

浸透圧比

本測定法では生理食塩液の与えるオスモル濃度に対する試料溶液のオスモル濃度の比を浸透圧比と定義し、等張性の尺度とする。生理食塩液(0.900 g/100 mL)のオスモル濃度 c_s (mOsm)は、一定(286 mOsm)であることから、試料溶液のオスモル濃度 c_t (mOsm)を測定すれば、次式より試料溶液の浸透圧比を計算することができる。

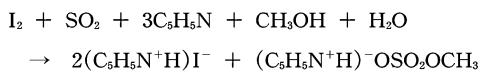
$$\text{浸透圧比} = \frac{c_t}{c_s}$$

c_s : 286 mOsm

なお、1000 mOsmを超える試料につき、希釈溶液を調製して、測定を行った場合には、希釈倍数を n 、測定されるオスモル濃度を c'_t とするとき、溶質濃度に対するオスモル濃度の直線性を仮定して、 $n \cdot c'_t = c_t$ より、みかけの浸透圧比(オスモル比)を求める。ただし、希釈測定を行った場合、どのような希釈が行われたか、 $(1 \rightarrow n)$ のように明示する必要がある。

31. 水分測定法（カールフィッシャー法）

水分測定法は、メタノールなどの低級アルコール及びピリジンなどの有機塩基の存在で、水がヨウ素及び二酸化イオウと次の式に示すように定量的に反応することを利用して水分を測定する方法である。



測定法には、容量滴定法と電量滴定法がある。容量滴定法は、反応に必要なヨウ素を水分測定用試液中に溶解させ、試料中の水と反応して消費されたヨウ素の滴定量より、水分を測定する方法である。電量滴定法は、ヨウ化物イオンを混合した水分測定用試液を行い、電解によりヨウ素を発生させる。ヨウ素が定量的に水と反応することに基づき、電解に要した電気量より、水分を測定する方法である。



1. 容量滴定法

装置

通例、自動ビュレット、滴定フラスコ、かき混ぜ機及び定電圧分極電流滴定装置又は定電流分極電位差滴定装置からなる。

水分測定用試液は吸湿性が非常に強いので、装置は外部からの吸湿を防ぐようとする。防湿には、シリカゲル又は水分測定用塩化カルシウムなどを用いる。

試薬

(1) 水分測定用クロロホルム

クロロホルム 1000 mL に乾燥用合成ゼオライト 30 g を加えて密栓し、時々穏やかに振り混ぜ、約 8 時間放置し、更に約 16 時間静置後、澄明なクロロホルムを分取する。湿気を避けて保存する。本品 1 mL 中の水分は 0.1 mg 以下とする。

(2) 水分測定用メタノール

メタノール 1000 mL に乾燥用合成ゼオライト 30 g を加えて密栓し、時々穏やかに振り混ぜ、約 8 時間放置し、

更に約 16 時間静置後、澄明なメタノールを分取する。湿気を避けて保存する。本品 1 mL 中の水分は 0.1 mg 以下とする。

(3) 水分測定用炭酸プロピレン

炭酸プロピレン 1000 mL に乾燥用合成ゼオライト 30 g を加えて密栓し、時々穏やかに振り混ぜ、約 8 時間放置し、更に約 16 時間静置した後、澄明な炭酸プロピレンを分取する。湿気を避けて保存する。本品 1 mL 中の水分は 0.3 mg 以下とする。

(4) 水分測定用ジエチレングリコールモノエチルエーテル

ジエチレングリコールモノエチルエーテル 1000 mL に乾燥用合成ゼオライト 30 g を加えて密栓し、時々穏やかに振り混ぜ、約 8 時間放置し、更に約 16 時間静置後、澄明なジエチレングリコールモノエチルエーテルを分取する。湿気を避けて保存する。本品 1 mL 中の水分は 0.3 mg 以下とする。

(5) 水分測定用ピリジン

ピリジンに水酸化カリウム又は酸化バリウムを加え、密栓して数日間放置した後、そのまま湿気をさえぎって蒸留し、湿気を避けて保存する。本品 1 mL 中の水分は 1 mg 以下とする。

(6) 水分測定用イミダゾール

薄層クロマトグラフ用イミダゾール。ただし、本品 1 mL 中の水分は 1 mg 以下とする。

(7) 水分測定用 2-メチルアミノピリジン

2-メチルアミノピリジンをそのまま湿気をさえぎって蒸留し、湿気を避けて保存する。本品 1 mL 中の水分は 1 mg 以下とする。

試液及び標準液の調製法

(1) 水分測定用試液

調製 (i), (ii) 又は (iii) のいずれかの方法により調製する。

(i) 調製法 1

ヨウ素 63 g を水分測定用ピリジン 100 mL に溶かし、氷冷し、乾燥二酸化イオウを通じ、その增量が 32 g に達したとき、水分測定用クロロホルム又は水分測定用メタノールを加えて 500 mL とし、24 時間以上放置した後用いる。

