

1338 Silicon / Official Monographs

NF 27

not less than 1 hour, it contains not less than 99.0 percent of SiO₂.

Packaging and storage—Preserve in tight containers, protected from moisture.

Labeling—Label it to state whether it is silica gel or precipitated silica.

Identification—Transfer about 5 mg to a platinum crucible, mix with about 200 mg of anhydrous potassium carbonate, ignite at a red heat over a burner for 10 minutes, and cool. Dissolve the melt in 2 mL of recently distilled water, warming if necessary, and slowly add 2 mL of ammonium molybdate TS: a deep yellow color is produced.

pH (791): between 4 and 8, in a slurry (1 in 20).

Loss on drying (731)—Dry it at 145° for 4 hours: it loses not more than 5.0% of its weight.

Loss on ignition (733)—Ignite about 1 g of it, previously dried and accurately weighed, at 1000° for not less than 1 hour: it loses not more than 8.5% of its weight.

Chloride (221)—Boil 5 g in 50 mL of water under a reflux condenser for 2 hours, cool, and filter. A 7-mL portion of the filtrate shows no more chloride than corresponds to 1.0 mL of 0.020 N hydrochloric acid (0.1%).

Sulfate (221)—A 10-mL portion of the filtrate obtained in the test for Chloride shows no more sulfate than corresponds to 5.0 mL of 0.020 N sulfuric acid (0.5%).

Arsenic, Method I (211)—Prepare the *Test Preparation* as follows. Transfer 4.0 g to a platinum dish, add 5 mL of nitric acid and 35 mL of hydrofluoric acid, and evaporate on a steam bath. Cool, add 5 mL of perchloric acid, 10 mL of hydrofluoric acid, and 10 mL of sulfuric acid, and evaporate on a hot plate to the production of heavy fumes. Cool, cautiously transfer to a 100-mL beaker with the aid of a few mL of hydrochloric acid, and evaporate to dryness. Cool, add 5 mL of hydrochloric acid, dilute with water to about 40 mL, and heat to dissolve any residue. Cool, transfer to a 100-mL volumetric flask, dilute with water to volume, and mix. A 25.0-mL portion of this solution meets the requirements of the test. The limit is 3 ppm.

Heavy metals, Method I (231)—Transfer 16.7 mL of the solution prepared for the test for Arsenic into a 100-mL beaker, and neutralize with ammonium hydroxide to litmus paper. Adjust with 6 N acetic acid to a pH of between 3 and 4. Filter, using medium-speed filter paper, wash with water until the filtrate and washings measure 40 mL, and mix. The limit is 0.003%.

Assay—Transfer about 1 g of Silica Gel to a tared platinum dish, ignite at 1000° for 1 hour, cool in a desiccator, and weigh. Carefully wet with water, and add about 10 mL of hydrofluoric acid, in small increments. Evaporate on a steam bath to dryness, and cool. Add about 10 mL of hydrofluoric acid and about 0.5 mL of sulfuric acid, and evaporate to dryness. Slowly increase the temperature until all of the acids have been volatilized, and ignite at 1000°. Cool in a desiccator, and weigh. The difference between the final weight and the weight of the initially ignited portion represents the weight of SiO₂.

Colloidal Silicon Dioxide

SiO₂ 60.08

Silica

Silica [7631-86-9].

» Colloidal Silicon Dioxide is a submicroscopic fumed silica prepared by the vapor-phase hydrolysis of a silicon compound. When ignited at 1000° for 2 hours,

it contains not less than 99.0 percent and not more than 100.5 percent of SiO₂.

Packaging and storage—Preserve in well-closed containers.

Identification—

A: Transfer about 5 mg to a platinum crucible, and mix with about 200 mg of anhydrous potassium carbonate. Ignite at a red heat over a burner for about 10 minutes, and cool. Dissolve the melt in 2 mL of freshly distilled water, warming if necessary, and slowly add 2 mL of ammonium molybdate TS to the solution: a deep yellow color is produced.

B: [Caution—Avoid contact with *o*-tolidine when performing this test, and conduct the test in a well-ventilated hood.] Place 1 drop of the yellow silicomolybdate solution obtained in *Identification* test A on a filter paper, and evaporate the solvent. Add 1 drop of a saturated solution of *o*-tolidine in glacial acetic acid to reduce the silicomolybdate to molybdenum blue, and place the paper over ammonium hydroxide: a greenish blue spot is produced.

pH (791): between 3.5 and 5.5, in a 1 in 25 dispersion.

Loss on drying (731)—Dry it in a tared platinum crucible at 105° for 2 hours: it loses not more than 2.5% of its weight. Retain the dried specimen, in the crucible, for the test for *Loss on ignition*.

Loss on ignition (733)—Ignite the portion of Colloidal Silicon Dioxide, retained from the test for *Loss on drying*, at 1000 ± 25° to constant weight: the previously dried Colloidal Silicon Dioxide loses not more than 2.0% of its weight.

Arsenic, Method I (211)—Prepare the *Test Preparation* as follows. Transfer 2.5 g to a flask, add 50 mL of 3 N hydrochloric acid, and reflux for 30 minutes using a water condenser. Cool, filter with the aid of suction, and transfer the filtrate to a 100-mL volumetric flask. Wash the filter and flask with several portions of hot water, and add the washings to the flask. Cool, dilute with water to volume, and mix: a 15.0-mL portion of this solution, to which 3 mL of hydrochloric acid has been added, meets the requirements of the test, the addition of the 7 N sulfuric acid being omitted. The limit is 8 µg per g.

Assay—Transfer about 500 mg of Colloidal Silicon Dioxide to a tared platinum crucible, ignite at 1000 ± 25° for 2 hours, cool in a desiccator, and weigh. Add 3 drops of sulfuric acid, and add enough alcohol to just moisten the sample completely. Add 15 mL of hydrofluoric acid, and in a well-ventilated hood evaporate on a hot plate to dryness, using medium heat (95° to 105°) and taking care that the sample does not spatter as dryness is approached. Heat the crucible to a red color with the aid of a Bunsen burner. Ignite the residue at 1000 ± 25° for 30 minutes, cool in a desiccator, and weigh. If a residue remains, repeat the procedure, beginning with "add 15 mL of hydrofluoric acid." The weight lost by the assay specimen, previously ignited at 1000 ± 25°, represents the weight of SiO₂ in the portion taken.

Simethicone—see *Simethicone General Monographs*Simethicone Emulsion—see *Simethicone Emulsion General Monographs*

製品情報

HOME> 製品情報> 化成品> 医薬品添加剤> アドソリダー®

アドソリダー®

化成品 医薬品添加剤

アドソリダー®は高純度珪砂を原料に液相法で製造される二酸化ケイ素の微粉末です。
気相法製品に比べ、多孔性に富み、内部比表面積の大きいことが特徴です。



《ラインナップ》

日本薬局方「軽質無水ケイ酸」に該当するアドソリダー®-101と医薬品添加物規格「含水二酸化ケイ素」に該当するアドソリダー®-102の2種類を用意しております。

	アドソリダー®-101	アドソリダー®-102
規格	日本薬局方 「軽質無水ケイ酸」	医薬品添加物規格 「含水二酸化ケイ素」
平均粒子径 (μm)	3.2	5.0
乾燥減量 (%)	2.6	0.8
吸油量 (mL/100g)	310	95
pH	7.6	3.6
容積試験 (mL/5g)	90	20
比表面積 (m ² /g)	300	700

※上表の数値は参考値です。

《特長》

◆流動性改善効果に優れる。

多くの処方において0.1~0.5%のアドソリダー添加にて流動性改善効果を発揮します。最適添加量は粉粒体の処方によって異なります。

◆添加により錠剤硬度上昇。

アドソリダーの添加により、錠剤硬度は5~15%上昇しますが、崩壊性は損ねません。

資料3 炭酸カルシウム各条

日局16

860 炭酸カリウム

及び洗液を合わせ、水浴上で蒸発して5mLとする。これを検液とし、試験を行う(4ppm以下)。

強熱減量 (2.43) 7.0%以下(1g, 1050~1100°C, 恒量)。

定量法 本品約0.5gをポリテトラフルオロエチレン製の皿に精密に量り、塩酸5mL、硝酸5mL及び過塩素酸5mLを加えた後、穏やかにかき混ぜながらフッ化水素酸35mLを加え、ホットプレート上でゆっくり加熱し、蒸発乾固する。残留物に塩酸5mLを加え、時計皿をかぶせ、沸騰するまで加熱する。冷後、水で時計皿及びポリテトラフルオロエチレン製の皿を洗いながらメスフラスコに移し、更にポリテトラフルオロエチレン製の皿を水で洗い、洗液を合わせ、水で正確に50mLとし、試料原液とする。この液0.5mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。この液4mLを正確に量り、塩酸10mL及び塩化ランタン試液10mLを加えた後、水を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別に塩酸10mL及び塩化ランタン試液10mLをとり、原子吸光度用マグネシウム標準液2.5mL、3mL、4mL及び5mLを各々正確に加え、水を加えて各々正確に100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、次の条件で原子吸光度法(2.23)により試験を行い、標準溶液の吸光度から得た検量線を用いてマグネシウムの含量を求める。

