

## サッカリンカルシウムの新規指定に係るパブリックコメントで 寄せられた意見及び回答案

(意見)

成分規格(案) サッカリンカルシウム 純度試験(2)セレン

本法と類似の FCC「Calcium Saccharin」の Selenium について検討試験を実施した際に発見した問題点を以下に記載します。

1. 図に記載された内容量 500 ml のフラスコ(日本薬局方 一般試験法 酸素フラスコ燃焼法で使用するものと同一)では、サッカリンカルシウム 0.20 g を完全に燃焼させることはできず、燃え残りが生じました。FCC では内容量 1000 ml のフラスコを使用しています(ただし、試験経験はありません)。参考までに、日本薬局方技術情報には、「試料の分解を完全にするため、採取量を 10 mg から多くても 30 mg 以下に制限している」と記載されています(日本薬局方「チアマゾール」のセレンは採取量が 0.10 g なので、例外はあるようですが…)

2. 内容量 500 ml のフラスコで燃焼可能なサッカリンカルシウムの採取量を検討したところ、1/4 の 0.050 g のときは試験可能でした。この場合、限度値を元の 30  $\mu\text{g/g}$  にするには、標準液の濃度も 1/4 の 0.015  $\mu\text{g/ml}$  とする必要がありますが、吸光度は約 0.04 とやや低くなります。

3. 2,3-ジアミノナフタリンが難溶性のためか、「2,3-ジアミノナフタリン 0.10 g 及び塩酸ヒドロキシルアミン 0.5 g を 0.1 mol/L 塩酸に溶かし、100 ml と」するとき、溶け残りが生じました。「必要ならばろ過して使用する」旨の記載を追加してはいかがでしょうか。

(答)

ご指摘を踏まえ、純度試験(2)セレン(ii)操作法及び試薬・試液について別紙のとおり修正いたします。

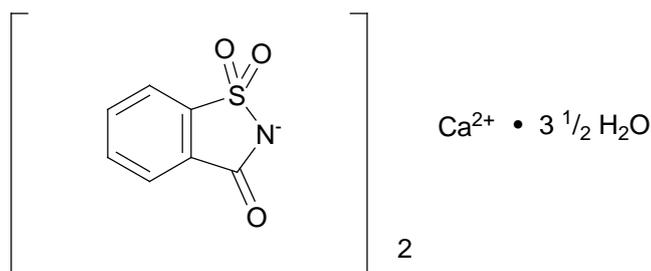
(別紙)

## サッカリンカルシウム

成分規格 (案)

サッカリンカルシウム

Calcium Saccharin



$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{CaN}_2\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 3\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

分子量 467.48

Calcium bis(3-oxo-3H-1,2-benzothiazol-2-ide) 1,1-dioxide hemiheptahydrate

[6381-91-5]

含 量 本品を乾燥したものは、サッカリンカルシウム ( $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{CaN}_2\text{O}_6\text{S}_2$ ) 98.0%以上を含む。

性 状 本品は、白色の結晶又は結晶性の粉末である。味は極めて甘い。

確認試験 (1) 本品の水溶液 (1→10) 10ml に塩酸 1ml を加え、生じた結晶性の沈殿をろ取し、冷水でよく洗い、105°Cで2時間乾燥し、融点を測定するとき、融解し始めの温度は226°C以上であり、融解し終わりの温度は230°C以下である。

(2) 本品 0.02g にレゾルシノール 0.04g を混和し、硫酸 10 滴を加え、200°Cで3分間加熱する。冷後、水 10ml 及び水酸化ナトリウム溶液 (1→25) 10ml を加えるとき、液は、緑色の蛍光を発する。

(3) 本品 0.1g に水酸化ナトリウム溶液 (1→25) 5ml を加えて、穏やかに加熱して蒸発乾固し、更に炭化しないように注意しながら融解し、アンモニアのにおいが発しなくなるまで加熱を続ける。冷後、水約20ml を加えて、塩酸 (1→10) で弱酸性とした後、ろ過し、ろ液に塩化鉄(Ⅲ)溶液 (1→10) 1滴を加えるとき、液は、紫～赤紫色を呈する。

