the *Sample* in 8 mL of hydrochloric acid with the aid of gentle heating. Dilute with water to 100 mL in a volumetric flask. Dilute 25 mL of this solution with water to 47 ± 1 mL.