使用ガス：

可燃性ガス アセチレン

支燃性ガス 空気

ランプ：マグネシウム中空陰極ランプ

波長：285.2nm

貯法 容器 密閉容器。

炭酸カリウム

Potassium Carbonate

K₂CO₃ : 138.21

本品を乾燥したものは定量するとき、炭酸カリウム(K₂CO₃)99.0%以上を含む。

性状 本品は白色の粒又は粉末で、においはない。

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。

本品の水溶液(1→10)はアルカリ性である。

本品は吸湿性である。

確認試験 本品の水溶液(1→10)はカリウム塩及び炭酸塩の定性反応(1.09)を呈する。

純度試験

(1) 溶状 本品1.0gを水20mLに溶かすとき、液は無色透明である。

(2) 重金属 (1.07) 本品1.0gに水2mL及び希塩酸6mLを加えて溶かし、水浴上で蒸発乾固し、残留物に水35mL及び希酢酸2mLを加えて溶かし、更に水を加えて50mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液は希塩酸6mLを水浴上で蒸発乾固し、希酢酸2mL、鉛標準液2.0mL及び水を加えて50mLとする(20ppm以下)。

(3) ナトリウム 本品1.0gを水20mLに溶かし、炎色反応

試験(1)(1.04)を行うとき、持続する黄色を呈しない。

(4) ヒ素 (1.11) 本品0.5gをとり、第1法により検液を調製し、試験を行う(4ppm以下)。

乾燥減量 (2.41) 1.0%以下(3g, 180°C, 4時間)。

定量法 本品を乾燥し、その約1.5gを精密に量り、水25mLに溶かし、0.5mol/L硫酸で滴定し、液の青色が黄緑色に変わったとき、注意して煮沸し、冷後、帯緑黄色を呈するまで滴定(2.50)する(指示薬：プロモクレゾールグリーン試液2滴)。

0.5mol/L硫酸1mL=69.11mg K₂CO₃

貯法 容器 気密容器。

沈降炭酸カルシウム

Precipitated Calcium Carbonate

CaCO₃ : 100.09

本品を乾燥したものは定量するとき、炭酸カルシウム(CaCO₃)98.5%以上を含む。

性状 本品は白色の微細な結晶性の粉末で、におい及び味はない。

本品は水にほとんど溶けないが、二酸化炭素が存在すると溶解性を増す。

本品はエタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は希酢酸、希塩酸又は希硝酸に泡立って溶ける。

確認試験

(1) 本品0.5gを希塩酸10mLに溶かし、煮沸し、冷後、アンモニア試液を加えて中性とした液はカルシウム塩の定性反応(1.09)を呈する。

(2) 本品は炭酸塩の定性反応(1)(1.09)を呈する。

純度試験

(1) 酸不溶物 本品5.0gに水50mLを加え、かき混ぜながら、塩酸20mLを少量ずつ加え、5分間煮沸し、冷後、水を加えて200mLとした後、定量分析用紙を用いてろ過し、洗液が硝酸銀試液を加えても混濁しなくなるまで水で洗い、残留物をろ紙とともに強熱し灰化するとき、その量は10.0mg以下である。

(2) 重金属 (1.07) 本品2.0gを水5mLと混ぜ、徐々に塩酸6mLを加え、水浴上で蒸発乾固し、残留物を水50mLに溶かし、ろ過する。ろ液25mLに希酢酸2mL、アンモニア試液1滴及び水を加えて50mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液は塩酸3mLを水浴上で蒸発乾固し、希酢酸2mL、鉛標準液2.0mL及び水を加えて50mLとする(20ppm以下)。

(3) バリウム 本品1.0gに水10mLを加え、かき混ぜながら、塩酸4mLを少量ずつ加え、5分間煮沸し、冷後、水を加えて40mLとした後、ろ過する。ろ液につき、炎色反応試験(1)(1.04)を行うとき、緑色を認めない。

(4) マグネシウム及びアルカリ金属 本品1.0gを水20mL及び希塩酸10mLの混液に溶かし、煮沸した後、アンモニア試液を加えて中性とし、これにシュウ酸アンモニウム試液を

資料3 炭酸カルシウムの各条

日局16(続き)

沈降炭酸カルシウム錠 861

滴加してシュウ酸カルシウムの沈降を完結させる。これを水浴上で1時間加熱し、冷後、水を加えて100mLとし、よく振り混ぜ、ろ過する。ろ液50mLに硫酸0.5mLを加え、蒸発乾固し、残留物を600℃で恒量になるまで強熱するとき、その量は5.0mg以下である。

(5) と素 (1.1) 本品0.40gを水1mLで潤し、希塩酸4mLを加えて溶かし、これを検液とし、試験を行う(5ppm以下)。乾燥減量 (2.1) 1.0%以下(1g, 180℃, 4時間)。

定量法 本品を乾燥し、その約0.12gを精密に量り、水20mL及び希塩酸3mLを加えて溶かす。次に水80mL、水酸化カリウム溶液(1→10)15mL及びNN指示薬0.05gを加え、直ちに0.05mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定(2.50)する。ただし滴定の終点は液の赤紫色が青色に変わるときとする。

0.05mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液
1mL
=5.005mg CaCO₃

貯法 容器 気密容器。

沈降炭酸カルシウム細粒

Precipitated Calcium Carbonate Fine Granules
カルシウム炭酸塩細粒

本品は定量するとき、表示量の95.0~105.0%に対応する炭酸カルシウム(CaCO₃: 100.09)を含む。

製法 本品は「沈降炭酸カルシウム」をとり、顆粒剤の製法により製する。

確認試験

(1) 本品を粉末とし、表示量に従い「沈降炭酸カルシウム」0.5gに対応する量を取り、希塩酸10mLを加えてよく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液を煮沸し、冷後、アンモニア試液を加えて中性とした液はカルシウム塩の定性反応(1.09)の(1)、(2)及び(3)を呈する。

(2) 本品を粉末としたものは、炭酸塩の定性反応(1.09)を呈する。

製剤均一性 (6.02) 分包したものは、質量偏差試験を行うとき、適合する。

溶出性 (6.10) 試験液に溶出試験第1液900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、本品の10分間の溶出率は80%以上である。

表示量に従い炭酸カルシウム(CaCO₃)約0.5gに対応する量を精密に量り、試験を開始し、規定された時間に溶出液20mL以上をとり、孔径0.45µm以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液2mLを正確に量り、移動相を加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。別に定量用炭酸カルシウムを180℃で4時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、試験液に溶かし、正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、移動相を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20µL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、それぞれの液のカルシウムのビ

ーク面積A_r及びA_sを測定する。

炭酸カルシウム(CaCO₃)の表示量に対する溶出率(%)
= M_s/M_r × A_r/A_s × 1/C × 1800

M_s: 定量用炭酸カルシウムの秤取量(mg)

M_r: 本品の秤取量(g)

C: 1g中の炭酸カルシウム(CaCO₃)の表示量(mg)

試験条件

検出器: 電気伝導度検出器

カラム: 内径4.6mm、長さ10cmのポリエーテルエーテルケトン管に7µmの液体クロマトグラフィー用弱酸性イオン交換シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40℃付近の一定温度

移動相: 酒石酸溶液(3→2000)/ジピコリン酸溶液(1→3000)混液(1:1)

流量: カルシウムの保持時間が約8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20µLにつき、上記の条件で操作するとき、ナトリウム、カルシウムの順に溶出し、その分離度は4.5以上である。

システムの再現性: 標準溶液20µLにつき、上記の条件で試験を5回繰り返すとき、カルシウムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

粒度 (6.03) 試験を行うとき、細粒剤の規定に適合する。

定量法 本品を粉末とし、炭酸カルシウム(CaCO₃)約0.12gに対応する量を精密に量り、水20mL及び希塩酸3mLを加え、15分間超音波処理する。次に水80mL、水酸化カリウム溶液(1→10)15mL及びNN指示薬50mgを加え、直ちに0.05mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定(2.50)する。ただし、滴定の終点は液の赤紫色が青色に変わるときとする。

0.05mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液
1mL
=5.005mg CaCO₃

貯法 容器 密閉容器。

沈降炭酸カルシウム錠

Precipitated Calcium Carbonate Tablets
カルシウム炭酸塩錠

本品は定量するとき、表示量の95.0~105.0%に対応する炭酸カルシウム(CaCO₃: 100.09)を含む。

製法 本品は「沈降炭酸カルシウム」をとり、錠剤の製法により製する。

確認試験

(1) 本品を粉末とし、「沈降炭酸カルシウム」0.5gに対応する量を取り、希塩酸10mLを加えてよく振り混ぜた後、必要ならばろ過する。この液を煮沸し、冷後、アンモニア試液を加えて中性とした液はカルシウム塩の定性反応(1.09)の(1)、(2)及び(3)を呈する。

