

支燃性ガス 空気

ランプ：亜鉛中空陰極ランプ

波長：213.9 nm

原子吸光度用亜鉛標準液 亜鉛標準原液 10 mL を正確に量り、水を加えて正確に 1000 mL とする。用時製する。この液 1 mL は亜鉛 (Zn) 0.01 mg を含む。

(v) 過マンガン酸カリウム還元性物質 試験液 100 mL を共栓三角フラスコにとり、0.002 mol/L 過マンガン酸カリウム液 10.0 mL 及び希硫酸 5 mL を加え、3 分間煮沸する。冷後、これにヨウ化カリウム 0.10 g を加えて密栓し、振り混ぜて 10 分間放置した後、0.01 mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する (指示薬：デンプン試液 5 滴)。別に空試験液 100 mL を用い、同様に操作する。0.002 mol/L 過マンガン酸カリウム液の消費量の差は 2.0 mL 以下である。

(vi) 蒸発残留物 試験液 100 mL をとり、水浴上で蒸発乾固し、残留物を 105 °C で 1 時間乾燥するとき、その量は 2.0 mg 以下である。

(vii) 紫外吸収スペクトル 試験液につき、空試験液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行うとき、波長 220 ~ 350 nm における吸光度は、0.20 以下である。

(4) 急性毒性試験 試験液につき、空試験液を対照とし、次の条件で試験を行うとき、これに適合する。

試験液及び空試験液の調製：ゴム栓を水及び注射用水で順次洗い、汚染を避けて室温で乾燥する。これを硬質ガラス製容器に入れ、試料質量の 10 倍量の生理食塩液を加え、適当な栓を施した後、高圧蒸気滅菌器を用いて 121 °C で 1 時間加熱した後、硬質ガラス製容器を取り出して室温になるまで放置し、これを試験液とする。別に同様の方法で空試験液を調製する。

(i) 試験条件

試験動物 体重 17 ~ 23 g の均一系又は純系の雄マウスを用いる。

操作法 試験動物は各群を 10 匹とし、試験動物の体重 1 kg につき、それぞれ 50 mL を静脈内注射する。

(ii) 判定

注射後 5 日間観察するとき、異常又は死亡を認めない。

(5) 発熱性物質試験 (4) の試験液につき、空試験液を対照とし、発熱性物質試験を行うとき、これに適合する。

(6) 溶血性試験 (4) の試験液 10 mL にウサギ脱繊維血 0.1 mL を加え、37 °C で 24 時間放置するとき、溶血を認めない。別に対照として空試験液 10 mL をとり、同様に操作する。

## 65. 油脂試験法

油脂試験法は、脂肪、脂肪油、ろう、脂肪酸、高級アルコール又はこれらに類似した物質に適用する試験法である。

試料の調製

試料が固体の場合は、注意して融解し、必要ならば乾燥ろ紙を用いて温時ろ過する。試料が液体で混濁している場合は、約 50 °C に加温し、もし澄明にならないときは、乾燥ろ紙を用いて温時ろ過し、いずれの場合も混和し均等とする。

融点

融点測定法第 2 法による。

脂肪酸の凝固点

(1) 脂肪酸の製法 水酸化カリウム 25 g をグリセリン 100 g に溶かした液 75 g を 1 L のビーカーに入れ、150 °C に加熱する。これに試料 50 g を加え、しばしばかき混ぜながら約 15 分間加熱し、完全にけん化する。この間、温度が 150 °C 以上にならないようにする。次に 100 °C に冷却し、熱湯 500 mL を加えて溶かし、薄めた硫酸 (1 → 4) 50 mL を徐々に加え、脂肪酸が澄明な層となって明らかに分離するまで、しばしばかき混ぜながら加熱する。脂肪酸を分取し、洗液がメチルオレンジ試液に対し酸性を呈しなくなるまで熱湯で洗った後、小ビーカーに移す。次に水分が分離して脂肪酸が澄明になるまで水浴上で加熱し、温時小ビーカーにろ過し、注意して 130 °C になるまで加熱し、水分を除く。

(2) 凝固点の測定 凝固点測定法による。

比重

(1) 常温で液体の試料

比重及び密度測定法による。

(2) 常温で固体の試料

別に規定するもののほか、20 °C で比重瓶に水を満たし、その質量を精密に量り、次に水を捨て乾燥し、比重瓶の質量を精密に量る。この比重瓶にその深さの約  $\frac{3}{4}$  まで融解した試料を入れ、これを試料の融解温度よりやや高い温度に 1 時間放置し、試料中に残存する空気を完全に追いだし、規定の温度に調節し、その質量を精密に量り、更に 20 °C で試料の上に水を満たした後、その質量を精密に量る。