(4) 本品は、カルシウム塩の反応を呈する。

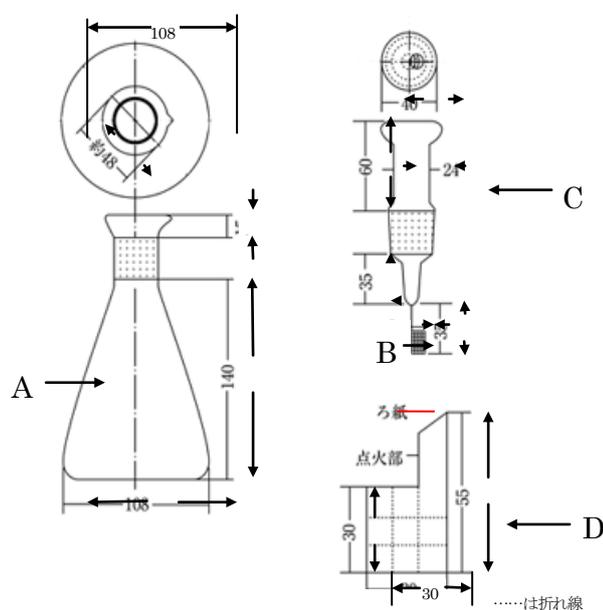
純度試験 (1) 鉛 Pb として 1.0µg/g 以下

本品 2.0g を量り，300ml のケルダールフラスコに入れ，硝酸 10ml 及び硫酸 5ml を加えて，茶褐色の煙が発生し，更に溶液が淡黄色になるまで加熱する。冷後，塩酸 (1→4) 10ml を加えて，15 分間煮沸し，冷後，試料液とする。試料液に，クエン酸水素ニアンモニウム溶液 (1→2) 10ml を加え，アンモニア水で弱アルカリ性とする。冷後，この液を 200ml の分液漏斗に移し，ケルダールフラスコを水で洗い，洗液を分液漏斗に合わせ，約 100ml とする。ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム溶液 (3→100) 5ml を加えて 5 分間放置し，酢酸ブチル 10ml を加えて 5 分間振とうした後，放置する。酢酸ブチル層をとり，検液とする。別に，鉛標準原液 1ml を正確に量り，水を加えて正確に 100ml とする。この液 2ml を正確に量り，試料液と同様に操作し，比較液とする。検液及び比較液につき，鉛試験法第 1 法により試験を行う。

(2) セレン Se として  $30\mu\text{g/g}$  以下

(i) 装置

概略は，次の図による。



(単位 mm)