101144

炭酸カルシウム

Calcium Carbonate

CaCO₃ : 100.09

本品を乾燥したものは定量するとき、炭酸カルシウム (CaCO₃) 98.5%以上を含む。

性状 本品は白色の微細な粉末で、におい及び味はない。

本品は水にほとんど溶けないが、二酸化炭素が存在すると溶解性を増す。

本品はエタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は希酢酸、希塩酸又は希硝酸に泡立って溶ける。

確認試験

(1) 本品 0.5g を希塩酸 10 mL に溶かし、煮沸し、冷後、アンモニア試液を加えて中性とした液はカルシウム塩の定性反応を呈する。

(2) 本品は炭酸塩の定性反応(1)を呈する。

純度試験

(1) 酸不溶物 本品 5.0g に水 50 mL を加え、かき混ぜながら、塩酸 20 mL を少量ずつ加え、5分間煮沸し、冷後、水を加えて 200 mL とした後、定量用ろ紙を用いてろ過し、洗液が硝酸銀試液を加えても混濁しなくなるまで水で洗い、残留物をろ紙と共に強熱し灰化するとき、その量は 10.0 mg 以下である。

(2) 重金属 本品 2.0g を水 5 mL と混ぜ、徐々に塩酸 6 mL を加え、水浴上で蒸発乾固し、残留物を水 50 mL に溶かし、ろ過する。ろ液 25 mL に希酢酸 2 mL、アンモニア試液 1 滴及び水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は塩酸 3 mL を水浴上で蒸発乾固し、希酢酸 2 mL、鉛標準液 2.0 mL 及び水を加えて 50 mL とする (20 ppm 以下)。

(3) バリウム 本品 1.0g に水 10 mL を加え、かき混ぜながら、塩酸 4 mL を少量ずつ加え、5分間煮沸し、冷後、水を加えて 40 mL とした後、ろ過する。ろ液につき、炎色反応試験(1)を行うとき、緑色を認めない。

(4) マグネシウム及びアルカリ金属 本品 1.0g を水 20 mL 及び希塩酸 10 mL の混液に溶かし、煮沸した後、アンモニア試液を加えて中性とし、これにシュウ酸アンモニウム試液を滴加してシュウ酸カルシウムの沈殿を完結させる。これを水浴上で 1 時間加熱し、冷後、水を加えて 100 mL とし、よく振り混ぜ、ろ過する。ろ液 50 mL に硫酸 0.5 mL を加え、蒸発乾固し、残留物を 600 °C で恒量になるまで強熱するとき、その量は 5.0 mg 以下である。

(5) ヒ素 本品 0.5g を水 1 mL で潤し、希塩酸 4 mL を加えて溶かし、これを検液とし、装置 B を用いる方法により試験を行う (4 ppm 以下)。

乾燥減量 1.0% 以下 (1g, 180 °C, 4 時間)。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.12g を精密に量り、水 20 mL 及び希塩酸 3 mL を加えて溶かす。次に水 80 mL、水酸化カリウム溶液 (1 → 10) 15 mL 及び NN 指示薬 0.05 g を加え、直ちに 0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定する。ただし、滴定の終点は液の赤

資料3 炭酸カルシウム各条
薬添基(続き)

420 炭酸カルシウム

紫色が青色に変わるときとする。

0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液 1 mL = 5.004 mg CaCO_3

貯法 容 器 気密容器。

投与経路 経口投与, 一般外用剤, 殺虫剤。

Calcium carbonate

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6.0

Source: copper hollow-cathode lamp.

Wavelength: 324.8 nm.

Atomisation device: air-acetylene flame.

Iron: maximum 2.0 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method I).

Test solution. Dissolve 5.0 g in a 9.7 g/l solution of *nitric acid R* and dilute to 25.0 ml with the same acid solution.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using *iron standard solution (10 ppm Fe) R*, diluting with a 9.7 g/l solution of *nitric acid R*.

Source: iron hollow-cathode lamp.

Wavelength: 248.3 nm.

Atomisation device: air-acetylene flame.

Heavy metals (2.4.8): maximum 10 ppm.

2.0 g complies with test D. Prepare the reference solution using 2.0 ml of *lead standard solution (10 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32): maximum 0.1 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C for 2 h.

ASSAY

Dissolve 80.0 mg in a mixture of 10 ml of *dilute sulphuric acid R* and 80 ml of *carbon dioxide-free water R*. Add 1 ml of *starch solution R*. Titrate with 0.05 M *iodine* until a persistent violet-blue colour is obtained.

1 ml of 0.05 M *iodine* is equivalent to 10.66 mg of $C_{12}H_{14}CaO_{12} \cdot 2H_2O$.

STORAGE

In a non-metallic container, protected from light.

Chlorides (2.4.4): maximum 330 ppm.

Dilute 3 ml of solution S to 15 ml with *water R*.

Sulphates (2.4.13): maximum 0.25 per cent.

Dilute 1.2 ml of solution S to 15 ml with *distilled water R*.

Arsenic (2.4.2, Method A): maximum 4 ppm, determined on 5 ml of solution S.

Barium. To 10 ml of solution S add 10 ml of *calcium sulphate solution R*. After at least 15 min, any opalescence in the solution is not more intense than that in a mixture of 10 ml of solution S and 10 ml of *distilled water R*.

Iron (2.4.9): maximum 200 ppm.

Dissolve 50 mg in 5 ml of *dilute hydrochloric acid R* and dilute to 10 ml with *water R*.

Magnesium and alkali metals: maximum 1.5 per cent.

Dissolve 1.0 g in 12 ml of *dilute hydrochloric acid R*. Boil the solution for about 2 min and add 20 ml of *water R*, 1 g of *ammonium chloride R* and 0.1 ml of *methyl red solution R*. Add *dilute ammonia RI* until the colour of the indicator changes and then 2 ml in excess. Heat to boiling and add 50 ml of hot *ammonium oxalate solution R*. Allow to stand for 4 h, dilute to 100 ml with *water R* and filter through a suitable filter. To 50 ml of the filtrate add 0.25 ml of *sulphuric acid R*. Evaporate to dryness on a water-bath and ignite to constant mass at 600 ± 50 °C. The residue weighs a maximum of 7.5 mg.

Heavy metals (2.4.8): maximum 20 ppm.

12 ml of solution S complies with test A. Prepare the reference solution using *lead standard solution (1 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32): maximum 2.0 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 200 ± 10 °C.

ASSAY

Dissolve 0.150 g in a mixture of 3 ml of *dilute hydrochloric acid R* and 20 ml of *water R*. Boil for 2 min, allow to cool and dilute to 50 ml with *water R*. Carry out the complexometric titration of calcium (2.5.11).

1 ml of 0.1 M *sodium edetate* is equivalent to 10.01 mg of $CaCO_3$.

01/2008:0014
corrected 6.0

CALCIUM CARBONATE

Calcii carbonas

$CaCO_3$
[471-34-1]

M_r 100.1

DEFINITION

Content: 98.5 per cent to 100.5 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white powder.

Solubility: practically insoluble in water.

IDENTIFICATION

A. It gives the reaction of carbonates (2.3.1).

B. 0.2 ml of solution S (see Tests) gives the reactions of calcium (2.3.1).

TESTS

Solution S. Dissolve 5.0 g in 80 ml of *dilute acetic acid R*. When the effervescence ceases, boil for 2 min. Allow to cool, dilute to 100 ml with *dilute acetic acid R* and filter, if necessary, through a sintered-glass filter (2.1.2).

Substances insoluble in acetic acid: maximum 0.2 per cent.

Wash any residue obtained during the preparation of solution S with 4 quantities, each of 5 ml, of hot *water R* and dry at 100-105 °C for 1 h. The residue weighs a maximum of 10 mg.

01/2008:0015
corrected 6.0

CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE

Calcii chloridum dihydricum

$CaCl_2 \cdot 2H_2O$
[10035-04-8]

M_r 147.0

DEFINITION

Content: 97.0 per cent to 103.0 per cent of $CaCl_2 \cdot 2H_2O$.

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, crystalline powder, hygroscopic.

Solubility: freely soluble in water, soluble in ethanol (96 per cent).

IDENTIFICATION

A. Solution S (see Tests) gives reaction (a) of chlorides (2.3.1).

Calcium Ascorbate

$C_{12}H_{14}CaO_{12} \cdot 2H_2O$ 426.34

» Calcium Ascorbate contains not less than 98.0 percent and not more than 101.0 percent of $C_{12}H_{14}CaO_{12} \cdot 2H_2O$, calculated on the as-is basis.

Packaging and storage—Preserve in tight, light-resistant containers.

USP Reference standards (11)—USP Calcium Ascorbate RS.