その他の操作は比重及び密度測定法第 1 法による。

$$d = \frac{W_1 - W}{(W_2 - W) - (W_3 - W_1)}$$

W : 比重瓶の質量 (g)

W<sub>1</sub> : 比重瓶に試料を入れたときの質量 (g)

W<sub>2</sub> : 比重瓶に水を満たしたときの質量 (g)

W<sub>3</sub> : 比重瓶に試料と水を満たしたときの質量 (g)

酸価

酸価とは、試料 1 g を中和するに要する水酸化カリウム (KOH) の mg 数である。

操作法 別に規定するもののほか、試料の酸価に応じて表 65-1 の試料採取量を 250 mL の共栓フラスコに精密に量り、溶媒としてジエチルエーテル/エタノール (95) 混液 (1 : 1 又は 2 : 1) を 100 mL 加え、必要ならば加温して溶かし、フェノールフタレイン試液数滴を加え、0.1 mol/L 水酸化カリウム・エタノール液で 30 秒間持続する淡赤色を呈するまで滴定する。ただし、冷時濁りを生じるときは、温時滴定する。使用する溶媒には、使用前にフェノールフタレイン試液を指示薬として、30 秒間持続する淡赤色を呈するまで、0.1 mol/L 水酸化カリウム・エタノール液を加える。

$$\text{酸価} = \frac{0.1 \text{ mol/L 水酸化カリウム・エタノール液の消費量 (mL)} \times 5.611}{\text{試料の量 (g)}}$$

表 65-1

酸 価	試料採取量(g)
5 未満	20
5 以上 15 未満	10
15 以上 30 未満	5
30 以上 100 未満	2.5
100 以上	1.0

## けん化価

けん化価とは、試料 1 g 中のエステルのかん化及び遊離酸の中和に要する水酸化カリウム (KOH) の mg 数である。

操作法 別に規定するもののほか、試料 1 ~ 2 g を精密に量り、200 mL のフラスコに入れ、正確に 0.5 mol/L 水酸化カリウム・エタノール液 25 mL を加え、これに小還流冷却器又は長さ 750 mm、直径 6 mm の空気冷却器を付け、水浴中でしばしば振り混ぜて 1 時間穏やかに加熱する。冷後、フェノールフタレイン試液 1 mL を加え、直ちに 0.5 mol/L 塩酸で過量の水酸化カリウムを滴定する。ただし、冷時濁りを生じるときは、温時滴定する。同様の方法で空試験を行う。

$$\text{けん化価} = \frac{(a - b) \times 28.05}{\text{試料の量 (g)}}$$

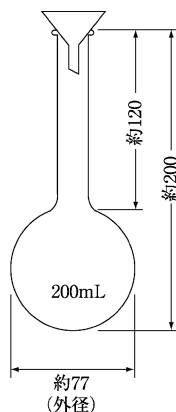
$a$  : 空試験における 0.5 mol/L 塩酸の消費量 (mL)。

$b$  : 試料を用いたときの 0.5 mol/L 塩酸の消費量 (mL)。

## エステル価

エステル価とは、試料 1 g 中のエステルをけん化するに要する水酸化カリウム (KOH) の mg 数である。

操作法 別に規定するもののほか、けん化価及び酸価を測定し、その差をエステル価とする。



数字はmmを示す

図 65-1 水酸基価測定用フラスコ

## 水酸基価

水酸基価とは、試料 1 g を次の条件でアセチル化するとき、水酸基と結合した酢酸を中和するに要する水酸化カリウム (KOH) の mg 数である。

操作法 試料約 1 g を精密に量り、内容約 200 mL の丸底フラスコ (図 65-1) に入れ、正確に無水酢酸・ピリジン試液 5 mL を加え、フラスコの口に小漏斗をのせ、95 ~ 100 °C の油浴中に底部を約 1 cm 浸して加熱する。このときフラスコの首が浴の熱をうけて温度の上がるのを防ぐために、中

