

表 3 日米欧薬局方ヘパリンナトリウム各条の比較

| | | USP | EP | JP | |
|---------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------|----------|
| 確認試験 | ヘパリン | NMR | NMR | | |
| | | SAX-HPLC | SAX-HPLC | WAX-HPLC | |
| | | 抗Xa/抗IIa活性 | 抗凝固活性 | | |
| | Na | 炎色試験 | 原子吸光 | | |
| 純度試験 | GalN含有多糖 | HPLC/PAD | 亜硝酸分解 SAX-HPLC | HPLC/FD | |
| | OSCS | | | NMR | NMR |
| | | | | SAX-HPLC | |
| | その他の類縁物質 | | | | WAX-HPLC |
| | タンパク質 | ローリー法(1%以下) | | ローリー法(0.5%以下) | TCA |
| | 核酸 | 260 nm | | 260 nm | |
| | 重金属 | ○ (30 ppm) | | ○ (30 ppm) | |
| | N | ○ (1.3-2.5 %) | | ○ (1.5-2.5 %) | ○ (3 %) |
| Ba | | | BaSO ₄ | | |
| 力価 | 抗IIa活性 (180 U/mg) | 抗凝固活性 (180 IU/mg) | 抗Xa活性 (130 U/mg) | | |
| エンドトキシン | ○ | ○ | (発熱性物質) | | |
| 乾燥減量 | ○ (5 %) | ○ (8.0 %) | ○ (10 %) | | |

分担研究年度終了報告書

分担研究課題 生薬に関する試験法及び各条規格の改正に関する研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部室長 丸山 卓郎

生薬, アキョウの主産地の現地調査について

研究要旨 アキョウの局方収載に備え、主産地である中国の大手メーカーを現地視察した。その結果、想像以上に大規模な生産が行われ、懸案であった基原動物の管理についても、今回訪問したメーカーでは、中国国内に保有する飼育基地と連携が図られている様子が窺えた。一方で、偽物の流通に対して多くの対策が取られている事から、局方収載に際しては、確認試験法及び純度試験法の整備が必須であると思われた。中国では、将来的に DNA を用いた試験法の CP への導入を検討している事から、日本においても同様の検討を急ぐべきである。

協力研究者

蔡少青 北京大学 教授

A. 研究目的

アキョウは、ロバ *Equus asinus* の毛を去った皮、骨、けん又は、じん帯を水で加熱抽出し、脂肪を去り、濃縮乾燥したものと日本薬局方外生薬規格に規定されている生薬であり、その主な成分は、コラーゲンである。本生薬は、「一般用漢方処方の手引き」に収載される処方の約 3% の処方に配合され、その中には、温経湯や猪苓湯などのように、临床上、汎用される処方を含む事から、局方収載による規格基準の標準化が望まれている。また、漢方処方については、第 15 局よりエキス剤の収載が進められており、猪苓湯エキスも、临床上重要な漢方処方として局方収載が望まれているが、構成生薬であるアキョウが局方外生薬であることから、見送られている。

アキョウを局方収載するためには、以下のような隘路が考えられる。抽出物を濃縮したものであるため、他の生薬と異なり、外観上の特徴に乏しい事、その構成成分の殆どは、コラーゲンであり、他のものと差別化を図る理化学試験

の設定が容易ではない。本生薬は、需要のほぼ全てを海外、特に中国に依存しており、原料であるロバの調達状況、製造工程、品質管理法について、不明な点が多い。

そこで本研究では、アキョウの主産地であり、アキョウの名の由来ともなった中国、山東省東阿県にある東阿阿膠社を訪ね、原料の産地、製造工程、品質管理法などについて、聞き取り調査を行ったので報告する。

B. 研究方法

北京大学の蔡少青教授に仲立ちをお願いし、平成 22 年 9 月 18-20 日の日程で、山東省東阿県を訪問した。

C. 結果

陶弘景著「本草経集注」において、阿膠は、「東阿に出ず、故に阿膠と曰う」との記載がある通り、東阿は、古くよりアキョウの産地として知られる地である (Fig. 1)。この地がアキョウの産地として好まれた理由は詳らかではないが、古典の記述からは、この地の井戸水を伝統的にアキョウの生産に用いたことによることが窺える。実際、今回の訪問においても、東阿阿膠社の説明者からは、この地の水質の

良さを主張する言葉が多く聞かれた。東阿の東に位置する泰山より流れ落ちた雨水が大きな地下水脈となり、その地下水を地下 300 m からくみ上げ、阿膠生産に使用しているとのことだった。水質としては、Na, Ca, Mg, Sr などの微量元素の量が他の地域の地下水に比べ多い事が分かっているようであるが、阿膠の品質との関係は、不明である。

東阿阿膠社は、この地に中国政府の援助を得て、1952 年に、社員 13 名で設立された(当時は国営)。1993 年に民営化され、現在は、社員 5000 名を数え、敷地面積 38 万平米の広大な社有地には、原料倉庫、工場、研究所、博物館、社員住居、公園などを擁する他、中国国内の 13 箇所にロバの生産拠点(基地)を持つ(Fig. 2)、アキョウ生産のトップメーカーとして、中国国内において約 75%、輸出品として約 90% のシェアを有することだった。

年間に消費されるロバの頭数は、約 130 万頭とのこと、上述の生産基地では、1.5 才まで飼育した後、と殺し、皮を乾燥させ、東阿の原料倉庫に運ばれるとのことだった。1.5 才以降は、阿膠の品質に変化が無い事が確かめられているためとのことだったが、品質の評価基準が何であるかについては、説明が無かった。また、生産基地からの供給で賄えない場合は、農家より購入する他、イランより輸入する場合もあるとのことだった。ロバの品種は、Table 1 に示す 11 種があるとのことだった。

生産工程は、中国政府(科学技術部及び国家保密局)より科学技術保密規定、国家秘密技術法により、内容技術として認定されているとのこと、残念ながら、今回、見学する事は出来ず、代わりに博物館内を案内された。館内には、上述の東阿の水質やロバの生産基地の紹介や古典の展示、かつてのアキョウ生産(ロバの皮剥ぎ、乾燥、煮出し、濃縮、成形)の様子を示す壁画(Fig. 3)や模型の他、東阿阿膠社がこれまで中央政府や山東省及び万国博覧会で受けた賞のメダルや阿膠生産技術に対して中央政府より送られた非物質文化遺産(日本における無形文化財に相当か?)の賞状などが展示されていたが、現

代のアキョウ生産に直接繋がる情報は得られなかった。また、館内の多くは撮影禁止だったため、画像資料も得られなかった。

次に、東阿阿膠社の各種製品(保健用食品を含む)の試飲、試食や阿膠の簡易真贋鑑定法の紹介を受けた。簡易真贋鑑定法では、板状のアキョウに温かい息を吹きかけ、匂いをかいた時に嫌な匂いがしないものが本物との事で、東阿阿膠社製のアキョウを渡され、実際に行ってみたが、偽物の標品がなかったため、その鑑別能力は評価出来なかった。また、トップメーカーである東阿阿膠社製のアキョウのパッケージを模倣した偽物も多く流通していることから、その対策にも力を入れており、本物は、パッケージの「阿膠」の文字に凹凸が付けられている点などを説明された。また、本物と偽物のパッケージ例を掲載した「阿膠真偽鑑別手帳(漢字は一部変換している)」を作成しており、今回、資料として譲り受けた。手帳内には、偽パッケージが、20 例以上掲載されており、偽物の流通の根深さを伺わせた(Fig. 4)。

その後、アキョウの生産工程や品質管理体制などについての討論を行った。阿膠及び黄明膠(牛皮を使用し、阿膠と同様に調製したもの)の生産に際して、黄酒、冰糖、豆油などが添加されており(Fig. 5)、このことは中華人民共和国薬典(CP)の阿膠の項にも記載されている(黄明膠は CP 非収載)が、その目的や量、国内用、輸出向けの別について質問したところ、量はそれほど多い量ではないとの曖昧な回答であった。事前に(株)ウチダ和漢薬の調べで、スクロース含量は、10% 未満であるとの情報を得ていたため、それ以上、追求はしなかった。添加目的に関しては、黄酒については、一応、臭み消しの目的との回答があったが、むしろ伝統的にこれらが添加されてきており、それを踏襲してきているという意味合いが強いとのことだった。冰糖を入れることにより、水分活性を落として防腐剤としての効果が期待出来るのではないかと質問したが、量的にそれほど多くないため、その効果を期待して入れているのではないとの回答だった。また、高温多湿ささえ避ければ、防腐、防