Identification—

A: A solution (1 in 10) responds to the tests for Calcium (191).

B: A solution (1 in 10) decolorizes a solution of dichlorophenol-indophenol (1 in 10).

C: *Infrared Absorption* (197M).

Specific rotation (781S): between +95° and +97°, from optical rotation measurements made immediately following the preparation of the Test solution.

Test solution: 50 mg per mL, in carbon dioxide-free water.

pH (791): between 6.8 and 7.4 in a solution (1 in 10).

Loss on drying (731)—Dry an accurately weighed quantity of about 3 g of it at 105° for 2 hours; it loses not more than 0.1% of its weight.

Arsenic, Method I (211): 3 µg per g.

Heavy metals, Method II (231): 0.001%.

Limit of fluoride—Proceed as directed in the test for *Limit of fluoride* under *Dibasic Calcium Phosphate*: the limit is 10 ppm.

Assay—Transfer an accurately weighed quantity of about 300 mg of Calcium Ascorbate to a 250-mL conical flask. Add 50 mL of water, mix to dissolve, and immediately titrate with 0.1 N iodine VS, adding 3 mL of starch TS as the endpoint is approached. Each mL of 0.1 N iodine is equivalent to 10.66 mg of $C_{12}H_{14}CaO_{12} \cdot 2H_2O$.

Calcium Carbonate

$CaCO_3$ 100.09

Carbonic acid, calcium salt (1 : 1).

Calcium carbonate (1 : 1) [471-34-1].

» Calcium Carbonate, dried at 200° for 4 hours, contains calcium equivalent to not less than 98.0 percent and not more than 100.5 percent of $CaCO_3$.

Packaging and storage—Preserve in well-closed containers.

Identification—The addition of acetic acid to it produces effervescence (*presence of carbonate*), and the resulting solution, after boiling, responds to the tests for Calcium (191).

Loss on drying (731)—Dry it at 200° for 4 hours; it loses not more than 2.0% of its weight.

Acid-insoluble substances—Mix 5.0 g with 10 mL of water, and add hydrochloric acid, dropwise, with agitation, until it ceases to cause effervescence, then add water to make the mixture measure 200 mL, and filter. Wash the insoluble residue with water until the last washing shows no chloride, and ignite: the weight of the residue does not exceed 10 mg (0.2%).

Limit of fluoride—[NOTE—Prepare and store all solutions in plastic containers.]

Buffer solution, Standard solution, and Electrode system—Proceed as directed in the test for *Limit of fluoride* under *Dibasic Calcium Phosphate*.

Standard response line—Proceed as directed in the test for *Fluoride* under *Dibasic Calcium Phosphate*, except to use 4.0 mL of hydrochloric acid, instead of 2.0 mL.

Procedure—Proceed as directed in the test for *Limit of fluoride* under *Dibasic Calcium Phosphate*, except to use 4.0 mL of hydrochloric acid, instead of 2.0 mL. The limit is 0.005%.

Arsenic, Method I (211)—Slowly dissolve 1.0 g in 15 mL of hydrochloric acid, and dilute with water to 55 mL: the resulting solution meets the requirements of the test, the addition of 20 mL of 7 N sulfuric acid specified under *Procedure* being omitted. The limit is 3 ppm.

Barium—A platinum wire, dipped in the filtrate obtained in the test for *Acid-insoluble substances* and held in a nonluminous flame, does not impart a green color.

Lead (251)—Mix 1.0 g with 5 mL of water, slowly add 8 mL of 3 N hydrochloric acid, evaporate on a steam bath to dryness, and dissolve the residue in 5 mL of water: the limit is 3 ppm.

Iron—Dissolve 40 mg in 5 mL of 2 N hydrochloric acid, transfer to a beaker with the aid of water, and dilute with water to 10 mL. Prepare a Standard solution by transferring 4.0 mL of *Standard Iron Solution*, prepared as directed under *Iron* (241), to a beaker and by diluting with water to 10 mL. To each beaker add 2 mL of citric acid solution (1 in 5) and 2 drops of thioglycolic acid, adjust to a pH of 9.5 ± 0.1 with ammonia TS, dilute with water to 20 mL, mix, and allow to stand for 5 minutes. Dilute with water to 50 mL, and mix. Concomitantly determine the absorbances of the solutions from the specimen and the Standard solution at the wavelength of maximum absorbance at about 530 nm with a suitable spectrophotometer, using water as the blank: the absorbance of the solution from the specimen under test does not exceed that of the Standard solution (0.1%).

Mercury, Method IIa (261)—Transfer 4.0 g to a 100-mL beaker, and cautiously dissolve in 14 mL of 6 N hydrochloric acid. Use 3 mL of hydrochloric acid instead of 3 mL of sulfuric acid when preparing the *Standard Preparation* and the *Test Preparation*: the limit is 0.5 µg per g.

Limit of magnesium and alkali salts—Mix 1.0 g with 35 mL of water, carefully add 3 mL of hydrochloric acid, heat the solution, and boil for 1 minute. Rapidly add 40 mL of oxalic acid TS, and stir vigorously until precipitation is well established. Add immediately to the warm mixture 2 drops of methyl red TS and then 6 N ammonium hydroxide, dropwise, until the mixture is just alkaline. Cool to room temperature, transfer to a 100-mL graduated cylinder, dilute with water to 100 mL, mix, and allow to stand for 4 hours or overnight. Filter, and to 50 mL of the clear filtrate in a platinum dish add 0.5 mL of sulfuric acid, and evaporate the mixture on a steam bath to a small volume. Carefully heat over a free flame to dryness, and continue heating to complete decomposition and volatilization of ammonium salts. Finally ignite the residue to constant weight. The weight of the residue does not exceed 5 mg (1.0%).

Heavy metals (231)—Mix 1.0 g with 5 mL of water, slowly add 8 mL of 3 N hydrochloric acid, and evaporate on a steam bath to dryness. Dissolve the residue in 20 mL of water, filter, and add water to the filtrate to make 25 mL: the limit is 0.002%.

Assay—Transfer about 200 mg of Calcium Carbonate, previously dried at 200° for 4 hours and accurately weighed, to a 250-mL beaker. Moisten thoroughly with a few mL of water, and add, dropwise, sufficient 3 N hydrochloric acid to dissolve. Add 100 mL of water, 15 mL of 1 N sodium hydroxide, and 300 mg of hydroxy naphthol blue, and titrate with 0.05 M edetate disodium VS until the solution is a distinct blue in color. Each mL of 0.05 M edetate disodium is equivalent to 5.004 mg of $CaCO_3$.

Calcium Carbonate Lozenges

» Calcium Carbonate Lozenges contain not less than 90.0 percent and not more than 110.0 percent of the labeled amount of calcium carbonate ($CaCO_3$).

Packaging and storage—Preserve in well-closed containers.

Identification—The addition of 6 N hydrochloric acid to a Lozenge produces effervescence, and the resulting solution, after being

理化学試験法の改正に関する研究

研究分担者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

研究要旨

現在、日本薬局方では、医薬品各条における溶状や硫酸呈色物における色の判定では、色の比較液を用いる目視によっている。色の比較液は、USP とは全く同じ比較液を採用しているが、EP ではより多くの種類の色の比較液を設定しており、医薬品各条における規格の設定時に、各局間の差が困難な状況を生んでいる。

色の判定に関しては、PDG の調和の対象とされ、USP がすでに参考情報として採用している CIE（国際照明委員会）の方法による色差計を採用する方向で検討が進められている。色差の測定には通常、積分球方式の分光光度計（spectrocolorimeter）などが用いられるが、通常の実験用の分光光度計（spectrophotometer）に色の解析用ソフトを使用して測定することもできる。そこで、色の機器分析が導入される可能性を考えて、両測定方法の比較検討を行った。

研究協力者

保立仁美 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

A. 研究目的

色の許容範囲は、目視で色の比較液と較べてそれよりも薄いかどうかで判断されている。色の許容範囲は色差計のような測色器を用いて、その色単位や指数で判断することもできる。しかし、過去に色の比較液を用いていた規格を機器分析に移行させるためには、従来の適合品と、規格限度付近の製品などが必要となり、規格設定には慎重を要するとおもわれる。しかし、新規に規格設定する場合には、個々の製品の特性に応じて適切な規格を設定すれば、十分に適用可能であると考えられる。従って、本報告では、まず日局及び USP で使用されている色の比較液と EP で使用している色の標準液を比較し、その類似性を明らかにすると共に、それぞれの色の溶液を、積分球方式の分光光度計及び通常の実験用の分光光度計により測定して、結果を比較検討し、汎用機による測定が可能であるか検討した。

