

事務連絡
平成 27 年 8 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中



厚生労働省医薬食品局審査管理課

第十六改正日本薬局方第二追補で改正された医薬品各条「ステアリン酸」
の凝固点の代替法について

日本薬局方については、「日本薬局方の一部を改正する件」（平成 26 年厚生労働省告示第 47 号）が平成 26 年 2 月 28 日に公布・施行され、日米欧三薬局方検討会議の調和合意事項に基づく医薬品各条「ステアリン酸」の改正等がされたところです。

しかしながら、現在、当該医薬品各条に規定された測定装置に適合する水銀温度計の入手が困難なため、試験の実施が困難な状況となっています。

このため、第十七改正日本薬局方の施行までの当面の間、当該医薬品各条の凝固点については、日本薬局方第十六改正日本薬局方第二追補に規定された試験法に加えて、別紙に示された試験方法を実施することで差し支えないこととしますので、その実施にあたっては、別紙に掲載の情報を参照の上、試験を実施するよう貴管下関係業者に対して周知方お願いいたします。

ステアリン酸

Stearic Acid

本医薬品各条は、三薬局方での調和合意に基づき規定した医薬品各条である。

なお、三薬局方で調和されていない部分は「 \blacklozenge 」で囲むことにより示す。

本品は、植物又は動物に由来する脂肪又は脂肪油から製した脂肪酸で、主としてステアリン酸($C_{18}H_{36}O_2$; 284.48)及びパルミチン酸($C_{16}H_{32}O_2$; 256.42)からなる。

本品はステアリン酸50、ステアリン酸70及びステアリン酸95の脂肪酸組成を要素としたタイプがあり、それぞれ定量するとき、次の表に示すステアリン酸の量及びステアリン酸とパルミチン酸の合計量を含む。

タイプ	脂肪酸組成	
	ステアリン酸の含量	ステアリン酸とパルミチン酸の合計含量
ステアリン酸50	40.0 ~ 60.0%	90.0%以上
ステアリン酸70	60.0 ~ 80.0%	90.0%以上
ステアリン酸95	90.0%以上	96.0%以上

本品はそのタイプを表示する。

◆性状 本品は白色のろう状の塊、結晶性の塊又は粉末で、僅かに脂肪のにおいがある。

本品はエタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

凝固点 装置は内径約25 mm、長さ約150 mmの試験管を、内径約40 mm、長さ約160 mmの試験管の内側に取り付けた構造を持つものからなる。内側試験管は栓をし、その栓には最小目盛りが0.2°C、全長約175 mmの温度計を水銀球◆の上端◆が試験管の底から約15 mmの位置にくるように固定する。内側試験管の栓は、更に下端に外径約18 mmの輪が直角に取り付けられたガラス製又は他の適切な材料からなるかき混ぜ棒を通す穴を開けたものとする。1 Lのビーカーの中央に上記のようにジャケットを取り付けた構造を持つ内側試験管を取り付け、そのビーカーには、適切な冷却液を上部から20 mm以内まで満たす。試料をあらかじめ加温して溶かし、内側試験管に温度計の水銀球が十分にかくれるまで入れ、急速に冷却し、概略の凝固点を求める。内側試験管を概略の凝固点よりも約5°C高い温度の浴に入れ、最後の少量の結晶のほかは全て溶けるまで放置する。ビーカーに予想した凝固点よりも5°C低い温度の水又は飽和食塩水を満たし、内側試験管を外側試験管に取り付ける。幾らかの種結晶が存在することを確認し、結晶が析出し始めるまで十分にかき混ぜる。結晶が析出する際の最高温度を読み取り、凝固点とする。

◆また、凝固点測定法(2.42)に規定する装置も使用できる。試料をあらかじめ加温して溶かし、試料容器Bの標線Cまで入れ、浸線付温度計Fの浸線Hを試料のメニスカスに合わせた後、急速に冷却し、概略の凝固点を求める。試料容器Bを概略の凝固点よりも約5°C高い温度の浴に入れ、最後の少量の結晶のほかは全て溶けるまで放置する。Dに予想した凝固

点よりも5°C低い温度の水又は飽和食塩水を満たし、BをAに取り付ける。いくらかの種結晶が存在することを確認し、結晶が析出し始めるまで十分にかき混ぜる。結晶が析出する際の最高温度を読み取り、凝固点とする。