虫に関しては、植物由来の生薬よりむしろ気を遣わないとのことだった。添加剤としては、他に植物性の生薬や精油を添加する可能性があるとのことだった。国内用、輸出用の別については、基本的に変わらないとの回答だった。

品質管理法について、DNA 情報を用いた方法や特徴的なペプチドの GPC による分析などが中国国内の大学と東阿阿膠社との共同研究で論文報告がなされているが、実用しているかについて尋ねたところ、品質管理方法としては、CP に定められている 4 種のアミノ酸 (OH-Pro, Gly, Ala, Pro) 分析、揮発性塩基性成分の定量、水不溶性物質試験など、CP の基準に従って行っているとのこと、実用はしていないようだった。ただし、東阿阿膠社は、CP の阿膠の項の制作者の一員となっており、近い将来、DNA を用いた方法を取り入れる予定とのことだった。中国におけるアキョウ生産業者の数は、約 20 社とのことだったが、CP に DNA を用いた方法が入った場合、他の業者も実行可能かについて質問したところ、問題無いとの回答だった。

また、共同研究としてアミノ酸組成の多変量解析による真贋鑑別法の開発を提案したところ、既に各動物種由来のペプチドのアミノ酸配列を分析した結果、部位によるアミノ酸組成の違いは見られるが、種による違いはほとんど無かった事から、否定的な様子だった。

近い将来、CP への DNA 鑑別法が収載予定とのことだったので、日本でも検討を行うため、その検討用試料の分与をお願いしたところ、了解との回答を得た。

ここまでで、討論を終了し、別室で原料であるロバの皮の実物を見学した (Fig. 6)。原料倉庫は見せられないとのこと、一枚だけ、別室に用意されていた。

D. 考察

今回の訪問の目的のうち、共同研究用試料の分与については、蔡先生の口添えもありメドが立ったが、もう一つの目的である現地視察については、国家機密に阻まれ不可能であった。これは、今後の交渉でも実現は難しいのでは

ないかと思われる。

局方収載に際して懸案となっていたアキョウの基原については、CP にも規定があることから、ロバを用いたものが正品であるとの認識があるのは間違いないが、アキョウは、人參、鹿茸と共に滋補三大宝として、高貴薬に類し、比較的高値の生薬であるため、他の動物種基原や悪質なものでは靴や鞆由来の偽物が出回りやすい状況のようである。このため、既に東阿阿膠社が中国国内の大学機関と検討している通り、真贋鑑定法の確立が急がれる。

今後の方針としては、現在、論文報告されているアキョウからの DNA 調製法の追試を行うとともに、ペプチド分析あるいはアミノ酸組成分析により、CP が規定する 4 種のアミノ酸分析の妥当性を検証することにより、上述した偽物を排除可能か判断し、局方試験法の設定の一助にするべきである。

また、中国国内の市場調査を行い、偽物の入手も試みる必要があると思われる。

E. 結論

アキョウの局方収載に備え、主産地である中国の大手メーカーを現地視察した。その結果、今回訪問したメーカーでは、中国国内に保有する飼育基地と連携を図り、基原動物の管理がなされている様子が窺えた。一方で、偽物の流通も多い事が窺えたことから、局方収載に際しては、確認試験法及び純度試験法の整備が必須であると思われる。中国では、将来的に DNA を用いた試験法の CP への導入を検討している事から、日本においても同様の検討を急ぐべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

においても同様の検討を急ぐべきである。

2. 学会発表

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

G. 知的所有権の取得状況

特になし

Table 1 中国国内のロバ品種

| | | |
|----|-----|------------|
| 大型 | 烏驢 | 特州、魯北、冀東平原 |
| | 三粉驢 | 特州、魯北、冀東平原 |
| | 関中驢 | 陝西関中平原 |
| | 普南驢 | 山西夏県 |
| | 広導驢 | 山西 |
| | 疆岳驢 | 新疆東部 |
| 中型 | 佳米驢 | 陝西 |
| | 泌陽驢 | 河南 |
| | 慶陽驢 | 甘肅 |
| 小型 | 新疆驢 | 新疆 |
| | 西南驢 | 雲南、四川深山 |



Fig. 1 東阿及び泰山の位置

昭文社, 世界地図帳 (ISBN: 4-398-20001-0) より引用

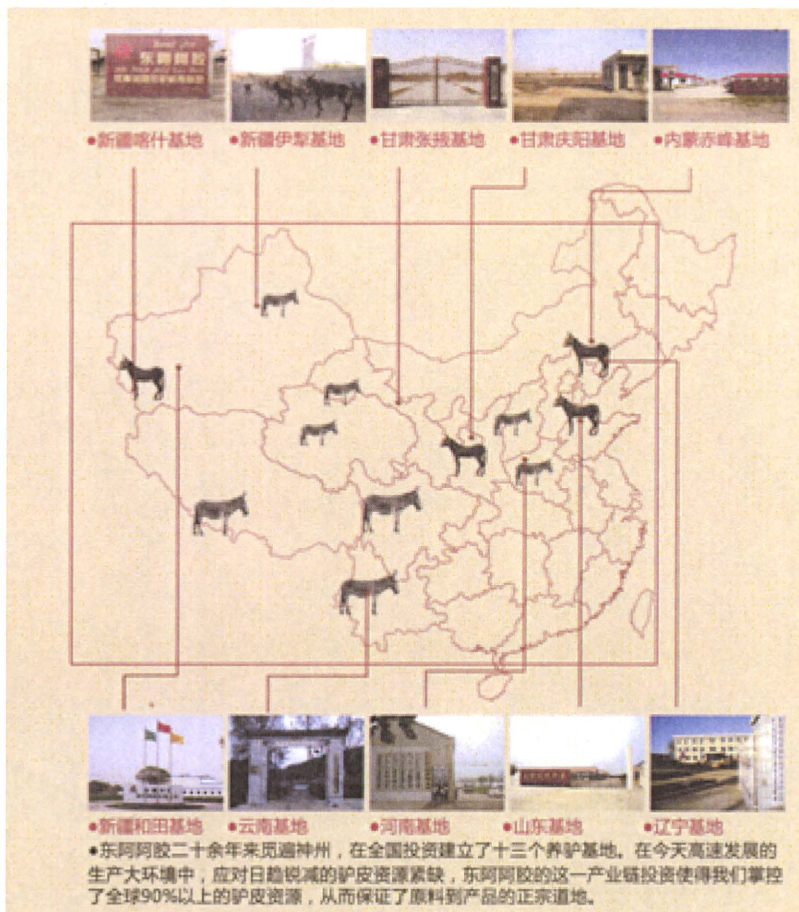


Fig. 2 東阿阿膠社のロバ生産基地(中国国内に 13 箇所)



Fig. 3 かつてのアキョウ製造の様子を示した壁画

左下に井戸水を汲む様子，上部に乾燥した皮を運ぶ様子，中央に膠を煮る様子が描かれている。

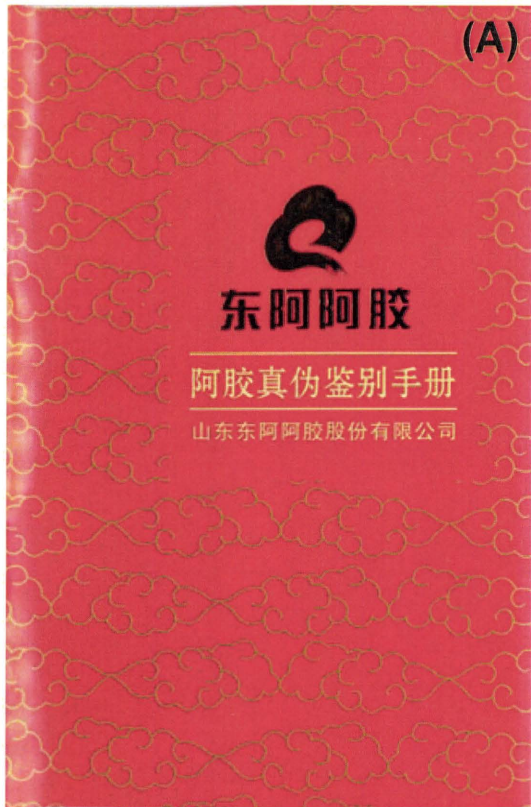
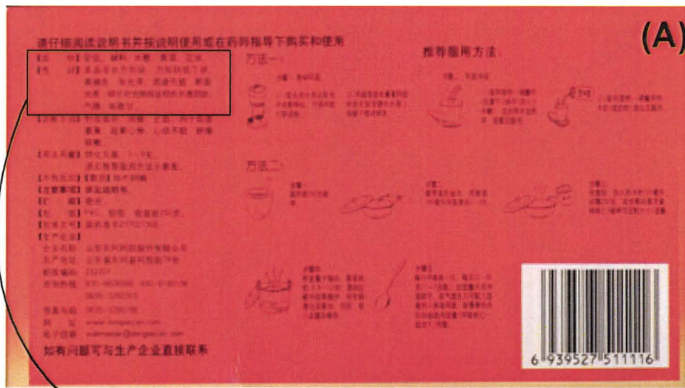