B. 試験方法

色の比較液は、日局色の比較液（USP の色の比較液と同じ）と EP の 2.2.2 Degree of

coloration of Liquid 収載の比較液を、関東化学（株）製色の塩化コバルト(II)の色の比較原液 0891-23、塩化鉄(III)の色の比較原液 20317-23、硫酸銅(II)の色の比較原液 08192-23 を用いて、混合調製した。JP 色の比較液は、原液を蒸留水で希釈調製した。EP 比較原液及び、EP 比較液は、JP 色の比較原液を用いて標準液を作成し、塩酸溶液(10g/L)で希釈した。さらに、各日局の比較液を水で希釈し、希釈による色のパラメーターの変化についても検討した。

積分球方式の分光光度（spectrocolorimeter）及び通常の実験用の分光光度計（spectrophotometer）を用いて色のパラメーター L^* , a^* , b^* を測定した。積分球方式の分光光度計として、日立製分光光度計 C2000（JIS Z8722 の 2 度視野 C 光源使用）を用い、精製水の透過光を基準として測定した。通常の実験用の分光光度計として、島津製作所製分光光度計 UV-2450 及び UVPC 用カラー測定ソフトウェアにより測定した。いずれの装置の場合も、光路長 10mm のセルを使用して測定した。

研究結果

C-1. 日局及び USP の色の比較液と、EP の色の標準液の組成の比較

日局と USP の色の比較液は同じであり、塩化コバルト(Ⅱ)の色の比較原液、塩化鉄(Ⅲ)の色の比較原液、硫酸銅(Ⅱ)の色の比較原液を表 1 に示すような比率で混合希釈している。EP の場合には原液の組成そのものはほぼ類似している。

表 1 の右側に、比較液と標準原液で、組成比が同じもの同士に同じマークを付した。F と Y、G と BY、O と GY では、全く同じ組成となっており、S と R では R の方が同じ組成でも、全体として 5 倍の濃度となっており、T と B では、B の方が同組成比で 3 倍の濃度となっている。表 2 には、EP の一連の色の標準液と、日局の同組成の液の関係を示した。T は B3 と B4 の中間にあたり、S は R5 と R6 の中間に位置している。G は BY1 と、F は Y1 と O は Y とは同じであるが、EP の標準液は全てこれよりは薄く希釈されている。

表 2 の関係を使えば、医薬品各条で比較液の調製方法を記載して、EP の標準液に対応できている。例えば、オルシプレナリン塩酸塩では、T 3mL に薄めた塩酸 (1→40)1mL を加えて、BY2 を調製している。日局の比較液が水で調製されているため、希釈に薄めた塩酸を用いている各条が多いが、無水クエン酸では水で希釈しており、医薬品各条での調製方法は様々である。16 局で新たに、色の比較液が溶状に設定されたものは、アシクロビル (Y7)、アミダオロン塩酸塩 (BY5)、シラスタチンナトリウム (Y6)、プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム (B4)、フロモキシセフナトリウム、プロモクリプチンメシル酸塩 (BY4)、メロペネム水和物、ラタモキシセフナトリウムの 8 つがあり、EP の標準溶液に相当するものは、括弧内に示した 5 つ、他の 3 つは原液の混合比から EP の標準液に相当していない。ただし、メロペネム水和物は EP の医薬品各条では Y5 を使用しており、これらに関しては、再度、規格設定時の原案が、もともと特殊な混合比で規格設定されていたのか確認する必要があると思われる。

C-2 日局の色の比較液の機器測定における機器による影響

日局の色の比較液と、その水による希釈液を、積分球方式の分光光度計 (spectrocolorimeter) 及び通常分析用の分光光度計 (spectrophotometer) を用いて測定して、色のパラメーター L^* , a^* , b^* を求めた。

表 3 に、二種類の機器による、日局の色の比較液の測定値を示した。両者はかなり類似した結果を与えたが、測定値が小さいほど、両者の値の差が大きくなる傾向が見られた。しかし、色のパラメーターはある範囲の中であれば同じと捉えられることから、規格値の幅のなかでのばらつき程度と考えられる。従って、必ずしも専用の色差計を用いなくても、通常分光光度計での測定で十分対応可能と考えられた。

さらに、二種類の分光光度計を用いて、日局の色の比較液を水で希釈した一連の測定値を図 1 に示した。比較的色の濃い、N、O、J、K、L、M では、希釈するにつれて、曲線は大きくカーブし、希釈により色のパラメーターは直線的には減少しない。従って、これらの機器測定によるパラメーターを用いて規格を設定するには、なるべく色の薄い、直線性が保たれる領域での限度規格設定が望ましい。また、同じような色の領域でも、測定対象医薬品によって、直線の範囲が変わることも考慮する必要がある、また、比較的色の薄い、右下側に集まっている P、Q、R、T では、機器による測定値の差がかなり大きいことも明らかとなった。規格幅の設定では、機器の差も考慮しておかなくてはならず、今後さらに主なメーカーの分光光度計での、機種間差を検討する必要があると思われる。

図 2 には、通常分光光度計で測定した、EP の色の標準液の a^*b^* 値を図示した。実際に、溶状で使用されている標準液はごく薄い領域が多く、現在、日局の各条で使用されているのは、B4、BY2、BY5、BY4、BY6、Y6、Y7、GY7 であり、まだ R シリーズは例が見られない。16 局で新たに採用された溶状試験には日局の色の比較液は使用されておらず、ほとんどが EP の標準液で、一般試験法には収載されていないために、もとの原液からの調製法を記載しているが、各条ごとに同じ液であっても表現が様々で、どの EP 標準液に対応しているのか直に判断できない。

今後、より分かりやすい規格を目指すためには、収載数が今後も増えると考えられるEPの標準液の試薬試液としての収載が望ましいと思われる。

D. 考察

日局 16 で溶状に色の比較液を用いているのは 39 品目であり、USP では数品目と少なく、EP の 100 品目程度と比較すると、日局や USP では規格試験法の中でそれほど大きな意味合いを持たせているとは考えられない。しかし、日局で、新たに溶状を採用しているものでは、日局の比較液を採用しているものは無く、今後の方針転換が必要であると思われる。実際の医薬品各条に EP の標準液を適用するためには、ブチルスポコラミン臭化物の溶状の例に見られるように、色の比較液 F 0.5mL を薄めた塩酸で 20mL にすることにより EP の標準液 Y7 を調製している。しかし、色の比較液の組成比が大きく違う場合には、困難が予想される。

今回の検討から、色の機器測定では、必ずしも専用の測定機器でなくとも、分光光度計と付属の色測定用ソフトを用いることで測定可能と考えられた。ただし、薄い色の測定時にはやや測定値に差が見られることがあるため、注意が必要である。従来色の標準液を用いた規格を、機器測定の規格に置き換えるためには、規格限度付近の不純物等の着色物質を含む試料があることが望ましく、試料溶液を希釈した場合の色の測定値の変化などを検討し、規格設定を試みる必要がある。従って、すでに承認申請時に、各局の色の比較（標準）液を使用している場合には、機器測定へ移行するのは容易なことではないとおもわれる。現在、EP が色の機器分析法の規格設定法を検討中であり、その結果を待って、機器測定法そのものの調和は前にすすめるとして、同時に色の標準（比較）液を各極で相互の取り込むことが調和の早道であると考えられる。

E. 結論

- ・色の機器測定は、通常分析用分光光度計と色測定用ソフトを使用することで十分対応可能と考えられた。
- ・各条の機器測定による規格設定に関しては、

今後の課題であるが、既収載品については困難が予想される。

・今後の方針として、日局では EP 標準液の試薬試液への採用が最も有効で迅速な調和の道であると考えられる。

E. 健康危険情報

該当する情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) K. Izutsu, K. Fujii, C. Katori, C. Yomota, T. Kawanishi, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, K. Terada, Effects of solute miscibility on the micro- and macroscopic structural integrity of freeze-dried solids, *J. Pharm. Sci.*, **99**: 4710-4719 (2010)
- 2) 伊豆津健一, 四方田千佳子, 川西徹, 凍結によりリポソームからの脱水と内部の氷晶形成に対するトレハロースの影響, *低温生物工学会誌* **56** (2): 159-162 (2010).

