

ヒドロキシエチルセルロース

ステージ4案 (改正3)

CP: EP

ブリーフィングノート

ステージ4案 (改正2) と比較して、次のように変更することを提案する。

1. 粘度：調和署名した品目のヒプロメロース及びメチルセルロースとよく似た試験に変更した。

2. 定量法：モル置換度を求める定量法を、詳細なバリデーション結果に基づいて、追加規定した。そのバリデーション報告書は、参考までに添付している。

本法は、置換セルロースのアルコキシ基に対する一般的な定量原理 (Zoesel 反応後、ガスクロマトグラフィー) を適用している。その定量原理は、TriPEC (3 極の添加剤協会) と協同評価を進めて提案中のエチルセルロース及び JPEC (日本添加剤協会) が前回の PDG (薬局方検討会議) ・ TriPEC 合同会議で報告したヒドロキシプロピルセルロース及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースでも適用している。

EP は、すべての置換セルロースに一貫した定量法が適用されるなら、薬局方の利用者にとって好都合であると考えている。

3. 更に、本テキストは、グローバルスタイルで記載した。

ヒドロキシエチルセルロース
Hydroxyethylcellulose

本品はセルロースの 2-ヒドロキシエチルエーテルである。

本品を乾燥したものは定量するとき、ヒドロキシエトキシ基 (-OC₂H₄OH: 61.06) 30.0 ~ 70.0%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～帯黄白色又は灰白色の粉末又は粒である。

本品はエタノール (95), アセトン又はトルエンにほとんど溶けない。

本品に熱水又は冷水を加えるとき、コロイド状の溶液となる。

確認試験

- (1) 本品の換算した乾燥物 1.0 g に対応する量を 50 mL の水に分散し、10 分後に水を加えて 100 mL とし、完全に溶けるまでかき混ぜ、試料溶液とする。試料溶液 10 mL を沸騰するまで加熱するとき、液は澄明である。
- (2) (1)の試料溶液 10 mL に 2 mol/L 酢酸溶液 0.3 mL 及びタンニン酸溶液(1 → 10) 2.5 mL を加えるとき、帯黄白色の綿状の沈殿を生じる。沈殿を分取し、薄めたアンモニア試液 (2 → 5) を加えるとき、沈殿は溶ける。
- (3) 高さ 160 mm の試験管に、本品 1 g 及び細かく砕いた硫酸マンガニー水和物 2 g をとり良くかき混ぜる。別に、用時調製したペンタシアノニトロシル鉄 (III) 酸ナトリウム試液 11 容量に 20 w/v% ジエタノールアミン溶液 1 容量を加えた後、1 mol/L 塩酸試液で pH 9.8 に調整した液に浸したろ紙の切片を試験管の上部 2 cm 位置まで挿入する。この試験管をシリコーンオイル浴に 8 cm まで浸し、190 ~ 200°C で加熱するとき、ろ紙は 10 分以内に青色を呈する。空試験を実施する。
- (4) 本品 0.2 g を 70 w/v% 硫酸溶液 15 mL に加熱せずに溶かす。この液を氷水 100 mL にかき混ぜながら加え、更に氷水を加えて 250 mL とする。この液 1 mL を試験管にとり、氷水浴中で硫酸 8 mL を滴加しよくかき混ぜる。水浴中で正確に 3 分間加熱した後、直ちに氷水浴中で冷却し、ニンヒドリン・二亜硫酸ナトリウム溶液 0.6 mL を注意して加え、振り混ぜて 25°C で放置するとき、液は直ちに微赤色を呈し、更に 100 分間以内に紫色に変わらない。

pH 本品の換算した乾燥物 1.0 g に対応する量を新たに煮沸して冷却した水 100 mL に溶かした液の pH は 5.5 ~ 8.5 である。

純度試験

- (1) **塩化物** 本品の乾燥した乾燥物 1.0 g に対応する量を水 100 mL に溶かし、この液 1 mL に水を加えて 30 mL とし、この液 15 mL をとり、20% w/v% 硝

酸溶液 1 mL を加える。これを検液とし、試験を行う。比較液には塩化物標準溶液 (5 ppm Cl) 10 mL に水 5 mL を加える。(1.0 % 以下)