Fig. 4 東阿阿膠社の阿膠真偽鑑別手帳

(A), 表紙; (B), 偽物例; (C), 本物例



【成份】 驴皮。辅料：冰糖、黄酒、豆油。
【性状】 本品呈长方形块、方形块或丁状。黑褐色，有光泽。质硬而脆，断面光亮，碎片对光照视呈棕色半透明状。气微，味微甘。

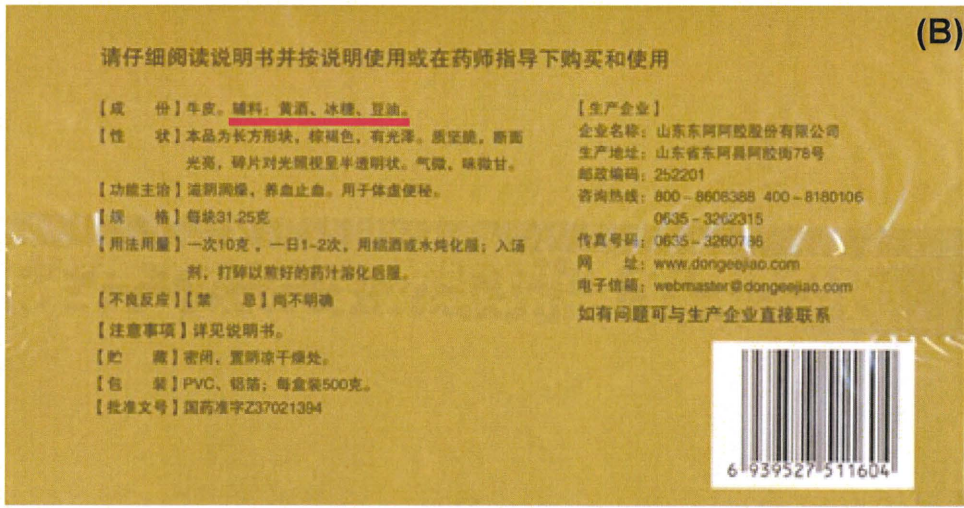


Fig. 5 阿膠 (A) 及び黄明膠 (B) のパッケージ裏面



Fig. 6 ロバの皮

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 薬品部第二室長

研究要旨 国際調和が進められている医薬品添加剤のなかで、複数の起原を有する二酸化ケイ素と炭酸カルシウムについて調和を行う上での問題点の考察を行った。また、医薬品添加剤中の金属性不純物の中で、鉄などの遷移金属イオンが製剤の保存安定性に及ぼす潜在的影響について調査を行った。

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。医薬品添加剤の多くは用途が食品、食品添加物、工業製品として使用される。天然物や化学的に合成されたものなど複数の起原をもつ医薬品添加剤もある。不純物プロファイルが異なることから、局方間で起原が異なると調和を妨げる場合がある。

本研究においては複数の起原が存在する二酸化ケイ素と炭酸カルシウムについて、局方各条の国際調和に当たっての問題点を抽出し、その解決に向けた考察を行った。また、添加剤中の金属イオン不純物による医薬品製剤の潜在的不安定化の可能性について考察した。

B 研究方法

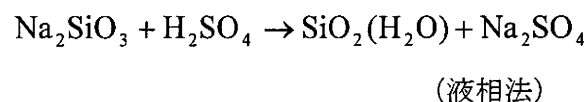
日局、医薬品添加物規格(薬添基)、EP、USPの二酸化ケイ素、炭酸カルシウムの各条を比較した。添加剤メーカー等のWeb ページ等を参考にし、製造法等を調査した。医薬品製剤の安定

性に及ぼす医薬品添加剤中の不純物の影響について文献調査を行った。

C 研究結果と考察

1. 二酸化ケイ素

二酸化ケイ素は日局に「軽質無水ケイ酸」、薬添基に「含水二酸化ケイ素」が収載されている。二酸化ケイ素は粉体の流動性改善、錠剤硬度の上昇、液体原薬の粉末化などの目的で使用される。気相法と液相法の2つの方法により合成されたものが医薬品添加剤として流通している。気相法はケイ素塩化物を気化し、高温の水素炎中において気相反応によってシリカ微粒子を合成するものである。一方の液相法はケイ酸ナトリウムなどのケイ酸塩の水溶液を硫酸などの鉱酸で中和することにより二酸化ケイ素として沈殿させる方法である。



スキーム1 二酸化ケイ素の合成法

日局の「軽質無水ケイ酸」、薬添基の「含水二酸化ケイ素」に対応すると考えられるものとして、EPには「SILICA, COLLOIDAL, ANHYDROUS」と「SILICA, COLLOIDAL, HYDRATED」、USPのNFには「Colloidal Silicon Dioxide」と「Silicon Dioxide」の各条がある。

日局の「軽質無水ケイ酸」と薬添基の「含水

二酸化ケイ素」は二酸化ケイ素の含量、乾燥減量および強熱減量の規格値に差がある。また、「軽質無水ケイ酸」では純度試験に塩化物試験が設定されているのに対し、「含水二酸化ケイ素」では硫酸塩試験が設定されている。

USP/NFにおいては各条の Definition に合成方法が記載されており、「Silicon Dioxide」、「Dental-Type Silica」は液相法、「Colloidal Silicon Dioxide」は気相法で合成されたものである。

EPの「SILICA, COLLOIDAL, ANHYDROUS」は Characters の項に粒子径が約15nmであることが記されており、純度試験に塩化物試験が設定されているのに対し、「SILICA, COLLOIDAL, HYDRATED」では、粒子サイズの記載はなく、純度試験として塩化物試験に加え、硫酸塩、鉄の試験が設定されている。合成法は記載されていないが、純度試験の設定項目からEPの「SILICA, COLLOIDAL, ANHYDROUS」は気相法、「SILICA, COLLOIDAL, HYDRATED」は液相法で合成されることが推察される。

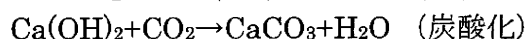
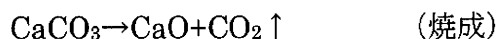
二酸化ケイ素 (Silicon Dioxide) と微粒子二酸化ケイ素 (Silicon Dioxide, Colloidal) の国際調和にあたって、これらの品目をいかに区別するかが問題となっている。日局の「軽質無水ケイ酸」に該当するとして液相法で合成された二酸化ケイ素が国内で流通していることから(資料2)、日局の「軽質無水ケイ酸」が微粒子二酸化ケイ素 (Silicon Dioxide, Colloidal) に対応し、薬添基「含水二酸化ケイ素」が二酸化ケイ素 (Silicon Dioxide) に1対1に対応しているか懸念される。国内の流通品の調査が必要であると思われる。

2. 炭酸カルシウム

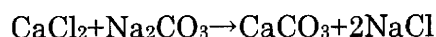
医薬品添加剤としての炭酸カルシウムは日局には「沈降炭酸カルシウム」、薬添基には「炭酸カルシウム」が収載されている。炭酸カルシウムは制酸剤や高リン血症治療剤など有効成分として使われる他に、糖衣錠の糖衣などに用いられる。炭酸カルシウムは製法により大きく二つに分類され、天然物である石灰岩を粉碎、精製した重質炭酸カルシウムと合成によって製造した沈降炭酸カルシウムに分けられる。