2. 学会発表

- 1) 四方田千佳子, 保立仁美, 吉田寛幸, 川西徹, 球形吸着炭製剤の吸着特性評価について, *日本薬剤学会第 24 年会* (2010.5)
- 2) 伊豆津 健一, 四方田 千佳子, 川西 徹, 凍結溶液における脂質ベジクル内の氷晶形成と糖類による脱水促進, *日本薬剤学会第 24 年会* (2010.5)
- 3) 柴田寛子, 齋藤はる奈, 川西徹, 四方田千佳子, シクロスポリンカプセルの先発品と後発品における物理化学的性質と体内動態の比較評価, *日本薬剤学会第 25 年会* (2010.5)
- 4) 伊豆津 健一, 四方田 千佳子, 川西 徹, 凍結によるリポソームからの脱水と内部の氷晶形成に対するトレハロースの影響, *低温生物工学会第 55 年会* (2010.6)
- 5) K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, K. Fujii, E. Yonemochi, K. Terada, Thermal Analysis of Multi-component Frozen Solutions for Lyophilized Formulation Development, 21st IUPAC International Conference on Chemical Thermodynamics (2010.8)
- 6) K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, Control of Liposome Freezing Behavior for Structural and Functional Stabilization, *Freeze-drying of Pharmaceuticals and Biologicals Conference* (2010.9)
- 7) Hiroko Shibata, Chikako Yomota, Toru Kawanishi: Basic examination for in vitro release test of drug-encapsulated liposome

Pharmaceutical Sciences World Congress 2010 in association with the AAPS Annual Meeting and Exposition (2010.11)

- 8) K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi
Varied effects of cryoprotectants on freeze-induced dehydration and intraliposomal ice formation, FIP Pharmaceutical Sciences World Conference (2010.11)
- 9) 四方田千佳子、保立仁美、吉田寛幸、川西徹、市販イトラコナゾール製剤の溶出挙動に及ぼす界面活性剤の影響、日本薬学会第 131 年会
- 10) 齋藤 はる奈、柴田 寛子、吉田 寛幸、川西 徹、四方田 千佳子、HPLC 質量分析計を用いたイオパミドール注射剤の不純物解析、
- 11) 八巻 琢哉、吉橋 泰生、米持 悦生、寺田 勝英、森山 広思、伊豆津 健一、四方田 千佳子、川西 徹、凍結乾燥製剤における凍結保護剤のコラプス現象評価、日本薬学会第 131 年会 (2011.3)
- 12) 柴田寛子、四方田千佳子、川西徹 細胞培養液中におけるリポソーム製剤の凝集物形成に関する検討、日本薬学会第 131 年会 (2011.3)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況
2. 実用新案登録
なし

表1 日局の色の比較液(A~T)とEPの色の標準原液(B, BY, Y, GY, R)の組成の比較

	塩化コバルト(Ⅱ) の色の比較原液	塩化鉄(Ⅲ)の 色の比較原液	硫酸銅 (Ⅱ)の色	水	合計mL	同組成
A	0.1	0.4	0.1	4.4	5.0	
B	0.3	0.9	0.3	3.5	5.0	
C	0.1	0.6	0.1	4.2	5.0	
D	0.3	0.6	0.4	3.7	5.0	
E	0.4	1.2	0.3	3.1	5.0	
F	0.3	1.2	0.0	3.5	5.0	○
G	0.5	1.2	0.2	3.1	5.0	△
H	0.2	1.5	0.0	3.3	5.0	
I	0.4	2.2	0.1	2.3	5.0	
J	0.4	3.5	0.1	1.0	5.0	
K	0.5	4.5	0.0	0.0	5.0	
L	0.8	3.8	0.1	0.3	5.0	
M	0.1	2.0	0.1	2.8	5.0	
N	0.0	4.9	0.1	0.0	5.0	
O	0.1	4.8	0.1	0.0	5.0	☆
P	0.2	0.4	0.1	4.3	5.0	
Q	0.2	0.3	0.1	4.4	5.0	
R	0.3	0.4	0.2	4.1	5.0	
S	0.2	0.1	0.0	4.7	5.0	□
T	0.5	0.5	0.4	3.6	5.0	◇
B(褐色)	1.5	1.5	1.2	0.8	5.0	◇
BY(帯褐黄色)	0.5	1.2	0.2	3.1	5.0	△
Y(黄色)	0.3	1.2	0.0	3.5	5.0	○
GY(帯緑黄色)	0.1	4.8	0.1	0.0	5.0	☆
R(赤色)	1.0	0.5	0.0	3.5	5.0	□

表2 EPの色の標準液の組成比と日局比較液の類似組成のものとの比較

	(%)	塩化コバルト(Ⅱ)の色の比較原液	塩化鉄(Ⅲ)の色の比較原液	硫酸銅(Ⅱ)の色の比較原液	塩酸10g/L	合計mL
B(褐色)	100	1.5	1.5	1.2	0.8	5
B1	75	1.125	1.125	0.9	1.85	5
B2	50	0.75	0.75	0.6	2.9	5
B3	37.5	0.5625	0.5625	0.45	3.425	5
T		0.5	0.5	0.4	3.6	5
B4	25	0.375	0.375	0.3	3.95	5
B5	12.5	0.1875	0.1875	0.15	4.475	5
B6	5	0.075	0.075	0.06	4.79	5
B7	2.5	0.0375	0.0375	0.03	4.895	5
B8	1.5	0.0225	0.0225	0.018	4.937	5
B9	1	0.015	0.015	0.012	4.958	5
BY(帯褐黄色)		0.5	1.2	0.2	3.1	5
G		0.5	1.2	0.2	3.1	5
BY1	100	0.5	1.2	0.2	3.1	5
BY2	75	0.375	0.9	0.15	3.575	5
BY3	50	0.25	0.6	0.1	4.05	5
BY4	25	0.125	0.3	0.05	4.525	5
BY5	12.5	0.0625	0.15	0.025	4.7625	5
BY6	5	0.025	0.06	0.01	4.905	5
BY7	2.5	0.0125	0.03	0.005	4.9525	5
Y(黄色)	100	0.3	1.2	0	3.5	5
F		0.3	1.2	0	3.5	5
Y1	100	0.3	1.2	0	3.5	5
Y2	75	0.225	0.9	0	3.875	5
Y3	50	0.15	0.6	0	4.25	5
Y4	25	0.075	0.3	0	4.625	5
Y5	12.5	0.0375	0.15	0	4.8125	5
Y6	5	0.015	0.06	0	4.925	5
Y7	2.5	0.0075	0.03	0	4.9625	5
GY(帯緑黄色)	100	0.1	4.8	0.1	0	5
O		0.1	4.8	0.1	0	5
GY1	25	0.025	1.2	0.025	3.75	5
GY2	15	0.015	0.72	0.015	4.25	5
GY3	8.5	0.0085	0.408	0.0085	4.575	5
GY4	5	0.005	0.24	0.005	4.75	5
GY5	3	0.003	0.144	0.003	4.85	5
GY6	1.5	0.0015	0.072	0.0015	4.925	5
GY7	0.75	0.00075	0.036	0.00075	4.9625	5
R(赤色)	100	1	0.5	0	3.5	5
R1	100	1	0.5	0	3.5	5
R2	75	0.75	0.375	0	3.875	5
R3	50	0.5	0.25	0	4.25	5
R4	37.5	0.375	0.1875	0	4.4375	5
R5	25	0.25	0.125	0	4.625	5
S		0.2	0.1	0	4.7	5
R6	12.5	0.125	0.0625	0	4.8125	5
R7	5	0.05	0.025	0	4.925	5

表3 日局の比較液のCIELAB^{*}a^{*}b^{*}値の測定機器による比較

比較液	分析用分光光度計			積分球方式の分光光度		
	L*	a*	b*	L*	a*	b*
A	98.5	-1.28	5.22	98.5	-0.95	4.32
B	96.0	-3.42	14	95.9	-2.78	12.38
C	98.4	-3.02	8.6	98.4	-2.52	7.37
D	96.0	-1.22	7.68	96.1	-0.78	6.26
E	95.0	-4.55	20.87	95.0	-3.96	18.89
F	96.6	-4.7	22.9	96.6	-3.93	20.08
G	94.3	-2.4	22.66	94.9	-1.88	20.35
H	97.4	-8.53	27.16	97.6	-7.83	25.01
I	94.7	-9.84	41.16	95.5	-9.13	37.23
J	94.3	-13.97	58.92	94.6	-14.02	56.93
K	93.1	-12.45	72.25	93.4	-12.61	69.96
L	90.7	-6.95	66.23	91.0	-7.03	63.36
M	98.1	-13.85	33.22	97.8	-13.04	30.74
N	97.2	-24.32	72.13	97.4	-24.25	69.25
O	96.3	-22.01	72.11	96.4	-21.85	68.52
P	98.0	0.4	5.63	97.8	0.65	4.67
Q	97.9	1.23	4.15	97.9	1.47	3.25
R	96.8	1.6	5.48	96.8	1.97	6.04
S	98.4	3.21	1.67	98.3	3.13	1.45
T	94.7	2.81	7.18	94.7	3.08	6.05