に丸い穴をあけた厚紙の円盤をフラスコの首の付け根にかぶせる。1 時間後フラスコを油浴から取り出し、冷後、漏斗から水 1 mL を加えて振り動かし無水酢酸を分解する。再びフラスコを油浴中で 10 分間加熱する。冷後、漏斗及びフラスコの首部を中和エタノール 5 mL で洗い込み、0.5 mol/L 水酸化カリウム・エタノール液で滴定する (指示薬: フェノールフタレイン試液 1 mL)。同様の方法で空試験を行う。

$$\text{水酸基価} = \frac{(a - b) \times 28.05}{\text{試料の量 (g)}} + \text{酸価}$$

$a$  : 空試験における 0.5 mol/L 水酸化カリウム・エタノール液の消費量 (mL)。

$b$  : 試料を用いたときの 0.5 mol/L 水酸化カリウム・エタノール液の消費量 (mL)。

## 不けん化物

不けん化物とは、試料を次の方法で操作するとき、けん化されずジエチルエーテルに溶け、水に溶けない物質の量から、混入脂肪酸の量をオレイン酸に換算して差し引いたものをいい、医薬品各条にはその限度を % で示す。

操作法 試料約 5 g を精密に量り、250 mL のフラスコに入れ、水酸化カリウム・エタノール試液 50 mL を加え、還流冷却器を付け、水浴上でしばしば振り混ぜながら 1 時間穏やかに煮沸し、第 1 の分液漏斗に移す。フラスコは温水 100 mL で洗い、洗液は第 1 の分液漏斗に入れ、更に水 50 mL を加えて室温になるまで放冷する。次にジエチルエーテル 100 mL でフラスコを洗い、洗液を第 1 の分液漏斗に加え、1 分間激しく振り混ぜて抽出した後、明らかに二層に分かれるまで放置する。水層を第 2 の分液漏斗に移し、ジエチルエーテル 50 mL を加え、同様に振り混ぜた後、放置し、水層は更に第 3 の分液漏斗に移し、ジエチルエーテル 50 mL を加え、再び同様に振り混ぜ抽出する。第 2 及び第 3 の分液漏斗中のジエチルエーテル抽出液は、第 1 の分液漏斗に移し、それぞれの分液漏斗は少量のジエチルエーテルで洗い、洗液は第 1 の分液漏斗に合わせる。第 1 の分液漏斗に水 30 mL ずつを加え、洗液がフェノールフタレイン試液 2 滴によって淡赤色を呈しなくなるまで洗う。ジエチルエーテル液は無水硫酸ナトリウム少量を加え、1 時間放置した後、乾燥ろ紙を用いて質量既知のフラスコにろ過する。第 1 の分液漏斗はジエチルエーテルでよく洗い、洗液は先のろ紙を用いてフラスコ中に合わせる。ろ液及び洗液を水浴上でほとんど留去した後、アセトン 3 mL を加え、再び水浴上で蒸発乾固し、70 ~ 80 °C で 30 分間減圧 (約 2.67 kPa) で乾燥した後、デシケーター (減圧, シリカゲル) に移して 30 分間放冷し、質量を精密に量る。フラスコにジエチルエーテル 2 mL と中和エタノール 10 mL を加えてよく振り混ぜ、抽出物を溶解した後、フェノールフタレイン試液数滴を加え、0.1 mol/L 水酸化カリウム・エタノール液で 30 秒間持続する淡赤色を呈するまで混入脂肪酸を滴定する。

$$\text{不けん化物 (\%)} = \frac{a - (b \times 0.0282)}{\text{試料の量 (g)}} \times 100$$

$a$  : 抽出物の質量 (g)。

$b$  : 0.1 mol/L 水酸化カリウム・エタノール液の消費量 (mL)。

## ヨウ素価

ヨウ素価とは、次の条件で測定するとき、試料 100 g と結合するハロゲンの量をヨウ素 (I) に換算した g 数である。

操作法 別に規定するもののほか、試料のヨウ素価に応じて、表 65-2 の試料採取量を小ガラス容器に正確に量り、500 mL の共栓フラスコ中に容器と共に入れ、シクロヘキサン 20 mL を加えて溶かし、正確にウィイス試液 25 mL を加え、よく混和する。密栓して遮光し、20 ~ 30 °C で 30 分間 (ヨウ素価が 100 以上のときは 1 時間) 時々振り混ぜて放置する。次にヨウ化カリウム溶液 (1 → 10) 20 mL 及び水 100 mL を加えて振り混ぜた後、遊離したヨウ素を 0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する (指示薬: デンプン試液 1 mL)。同様の方法で空試験を行う。

$$\text{ヨウ素価} = \frac{(a - b) \times 1.269}{\text{試料の量 (g)}}$$

$a$ : 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)。

$b$ : 試料を用いたときの 0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム液の消費量 (mL)。