沈降炭酸カルシウムの合成は主に以下に示す方法で行われる。

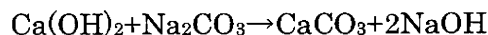
(1) 石灰乳+炭酸ガス反応法



(2) 塩化カルシウム+ソーダ灰反応法



(3) 石灰乳+ソーダ灰反応法



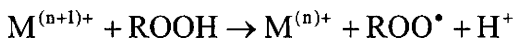
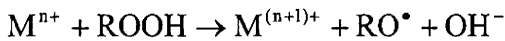
日本の沈降炭酸カルシウムは(1)の炭酸ガス反応法で製造されている。この方法は石灰石を石灰焼成炉で無煙炭又はコークスとともに焼成して、生石灰とし、その生石灰に水を加えてできた石灰乳に、石灰石を焼成した時に発生した炭酸ガスを反応させ、均一な粒子の沈降炭酸カルシウムを生成させる方法である。欧米では(2)または(3)の溶液反応による製造法が採用されている。

日局「沈降炭酸カルシウム」において純度試験として、酸不要物、重金属、バリウム、マグネシウム及びアルカリ金属、ヒ素が設定されている。薬添基「炭酸カルシウム」ではヒ素の限度値が4ppm(日局:5ppm)である点を除き同じ規格試験法が設定されている。EPにおいては純度試験として、酸不溶物、重金属、バリウム、マグネシウム及びアルカリ金属、ヒ素に加え、塩化物、硫酸塩、鉄の試験規格が設定されている。USPにおいては日局で設定していない鉄、フッ素、鉛、水銀も純度試験に設定されている。純度試験の項目を見る限りUSPの「Calcium Carbonate」には天然物由来の炭酸カルシウムも局方品として認められるように思われる。日局「沈降炭酸カルシウム」には純度試験として水銀や鉄試験は設定されておらず、製法上、水銀や鉄イオンの混入の可能性はないものと思われる。国際調和によって天然物由来の炭酸カルシウムも日局品として含まれるようになると、水銀などの有害な金属不純物の管理が必要になることが問題となるばかりでなく、沈降炭酸カルシウムから天然物由来の炭酸カルシウムに処方を変更することにより、鉄イオンの存在が許容されることになり、以下の節に述べるように金属イオン不純物により製剤の安定性に関して潜在的な問題が生じる可能性が考えられる。従って、沈降炭酸カルシウムと不純物プロファイルが大きく異なる天然物由来の炭酸カルシウムは沈降炭酸カルシウムとは異なる

る各条にすべきであると考えられる。

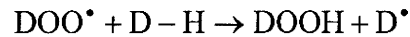
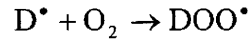
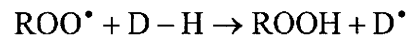
3. 酸化を受けやすい薬物の保存安定性に及ぼす医薬品添加剤中の金属性不純物の潜在的影響

医薬品添加剤中の金属性不純物として、鉛、水銀、カドミウム、ヒ素などは主に安全性の観点から規格が定められている。それに対し、鉄イオンなどは食品としても摂取されるため安全性の観点からは問題になりにくいと思われる。しかし、鉄イオンや銅イオンなどの複数の荷電状態をとりうる金属イオンは酸化還元反応を行うため、医薬品の品質に影響を及ぼす可能性を有する。鉄イオンなどの複数のイオン価をもつ金属イオン (M^{n+}) は過酸化物 (ROOH、有機過酸化物、過酸化水素を含む) を分解し、その結果、アルコキシラジカル ($RO\cdot$) や過酸化物ラジカル ($ROO\cdot$) が生成する。(スキーム 2)。



スキーム 2

これらのラジカルは連鎖反応の開始剤として働き、酸化を受けやすい原薬 (D-H) の分解を引き起こす可能性を有する (スキーム 3) (*J. Pharm. Sci.* (2001) **90**, 253-269)。



スキーム 3

一般的に用いられる添加剤であるポビドンや PEG, ヒドロキシプロピルセルロースなどに過酸化物が存在することが報告されている (Table 1)。これらの過酸化物は薬物の酸化反応を引き起こす可能性を有する。錠剤中の Raloxifene 塩酸塩の酸化分解は添加剤として加えられたポビドン中の過酸化物の直接的な反応と言われている (*Pharm. Dev. Tech.* (2000) **53**, 303-310)。一方、Tetrazepam のようにラジカルによって酸化反応を引き起こされる薬物では、鉄などの金属イオン不純物と過酸化物との反応によって生成したラジカルによって、酸化分解が加速される可能性がある (*J. Pharm. Sci.* (1992) **81**, 183-185)。

4 結論

不純物プロファイルが日局「沈降炭酸カルシウム」と大きく異なる可能性があるため、天然物を起原とする炭酸カルシウムの別の各条にすることが望ましいと思われる。

Table 1 Measured Level of Hydroperoxide in a Set of Common Pharmaceutical Excipients

| Excipient | Number of Lots Tested | Hydroperoxide (nmole/g) | | |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------|------|
| | | Average | High | Low |
| Povidone | 5 | 7300 | 11000 | 3600 |
| Polyethylene glycol 400 | 4 | 2200 | 3300 | 1000 |
| Polysorbate 80 | 8 | 1500 | 4600 | 180 |
| Hydroxypropyl cellulose | 21 | 300 | 890 | 50 |
| Poloxamer | 7 | 30 | 50 | 10 |
| Polyethylene glycol 3350, 4000, 4600 | 4 | 20 | 40 | <10 |
| Medium chain glyceride | 3 | <10 | <10 | <10 |
| Microcrystalline cellulose | 5 | <10 | 10 | <10 |
| Mannitol | 5 | <10 | <10 | <10 |
| Lactose | 5 | <10 | 10 | <10 |
| Sucrose | 5 | <10 | 20 | <10 |

J. Pharm. Sci. (2007) **96**, 106-116.

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

なし

F. 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

626 クロロブタノール

得たクロルマジノン酢酸エステルのピーク面積が、標準溶液のクロルマジノン酢酸エステルのピーク面積の7~18%になることを確認する。

システムの性能：本品8mg及びパラオキシ安息香酸ブチル2mgをアセトニトリル100mLに溶かす。この液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、パラオキシ安息香酸ブチル、クロルマジノン酢酸エステルの順に溶出し、その分離度は8以上である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、クロルマジノン酢酸エステルのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

乾燥減量 (2.41) 0.5%以下(0.5g, 減圧, 酸化リチウム(V), 4時間)。

強熱減分 (2.44) 0.1%以下(0.5g)。

定量法 本品及びクロルマジノン酢酸エステル標準品を乾燥し、その約20mgずつを精密に量り、それぞれをエタノール(95)に溶かし、正確に100mLとする。これらの液5mLずつを正確に量り、それぞれにエタノール(95)を加えて正確に100mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長285nmにおける吸光度 A_s 及び A_s を測定する。

$$\text{クロルマジノン酢酸エステル}(C_{22}H_{35}ClO_4)\text{の量(mg)} \\ = A_s \times A_r / A_s$$

A_s : クロルマジノン酢酸エステル標準品の秤取量(mg)

貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 気密容器。

クロロブタノール

Chlorobutanol



$C_4H_7Cl_3O$: 177.46

1,1,1-Trichloro-2-methylpropan-2-ol

[57-15-0]

本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、クロロブタノール($C_4H_7Cl_3O$)98.0%以上を含む。

性状 本品は無色又は白色の結晶で、カンフルようのにおいがある。

本品はメタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルに極めて溶けやすく、水に溶けにくい。

本品は空気中で徐々に揮散する。

融点：約76°C以上。

確認試験

(1) 本品の水溶液(1→200)5mLに水酸化ナトリウム試液1mLを加え、ヨウ素試液3mLを徐々に加えるとき、黄色の沈殿を生じ、ヨードホルムのおいを発する。

(2) 本品0.1gに水酸化ナトリウム試液5mLを加えてよく振り混ぜ、アニリン3~4滴を加え、穏やかに加温するとき、フェニルイソシアニド(有毒)の不快なおいを発する。

純度試験

(1) 酸 本品を粉末とし、その0.10gに水5mLを加えてよく振り混ぜるとき、液は中性である。

(2) 塩化物 (1.03) 本品0.5gを希エタノール25mLに溶かし、希硝酸6mL及び水を加えて50mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液は0.01mol/L塩酸1.0mLに希エタノール25mL、希硝酸6mL及び水を加えて50mLとする(0.071%以下)。