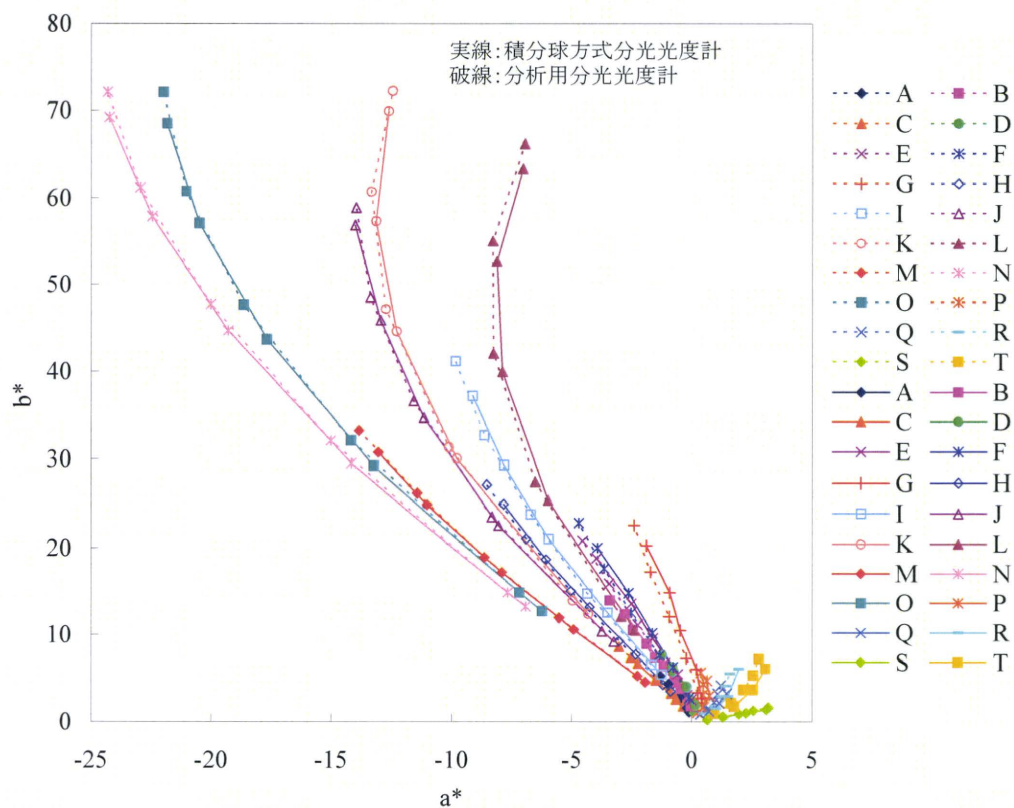


図1 日局色の比較液の希釈によるa*b*値の変化

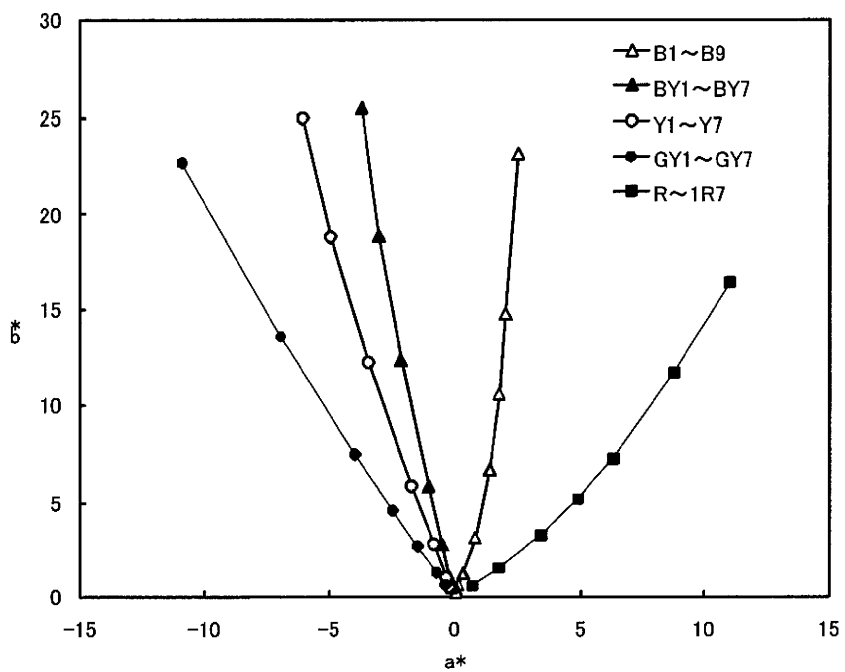


図 2 EP 標準溶液の分析用分光光度計による測定結果

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）
分担総合研究報告書
製剤および製剤試験法の改正に関する研究

分担研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長

研究要旨 日局16における製剤総則の大改正について解説するとともに、課題の一つである、非無菌製剤に関する微生物混入への配慮の考え方をまとめた。すなわち製剤が製造あるいは保管中に微生物に汚染されるリスク、また微生物汚染人体に与える影響を考慮して、各製品について限度試験の適用の方法や程度を判断すべきである。

研究協力者

加藤くみ子 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部第四室長
大島裕希 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部

A. 研究目的

平成23年3月23日に告示された第16改正日本薬局方（日局16）における改正ポイントの中で、最も大きなものの一つが製剤総則の全面改正である。日本薬局方の製剤総則は医療現場で使用されている有用な製剤を合理的に分類、定義し、品質を保証するために必要な試験法、容器・包装、貯法等を示すものである。日進月歩の医療技術の中で製剤技術についても革新が著しいにもかかわらず、日本薬局方は法律に準じる公定規格基準書であり改正の影響が大きいいため、製剤総則は個別の追加・訂正以外は本格的な整備をしないままに長時間が経過してきた。そこで7年にわたる検討期間を経て、第16改正にあわせ全面改正を行った。

本研究では製剤総則改正の概略および今後の課題をまとめた。

B. 試験方法

日本薬局方、EPおよびUSP、ICH品質ガイドラインおよびこれらの解説、さらにはウェブ等における情報を調査し、非無菌製剤に関する微生物混入への配慮の基本的な考え方等をまとめた。

C. 研究結果

C-1: 製剤総則の改正理由

日本薬局方では、製剤関連事項をまとめ独立した製剤総則の形をとったのは日局6であるが、さらに日局7（1961年施行）において基本形が完成した。即ち第7局の製剤総則では主要な製剤がアイウエオ順に分類され、定義、製法、および品質管理に必要な試験、貯法等が記され、その後追加や部分的な改正はされたが、日局15の製剤総則に至るまでそのスタイルに大きな変更はなく引き継がれてきた。

しかし、近年新しい多種多様な製剤が医療現場で使用されるようになり、これら製剤を分類、定義し、品質管理の現場で参照、使用するには旧来の製剤総則は不十分なものとなっていた。例えば、エアゾール剤は外用、吸入、内服、空間噴霧など、噴出して用いる製剤すべてを含むが、これらの製剤では品質管理に必要とされる試験は、それぞれ異なる。また散剤と顆粒剤は粒子径の違いで一律に分類されてきたが、その合理的理由はみあたらない。

そこで、製剤総則の意義：「医療の場で使用される製剤を合理的かつ適切に分類、定義し、品質を保証するために必要な試験法、貯法等を示す」に立ち返り、全面改正を行うこととした。改正作業は2004年3月に開始、7年の歳月をかけて改正に至った。

C-2: 改正の基本方針

このたびの改正の基本方針は以下の通りである。

- (1) 臨床で汎用されている製剤の収載： 改正理由に記したように、長年にわたって大きな改正を行わなかったため、臨床現場で汎用されている製剤でも、収載されていない製剤も少なくなかった。例として口腔内崩壊錠、経口ゼリー剤、舌下錠があげられる。
- (2) 製剤の適切な分類と定義： 製剤を適切に分類するとともに適切かつ簡潔に定義する。改正の規制への悪影響を抑えるため、収載製剤の定義は妥当なものについては日局 16 でも極力日局 15 を踏襲する。ただし、散剤、顆粒剤、軟膏剤については、合理性や国際的整合性に配慮し定義の変更を行う。
- (3) 製剤の機能の確保に必要な試験内容の充実
- (4) 製剤試験（及び貯法）記載の整備： 各製剤の品質確保に必要な基本的な試験を整理するとともに、製剤試験および貯法について記載整備を行う。
- (5) 国際調和への配慮： 現在医薬品製剤の開発、製造、流通の国際化は著しい。国際間で製剤の規制上の取り扱いが異なると、医薬品の品質管理に混乱を招くので、国際的整合性への配慮は必須である。

C-3： 日局 16 製剤総則における製剤の分類

製剤の分類基準は多種多様である。例えば形状からみると、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤等に分類、製法でみると錠剤は素錠、糖衣錠等に分類できる。製剤機能を取り上げると、放出性から即放錠、腸溶錠、徐放剤等に、崩壊・分散性からは口腔内崩壊、発泡錠、分散錠等に分類できる。また作用からみると全身作用製剤、局所作用製剤に分類できる。このように個々の製剤をとりあげてみると、形状、機能特性の組合せで様々な分類が考えられる。

日局 16 製剤総則においては、製剤をまず投

与経路及び適用部位の別で大分類し、さらに製剤の形状、機能、特性から分類する方法を採用した。即ち、投与経路や適用部位から製剤を分類してみると、品質管理上留意すべき点に共通点が多く、適用部位ごとの剤形の把握が容易になると考えられた。この投与経路及び適用部位による分類は、現在同様に改正を検討中である米国薬局方の製剤分類の考え方や、現在の欧州薬局方の分類方法とも共通するところである。