(ii) 調製法 2

水分測定用イミダゾール 102 g を水分測定用ジエチレングリコールモノエチルエーテル 350 mL に溶かし、氷冷し、液温を 25 ~ 30 °C に保ちながら、乾燥二酸化イオウを通じ、その增量が 64 g に達したとき、ヨウ素 50 g を加えて溶かし、24 時間以上放置した後用いる。

(iii) 調製法 3

水分測定用炭酸プロピレン 220 mL に乾燥二酸化イオウを通じ、その增量が 32 g に達したとき、水分測定用 2-メチルアミノピリジン 81 g を水分測定用炭酸プロピレン又は水分測定用ジエチレングリコールモノエチルエーテル 180 mL に溶かして氷冷した液に加え、更にヨウ素 36 g を加えて溶かし、24 時間以上放置した後用いる。

これらの試液は日時の経過とともに変化するので用時標定する。遮光して湿気を避け、冷所に保存する。

標定 操作法に従い、水分測定用メタノール適量を乾燥滴定フラスコにとる。これをあらかじめ水分測定用試液で終点

まで滴定してフラスコ内を無水の状態にしておく。次に水約 30 mg を精密に量り、速やかに滴定フラスコに入れ、激しくかき混ぜながら水分測定用試液で終点まで滴定する。水分測定用試液の 1 mL に対応する水 (H_2O) のミリグラム数 f (mg/mL) を次の式によって求める。

$$f \text{ (mg/mL)} = \frac{\text{水} (H_2O) \text{ の採取量 (mg)}}{\text{水} (H_2O) \text{ の滴定に要した水分測定用試液の量 (mL)}}$$

(2) 水・メタノール標準液

調製 水分測定用メタノール 500 mL を 1000 mL の乾燥フラスコにとり、水 2.0 mL を加え、水分測定用メタノールを加えて 1000 mL とする。

この標準液の標定は、水分測定用試液の標定に続いて行う。遮光して湿気を避け、冷所に保存する。

標定 操作法に従い、水分測定用メタノール適量を乾燥滴定フラスコにとり、これをあらかじめ水分測定用試液で終点まで滴定してフラスコ内を無水の状態にしておく。次に水分測定用試液 10 mL を正確に加え、調製した水・メタノール標準液で終点まで滴定する。水・メタノール標準液 1 mL 中の水 (H_2O) のミリグラム数 f' (mg/mL) を次の式によって求める。

$$f' \text{ (mg/mL)} = \frac{f \text{ (mg/mL)} \times 10 \text{ (mL)}}{\text{滴定に要した水・メタノール標準液の量 (mL)}}$$

操作法

水分測定用試液による滴定は湿気を避け行い、原則として、これを標定したときの温度と同一の温度で行う。被滴定液中に一対の白金電極又は双白金電極を浸し、可変抵抗器を適当に調節して電極間に微小電圧を加え、水分測定用試液を滴加するとき変化する電流 (μA) を測定し(定電圧分極電流滴定法)，滴定の進むにつれて回路中の電流が大きく変化し、数秒で再び元の位置に戻る。滴定の終点に達すると、この電流の変化が一定時間持続する(通例、30 秒間以上)。この状態になったときを滴定の終点とする。又は電極間に微小電流を流しておき、水分測定用試液を滴加するとき、変化する電位差 (mV) を測定し(定電流分極電位差滴定法)，滴定の進むにつれて回路中の電圧計の値が数百ミリボルトの分極状態から急に減少し、消極状態となり、数秒で再び元の位置に戻る。滴定の終点に達すると、消極状態が一定時間持続する(通例、30 秒間以上)。この状態になったときを滴定の終点とする。ただし、逆滴定により定電圧分極電流滴定法を用いる場合は水分測定用試液が過量に存在する間は電流計の針が振り切れ、終点に達すると急に元の位置に戻る。定電流分極電位差滴定法を用いる場合は水分測定用試液が過量に存在する間は電圧計の値が元の位置にあり、終点に達すると一定の電圧がかかる。

水分測定用試液による滴定は、別に規定するもののほか、次のいずれの方法によてもよい。終点は、通例、逆滴定を行う場合の方が明りようく判別できる。

(1) 直接滴定

別に規定するもののほか、次の方法による。

水分測定用メタノール適量を乾燥滴定フラスコにとり、これをあらかじめ水分測定用試液で終点まで滴定してフラスコ内を無水の状態にしておく。次に水分 5 ~ 30 mg を含む