A : 内容量 500ml の無色，肉厚 (約 2mm) の硬質ガラス製のフラスコで，口の

上部を受け皿状にしたもの

B：白金製のかご又は白金網筒（白金線を用いて栓Cの下端につす。）

C：硬質ガラス製の共栓

D：ろ紙

(ii) 操作法

乾燥した本品  $0.200.050\text{g}$  を折れ線に沿って折り目を付けたろ紙Dの中央部に正確に量り、こぼれないように折れ線に沿って包み、白金製のかご又は白金網筒Bの中に、点火部を外に出して入れる。吸収液として硝酸（1→30）25ml をフラスコAに入れ、A内にあらかじめ酸素を充満し、栓Cのすり合わせを水で潤した後、点火部に点火し、直ちにA中に入れ、完全に燃焼が終わるまで気密に保持する。次に、A内の白煙が完全に消えるまで時々振り混ぜた後、15～30 分間放置する。Aの上部に少量の水 10ml を入れ、注意してCをとり、A内の液をビーカーに移す。水 25ml+20ml で、C、B及びAの内壁を洗い、洗液をビーカーに合わせる。この液を10分間静かに煮沸した後、室温まで冷却し、水を加えて正確に100mlとし、試料液とする。別にセレン  $0.060\text{g}$  を量り、硝酸（1→2）100ml を加え、必要ならば水浴上で加熱して溶かし、水を加えて正確に1,000ml とする。この液5ml を正確に量り、水を加えて正確に200ml とする。この液 2ml+1ml を正確に量り、硝酸（1→60）50ml を加えて正確に50mlとし、標準液比較原液とする。試料液及び標準液比較原液 40ml ずつを正確に量り、ビーカーにとり、それぞれにアンモニア水を加えてpH1.8～2.2とする。した後、水を加えて約60mlとする。これらをそれぞれ分液漏斗に移し、水10mlを用いてビーカーを洗い、洗液を分液漏斗に合わせる。これそれぞれに塩酸ヒドロキシルアミン  $0.2\text{g}$  を加えて静かに振り混ぜて溶かし、次に2,3-ジアミノナフタリン試液  $0.10\text{g}$  及び塩酸ヒドロキシルアミン  $0.5\text{g}$  を  $0.1\text{mol/L}$  塩酸に溶かし、100mlとした液5mlを加え、振り混ぜた後、100分間放置する。それぞれの液を分液漏斗に入れ、ビーカーを水10mlで洗い、洗液を合わせ、それぞれにシクロヘキサン  $5.0\text{ml}$  を加えて2分間よく振り混ぜて抽出する。シクロヘキサン層をとり、毎分3,000回転で10分間遠心分離して水分を除き、上層を検液及び比較液とする。これらの液につき、硝酸（1→60）40ml+50ml を用いて試料液と同様に操作して得た液を対照として波長378nm付近の極大吸収波長における吸光度を測定するとき、検液の吸光度は、比較液の

吸光度より大きくない。

- (3) ヒ素  $As_2O_3$ として 4.0 $\mu$ g/g以下 (0.50g, 第1法, 装置B)
- (4) 安息香酸及びサリチル酸 本品0.5gを水10mlに溶かし, 酢酸5滴及び塩化鉄(Ⅲ)溶液(1→10)3滴を加えるとき, 沈殿を生じず, 紫～赤紫色も呈さない。
- (5) トルエンシルホンアミド類 25 $\mu$ g/g以下

本品10.0gを水50mlに溶かす。この液を, 酢酸エチル30mlずつで3回抽出し, 全酢酸エチル層を合わせ, 塩化ナトリウム溶液(1→4)30mlで洗い, 酢酸エチル層を乾燥したフラスコに移す。無水硫酸ナトリウム約10gを加え, 振り混ぜた後, ろ過し, ろ液をナス型フラスコに移す。ろ紙上の残留物を酢酸エチル10mlずつで2回洗い, 洗液をろ液に合わせ, 減圧下に濃縮して酢酸エチルを除去する。残留物にカフェイン・酢酸エチル溶液(1→4,000)1.0mlを正確に加えてかき混ぜた後, 1分間放置し, 上澄液を検液とする。必要ならば遠心分離する。別に $o$ -トルエンシルホンアミド及び $p$ -トルエンシルホンアミド 約0.025gずつを精密に量り, 酢酸エチルを加えて溶かして正確に100mlとする。この液1mlを正確に量り, 減圧下に濃縮して酢酸エチルを除去した後, 残留物にカフェイン・酢酸エチル溶液(1→4,000)1.0mlを加えて溶かし, 標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ1 $\mu$ lずつ量り, 次の操作条件でガスクロマトグラフィーを行う。検液及び標準液のカフェインのピーク面積に対する $o$ -トルエンシルホンアミド及び $p$ -トルエンシルホンアミドのピーク面積比 $Q_{T1}$ と $Q_{T2}$ 及び $Q_{S1}$ と $Q_{S2}$ を求め, 次式により, トルエンシルホンアミド類の量を求める。

トルエンシルホンアミド類の量

$$= \left[ \frac{Q_{T1}}{Q_{S1}} \times W_{S1} + \frac{Q_{T2}}{Q_{S2}} \times W_{S2} \right] \times \frac{1}{\text{試料の採取量}} \times 100 (\%)$$