凝固点は、ステアリン酸50は53 ~ 59°C、ステアリン酸70は57 ~ 64°C及びステアリン酸95は64 ~ 69°Cである。

酸価(1.13) 194 ~ 212

ヨウ素価 本品約1 gを精密に量り、あらかじめ乾燥するか、又は酢酸(100)ですすいだ250 mLの共栓フラスコに入れ、クロロホルム15 mLに溶かし、正確に臭化ヨウ素(II)試液25 mLをゆっくり加える。密栓して遮光し、30分間時々振り混ぜて放置する。次にヨウ化カリウム溶液(1→10) 10 mL及び水100 mLを加えた後、激しく振り混ぜながら、遊離したヨウ素を0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液で液の色の黄色がほとんど消えるまで滴定(2.50)する。デンプン試液5 mLを加え、0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液で色が消えるまで滴定する。同様の方法で空試験を行う。次式によりヨウ素価を求めるとき、その値は、ステアリン酸50は4.0以下、ステアリン酸70は4.0以下及びステアリン酸95は1.5以下である。

$$\text{ヨウ素価} = (a - b) \times 1.269 / M$$

M: 本品の秤取量(g)

a: 空試験における0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液の消費量(mL)

b: 本品の試験における0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液の消費量(mL)

純度試験

(1) 酸 本品5.0 gを加熱して融解し、煮沸した水10 mLを加えて2分間振り混ぜ、放冷した後、ろ過する。ろ液にメチルオレンジ試液0.05 mLを加えるとき、赤色を呈しない。

◆(2) 重金属(1.07) 本品1.0 g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2.0 mLを加える(20 ppm以下)。

◆強熱残分(2.44) 0.1%以下(1 g)。

定量法 本品0.100 gを還流冷却器を付けた◆小さな◆コニカルフラスコにとる。三フッ化ホウ素・メタノール試液5.0 mLを加えて◆振り混ぜ、溶けるまで約10分間加熱する◆。冷却器からヘプタン4 mLを加え、10分間加熱する。冷後、塩化ナトリウム飽和溶液20 mLを加えて振り混ぜ、放置して液を二層に分離させる。分離したヘプタン層2 mLをとり、◆あらかじめヘプタンで洗った◆約0.2 gの無水硫酸ナトリウムを通して別のフラスコにとる。この液1.0 mLを10 mLのメスフラスコにとり、ヘプタンを加えて10 mLとし、試料溶液とする。試料溶液1 μ Lにつき、次の条件でガスクロマトグラフィ(2.02)により試験を行う。試料溶液のステアリン酸メチルのピーク面積A及び全ての脂肪酸エステルのピーク面積B(検出した全てのピーク的面積)を測定し、本品の脂肪酸分画中のステアリン酸の含量(%)を次式により計算する。

$$\text{ステアリン酸の含量(\%)} = A / B \times 100$$

同様に、本品中に含まれるパルミチン酸の含量(%)を計算し、ステアリン酸とパルミチン酸の合計含量(%)を求める。

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ポリエチレングリコール20 Mを厚さ0.5 μm で被覆する。

カラム温度：70°Cを2分間保持した後、毎分5°Cで240°Cまで昇温し、240°Cを5分間保持する。

注入口温度：220°C付近の一定温度

検出器温度：260°C付近の一定温度

キャリアーガス：ヘリウム

流量：毎分2.4 mL

◆スプリット比：スプリットレス◆

◆面積測定範囲：溶媒のピークの後から注入後41分まで◆

システム適合性

◆検出の確認：ガスクロマトグラフィー用ステアリン酸及びガスクロマトグラフィー用パルミチン酸それぞれ50 mgをとり、還流冷却器を付けた小さなフラスコにとる。三フッ化ホウ素・メタノール試液5.0 mLを加えて振り混ぜ、以下試料溶液と同様に操作し、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1 mLを正確に量り、ヘプタンを加えて正確に10 mLとする。この液1 mLを正確に量り、ヘプタンを加えて正確に10 mLとする。さらに、この液1 mLを正確に量り、ヘプタンを加えて正確に10 mLとする。この液1 μL から得たステアリン酸メチルのピーク面積が、システム適合性試験用溶液のステアリン酸メチルのピーク面積の0.05 ~ 0.15%になることを確認する◆

システムの性能：システム適合性試験用溶液1 μL につき、上記の条件で操作するとき、ステアリン酸メチルに対するパルミチン酸メチルの相対保持時間は約0.9であり、その分離度は5.0以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、パルミチン酸メチル及びステアリン酸メチルのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。また、この繰り返しで得られるステアリン酸メチルのピーク面積に対するパルミチン酸メチルのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

◆貯法 容器 密閉容器◆