ような量の試料を精密に量り、速やかに滴定フラスコに入れ、かき混ぜて溶かし、激しくかき混ぜながら水分測定用試液で終点まで滴定する。試料が溶剤に溶けないときは手早く粉末とし、水分 5 ~ 30 mg を含むような量の試料を精密に量り、速やかに滴定フラスコに入れ、湿気を避けて 5 ~ 30 分間かき混ぜた後、激しくかき混ぜながら滴定を行う。別に、試料が溶剤に溶けないとき、又は試料がカールフィッシュ反応を妨害するときは、水分気化装置を用いて試料を加熱し、窒素をキャリヤーとして試料中の水分を滴定フラスコに導入することができる。

なお、滴定は湿度の低い雰囲気下で行う必要があるが、滴定に長時間を要するなど雰囲気中の水分の影響を避けられない場合は、試料を測定したときと同様の操作により空試験を行い、補正する。

水 (H_2O) %

$$\text{試料の滴定に要した水分測定用試液の量 (mL)} \times f \text{ (mg/mL)} \times 100 \\ \text{-----} \quad \text{試料の質量 (mg)}$$

(2) 逆滴定

別に規定するもののほか、次の方法による。

水分測定用メタノール適量を乾燥滴定フラスコにとり、これをあらかじめ水分測定用試液で終点まで滴定してフラスコ内を無水の状態にしておく。次に水分 5 ~ 30 mg を含むような量の試料を精密に量り、速やかに滴定フラスコに入れ、過量の水分測定用試液の一定量を加え、かき混ぜて溶かし、激しくかき混ぜながら水・メタノール標準液で終点まで滴定する。試料が溶剤に溶けないときは手早く粉末とし、その質量を精密に量り、速やかに滴定フラスコに入れ、過量の水分測定用試液の一定量を加え、湿気を避けて 5 ~ 30 分間かき混ぜた後、激しくかき混ぜながら滴定を行う。

水 (H_2O) %

$$\left[\frac{\text{水分測定用試液の量 (mL)} \times f \text{ (mg/mL)} - \text{滴定に要した水・メタノール標準液の量 (mL)} \times f' \text{ (mg/mL)}}{\text{試料の質量 (mg)}} \right] \times 100$$

2. 電量滴定法

装 置

通例、ヨウ素発生用電解槽を備えた滴定フラスコ、かき混ぜ機及び定電流分極電位差滴定装置からなる。ヨウ素発生用装置は、隔膜で隔てられた陽極及び陰極より構成され、陽極は水分測定用陽極液(発生液)中に、陰極は水分測定用陰極液(対極液)中に浸される。通例、両極とも白金網が用いられる。

水分測定用陽極液及び水分測定用陰極液は吸湿性が非常に強いので、装置は外部からの吸湿を防ぐようにする。防湿には、シリカゲル又は水分測定用塩化カルシウムなどを用いる。

水分測定用陽極液及び水分測定用陰極液の調製法

水分測定用陽極液及び水分測定用陰極液は、一組の試薬として次に示す。

調製 (1), (2) 又は (3) のいずれかの方法により調製する。

(1) 調製法 1

水分測定用陽極液 水分測定用イミダゾール 102 g を水

分測定用メタノール 900 mL に溶かし、氷冷し、液温を 30 °C 以下に保ちながら、乾燥二酸化イオウを通じ、その增量が 64 g に達したとき、ヨウ素 12 g を加えて溶かし、かき混ぜながら、液の色が褐色から黄色に変わるものまで水を滴加し、水分測定用メタノールを加えて 1000 mL とする。

水分測定用陰極液 塩酸ジエタノールアミン 24 g を水分測定用メタノール 100 mL に溶かす。

(2) 調製法 2

水分測定用陽極液 1,3-ジ-(4-ピリジル)プロパン 40 g 及びジエタノールアミン 30 g を水分測定用メタノール約 200 mL に溶かし、乾燥二酸化イオウを增量が 25 g になるまで通じる。炭酸プロピレン 50 mL を加え、ヨウ素 6 g を溶かした後、水分測定用メタノールを加えて 500 mL とし、液の色が褐色から黄色に変わるものまで水を滴加する。

水分測定用陰極液 塩化コリン 30 g を水分測定用メタノールに溶かし 100 mL とする。

(3) 調製法 3

水分測定用陽極液 ジエタノールアミン 100 g を水分測定用メタノール又は水分測定用メタノール/水分測定用クロロホルム混液(3:1) 900 mL に溶かし、冷却しながら、乾燥二酸化イオウを通じ、增量が 64 g に達したとき、ヨウ素 20 g を加えて溶かし、液の色が褐色から黄色に変わるものまで水を滴加する。