表 65-2 試料採取量

ヨウ素価	試料採取量(g)
30 未満	1.0
30 以上 50 未満	0.6
50 以上 100 未満	0.3
100 以上	0.2

## 66. 溶出試験法

溶出試験法は、内用固形製剤からの主成分の溶出を試験する方法である。内用固形製剤の品質を一定水準に確保し、併せて著しい生物学的非同等性を防ぐことを目的とするものである。

### 装置

装置の中で、製剤、試験液と接する部分はすべて化学的に不活性な材質からなるもので医薬品を吸着したり、医薬品と反応するものであってはならない。試験液と接する装置の金属部分には、通例、適当なステンレス製のものを使用するか、又は金属部分を不活性な材質のもので被覆する。また、試料及び試験液を入れる容器は、試験中、容器内部の状態が観察できるものを用いる。

#### (1) 第 1 法 (回転バスケット法)

装置は、図 66-1 に示す半円球の底を持つ容器、図 66-2 に示す円筒形のバスケット、回転軸、電動機及び恒温水槽からなる。容器の内容量は約 1000 mL である。回転軸下端には、バスケットを取り外しできるように 3 個の止め金を持った連結盤が取り付けられている。円筒バスケットの側面と下面は 36 号 (425  $\mu$ m) ふるいの網からなり、バスケットの上端と下端の 2 個の輪に固定されている。バスケットは連結盤にはめ込み、回転軸上端を電動機によって回転運動させるようにした受軸に取り付ける。

#### (2) 第 2 法 (パドル法)

装置は、図 66-1 に示す半円球の底を持つ容器、図 66-3 に示すパドル、電動機及び恒温水槽からなる。パドルの搅拌翼は半径 41.5 mm、厚さ 4.0  $\pm$  1.0 mm の円盤を、下弦 42.0 mm、高さ 19.0  $\pm$  0.5 mm となるように平行な弦で切ったもので、翼の左右上端の丸みは半径 1.2 mm とする。回転軸は幅 9.4 ~ 10.1 mm とする。翼は下弦が回転軸の下端と同一面で水平になるよう回転軸の中心を貫通して、回転軸と垂直になるように固定する。パドルの回転軸上端は電動機によって回転運動させるようにした受軸に取り付ける。試料が浮くような場合、図 66-4 に示す内径 12.0  $\pm$  0.2 mm、長さ 25 ~ 26 mm のシンカーを用いることができる。シンカー筒部は、線径 1 mm の耐酸性針金を内径 12.0  $\pm$  0.2 mm、3.0 ~ 3.5 mm のピッチでらせん状に巻いたもので、外周は針金 10 本を支柱に用い、ほぼ等間隔で平行に固定されている。シンカー側面の一端は耐酸性針金 2 本ずつで十字に固定されているが、他の一端は試料が挿入できるように止め金で開閉できる構造となっている。

#### (3) 第 3 法 (フロースルーセル法)

装置は下端が円垂の筒状セル、定流量ポンプ、試験液の貯槽、送液チューブ及び恒温水槽からなる。貯槽から送られた試験液は、通例、図 66-5 に示すようにセルを通過した後、別の受器に集められる。セルを通過した試験液を元の貯槽に戻す循環方式で試験を行うことも可能で、この場合は貯槽内の試験液が均一となるよう適当な方法でかき混ぜる。セルには図 66-6a と図 66-6b に示す大型と小型の 2 種類がある。セルは垂直に固定し、セルの円垂下部の試験液入口には径 5  $\pm$  0.5 mm のガラス球 1 個を置き、その上に径 1.0  $\pm$  0.1 mm のガラス球を一定量、表面が平坦になるように載積する。未溶解の薬物、賦形剤などがセル外に流出するのを防ぐためセル上部にはフィルターを装着し、締め具等で固定する。別に、図 66-7a、図 66-7b に示すような試料ホルダーが用意されており、セル内に設けられた刻み部分に取り付けることにより、試料をセル空間部に保持することができる。セルは恒温水槽に沈めるなどして 37  $\pm$  0.5 °C に保つ。定流量ポンプは、脈流が 1 分間 130 パルス以下 (正弦形) でなければならない。試験は通例、毎分 4、8 又は 16 mL の流量で行う。送液チューブは内径が 1.6 ~ 2.0 mm で、セル、定流量ポンプ、貯槽に取り付ける。送液チューブの長さはできるだけ短くする。