水分 (2.48) 6.0%以下(0.2g, 容量滴定法, 直接滴定)。

強熱減分 (2.44) 0.1%以下(1g)。

定量法 本品約0.1gを精密に量り、200mLの三角フラスコに入れ、エタノール(95)10mLに溶かし、水酸化ナトリウム試液10mLを加え、還流冷却器を付けて10分間煮沸する。冷後、希硝酸40mL及び正確に0.1mol/L硝酸銀液25mLを加え、よく振り混ぜ、ニトロベンゼン3mLを加え、沈殿が固まるまで激しく振り混ぜた後、過量の硝酸銀を0.1mol/Lチオシアニドアンモニウム液で滴定 (2.50) する(指示薬：硫酸アンモニウム鉄(III)試液2mL)。同様の方法で空試験を行う。

0.1mol/L硝酸銀液1mL=5.915mg $C_4H_7Cl_3O$

貯法 容器 気密容器。

軽質無水ケイ酸

Light Anhydrous Silicic Acid

本品は定量するとき、換算した強熱物に対し、二酸化ケイ素(SiO_2 : 60.08)98.0%以上を含む。

性状 本品は白色~帯青白色の軽い微細な粉末で、におい及び味はなく、滑らかな触感がある。

本品は水、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品はフッ化水素酸、熱水酸化カリウム試液又は熱水酸化ナトリウム試液に溶け、希塩酸に溶けない。

確認試験

(1) 本品0.1gに水酸化ナトリウム試液20mLを加え、煮沸して溶かし、塩化アンモニウム試液12mLを加えるとき、白色ゲル状の沈殿を生じる。この沈殿は希塩酸に溶けない。

(2) (1)の沈殿にメチレンブルー溶液(1→10000)10mLを加え、次に水で洗うとき、沈殿は青色を呈する。

(3) 白金線輪にリン酸水素アンモニウムナトリウムの融解球をつくり、これに本品を付け、再び融解するとき、球中に不溶解の塊を認め、その融解球は冷えると不透明となり、網目状の模様を生じる。

純度試験

(1) 塩化物 (1.03) 本品0.5gに水酸化ナトリウム試液20mLを加え、煮沸して溶かし、冷後、必要ならばろ過し、水10mLで洗い、洗液をろ液に合わせ、希硝酸18mLを加えて振り混ぜた後、水を加えて50mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液は0.01mol/L塩酸0.15mLに水酸化ナト

資料1 二酸化ケイ素各条

日局16(続き)

合成ケイ酸アルミニウム 627

リウム試液20mL, 希硝酸18mL及び水を加えて50mLとする(0.011%以下)。

(2) 重金属 (1.07) 本品0.5gに水酸化ナトリウム試液20mLを加え、煮沸して溶かし、冷後、酢酸(31)15mLを加えて振り混ぜた後、必要ならばろ過し、水10mLで洗い、ろ液及び洗液を合わせ、水を加えて50mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液は水酸化ナトリウム試液20mLにフェノールフタレイン試液1滴を加え、液の赤色が消えるまで酢酸(31)を加えた後、鉛標準液2.0mL、希酢酸2mL及び水を加えて50mLとする(40ppm以下)。

(3) 鉄 (1.10) 本品0.040gに希塩酸10mLを加え、水浴中で10分間振り混ぜながら加熱する。冷後、L-酒石酸0.5gを加え、振り混ぜてL-酒石酸を溶かした後、以下第2法により検液を調製し、B法により試験を行う。比較液には鉄標準液2.0mLを加える(600ppm以下)。

(4) アルミニウム 本品0.5gに水酸化ナトリウム試液40mLを加え、煮沸して溶かし、冷後、水酸化ナトリウム試液を加えて50mLとし、ろ過する。ろ液10mLを量り、酢酸(31)17mLを加えて振り混ぜ、アルミノン試液2mL及び水を加えて50mLとし、30分間放置するとき、液の色は次の比較液より濃くない。

比較液：硫酸カリウムアルミニウム十二水和物0.176gを水に溶かし1000mLとする。この液15.5mLに水酸化ナトリウム試液10mL、酢酸(31)17mL、アルミノン試液2mL及び水を加えて50mLとする。

(5) カルシウム 本品1.0gに水酸化ナトリウム試液30mLを加え、煮沸して溶かし、冷後、水20mL及びフェノールフタレイン試液1滴を加え、液の赤色が消えるまで希硝酸を加え、直ちに希酢酸5mLを加えて振り混ぜた後、水を加えて100mLとし、遠心分離又はろ過して澄明な液を得る。この液25mLにシュウ酸試液1mL及びエタノール(95)を加えて50mLとし、直ちに振り混ぜた後、10分間放置するとき、液の混濁は次の比較液より濃くない。

比較液：180℃で4時間乾燥した炭酸カルシウム0.250gを希塩酸3mLに溶かし、水を加えて100mLとする。この液4mLに希酢酸5mL及び水を加えて100mLとする。この液25mLをとり、シュウ酸試液1mL及びエタノール(95)を加えて50mLとし、振り混ぜる。

(6) ヒ素 (1.11) 本品0.40gを磁製のつぼにとり、水酸化ナトリウム試液10mLを加え、煮沸して溶かし、冷後、水5mL及び希塩酸5mLを加えて振り混ぜ、これを検液とし、試験を行う(5ppm以下)。

乾燥減量 (2.41) 7.0%以下(1g, 105℃, 4時間)。

強熱減量 (2.43) 12.0%以下(1g, 850~900℃, 恒量)。

容積試験 本品5.0gを量り、200mLのメスシリンダーに徐々にに入れて静置するとき、その容積は70mL以上である。

定量法 本品約1gを精密に量り、塩酸20mLを加え、砂浴上で蒸発乾固し、残留物を更に塩酸で調して蒸発乾固した後、110~120℃で2時間加熱する。冷後、希塩酸5mLを加え、加熱した後、室温に放冷し、熱湯20~25mLを加えて速やかにろ過し、洗液が塩化物の定性反応(2) (1.09)を呈しなくなるまで温湯で洗い、残留物をろ紙と共に白金のつぼに入れ、強熱して灰化し、更に30分間強熱し、冷後、質量を量り $m(g)$ とする。次に残留物を水で調し、フッ化水素酸6mL及び稀

酸3滴を加え、蒸発乾固した後、5分間強熱し、冷後、質量を量り $b(g)$ とする。

二酸化ケイ素(SiO_2)の量 $(g) = a - b$

貯法 容器 気密容器。

合成ケイ酸アルミニウム

Synthetic Aluminum Silicate

性状 本品は白色の粉末で、におい及び味はない。

本品は水、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品1gに水酸化ナトリウム溶液(1→5)20mLを加えて加熱するとき、わずかに不溶分を残して溶ける。

確認試験

(1) 本品0.5gに薄めた硫酸(1→3)3mLを加え、白煙が発生するまで加熱し、冷後、水20mLを加えてろ過し、ろ液にアンモニア試液を加えて弱酸性とした液は、アルミニウム塩の定性反応(1.09)を呈する。

(2) 白金線輪にリン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の融解球を作り、これに本品を付け、再び融解するとき、球中に不溶融の塊を認め、その融解球は冷えると不透明となり、網目状の模様を生じる。

純度試験

(1) 液性 本品1.0gに水20mLを加えて振り混ぜ、遠心分離して得た上澄液は中性である。

(2) 塩化物 (1.05) 本品5.0gに水100mLを加え、15分間よく振り混ぜながら穏やかに煮沸し、冷後、水を加えてもとの容量とし、遠心分離する。上澄液10mLに希硝酸6mL及び水を加えて50mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液には0.01mol/L塩酸0.30mLを加える(0.021%以下)。

(3) 硫酸塩 (1.14) (2)の上澄液2.0mLに希塩酸1mL及び水を加えて50mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液には0.005mol/L硫酸1.0mLを加える(0.480%以下)。

(4) 重金属 (1.07) 本品3.0gに水50mL及び希塩酸5mLを加え、20分間よく振り混ぜながら穏やかに煮沸し、冷後、遠心分離し、上澄液をとり、沈殿を水10mLずつで2回洗い、毎回遠心分離し、上澄液及び洗液を合わせ、アンモニア水(28)を滴加し、沈殿がわずかに析出したとき、強く振り動かしながら希塩酸を滴加して再び溶かす。この液に塩酸ヒドロキシアンモニウム0.45gを加えて加熱し、冷後、酢酸ナトリウム三水和物0.45g、希酢酸6mL及び水を加えて150mLとする。この液50mLをとり、これを検液とし、試験を行う。比較液は鉛標準液3.0mLに塩酸ヒドロキシアンモニウム0.15g、酢酸ナトリウム三水和物0.15g、希酢酸2mL及び水を加えて50mLとする(30ppm以下)。