- (2) **硝酸塩** 指示電極に硝酸塩選択電極を用い、参照電極に銀-塩化銀電極を用いて、0.1 mol/L 硫酸アンモニウム溶液を参照電解質として電位差測定法により試験するとき、硝酸塩の量は、本品の表示粘度が 1000 mPa・s 以下では、3.0% 以下 (乾燥物換算)、本品の表示粘度が 1000 mPa・s を超えるものでは 0.2% 以下 (乾燥物換算) である。

次の溶液は、用時製する。

緩衝液：薄めた 2 mol/L 硫酸試液 (1 → 2) 50 mL と水 800 mL の混液に、リン酸二水素カリウム 135 g を加え、水を加えて 1000 mL とする。

硝酸塩標準溶液 (500 ppm NO₃)：硝酸カリウム 0.8154 g を薄めた緩衝液 (1 → 25) に溶かして 1000.0 mL とする。

試料溶液：本品 0.50 g を薄めた緩衝液 (1 → 25) に溶かして 100.0 mL とする。

標準溶液：本品の表示粘度が 1000 mPa・s 以下では、10.0 mL, 20.0 mL 及び 40.0 mL の硝酸塩標準溶液 (500 ppm NO₃) を薄めた緩衝液 (1 → 25) で希釈し、それぞれ 100.0 mL とする。本品の表示粘度が 1000 mPa・s を超えるものでは、1.0 mL, 2.0 mL 及び 4.0 mL の硝酸塩標準溶液 (500 ppm NO₃) を薄めた緩衝液 (1 → 25) で希釈し、それぞれ 100.0 mL とする。各溶液について測定し、検量線を作成して試料溶液の硝酸塩濃度を求める。

- (3) **グリオキザール** 本品 1.0 g を共栓付き試験管にとり、エタノール(99.5) 10 mL を加えて、密栓し 30 分間振り混ぜた後、遠心分離する。上澄み液をとり、試料溶液とする。試料溶液 2.0 mL に、メチルベンゾチアゾロンヒドラゾン塩酸塩 4 g を薄めた酢酸 (100) (4 → 5) に溶かして 1000 mL とした液 5 mL を加え、均一になるまで振り混ぜる。2 時間放置したとき、液の色は、グリオキザール標準溶液 (2 ppm C₂H₂O₂) 2.0 mL を試料溶液と同様に操作して得られる液の色と比較して濃くない。(20 ppm 以下)
- (4) **エチレンオキサイド** 本品 1.00 g を 5 mL のバイアル瓶にとり、水 1 mL を加え、試料溶液とする。試料は膨潤するが、溶解しない。別に、本品 1.00 g を 5 mL のバイアル瓶にとり、冷却したエチレンオキサイド溶液 0.2 mL 及び水 0.8 mL を加え、標準用液 (a) とする。又、エチレンオキサイド溶液 0.1 mL を 5 mL のバイアル瓶にとり、用時製した 10 mg/L アセトアルデヒド溶液 0.1 mL を加え、標準溶液 (b) とする。

バイアル瓶は直ちに、表面がアルミニウム又はフッ素樹脂で加工されたブチ

ルゴム製のストッパー, 及び, アルミニウム製のキャップを用いて密栓する.

試料溶液及び標準溶液 (a) のガス相各 1.0 mLにつき, 次の条件でガスクロマトグラフィー<2.02>のヘッドスペース法により試験を行う. それぞれの液の各々のピーク面積を求めるとき, 試験溶液のエチレンオキシドのピーク面積 A_T は, 標準溶液 (a) のエチレンオキシドのピーク面積 A_R の 1/2 より大きくない. (1 ppm 以下)

別に, 次の計算式よりエチレンオキシドの含量 (ppm) を算出できる.

$$\frac{A_T \times M_{EO} \times C}{0.25(A_R \times M_T - A_T \times M_R)}$$

where $C = \frac{C_{EO}}{M_{EO} \times 10}$

A_T : 試料溶液のエチレンオキシドのピーク面積

A_R : 標準溶液(a)のエチレンオキシドのピーク面積

MEO : エチレンオキシド溶液の調製に用いたエチレンオキシドの質量 (g)

M_T : 試料溶液の本品の秤取量 (g)

M_R : 標準溶液(a)の本品の秤取量 (g)

C : 分子式から求めた補正係数

CEO : 滴定により求めたエチレンオキシド含量 (mg/mL)

ヘッドスペース試料導入装置の条件

バイアル内平衡温度: 70°C

バイアル内平衡時間: 45 分

移送ライン温度: 75°C

加圧時間: 30 秒間

注入量: 1 mL

試験条件

検出器: 水素炎イオン化検出器

カラム: 内径 0.32 mm, 長さ 30 m のガラス又はフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用ジメチルシリコーンポリマーを厚さ 1.0 μm で被覆する.

