

表 41-1 滴定の種類と指示電極

滴定の種類	指示電極
酸塩基滴定(中和滴定, pH滴定)	ガラス電極
沈殿滴定(硝酸銀によるハロゲンイオンの滴定)	銀電極。ただし、参照電極は銀一塩化銀電極を用い、参照電極と被滴定溶液との間に飽和硝酸カリウム溶液の塩橋を挿入する。
酸化還元滴定(ジアゾ滴定など)	白金電極
錯滴定(キレート滴定)	水銀一塩化水銀(II)電極
非水滴定(過塩素酸滴定, テトラメチルアンモニウムヒドロキシド滴定)	ガラス電極

なお、pHを測定して電位差滴定法を行うときは、pH計の調整はpH測定法による。

#### (2) 操作法

医薬品各条に規定する試料をビーカーに量り、規定する容量の溶媒を加えて溶かす。電極はあらかじめ使用する溶媒でよく洗い、滴定する溶媒中に浸して電位差  $E$  (mV) 又はpHの指示を安定させた後、参照電極及び指示電極を滴定ビーカー内の試料溶液中に浸す。試料溶液を穏やかにかき混ぜながら容量分析用標準液(滴定液)で滴定する。ビュレットの先端は試料溶液中に浸し、終点の前後では 0.1 mL 又はそれ以下の容量の滴定液を滴加したときの電位差の変化を測定する。電位差をグラフの縦軸に、滴加量  $V$  (mL) を横軸にプロットして滴定曲線を描き、 $\Delta E / \Delta V$  の極大又は極小となる点、又は当量点に相当する起電力又はpHを与える滴加量  $V$  を求め、これを滴定の終点とする。

なお、電位差滴定法における空試験は、通例、次の方法による。医薬品各条又は容量分析用標準液のそれぞれで規定する容量の溶媒を量り、これを試料溶液として試験を行い、終点を与える点までの容量分析用標準液の滴加量を求め、これを空試験の量とする。ただし、空試験値が非常に小さく、正確に求められないときには、空試験値 = 0 (mL) とみなすことができる。

別に規定するもののほか、滴定の終点は、次のいずれかの方法により求める。

##### (i) 作図法

得られた滴定曲線に対し、通例、勾配約 45° の互いに平行な二つの接線を引く。次に、これらの互いに平行な 2 本の直線から等距離の位置に第 3 の平行線を引き、滴定曲線との交点を求め、この点より横軸に垂線を下ろしたときの滴加量を読みとり、滴定の終点とする。別に、微分曲線 ( $\Delta E / \Delta V$  の滴加量による変化) を求め、その極大又は極小を与える点の滴加量より、滴定の終点を求めるものもある。

##### (ii) 自動検出法

自動滴定装置を用いて滴定を行う場合、それぞれの装置の指示に従って、自動的に終点を決定することができる。終点の決定は、電位差の変化率が最大になる点を検出し、これを終点とするか又は終点電位をあらかじめ設定しておき、指示電位差が終点電位に達したときの滴加量を滴定の終点とするか、いずれかの方法による。

## 2. 電流滴定法

### (1) 装置

試料を入れるビーカー、容量分析用標準液を滴加するビュレット、指示電極として二つの小さな同形の白金板又は白金線、両電極間に微小直流電圧を加えるための加電圧装置、電極間を流れる指示電流を測定する電流計、記録装置及びビーカー内の溶液を穏やかにかき混ぜることのできるかき混ぜ機による。なお、滴定に必要とされる装置及び部品又はデータ処理装置などを組み入れた自動滴定装置を用いることもできる。

### (2) 操作法

医薬品各条に規定する量の試料をビーカーに量り、規定する量の溶媒を加えて溶かした後、あらかじめ水でよく洗った 2 本の指示電極を試料溶液中に浸す。次に、加電圧装置を用いて測定に適した一定の電圧を電極間に加え、容量分析用標準液(滴定液)を用いて試料溶液を滴定する。ビュレットの先端は試料溶液中に浸し、終点の前後では 0.1 mL 又はそれ以下の容量の滴定液を注意深く加え、そのときの電流値の変化を測定する。電流値をグラフの縦軸に、滴加量 (mL) を横軸にプロットして滴定曲線を描き、通例、滴定曲線の折れ曲がり点(折れ曲がりの前後の直線部分を補外して得られる交点)を与える滴加量を滴定の終点とする。