次いで各々の大分類ごとにさらに形状等から主要な剤形を中分類し、規定した。例えば経口投与する製剤については錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤など主要な剤形への分類、あるいは含嗽剤や点鼻剤のような特殊な用途による剤形グループへの分類を行った。

さらに各々の中分類で規定された剤形について、必要に応じて特徴のある剤形を規定して小分類した。例えば錠剤では口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠など特別な機能を有する剤形への分類、経口液剤ではエリキシル錠、懸濁錠、乳剤のように特定の処方・製法による製剤グループへの分類である。

以上の分類によって、日局 15 製剤総則で収載された剤形数は 28 であったのに対し、日局 16 製剤総則では 71 剤形となった。なおこのような大中小三段の分類とは別に、製造方法や形態をもとにさらに分類されたものもあり、例えば錠剤の場合は素錠、フィルムコーティング錠などへの分類、注射剤では凍結乾燥注射剤、粉末注射剤、充てん済みシリンジ剤、カートリッジ剤等への分類が行われている。

C-4： 日局 16 製剤総則の構成

日局 15 までは、まず「1. 製剤通則」として製剤全般の共通事項が記載され、2. 以下にアイウエオ順に製剤名およびその説明が列記されていた。日局 16 では日局 15 同様に〔1〕として「製剤通則」をまとめたが、〔2〕は「製剤各条」とし、大分類、中分類、小分類からなる剤形分類の順番にしたがって剤形およびその説明を列記する構成とした。各

剤形の説明は剤形の定義、製法、剤形特性、試験法、貯法からなるが、日局 15 収載の剤形の説明は、妥当なものは日局 15 の説明を極力踏襲することとした。なお、主として生薬を原料とする製剤である生薬関連製剤については、〔3〕生薬関連製剤各条としてまとめて記載することとした。

剤形の記載順序は、汎用性、重要性、性状、用途を基準に優先順位をつけた。すなわち、大分類では 経口投与製剤>注射剤>--->皮膚適用製剤 の順、中分類では 固形剤>液剤>半固形剤>--->用途別 の順、小分類では 口腔内崩壊錠>チュアブル錠>発泡錠>分散錠 の順に収載した。

各剤形の試験法については、原則として日局一般試験法の記載順序にしたがった。

C-5: 製剤通則

製剤通則は製剤全般に共通する事項を記載するものである。日局 15 の 7 項に比して日局 16 では 11 項となった

項目 2: 剤形の分類法についての説明であるが、追加的に 項目 3 において「製剤各条には一般に使用されている剤形を示したが、それら以外にも適切なものであれば日局の剤形とすることができる」と注釈されている。例えば、投与経路と製剤各条の剤形を組み合わせると新たな剤形とすることができる。なお、各条の剤形名であるが、同じ剤形が複数の投与経路に使用される場合、主たる投与経路の剤形名には投与経路を付していない。例えば、内用カプセル剤、内用散剤についてはいずれもカプセル剤、散剤を剤形名としている。

項目 4: 製剤各条では、剤形に応じて製剤特性が規定され、この製剤特性については「適切な試験」により確認するべきであることを記した。これら試験については本来局方の中で一般試験法として設定されていることが望ましいことではあるが、製品毎に個別な対応が必要な製剤特性、あるいは一般試験法を設定するには時期尚早な製剤特性もあ

り、そのような場合は製剤各条では「本剤は、適切な〇〇特性を有する」という表現にとどめている。いずれにせよ、日局一般試験法の設定が可能となった時点で試験法の整備をはかるべきである。

項目 8: 非無菌製剤であっても、微生物による汚染や増殖を避けて、製剤を製造、保管することの重要性を示し、必要に応じて、微生物限度試験を適用すべきことを示した。微生物限度試験を適用すべきケースについては、製剤が微生物に汚染されるリスク、微生物汚染の人体に与える影響を考慮して判断すべきである。

項目 9: 製剤均一性試験法のうち含量均一性試験及び溶出試験法については、生薬成分は適用除外とすることを記したものである。この規定は従来別途当局からの通知で示されていたが、日局 16 では製剤通則に書き込まれた。一方一般用医薬品に関する適用除外については、従来同様に通知で示される。

項目 10: 容器・包装に関する記述である。「製剤の容器・包装は、製剤の品質確保とともに、適正な使用および投与時の安全確保に適したものとする」とされている。日局 15 までは各剤形の各条に一律の貯法が記されてきた。しかし製剤の安定性は処方や製法が違えば異なるので、一律の規定は合理的ではない。したがって日局 16 では各条の貯法の記載は「通例、〇〇容器とする」とした上、例えば「製品の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いる」のように容器の選択の条件を具体的に示すこととした。

C-6: 製剤各条

C-6-1: 製剤各条一般

製剤各条には、製剤を剤形分類順に記載し、その定義、製法、試験法、容器包装及び貯法を示している。ただし、各条に記された試験法及び容器・包装に関する記述は基本的な要求事項であり、また、製法は一般的な製法を示したものである。添加剤についての記述は最小限のも

のである。したがって、個別の製品においてはそれ以外の要求事項もあり得るし、また製法が製剤総則の製法と異なることも十分にあり得ることである。

C-6-2: 製剤の定義の変更

(1) 散剤と顆粒剤

日局 15 製剤総則までは、散剤、顆粒剤は粒度に基づいて分類されてきた。この分類は日本薬局方独自のものであり、欧米では製剤粒子の結合状態の強弱によって散剤、顆粒剤の分類が行われている。粒度による分類は三つの製剤を明瞭に区別できるという利点を有するものの、造粒された顆粒でも粒径が小さいものは散剤に分類されてきた。経口投与製剤では、吸収速度に直結する溶出性が品質管理上重要であるが、造粒された製剤では崩壊過程が溶出の律速段階となる場合もある。一方造粒されていない散剤では粒径が溶出性と密接に関係する。このように (1) 粒度は分類には都合がよいが、品質管理上では粒度で分類する合理性はない、(2) 造粒の有無によって製剤の溶出の律速が異なる場合があり、品質管理上では造粒の有無で分類する方が合理的、(2) 欧米との整合性を図ることは重要、という理由から、日局 16 では製造工程における造粒の有無で、散剤と顆粒剤を分類することとした。

また細粒剤は日局 15 では比較的大きな粒径にそろった散剤という位置づけであり、欧米にはない剤形である。これら細粒剤は造粒工程を経て製造されており、日局 16 では、日局 15 細粒に規定されたのと同様の粒度規定を満たす(ただし、日局 16 細粒剤は日局 15 細粒に比較して粒度の下限は緩い)顆粒剤として分類することとした。

以上の定義の変更により、粒径が小さいため日局 15 では散剤に分類された造粒製剤は日局 16 では「細粒剤」あるいは「顆粒剤」に分類されることになり、販売名の変更が必要となる。しかし名称の変更は長年医療現場へ浸透してきた製品においては、販売面への影響や安全性

等のモニタリングに影響を及ぼすことから、顆粒剤の項(6)に「本剤のうち、微粒状に造粒したものを散剤と称することができる」を追記することとした。ただし、この項の追加は、既存の製品について当面名称変更の措置をとらなくてよいこととすることが意図であり、今後、新たに申請される造粒製剤の場合は、顆粒剤または細粒剤と称すべきと考える。

(2) 軟膏剤とクリーム剤

日局15までは軟膏剤は「通例、適切な稠度の全体を均質な半固形状に製した、皮膚に塗布する外用剤」と定義され、一方クリーム剤は「軟膏剤のうち、通例、入荷した基剤を用いたものをクリーム剤と称することができる」とされ、軟膏剤の一部と定義されてきた。しかし臨床上では軟膏剤とクリーム剤とはしばしば使い分けられており、調剤指針(日本薬剤師会編)にも「商品名から基剤を判断すると誤解を生じたり、あるいは基剤を想定できない場合があり注意が必要」とある。また「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」などにおいても異なる製剤として扱われ、規制上でも扱いは異なる。そこで日局16では水中油型または油中水型に乳化した半固形状の皮膚に塗布する製剤をクリーム剤とし、軟膏剤とは独立した製剤とした。すなわち、軟膏剤は「皮膚に塗布する、有効成分を基剤に溶解又は分散させた半固形の製剤である」とし、クリーム剤は「皮膚に塗布する、水中油型又は油中水型に乳化した半固形の製剤である」とした。またクリーム剤の中で水中油型または油中水型クリーム剤は、通常、水性または油性クリーム剤と呼ばれることが多いが、両者を名称で簡単に区別するため、油性クリーム剤にのみ“油性クリーム”を称することができることとした。

日局16における以上の定義の変更により、従来散剤と称されてきた造粒散剤同様に、一部軟膏剤に名称変更の必要性が生じることとなった。そこで対策として、販売名につい