カラム温度: 50°C付近の一定温度で注入し, 5 分間保った後, 230°Cになるまで 1 分間に 30°Cの割合で昇温し, 230°C付近の一定温度で 5 分間保つ.

注入口温度：150℃
検出器温度：250℃
キャリアーガス：ヘリウム又は窒素
流速：20 cm/秒
スプリット比：1:20

システム適合性

システムの性能：標準溶液 (b) のガス相 1 mLにつき、上記条件で操作し、アセトアルデヒド及びエチレンオキシドのピーク高さがフルスケールの15%以上となるように検出感度を調整するとき、アセトアルデヒドとエチレンオキシドの分離度は2.0以上である。

- (5) 2-クロロエタノール 本品 50 mg を 10 mL のバイアル瓶にとり、2-プロパノール 2 μ L を加え、密栓し振り混ぜ、試料溶液とする。
別に、2-クロロエタノール 0.125 g を 2-プロパノール 50.0 mL に溶かし、この液 1.0 mL を 2-プロパノールで希釈して 10.0 mL とし、標準溶液 (a) とする。又、本品 50 mg を 10 mL のバイアル瓶にとり、標準溶液 (a) 2 μ L を加え、密栓し振り混ぜ、標準溶液 (b) とする。

バイアル瓶は直ちに、表面がアルミニウム又はフッ素樹脂で加工されたブチルゴム製のストッパー、及び、アルミニウム製のキャップを用いて密栓する。

試料溶液及び標準溶液 (b) のガス相 2 mL につき、次の条件でガスクロマトグラフィー<2.02>のヘッドスペース法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を求めるとき、試験溶液の2-クロロエタノールのピーク面積は、標準溶液 (b) の2-クロロエタノールのピーク面積の1/2以下である。(10 ppm 以下)

ヘッドスペース試料導入装置の条件

バイアル内平衡温度：110℃
バイアル内平衡時間：20分
注入システム温度：115℃

注入量：2 mL

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 0.32 mm，長さ 50 m のガラス又はフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用ジメチルシリコーンポリマーを厚さ 1.2 μm で被覆する。

カラム温度：60 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度で注入し，6 分間保った後，110 $^{\circ}\text{C}$ になるまで最初の 10 分間，1 分間に 5 $^{\circ}\text{C}$ の割合で昇温し，次に 230 $^{\circ}\text{C}$ になるまでの 15 分間，1 分間に 8 $^{\circ}\text{C}$ の割合で昇温し，230 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度で 5 分間保つ。