(5) ヒ素 (1.11) 本品1.0gに希塩酸10mLを加え、よく振り混ぜながら沸騰するまで穏やかに加熱し、速やかに冷却した後、遠心分離する。残留物に希塩酸5mLを加えてよく振り混ぜ、遠心分離する。更に水10mLを加え、同様に操作し、全抽出液を合わせ、水浴上で加熱濃縮して5mLとする。これを検液とし、試験を行う(2ppm以下)。

106575

含水二酸化ケイ素

Hydrated Silicon Dioxide

ホワイト・カーボン

本品は定量するとき、換算した強熱物に対し二酸化ケイ素 (SiO_2 : 60.08) 95.0%以上を含む。
性状 本品は白色の軽い微細な粉末で、におい及び味はなく、滑らかな触感がある。

本品は水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。

本品はフッ化水素酸、熱水酸化カリウム試液又は熱水酸化ナトリウム試液に溶け、希塩酸に溶けない。

確認試験

(1) 本品 0.1 g に水酸化ナトリウム試液 20 mL を加え、煮沸して溶かし、塩化アンモニウム試液 12 mL を加えるとき、白色ゲル状の沈殿を生じる。この沈殿は希塩酸に溶けない。

(2) (1)の沈殿にメチレンブルー溶液(1→10000) 10 mL を加え、次に水で洗うとき、沈殿は青色を呈する。

(3) 白金線輪にリン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の融解球をつくり、これに本品を付け、再び融解するとき、球中に不溶解の塊を認め、その融解球は冷えると不透明となり、網目状の模様を生じる。

純度試験

(1) 硫酸塩 本品 0.8 g に水 60 mL を加えて振り混ぜ、塩酸 2 mL を加え、10 分間煮沸する。冷後、水を加えて 100 mL とし、ろ過する。このろ液 20 mL をとり、水を加えて 100 mL とし、この液 10 mL をとり、希塩酸 1 mL 及び水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液には 0.005 mol/L 硫酸 0.50 mL に希塩酸 1 mL 及び水を加えて 50 mL とする (1.5% 以下)。

(2) 重金属 本品 0.5 g に水酸化ナトリウム試液 20 mL を加え、煮沸して溶かし、冷後、酢酸 (31) 15 mL を加えて振り混ぜた後、必要ならばろ過し、水 10 mL で洗い、ろ液及び洗液を合わせ、水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は水酸化ナトリウム試液 20 mL にフェノールフタレイン試液 1 滴を加え、液の赤色が消えるまで酢酸 (31) を加えた後、鉛標準液 1.5 mL、希酢酸 2 mL 及び水を加えて、50 mL とする (30 ppm 以下)。

(3) アルミニウム 本品 0.5 g に水酸化ナトリウム試液 40 mL を加え、煮沸して溶かし、冷後、水酸化ナトリウム試液を加えて 50 mL とし、ろ過する。ろ液 5 mL を量り、酢酸 (31) 8.5 mL を加えて振り混ぜ、アルミノン試液 2 mL 及び水を加えて 50 mL とし、30 分間放置し、試料溶液とする。試料溶液及び次の比較液につき、水を対照として波長 520 nm における吸光度を測定するとき、試料溶液から得た吸光度は比較液から得た吸光度より小さい。

比較液：硫酸アルミニウムカリウム 0.176 g に水を加えて溶かし、1000 mL とする。この液 25 mL に水酸化ナトリウム試液 5 mL、酢酸 (31) 8.5 mL、アルミノン試液 2 mL 及び水を加えて 50 mL とする。

資料1 二酸化ケイ素各条
薬添基(続き)

210 含水二酸化ケイ素

(4) 鉄 本品0.05gに水酸化ナトリウム試液20mLを加え、煮沸して溶かし、冷後、フェノールフタレイン試液1滴を加え、液の赤色が消えるまで希硝酸を加え、直ちに希硝酸7mLを加える。この液を煮沸し、冷後、水を加えて50mLとし、過硫酸アンモニウム0.05g及びチオシアン酸アンモニウム試液5mLを加えて振り混ぜ、5分間放置するとき、液の色は次の比較液より濃くない。

比較液：鉄標準液2.5mLに、水酸化ナトリウム試液20mL及びフェノールフタレイン試液1滴を加え、液の赤色が消えるまで希硝酸を加え、更に希硝酸7mLを加える。この液を煮沸し、冷後、水を加えて50mLとし、過硫酸アンモニウム0.05g及びチオシアン酸アンモニウム試液5mLを加えて振り混ぜる。

(5) カルシウム 本品1.0gに水酸化ナトリウム試液30mLを加え、煮沸して溶かし、冷後、水20mL及びフェノールフタレイン試液1滴を加え、液の赤色が消えるまで希硝酸を加え、直ちに希酢酸5mLを加えて振り混ぜた後、水を加えて100mLとし、遠心分離又はろ過して澄明な液を得る。この液25mLをとり、シュウ酸試液1mL及びエタノール(95)を加えて50mLとし、直ちに振り混ぜた後、10分間放置するとき、液の混濁は次の比較液より濃くない。

比較液：180℃で4時間乾燥した炭酸カルシウム0.250gに希塩酸3mLを加えて溶かし、水を加えて100mLとする。この液1mLに希酢酸5mL及び水を加えて100mLとする。この液25mLをとり、シュウ酸試液1mL及びエタノール(95)を加えて50mLとし、振り混ぜる。

(6) ヒ素 本品0.40gを磁製るつばにとり、水酸化ナトリウム試液10mLを加え、煮沸して溶かし、冷後、水5mL及び希塩酸5mLを加えて振り混ぜ、これを検液とし、装置Bを用いる方法により試験を行う(5ppm以下)。

乾燥減量 15.0%以下(1g, 105℃, 4時間)。

強熱減量 21.0%以下(1g, 850~950℃, 恒量)。

定量法 本品約1gを精密に量り、塩酸20mLを加え、砂浴上で蒸発乾固し、残留物を更に塩酸で潤して蒸発乾固した後、110~120℃で2時間加熱する。冷後、希塩酸5mLを加え、加熱した後、室温に放冷し、熱湯20~25mLを加えて速やかにろ過し、洗液が塩化物の反応を呈しなくなるまで温湯で洗い、残留物をろ紙とともに白金るつばに入れ、強熱して灰化し、更に30分間強熱し、冷後、質量を精密に量り a (g)とする。次に残留物を水で潤し、フッ化水素酸6mL及び硫酸3滴を加え、蒸発乾固した後、5分間強熱し、冷後、質量を精密に量り b (g)とする。

$$\text{二酸化ケイ素 (SiO}_2\text{) の量 (g)} = a - b$$

貯法 容器 密閉容器。

投与経路 経口投与、一般外用剤、歯科外用及び口中剤、殺虫剤。

01/2008:0434
corrected 6.0

01/2008:0738
corrected 6.0

SILICA, COLLOIDAL ANHYDROUS

Silica colloidalis anhydrica

SiO₂
[7631-86-9] *M_r* 60.1

DEFINITION

Colloidal anhydrous silica contains not less than 99.0 per cent and not more than the equivalent of 100.5 per cent of SiO₂, determined on the ignited substance.

CHARACTERS

A light, fine, white or almost white, amorphous powder, with a particle size of about 15 nm, practically insoluble in water and in mineral acids except hydrofluoric acid. It dissolves in hot solutions of alkali hydroxides.

IDENTIFICATION

About 20 mg gives the reaction of silicates (2.3.1).

TESTS

pH (2.2.3). Shake 1.0 g with 30 ml of carbon dioxide-free water R. The pH of the suspension is 3.5 to 5.5.

Chlorides (2.4.4). To 1.0 g add a mixture of 20 ml of dilute nitric acid R and 30 ml of water R and heat on a water-bath for 15 min, shaking frequently. Dilute to 50 ml with water R if necessary, filter and cool. 10 ml of the filtrate diluted to 15 ml with water R complies with the limit test for chlorides (250 ppm).