別に規定するもののほか、滴定の終点は、次のいずれかの方法により求める。

#### (i) 作図法

通例、滴定曲線の折れ曲がりの前後の直線部分を補外して得られる交点を求め、この点を与える滴加量を滴定の終点とする。

#### (ii) 自動検出法

自動滴定装置を用いて滴定を行う場合、それぞれの装置の指示に従って、自動的に終点を決定することができる。終点の決定は、終点電流をあらかじめ設定しておき、指示電流が設定電流値に達したときの滴加量を滴定の終点とする。

なお、指示薬法及び電気的終点検出法のいずれの終点検出法を用いる場合も、空気中の二酸化炭素又は酸素などの影響がある場合は、滴定ビーカーはふた付きのものを用い、窒素などの不活性ガス気流中で操作し、光によって変化する場合は直射日光を避け、遮光した容器を用いる。

## 42. 鉄試験法

鉄試験法は薬品中に混在する鉄の限度試験である。その限度は鉄(Fe)の量として表す。

医薬品各条には、鉄(Feとして)の限度を ppm で( )内に付記する。

### 検液及び比較液の調製法

別に規定するもののほか、次の方法によって検液及び比較液を調製する。

#### (1) 第 1 法

医薬品各条に規定する量の試料を量り、鉄試験用 pH 4.5 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 30 mL を加え、必要ならば加温して溶かし、検液とする。

比較液は医薬品各条に規定する量の鉄標準液をとり、鉄試験用 pH 4.5 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 30 mL を加えて比較液とする。

### (2) 第 2 法

医薬品各条に規定する量の試料を量り、希塩酸 10 mL を加え、必要ならば加温して溶かす。次に L-酒石酸 0.5 g を加えて溶かした後、フェノールフタレン試液 1 滴を加え、アンモニア試液を液が微赤色となるまで滴加し、更に鉄試験用 pH 4.5 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 20 mL を加えて検液とする。

比較液は医薬品各条に規定する量の鉄標準液をとり、希塩酸 10 mL を加えた後、検液の調製法と同様に操作し、比較液とする。

### (3) 第 3 法

医薬品各条に規定する量の試料をるつぼに量り、硫酸少量を加えて試料を潤し、初めは注意して弱く加熱し、次に強熱して灰化する。冷後、薄めた塩酸 (2 → 3) 1 mL 及び薄めた硝酸 (1 → 3) 0.5 mL を加え、水浴上で蒸発乾固した後、残留物に薄めた塩酸 (2 → 3) 0.5 mL 及び水 10 mL を加え、加温して溶かした後、鉄試験用 pH 4.5 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 30 mL を加えて、検液とする。

比較液は医薬品各条に規定する量の鉄標準液をるつぼに量り、薄めた塩酸 (2 → 3) 1 mL 及び薄めた硝酸 (1 → 3) 0.5 mL を加え、水浴上で蒸発乾固した後、検液の調製法と同様に操作し、比較液とする。

ただし、るつぼは石英製又は磁製のるつぼを沸騰させた希塩酸中に 1 時間浸した後、じゅうぶん水洗し、乾燥したものを用いる。

### 操作法

別に規定するもののほか、次の方法によって操作する。

#### (1) A 法

検液及び比較液をネスラー管にとり、L-アスコルビン酸溶液 (1 → 100) 2 mL を加えて混和し、30 分間放置した後、2,2'-ビピリジルのエタノール (95) 溶液 (1 → 200) 1 mL 及び水を加えて 50 mL とし、30 分間放置後、白色の背景を用いて液の色を比較するとき、検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃くない。

#### (2) B 法

検液及び比較液に L-アスコルビン酸 0.2 g を加えて溶かし、30 分間放置した後、2,2'-ビピリジルのエタノール (95) 溶液 (1 → 200) 1 mL を加えて 30 分間放置する。次に 2,4,6-トリニトロフェノール溶液 (3 → 1000) 2 mL 及び 1,2-ジクロロエタン 20 mL を加え、激しく振り混ぜた後、1,2-ジクロロエタン層を分取し、必要ならば脱脂綿上に無水硫酸ナトリウム 5 g を層積した漏斗でろ過した後、白色の背景を用いて液の色を比較するとき、検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃くない。

## 43. 点眼剤の不溶性微粒子試験法

点眼剤の不溶性微粒子試験法は、点眼剤中の不溶性微粒子の大きさ及び数を試験する方法である。

### 装 帽

測定装置には、顕微鏡、不溶性微粒子捕集用ろ過装置及び測定用メンブランフィルターを用いる。

顕微鏡：顕微鏡には対物測微計で検定した接眼測微計、可動ステージ及び照明装置を備え、倍率は 100 倍に調整する。

不溶性微粒子捕集用ろ過器：不溶性微粒子捕集用ろ過器は、ガラス又は試験に支障をきたさない材質で製したフィルターホールダーとクリップからなり、直径 25 mm 又は 13 mm の測定用メンブランフィルターを取り付けて、減圧で使用できるろ過器である。

測定用メンブランフィルター：測定用メンブランフィルターは、白色、直径 25 mm 又は 13 mm、孔径 10  $\mu\text{m}$  以下、一辺約 3 mm の格子付きで、あらかじめ試験するとき、フィルター上に 25  $\mu\text{m}$  以上の微粒子を認めないものを用いる。必要ならば微粒子試験用精製水を用いて洗浄する。

### 試 薬

微粒子試験用精製水：100 mL につき 10  $\mu\text{m}$  以上の不溶性微粒子が 10 個以下の精製水で、用時、孔径 0.5  $\mu\text{m}$  以下のメンブランフィルターを用い、ろ過して製する。

### 操作法

#### 水性点眼剤

操作は、塵埃の少ない清浄な設備又は装置内で注意して行う。フィルターホールダーに測定用メンブランフィルターを取り付け、クリップで固定し、フィルターホールダーの内側を微粒子試験用精製水で洗浄した後、微粒子試験用精製水 200 mL を 1 分間 20~30 mL の速度で吸引ろ過する。メンブランフィルター上から水がなくなるまで吸引し、メンブランフィルターを取り出し、平底ペトリ皿に入れ、ふたをずらして 50 °C 以下でじゅうぶん乾燥する。乾燥後、ペトリ皿を顕微鏡のステージに置き、照明装置を用いて落射し、メンブランフィルターの格子を可動ステージの座標軸に合わせ、不溶性微粒子を最も見やすいように調節した後、可動ステージを移動させながら、有効ろ過面上の 150  $\mu\text{m}$  以上の微粒子数を測定し、その個数が 1 個以下であることを確かめる。微粒子の大きさは最長径とする。

次に別のメンブランフィルターをフィルターホールダーに取り付け、クリップで固定し、フィルター内部を微粒子試験用精製水数 mL で潤す。試料は容器の外部を清浄にし、数回倒立するようにして穏やかに振り混ぜた後、キャップを開け、ノズル部分の外部を清浄にした後、あらかじめ微粒子試験用精製水でよく洗浄したメスシリンドーに入れる。この操作を繰り返し、試験用溶液 25 mL を調製する。これをフィルター内壁に沿うようにして徐々に注ぎ、常にフィルター上に試料を保つよう穏やかに吸引する。粘稠な試料は、あらかじめ微粒子試験用精製水又は適当な希釈用溶液で適当に薄めて同様にろ過する。メンブランフィルター上の試料が少量になったとき、微粒子試験用精製水又は適当な希釈用溶液 30 mL でフィルターホールダーの内壁を洗うように加える。更に微粒子試験用精製水 30 mL ずつで 3 回繰り返す。引き続きメンブランフィルター上から水がなくなるまで穏やかに吸引した後、メンブランフィルターを取り、ペトリ皿に入れ、ふたをずらして 50 °C 以下で乾燥する。乾燥後、ペトリ皿を顕微鏡のステージに置き、前記と同様に顕微鏡を操作し、有効ろ過面上の 300  $\mu\text{m}$  以上の不溶性微粒子数を測定する。不溶性微粒子の大きさは最長径とする。