注入口温度：150 $^{\circ}\text{C}$

検出器温度：250 $^{\circ}\text{C}$

キャリアガス：ヘリウム

流速：25-35 cm/秒

スプリット比：1:10

保持時間：2-クロロエタノールの保持時間約 7.8 分

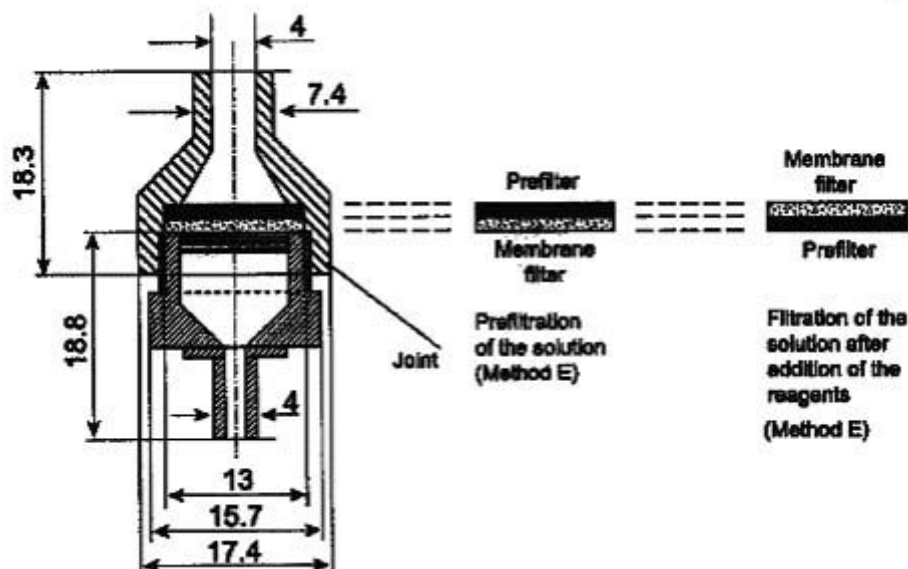
- (6) **重金属** 試料溶液：本品 1.0 g を石英製のろつぼに量り，硫酸マグネシウムの 5.5 vol% 硫酸溶液 (1 \rightarrow 4) 4 mL を加えて，細いガラス棒でかき混ぜる。混合物が蒸発乾固するまで，水浴上で注意して徐々に加熱する。引き続き，残留物がほとんど白色か灰白色になるまで 800 $^{\circ}\text{C}$ を超えない温度で強熱する。冷後，残留物を数滴の希硫酸で湿らせ，再び，蒸発乾固し，強熱（強熱時間は合計して 2 時間以内）する。冷後，残留物は 20 w/v% 塩酸溶液 5 mL 2 回で移し取り，フェノールフタレイン溶液 0.1 mL を加えた後，液が微赤色を呈するまでアンモニア水 (28) を加える。冷後，無色を呈するまで氷酢酸を加えた後，過剰に 0.5 mL を追加する。必要ならばろ過し，ろ紙を洗い流す。この液に水を加えて 20 mL とし，試料溶液とする。

別に，鉛標準溶液 (10 ppm Pb) 2 mL につき，試料溶液の調製と同様に操作し，この液 10 mL に試料溶液 2 mL を加え，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 12 mL に，pH 3.5 のリン酸緩衝液 2 mL を加える。この液に，チオアセトアミド溶液 1.2 mL を加え，直ちにかき混ぜ，2 分後に観察するとき，試料溶液の呈する褐色は，標準溶液より濃くない。もし，判定が困難である場合は，各々の溶液をメンブランフィルター（開孔 3 μm ，図参照，プレフィルター無し）でろ過する。ろ過は緩和に均等にピストンを押しながら実施する。各々のフィルターのスポットを比較し判定する。（20 ppm 以下）

観察液：観察液は，本品に標準溶液で用いた鉛標準溶液 (10 ppm Pb) を試料溶液の調製と同じ容量を加え，試料溶液の調製と同様に操作し，この液 10 mL に試料溶液 2 mL を加える。

空試験液：水 10 mL と試料溶液 2 mL の混液。

もし、標準溶液が空試験液と比較して、微褐色を示さないとき、又は、観察液が少なくとも標準溶液と比較して着色が強くないときは、試験は無効である。



粘度 第1法：本品の表示粘度が 600 mPa・s 未満のものに適用する。本品の換算した乾燥物 4.000 g に対応する量を広口瓶に正確に量り、水を加えて 200.0 g とし、容器にふたをした後、かき混ぜ機を用いて、均一な分散液となるまで毎分 350~450 回転で 10~20 分間かき混ぜる。必要ならば容器の器壁に付着した試料をかき取り、分散液に加えた後、さらに 20~40 分間かき混ぜた後、水を加えて正確に 200.0 g とする。溶液中又は液面に泡を認めるときは遠心分離し、試料溶液とする。試料溶液につき、 $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$ で粘度測定法第 1 法（毛細管粘度計法）により試験を行い、動粘度 (ν) を求める。別に測定した試料溶液の密度 (ρ) から、粘度 (η) を $\eta = \rho \nu$ から求めるとき、表示粘度の 80~120% である。

