ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル

Hypromellose Acetate Succinate

ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート

[*71138-97-1*]

本品はヒプロメロースの酢酸及びモノコハク酸の混合エステルである．

本品は定量するとき，換算した乾燥物に対し，メトキシ基(-OCH_3：31.03)12.0～28.0%，ヒドロキシプロポキシ基(-OC_3H_6OH：75.09)4.0～23.0%，アセチル基(-$COCH_3$：43.04)2.0～16.0%及びスクシニル基(-COC_2H_4COOH：101.08)4.0～28.0%を含む．

本品はその粘度をミリパスカル秒(mPa･s)の単位で表示する．

性状 本品は白色～帯黄白色の粉末又は粒である．

本品は水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない．

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける．

本品は吸湿性である．

確認試験 本品につき，赤外吸収スペクトル測定法〈*2.25*〉のATR法により測定するとき，波数2840cm^{-1}，1737cm^{-1}，1371cm^{-1}，1231cm^{-1}及び1049cm^{-1}付近に吸収を認める．

粘度〈*2.53*〉 本品を乾燥し，その2.00gをとり，希水酸化ナトリウム試液を加えて100.0gとし，密栓をして30分間振り混ぜて溶かす．この液につき，20°Cで第1法により試験を行うとき，表示粘度の80～120%である．

純度試験

（**1**）重金属〈*1.07*〉 本品2.0gをとり，第2法により操作し，試験を行う．比較液には鉛標準液2.0mLを加える(10ppm以下)．

（**2**） 遊離酢酸及び遊離コハク酸 本品約0.1gを精密に量り，pH7.5の0.02mol/Lリン酸塩緩衝液4mLを正確に加えて密栓し，2時間かき混ぜる．薄めたリン酸(1→500)4mLを正確に加え，数回倒立して振り混ぜる．この液を遠心分離し，上層を試料溶液とする．別に水20mLを100mLのメスフラスコに入れ，その質量を精密に量り，酢酸(100)2.0mLを加え，その質量を精密に量り，酢酸(100)の質量を算出し，更に水を加えて正確に100mLとする．この液6mLを正確に量り，水を加えて正確に100mLとし，酢酸原液とする．次にコハク酸約0.13gを精密に量り，水に溶かし，正確に100mLとし，コハク酸原液とする．酢酸原液4mL及びコハク酸原液4mLを正確に量り，移動相を加えて正確に25mLとし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液10μLずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフィー〈*2.01*〉により試験を行い，それぞれの液の酢酸及びコハク酸のピーク面積 A_{TA}，A_{TS} 及び A_{SA}，A_{SS} を測定し，次式により遊離酢酸と遊離コハク酸の量を求めるとき，その合計量は1.0%以下である．

遊離酢酸($C_2H_4O_2$)の量(%)＝M_{SA}／M_T × A_{TA}／A_{SA} × 48／625

遊離コハク酸($C_4H_6O_4$)の量(%)＝M_{SS}／M_T × A_{TS}／A_{SS} × 32／25

M_{SA}：酢酸(100)の秤取量(mg)

M_{SS}：コハク酸の秤取量(mg)

M_T：乾燥物に換算した本品の秤取量(mg)

試験条件

定量法（1）の試験条件を準用する．

システム適合性

システムの性能及びシステムの再現性は定量法（1）のシステム適合性を準用する．

検出の確認：標準溶液3mLに移動相を加えて10mLとし，システム適合性試験用溶液とする．システム適合性試験用溶液1mLを正確に量り，移動相を加えて正確に10mLとする．この液10μLから得た酢酸及びコハク酸のピーク面積が，システム適合性試験用溶液の酢酸及びコハク酸のピーク面積のそれぞれ7～13%になることを確認する．

乾燥減量〈*2.41*〉 5.0 %以下(1g，105℃，1時間)．

強熱残分〈*2.44*〉 0.2 %以下(1g)．

定量法

（**1**）　アセチル基及びスクシニル基　本品約 30mg を精密に量り，水酸化ナトリウム試液 10mL を正確に加えて密栓し，4 時間かき混ぜる．薄めたリン酸(1→50)10mL を正確に加え，数回倒立して振り混ぜる．この液を孔径 0.22μm のメンブランフィルターでろ過し，初めのろ液 1mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別に水 20mL を 100mL のメスフラスコに入れ，その質量を精密に量り，酢酸(100)2.0mL を加え，その質量を精密に量り，酢酸(100)の質量を算出し，更に水を加えて正確に 100mL とする．この液 6mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL とし，酢酸原液とする．次にコハク酸約 0.13g を精密に量り，水に溶かし，正確に 100mL とし，コハク酸原液とする．酢酸原液 4mL 及びコハク酸原液 4mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 25mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 10μL ずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフィー〈*2.01*〉により試験を行い，それぞれの液の酢酸及びコハク酸のピーク面積 A_{TA}，A_{TS} 及び A_{SA}，A_{SS} を測定する．

アセチル基(C_2H_3O)の量(%)＝（M_{SA}／M_T × A_{TA}／A_{SA} × 24／125 － A_{free}）× 0.717

スクシニル基($C_4H_5O_3$)の量(%)＝（M_{SS}／M_T × A_{TS}／A_{SS} × 16／5 － S_{free}）× 0.856

M_{SA}：酢酸(100)の秤取量(mg)
M_{SS}：コハク酸の秤取量(mg)
M_T：乾燥物に換算した本品の秤取量(mg)
A_{free}：純度試験（**2**）で得た遊離酢酸の量(%)
S_{free}：純度試験（**2**）で得た遊離コハク酸の量(%)