Heavy metals (2.4.8). Suspend 2.5 g in sufficient water R to produce a semi-fluid slurry. Dry at 140 °C. When the dried substance is white, break up the mass with a glass rod. Add 25 ml of 1 M hydrochloric acid and boil gently for 5 min, stirring frequently with the glass rod. Centrifuge for 20 min and filter the supernatant liquid through a membrane filter. To the residue in the centrifuge tube add 3 ml of dilute hydrochloric acid R and 9 ml of water R and boil. Centrifuge for 20 min and filter the supernatant liquid through the same membrane filter. Wash the residue with small quantities of water R, combine the filtrates and washings and dilute to 50 ml with water R. To 20 ml of the solution add 50 mg of ascorbic acid R and 1 ml of concentrated ammonia R. Neutralise with dilute ammonia R2. Dilute to 25 ml with water R. 12 ml of the solution complies with limit test A for heavy metals (25 ppm). Prepare the standard using lead standard solution (1 ppm Pb) R.

Loss on ignition. Not more than 5.0 per cent, determined on 0.200 g by ignition in a platinum crucible at 900 ± 50 °C for 2 h. Allow to cool in a desiccator before weighing.

ASSAY

To the residue obtained in the test for loss on ignition add 0.2 ml of sulphuric acid R and sufficient alcohol R to moisten the residue completely. Add 6 ml of hydrofluoric acid R and evaporate to dryness on a hot-plate at 95 °C to 105 °C, taking care to avoid loss from sputtering. Wash down the sides of the dish with 6 ml of hydrofluoric acid R and evaporate to dryness. Ignite at 900 ± 50 °C, allow to cool in a desiccator and weigh.

The difference between the mass of the final residue and the mass of the residue obtained in the test for loss on ignition gives the amount of SiO₂ in the quantity of the substance to be examined used.

SILICA, COLLOIDAL HYDRATED

Silica colloidalis hydrata

[63231-67-4]

DEFINITION

Colloidal hydrated silica contains not less than 98.0 per cent and not more than the equivalent of 100.5 per cent of SiO₂ (*M_r* 60.1), determined on the ignited substance.

CHARACTERS

A white or almost white, light, fine, amorphous powder, practically insoluble in water and in mineral acids, with the exception of hydrofluoric acid. It dissolves in hot solutions of alkali hydroxides.

IDENTIFICATION

A. About 20 mg gives the reaction of silicates (2.3.1).

B. When heated in an oven at 100 °C to 105 °C for 2 h, it shows a loss of mass not less than 3.0 per cent.

TESTS

Solution S. To 2.5 g add 50 ml of hydrochloric acid R and mix. Heat on a water-bath for 30 min, stirring from time to time. Maintain the original volume by adding dilute hydrochloric acid R. Evaporate to dryness. Add to the residue a mixture of 8 ml of dilute hydrochloric acid R and 24 ml of water R. Heat to boiling and filter under reduced pressure through a sintered-glass filter (16) (2.1.2). Wash the residue on the filter with a hot mixture of 3 ml of dilute hydrochloric acid R and 9 ml of water R. Wash with small quantities of water R, combine the filtrate and washings and dilute to 50 ml with water R.

pH (2.2.3). Suspend 1.0 g in 30 ml of a 75 g/l solution of potassium chloride R. The pH of the suspension is 4.0 to 7.0.

Water-absorption capacity. In a mortar, triturate 5 g with 5 ml of water R, added drop by drop. The mixture remains powdery.

Substances soluble in hydrochloric acid. In a platinum dish, evaporate to dryness 10.0 ml of solution S and dry to constant mass at 100 °C to 105 °C. The mass of the residue is not more than 10 mg (2.0 per cent).

Chlorides (2.4.4). Heat 0.5 g with 50 ml of water R on a water-bath for 15 min. Dilute to 100 ml with water R and centrifuge at 1500 g for 5 min. 10 ml of the supernatant solution diluted to 15 ml with water R complies with the limit test for chlorides (0.1 per cent).

Sulphates (2.4.13). Dilute 2 ml of solution S to 100 ml with distilled water R. 15 ml of the solution complies with the limit test for sulphates (1 per cent).

Iron (2.4.9). To 2 ml of solution S add 28 ml of water R. 10 ml of the solution complies with the limit test for iron (300 ppm).

Heavy metals (2.4.8). To 20 ml of solution S add 50 mg of hydroxylamine hydrochloride R and 1 ml of concentrated ammonia R. Adjust to pH 3.5 by adding dilute ammonia R2, monitoring the pH potentiometrically. Dilute to 25 ml with water R. 12 ml of the solution complies with limit test A for heavy metals (25 ppm). Prepare the standard using lead standard solution (1 ppm Pb) R.

Loss on ignition. Not more than 20.0 per cent, determined on 0.200 g in a platinum crucible by heating at 100 °C to 105 °C for 1 h and then at 900 ± 50 °C for 2 h.

ASSAY

To the residue obtained in the test for loss on ignition add 0.2 ml of *sulphuric acid R* and a quantity of *alcohol R* sufficient to moisten the residue completely. Add 6 ml of *hydrofluoric acid R* and evaporate to dryness at 95 °C to 105 °C, taking care to avoid loss from sputtering. Wash the inside of the dish with 6 ml of *hydrofluoric acid R* and evaporate to dryness again. Ignite at 900 ± 50 °C, allow to cool in a desiccator and weigh. The difference between the mass of the final residue and that of the mass obtained in the test for loss on ignition corresponds to the mass of SiO₂ in the test sample.

01/2008:1562
corrected 6.0

SILICA, DENTAL TYPE**Silica ad usum dentalem****DEFINITION**

Amorphous silica (precipitated, gel or obtained by flame hydrolysis).

Content: 94.0 per cent to 100.5 per cent of SiO₂ (ignited substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, light, fine amorphous powder.

Solubility: practically insoluble in water and in mineral acids. It dissolves in hydrofluoric acid and hot solutions of alkali hydroxides.

IDENTIFICATION

About 20 mg gives the reaction of silicates (2.3.1).

TESTS

Solution S. To 2.5 g add 50 ml of *hydrochloric acid R* and mix. Heat on a water-bath for 30 min, stirring from time to time. Evaporate to dryness. Add to the residue a mixture of 8 ml of *dilute hydrochloric acid R* and 24 ml of *water R*. Heat to boiling and filter under reduced pressure through a sintered-glass filter (16) (2.1.2). Wash the residue on the filter with a hot mixture of 3 ml of *dilute hydrochloric acid R* and 9 ml of *water R*. Wash with small quantities of *water R*, combine the washings and the filtrate, then dilute to 50 ml with *water R*.

pH (2.2.3): 3.2 to 8.9.

Suspend 5 g in a mixture of 5 ml of a 7.46 g/l solution of *potassium chloride R* and 90 ml of *carbon dioxide-free water R*.

Chlorides. Liquid chromatography (2.2.29) as described in the test for sulphates.

Retention time: chlorides = about 4 min.

Limit:

– *chlorides:* not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with the reference solution (0.3 per cent).

Sulphates. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. To 0.625 g of the substance to be examined add 30 ml of *water R* and boil for 2 h. Allow to cool and quantitatively transfer to a 50 ml graduated flask. Dilute to

50.0 ml with *water R*. Dilute 5.0 ml of the supernatant to 50.0 ml with *water R* and filter through a membrane filter (nominal pore size 0.45 µm).

Reference solution. Dissolve 0.50 g of *anhydrous sodium sulphate R* and 0.062 g of *sodium chloride R* in *water R* and dilute to 1000.0 ml with *water R*. Dilute 5.0 ml of this solution to 50.0 ml with *water R*.

Column:

- *material:* non-metallic;
- *size:* $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
- *stationary phase:* suitable anion-exchange resin (30-50 µm).

Mobile phase: dissolve 0.508 g of *sodium carbonate R* and 0.05 g of *sodium hydrogen carbonate R* in *water R*, then dilute to 1000 ml with the same solvent.

Flow rate: 1.2 ml/min.

Detection: conductivity detector.

Injection: 25 µl.

Retention time: sulphates = about 8 min.

Limit:

– *sulphates:* not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with the reference solution (4.0 per cent, expressed as sodium sulphate).

Iron (2.4.9): maximum 400 ppm.

Dilute 2 ml of solution S to 40 ml with *water R*.

Heavy metals (2.4.8): maximum 25 ppm.

To 20 ml of solution S, add 50 mg of *hydroxylamine hydrochloride R* and 1 ml of *concentrated ammonia R*. Adjust to pH 3.5 by adding *dilute ammonia R2*, monitoring the pH potentiometrically. Dilute to 25 ml with *water R*. 12 ml of the solution complies with test A. Prepare the reference solution using *lead standard solution (1 ppm Pb) R*.