第2法：本品の表示粘度が 600 mPa・s 以上のものに適用する。本品の換算した乾燥物 10.00 g に対応する量を広口瓶に正確に量り、水を加えて 500.0 g とし、容器にふたをした後、かき混ぜ機を用いて、均一な分散液となるまで毎分 350~450 回転で 10~20 分間かき混ぜる。必要ならば容器の器壁に付着した試料をかき取り、分散液に加えた後、さらに 20~40 分間かき混ぜた後、水を加えて正確に 500.0 g とする。溶液中又は液面に泡を認めるときは遠心分離などで除き、試料溶液とする。試料溶液につき、 $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$ で粘度測定法第 2 法（回転粘度計法）により試験を行うとき、表示粘度の 75~140% である。

操作条件

装置機種：単一円筒形回転粘度計（ブルックフィールド型粘度計 LV モデル）
 円筒番号，回転数及び換算乗数：表示粘度の区分で定めた以下の表に従う。

<u>Labelled viscosity*</u> (mPa·s)	<u>Rotor number</u>	<u>Revolution</u> (r/min)	<u>Calculation multiplier</u>
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.

装置の操作：装置を作動させ，2分間回転させてから粘度計の測定値を読み取り，2分間停止し，同様の操作を2回繰り返す，3回の測定値を平均する。

乾燥減量 10.0% 以下（1 g, 105°C, 3時間）

強熱残分 4.0% 以下（1 g）

定量法

本品 30 mg 及びアジピン酸 60 mg を 5 mL バイアル瓶に量り，内標準溶液 2.00 mL 及びヨウ化水素酸 2.0 mL を加えて，直ちに密栓し，その質量を精密に量る（加熱前のトータル質量）。バイアル瓶は，約 165°C のオーブン中で 150 分間加熱する。約 45 分間放冷後，バイアル瓶の質量を精密に量（加熱後のトータル質量）る。液層が分離した後，シリンジを用いてセプタムを通して，上層 1.0 mL を分取し，試料溶液とする。ただし，加熱での減量が 10 mg 以上であれば，新たに調製する。別に，内標準溶液 4.00 mL を 10 mL バイアル瓶にとり，直ちに密栓する。ヨードエタン 55 µL をセプタムを通して加え，振り混ぜ，その質量を精密に量った後，シリンジを用いてセプタムを通して，上層 1.0 mL を分取し，標準溶液とする。また，アジピン酸 60 mg を 10 mL のバイアル瓶に量りとり，o-キシレン 4.0 mL とヨウ化水素酸 4.0 mL を加えて，密栓し振り混ぜる。液層が分離した後，シリンジを用いてセプタムを通して，上層 1.0 mL を分取し，空試験液とする。試料溶液及び標準溶液は試験日に 2 回調製する。試料溶液及び標準溶液 1 µL 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，試料溶液及び標準溶液のヨー

ドエタンのピーク面積 A4 及び A2 並びにオクタンのピーク面積 A3 及び A2 を測定する。

レスポンスファクター (R) を次の式より求める。

$$\frac{A_1 \times W_1 \times C}{A_2 \times 100}$$

A1 : 標準溶液のオクタンのピーク面積

A2 : 標準溶液のヨードエタンのピーク面積

W1 : 標準溶液のヨードエタンの秤取量 (mg)

C : ヨードエタン製造業者の試験成績書からのヨードエタン含量 (%)

ヒドロキシエトキシ基の量(%)を次の式より求める。

$$\frac{A_4 \times R_2 \times M_1 \times 100}{A_3 \times W_2 \times M_2 \times 2}$$

A3 : 試料溶液のオクタンのピーク面積

A4 : 試料溶液のヨードエタンのピーク面積

R2 : 標準溶液のレスポンスファクターの平均値

M1 : ヒドロキシエトキシ基の分子量 : 61.1

M2 : ヨードエタンの分子量 : 156.0

W2 : 試料溶液の本品の秤取量 (mg)

もし必要であれば、アルコキシ基の計算において、乾燥した塩及び、又はシリカを除いた値を求める。

内標準溶液 : オクタン 0.5 mL に o-キシレンを加えて、100.0 mL とする。

試験条件

検出器 : 水素炎イオン化検出器

カラム : 内径 0.53 mm, 長さ 30 m のガラス又はフューズドシリカ管の内にガスクロマトグラフィー用ジメチルシリコーンポリマーを厚さ 3 μm で被覆する。