ただし,  $W_{S1}$ : 標準液 1ml 当たりの  $o$ -トルエンシルホンアミドの採取量(g)

$W_{S2}$ : 標準液 1ml 当たりの  $p$ -トルエンシルホンアミドの採取量(g)

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径 0.32mm, 長さ 30m のケイ酸ガラス製の細管に, ガスクロマトグラフィー用 5%-ジフェニル-95%-ジメチルポリシロキサンを 0.25 $\mu$ m の厚さで被覆したもの。

カラム温度 185°C

注入口温度 250°C

注入方式 スプリット(10 : 1)

キャリアーガス ヘリウム又は窒素

流量 カフェインのピークが約 10 分後に現れるように調整する。

(6) 硫酸呈色物 本品0.20gを硫酸呈色物用硫酸5mlに溶かし, 48~50°Cに10分間保つとき, 液の色は, 比色標準液Aより濃くない。

乾燥減量 15.0%以下 (120°C, 4 時間)

定量法 本品を乾燥し, その約 0.3g を精密に量り, 非水滴定用酢酸 40ml を加えて溶かし, 0.1mol/L 過塩素酸液で滴定する。終点の確認は, 通例, 電位差計を用いる。別に空試験を行い, 補正する。

0.1mol/L 過塩素酸液 1ml = 20.22 mg  $C_{14}H_8CaN_2O_6S_2$

## 試薬・試液

2,3-ジアミノナフタリン 淡黄褐色の結晶又は粉末である。

融点 193~198°C

感度 セレン 0.060g を正確に量り, 硝酸(1→2) 100ml を加え, 必要ならば水浴上で加熱して溶かし, 水を加えて正確に 1,000ml とする。この液 5ml を正確に量り, 水を加えて正確に 200ml とする。この液 1ml を正確に量り, 硝酸(1→60) 50ml を加えて標準原液とする。セレン標準原液及び硝酸(1→60) 40ml+50ml ずつを正確に量り, それぞれにアンモニア水を加えて pH1.8~2.2 とする。した後, 水を加えて約 60ml とする。これらの液にを分液漏斗に移し, 水 10ml を用いてビーカーを洗い, 洗液を分液漏斗に合わせる。塩酸ヒドロキシルアミン 0.2g を加えて静かに振り混ぜて溶かし, 次に 2,3-ジアミノナフタリン 0.10g 及び塩酸ヒドロキシルアミン 0.5g を 0.1mol/L 塩酸に溶かし, 加えて 100ml とし, ろ過した液 5ml を加え, 振り混ぜた後, 100 分間放置する。それぞれの液を分液漏斗に入れ, ビーカーを水 10ml で洗い, 洗液は分液漏斗中に合わせ, それぞれの液にシクロヘキサン 5.0ml を正確に加えて, 2 分間よ

く振り混ぜて抽出する。シクロヘキサン層をとり、毎分 3,000 回転で 10 分間遠心分離して水分を除く、上層を標準液及対照液とする。セレン標準液から得た液につき、硝酸 (1→60) から得たシクロヘキサン対照液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行うとき、波長 378nm における吸光度は 0.08 以上である。

2,3-ジアミノナフタレン試液 2,3-ジアミノナフタレン 0.10g 及び塩化ヒドロキシルアンモニウム 0.5g に塩酸試液 (0.1mol/L) を加えて 100ml とし、必要があればろ過する。用時調製する。

セレン Se [K 8598]

標準液

~~セレン標準液—セレン 0.040g を量り、硝酸 (1→2) 100ml を加え、必用ならば水浴上で加熱して溶かし、水を加えて正確に 1,000ml とする。この液 5ml を正確に量り、水を加えて正確に 200ml とする。この液 2ml を正確に量り、硝酸 (1→60) を加えて正確に 50ml とする。用時調製する。この液 1ml はセレン (Se) 0.04μg を含む。~~