Loss on ignition: maximum 25.0 per cent, determined on 0.200 g in a platinum crucible by heating at 100-105 °C for 1 h and then at 1000 ± 50 °C for 2 h.

ASSAY

To the residue obtained in the test for loss on ignition add 0.2 ml of *sulphuric acid R* and a quantity of *ethanol (96 per cent) R* sufficient to moisten the residue completely. Add 6 ml of *hydrofluoric acid R* and evaporate to dryness at 95-105 °C, taking care to avoid loss from sputtering. Wash the inside of the crucible with 6 ml of *hydrofluoric acid R* and evaporate to dryness again. Ignite at 900 ± 50 °C, allow to cool in a desiccator and weigh. The difference between the mass of the final residue and that of the mass obtained in the test for loss on ignition corresponds to the mass of SiO₂ in the test sample.

01/2008:2208
corrected 6.0

SILICA, HYDROPHOBIC COLLOIDAL**Silica hydrophobica colloidalis****DEFINITION**

Colloidal silicon dioxide partly alkylated for hydrophobation.

Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent SiO₂ (ignited substance).

CHARACTERS

Appearance: light, fine, white or almost white, amorphous powder, not wettable by water.

Procedure—Examine the tubes laterally against a black background. After standing for 5 minutes protected from light, any opalescence in the *Test solution* is not more intense than that in the *Standard solution* (0.025%).

Limit of lead—[NOTE—Select reagents having as low a lead content as practicable, and store all solutions in containers of borosilicate glass. Rinse thoroughly all glassware with warm, dilute nitric acid (1 in 2) followed by water.]

Ammonium acetate buffer solution, pH 3.5—Weigh 25.0 g of ammonium acetate, and dissolve in 25 mL of water. Add 38.0 mL of dilute hydrochloric acid. Adjust the pH, if necessary, with dilute hydrochloric acid or weak ammonia solution (containing 460 mL of strong ammonia solution per L). Dilute with water to 100.0 mL.

Thioacetamide solution—To 0.2 mL of thioacetamide TS, add 1 mL of a mixture of 5 mL of water, 15 mL of 1 N sodium hydroxide, and 20 mL of 85% glycerol. Heat in a water bath for 20 seconds. [NOTE—Prepare immediately before use.]

Test solution—Suspend 2.5 g Hydrophobic Colloidal Silica in 30 mL of methanol, stir, and add 30 mL of weak ammonia solution (containing 460 mL of strong ammonia solution per L). With frequent stirring evaporate on a water bath, and dry the residue in an oven at 140°. When the dried substance is white, break up the mass with a glass rod. Reduce the residue to a powder, and add 15 mL of methanol and 25 mL of 1 N hydrochloric acid. Boil gently for 5 minutes, stirring frequently with the glass rod. Centrifuge for 20 minutes, and pass the supernatant through a membrane filter. To the residue in the centrifuge tube, add 3 mL of dilute hydrochloric acid and 9 mL of water, and bring to a boil. Centrifuge for 20 minutes, and pass the supernatant through the same membrane filter. Wash the residue with small quantities of water, combine the filtrates and washings, and dilute with water to 50 mL. To 20 mL of this solution, add 50 mg of ascorbic acid and 1 mL of strong ammonia solution. Neutralize with diluted weak ammonia solution (containing 160 mL of strong ammonia solution per L). Dilute with water to 25 mL.

Reference solution—Pipet 10 mL of the *Standard Lead Solution* (see *Special Reagents under Heavy Metals* (231)), and mix with 2 mL of the *Test solution*.

Blank solution: a mixture of 10 mL of water and 2 mL of the *Test solution*.

Procedure—To the *Test solution*, *Reference solution*, and *Blank solution* add 2 mL of *Ammonium acetate buffer solution, pH 3.5*. Mix and add 1.2 mL of *Thioacetamide solution*. Mix immediately. Examine the solutions after 2 minutes. The test is invalid if the *Reference solution* does not show a slight brown color compared to the *Blank solution*. The substance to be examined complies with the test if any brown color in the *Test solution* is not more intense than that in the *Reference solution* (0.0025%).

NOTE—If the result is difficult to judge, pass the solutions through a membrane filter (pore size 3- μ m), and carry out the filtration slowly and uniformly. Compare the spots on the filters obtained with the different solutions.

Water-dispersible substances—Place about 0.4 g of Hydrophobic Colloidal Silica in a 500-mL separating funnel, add 100 mL of water, and shake for 1 minute. Allow to stand for 1 hour. Allow 90 mL of the aqueous phase to run out dropwise without filtration into a suitable dish dried at 140° and cooled in a desiccator. Evaporate to dryness at 140°, starting at a low temperature to avoid splashing. Cool in a desiccator; the weight of the residue does not exceed 12 mg (3.0%).

Loss on ignition (733)—Ignite about 0.2 g of Hydrophobic Colloidal Silica in a platinum crucible at 900° for 2 hours. [NOTE—It is advisable to place the crucible in a cold oven and then to heat up the oven.] Cool in a desiccator before weighing; it loses not more than 6.0% of its weight.

Assay—To the residue obtained in the test for *Loss on ignition*, add sufficient alcohol to moisten the residue completely, and then add 0.2 mL of sulfuric acid. Add 6 mL of hydrofluoric acid, and evaporate to dryness on a hot plate at about 100°, taking care to avoid loss from sputtering. Wash down the sides of the platinum crucible with 6 mL of hydrofluoric acid, and evaporate to dryness. Ignite at 900°

for 2 hours, cool in a desiccator, and weigh. The difference between the weight of the residue obtained in the test for *Loss on ignition*, and the weight of the final residue gives the amount of SiO₂ in the quantity of the substance to be examined: not less than 99.0% and not more than 101.0% of SiO₂, calculated on the ignited basis.

Purified Siliceous Earth

» Purified Siliceous Earth is a form of silica (SiO₂) consisting of the frustules and fragments of diatoms, purified by calcining.

Packaging and storage—Preserve in well-closed containers.

Loss on drying (731)—Dry it at 105° for 2 hours; it loses not more than 0.5% of its weight.

Loss on ignition (733)—Transfer about 1 g, previously dried and accurately weighed, to a tared platinum or porcelain crucible, and ignite at 980 \pm 25° for 1 hour; it loses not more than 2.0% of its weight.

Acid-soluble substances—Digest 10.0 g with 50 mL of 0.5 N hydrochloric acid at 70° for 15 minutes, and filter. Wash the residue, adding the washings to the filtrate, to obtain a total volume of 100 mL. Evaporate at 110° in a tared porcelain dish to dryness; the weight of the dried residue so obtained does not exceed 200 mg (2.0%).

Water-soluble substances—Place 12.5 g in a 500-mL conical flask, add 250 mL of water, and shake for 2 hours at room temperature. Filter with the aid of vacuum, and again filter if necessary to obtain a clear filtrate. Evaporate in a tared platinum or porcelain dish, and dry at 110°; the weight of the residue does not exceed 25 mg (0.2%).

Leachable arsenic—Transfer 10.0 g to a 250-mL beaker, add 50 mL of 0.5 N hydrochloric acid, cover with a watch glass, and heat at 70° for 15 minutes. Cool, and decant through a Whatman No. 3 filter paper into a 100-mL volumetric flask. Wash the slurry with three 10-mL portions of water, preheated to 70°, dilute with water to volume, and mix: a 3.0-mL portion of this solution meets the requirements under *Arsenic, Method 1* (211). The limit is 0.001%.

Leachable lead—A 10.0-mL portion of the solution prepared in the test for *Leachable arsenic* meets the requirements under *Lead* (251), 10 mL of *Diluted Standard Lead Solution* being used for the control. The limit is 0.001%.

Limit of nonsiliceous substances—Transfer about 200 mg, accurately weighed, to a tared platinum crucible, add 5 mL of hydrofluoric acid and 2 drops of dilute sulfuric acid (1 in 2), and evaporate gently to dryness. Cool, add 5 mL of hydrofluoric acid, evaporate again to dryness, and ignite to constant weight; the weight of the residue so obtained does not exceed 50 mg.

Silicon Dioxide

SiO₂·xH₂O
Anhydrous 60.08

» Silicon Dioxide is obtained by insolubilizing the dissolved silica in sodium silicate solution. Where obtained by the addition of sodium silicate to a mineral acid, the product is termed silica gel; where obtained by the destabilization of a solution of sodium silicate in such manner as to yield very fine particles, the product is termed precipitated silica. After ignition at 1000° for