カラム温度 50°C 付近の一定温度で注入し、3 分間保った後、100°C になるまで最初の 5 分間、1 分間に 10°C の割合で昇温し、次に 250°C になるまでの 4.3 分間、1 分間に約 35°C の割合で昇温し、250°C 付近の一定温度で 8 分間保つ。

注入口温度 : 250°C

検出器温度：270℃
キャリアーガス：ヘリウム
流速：4.2 mL/分（測定開始時）
スプリット比：1:40

システム適合性

システムの性能：標準溶液につき、上記条件で操作するとき、オクタンとヨードエタンの保持時間は、それぞれ約 9 分と約 30 秒であり、その分離度は 2.0 以上である。

システムの再現性：初めに調製した標準溶液につき、上記条件で試験を 6 回繰り返すとき、ヨードエタンのレスポンスファクターの相対標準偏差は 2.0% 以下である。

各溶液は用時調製する。試験は換気された保護シールド（反応温度 165℃）付きのベンチ内で、耐酸性保護手袋と保護めがねを着用する。

試薬・試液

ニンヒドリン・二亜硫酸ナトリウム溶液

二亜硫酸ナトリウム 45.5 g を水に溶かし、100 mL とした液に、ニンヒドリン 3 g を溶かす。

エチレンオキサイド溶液

マクロゴール 200 500 mL を 1L の丸底フラスコにとり、ロータリーエバポレーターを用いて、1.5 kPa から 2.5 kPa の減圧下、60℃で 6 時間、揮発性の成分を留去する。残留物を冷却し、40.0 g を冷やしたフラスコにとり、冷却したエチレンオキサイド原液 1.00 g（エチレンオキサイドとして 2.5 mg 相当）を加える。混合してエチレンオキサイド含量を測定し、50 ppm となるように希釈する。この液 10.00 g を、あらかじめ水約 30 mL を加えたフラスコに加え、水で希釈し 50 mL とする（エチレンオキサイドとして 10 µg/mL）。用時製する。

フェノールフタレイン溶液

フェノールフタレイン 0.1 g を 80 mL のエタノール（95）に溶かし、水で希釈して 100 mL とする。

感度試験：0.1 mL のフェノールフタレイン溶液を新たに煮沸して冷却した水 100 mL に溶かすとき、溶液は無色である。微赤色を呈するのに要する 0.02 mol/L 水酸化ナトリウム溶液は、0.2 mL 以下である。

変色点：pH 8.2（無色）から pH 10.0（赤色）。

リン酸緩衝液, pH 3.5

リン酸二水素カリウム 68.0 g を水に溶かし, 1000 mL とする. この液にリン酸を加えて pH を 3.5 に調整する.

チオアセトアミド溶液

チオアセトアミド溶液 (1 → 25) 0.2 mL に水酸化ナトリウム試液 15 mL, 水 5 mL 及び 85% グリセリン 20 mL の混液 1 mL を加え, 水浴で 20 秒間加熱する. 用時製する.

鉛標準溶液 (10 ppm Pb)

鉛標準液

塩化物標準溶液 (5 ppm Cl)

塩化ナトリウム 0.824 g を水に溶かして 1000.0 mL とする. 用時, 水で 100 倍に希釈する.

グリオキザール標準溶液 (20 ppm C₂H₂O₂)

グリオキザール溶液の換算したグリオキザール 0.200 g に対応する量を 100 mL の秤線付きフラスコにとり, エタノール (99.5) で希釈して 100 mL とする. 用時, エタノール (99.5) で 100 倍に希釈する.

グリオキザール標準溶液 (2 ppm C₂H₂O₂)

グリオキザール標準液 (20 ppm C₂H₂O₂) をエタノール (99.5) で 10 倍に希釈する. 用時製する.

硫酸マンガン一水和物

MnSO₄·H₂O

メチルベンゾチアゾロンヒドラゾン塩酸塩

C₈H₁₀ClN₃S·H₂O

3-Methylbenzothiazol-2(3H)-one hydrazone hydrochloride monohydrate

グリオキザール溶液

40% glyoxal (C₂H₂O₂)