水分測定用陰極液 塩化リチウム 25 g を水分測定用メタノール/ニトロメタン混液(4:1) 1000 mL に溶かす。

操作法

滴定フラスコ中に水分測定用陽極液を入れた後、この液中に定電流分極電位差滴定装置の一対の白金電極又は双白金電極を浸す。別に、水分測定用陰極液を満たしたヨウ素発生用装置を水分測定用陽極液中に浸す。あらかじめ電解電流を流して、滴定フラスコ内を無水の状態にしておく。次に水分 0.2 ~ 5 mg を含むような量の試料を精密に量り、速やかに滴定フラスコに入れ、かき混ぜて溶かし、激しくかき混ぜながら終点まで滴定する。試料が陽極液に溶けないときは、手早く粉末とし、水分 0.2 ~ 5 mg を含むような量の試料を精密に量り、速やかに滴定フラスコに入れ、湿気を避けて 5 ~ 30 分間かき混ぜた後、激しくかき混ぜながら滴定を行う。別に、試料が溶剤に溶けないとき、又は試料がカールフィッシャー反応を妨害するときは、水分気化装置を用いて試料を加熱し、窒素をキャリアとして試料中の水分を滴定フラスコ中に導入することができる。

滴定開始より終点に至るまでのヨウ素の発生に要した電気量(C) [電流(A) × 時間(秒)] を測定し、次の式より試料中の水分量(%) を求める。

なお、滴定は湿度の低い雰囲気下で行う必要があるが、滴定に長時間要するなど雰囲気中の水分の影響が避けられない場合は、試料を測定したときと同様の操作により空試験を行い、補正する。

$$\text{水 (H}_2\text{O) \%} = \frac{\text{ヨウ素の発生に要した電気量 (C)}}{10.72 \times \text{試料の質量 (mg)}} \times 100$$

10.72 : 水 (H₂O) 1 mg に対応する電気量 (C/mg)

32. 製剤の粒度の試験法

製剤の粒度の試験法は、製剤総則中の製剤の粒度の規定を試験する方法である。

操作法

(1) 顆粒剤

本剤は、10 号 (1700 μm), 12 号 (1400 μm) 及び 42 号 (355 μm) のふるいを用いて試験を行う。ただし、本試験に用いるふるいの枠の内径は 75 mm とする。

本剤 20.0 g を正確に量り、前記のふるい及び受器を重ね合わせた用器の上段のふるいに入れ、上ふたをした後、3 分間水平に振り動かしながら、時々軽くたたいてふるった後、各々のふるい及び受器の残留物の質量を量る。

(2) 散剤

本剤は、18 号 (850 μm), 30 号 (500 μm) 及び 200 号 (75 μm) のふるいを用いて試験を行う。ただし、この試験に用いるふるいの枠の内径は 75 mm とする。

本剤 10.0 g を正確に量り、前記のふるい及び受器を重ね合わせた用器の上段のふるいに入れ、上ふたをした後、3 分間水平に振り動かしながら、時々軽くたたいてふるった後、各々のふるい及び受器の残留物の質量を量る。

33. 制酸力試験法

制酸力試験法は、胃において酸と反応し、制酸作用を発現する医薬品原体及び製剤の制酸力を求める試験法である。次の方針により試験を行うとき、原体は、その 1 g に対応する 0.1 mol/L 塩酸の消費量 (mL) で示し、製剤は、用法及び用量の 1 日服用量(1 日服用量に幅がある場合には最小の 1 日服用量をいう) に対応する 0.1 mol/L 塩酸の消費量 (mL) で示す。

試料の調製

原体及び製剤総則散剤の規定に適合する固体製剤は、そのまま試料とする。ただし、分包されているものは、その 20 包以上をとり、その内容物質量を精密に量り、1 日服用量当たりの内容物の平均質量を算出し、均一に混合して試料とする。固体製剤で製剤総則散剤の規定に適合しないもので、分包されている顆粒剤などは、その 20 包以上をとり、その内容物の質量を精密に量り、1 日服用量当たりの平均質量を算出した後、粉末とし、試料とする。固体製剤で製剤総則散剤の規定に適合しないもので、分包されていない顆粒剤などは、その 20 回服用量以上をとり、粉末とし、試料とする。カプセル剤、錠剤などは、その 20 回服用量以上をとり、その質量を精密に量り、1 日服用量当たりの内容物の平均質量、又は平均質量を算出した後、粉末とし、試料とする。

液体製剤は、よく振り混ぜ、試料とする。

操作法

計算式で a の量が 20 ~ 30 mL になる量の試料をとり、試験を行う。

原体又は固体製剤の試料を精密に量り、200 mL の共栓フラスコに入れ、0.1 mol/L 塩酸 100 mL を正確に加え、密栓して 37 ± 2 °C で 1 時間振り混ぜた後、ろ過する。ただし、