試験条件
検出器：紫外吸光光度計(測定波長：215nm)
カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする．
カラム温度：25°C 付近の一定温度
移動相：0.02mol/L リン酸二水素カリウム試液にリン酸を加えて pH2.8 に調整する．
流量：コハク酸の保持時間が約 7 分となるように調整する．
システム適合性
システムの性能：標準溶液 10μL につき，上記の条件で試験をするとき，酢酸，コハク酸の順に溶出し，その分離度は 5 以上である．
システムの再現性：標準溶液 10μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，酢酸及びコハク酸のピーク面積の相対標準偏差はそれぞれ 2.0%以下である．

（**2**）メトキシ基及びヒドロキシプロポキシ基

（ｉ）装置　分解瓶：5mL の耐圧セラムバイアルで，外径 20mm，高さ 50mm，首部の外径 20mm 及び内径 13mm，セプタムは表面がフッ素樹脂で加工されたブチルゴム製で，アルミニウム製のキャップを用いてセラムバイアルに固定して密栓できるもの又は同等の構造を持つもの．
加熱器：角型金属アルミニウム製ブロックに直径 20mm，深さ 32mm の穴をあけたもので分解瓶に適合するもの．加熱器はマグネチックスターラーを用いて分解瓶の内容物をかき混ぜる構造を有するか，又は振とう器に取り付けられて，毎分約 100 回の往復振とうができるもの．

（ⅱ）　操作法　本品約 65mg を精密に量り，分解瓶に入れ，アジピン酸 0.06～0.10g，内標準溶液 2.0mL 及びヨウ化水素酸 2.0mL を加え，直ちに密栓し，その質量を精密に量る．分解瓶の内容物の温度が 130±2℃になるようにブロックを加熱しながら，加熱器に付属したマグネチックスターラー又は振とう器を用いて 60 分間かき混ぜる．マグネチックスターラー又は振とう器が使えない場合には，加熱時間の初めの 30 分間，5 分ごとに手で振り混ぜる．冷後，その質量を精密に量り，減量が内容物質量の 0.50%以下又は内容物の漏れがないとき，上層を試料溶液とする．
　別にアジピン酸 0.06～0.10g，内標準溶液 2.0mL 及びヨウ化水素酸 2.0mL を分解瓶にとり，直ちに密栓し，その質量を精密に量り，マイクロシリンジを用いセプタムを通して定量用ヨードメタン 45μL を加え，その質量を精密に量る．同様に定量用ヨウ化イソプロピル 15～22μL を加え，その質量を精密に量る．分解瓶をよく振り混ぜた後，上層を標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 1～2μL につき，次の条件でガスクロマトグラフィー〈*2.02*〉により試験を行い，内標準物質のピーク面積に対するヨードメタン及びヨウ化イソプロピルのピーク面積の比 Q_{Ta}，Q_{Tb} 及び Q_{Sa}，Q_{Sb} を求める．

メトキシ基(CH_3O)の量(%)＝M_{Sa}／M_T × Q_{Ta}／Q_{Sa} × 21.86

ヒドロキシプロポキシ基($C_3H_7O_2$)の量(%)＝M_{Sb}／M_T × Q_{Tb}／Q_{Sb} × 44.17

M_{Sa}：定量用ヨードメタンの秤取量(mg)
M_{Sb}：定量用ヨウ化イソプロピルの秤取量(mg)
M_T：乾燥物に換算した本品の秤取量(mg)

内標準溶液　*n*－オクタンの *o*－キシレン溶液(3→100)
試験条件
検出器：熱伝導度型検出器又は水素炎イオン化検出器
カラム：内径 3～4mm, 長さ 1.8～3m のガラス管にガスクロマトグラフィー用メチルシリコーンポリマーを 120～150μm のガスクロマトグラフィー用ケイソウ土に 10～20%の割合で被覆したものを充てんする.
カラム温度：100℃付近の一定温度
キャリヤーガス：熱伝導度型検出器を用いる場合はヘリウム，水素炎イオン化検出器を用いる場合はヘリウム又は窒素.
流量：内標準物質の保持時間が約 10 分になるように調整する.
システム適合性
システムの性能：標準溶液 1～2μL につき，上記の条件で操作するとき，ヨードメタン，ヨウ化イソプロピル，内標準物質の順に流出し，それぞれ分離度は 5 以上である.
システムの再現性：標準溶液 1～2μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，内標準物質のピーク面積に対するヨードメタン及びヨウ化イソプロピルのピーク面積の比の相対標準偏差はそれぞれ 2.0%以下である.

貯法　容器　気密容器.

---

9. 41 試薬･試液の項に次を追加する.

リン酸塩緩衝液, 0.02 mol/L, pH 7.5　リン酸二水素カリウム 2.72g を水 900mL に溶かし, 0.2mol/L 水酸化ナトリウム試液を加えて pH7.5 に調整した後，水を加えて 1000mL とする.

コハク酸　$C_4H_6O_4$　無色～白色の結晶性の粉末である．熱水に極めて溶けやすく，水，エタノール(99.5)にやや溶けやすく，ジエチルエーテルにやや溶けにくい.
融点〈*2.60*〉　約 185℃
強熱残分〈*2.44*〉　0.02 %以下(1g).
含量　99.5%以上.　**定量法**　本品約 1g を精密に量り，水 50mL に溶かす．フェノールフタレイン試液 5 滴を加え，1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定〈*2.50*〉する．同様の方法で空試験を行い，補正する.

1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL = 59.05mg $C_4H_6O_4$