

(10) スズ 試料溶液の吸光度は標準溶液の吸光度より大きくない。

(11) 塩化ビニル 容器の切片を水で洗い、ろ紙で水をじゅうぶんにふきとった後、5 mm 角以下に細断し、その 1.0 g をとり、20 mL のメスフラスコに入れる。これにガスクロマトグラフ用テトラヒドロフラン約 10 mL を加え、冷所で時々振り混ぜて溶かした後、メタノール・ドライアイス浴で冷却しながら、あらかじめメタノール・ドライアイス浴で冷却したガスクロマトグラフ用テトラヒドロフランを加えて 20 mL とし、試料溶液とする。

試料溶液及び塩化ビニル標準液 10  $\mu$ L につき、次の操作条件 1 及び 2 でガスクロマトグラフ法により試験を行うとき、いずれの操作条件においても、試料溶液の塩化ビニルのピーク高さは、標準液のピーク高さより大きくない。

#### 操作条件 1

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径約 3 mm、長さ 2 ～ 3 m の管に、ガスクロマトグラフ用ポリアルキレングリコールモノエーテルを 150 ～ 180  $\mu$ m のガスクロマトグラフ用ケイソウ土に 15 ～ 20 % の割合で被覆したものを充てんする。

カラム温度：60 ～ 70 °C の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：塩化ビニルの保持時間が約 1.5 分になるように調整する。

カラムの選定：塩化ビニル標準液 10  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、塩化ビニル、エタノールの順に流出し、それぞれのピークが完全に分離するものを用いる。

検出感度：塩化ビニル標準液 10  $\mu$ L から得た塩化ビニルのピーク高さが 5 ～ 7 mm になるように調整する。

#### 操作条件 2

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径約 3 mm、長さ約 1.5 m の管に 150 ～ 180  $\mu$ m のガスクロマトグラフ用多孔性アクリロニトリル-ジビニルベンゼン共重合体（孔径 0.06 ～ 0.08  $\mu$ m、100 ～ 200  $m^2/g$ ）を充てんする。

カラム温度：120 °C 付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：塩化ビニルの保持時間が約 3 分になるように調整する。

カラムの選定：塩化ビニル標準液 10  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、塩化ビニル、エタノールの順に流出し、それぞれのピークが完全に分離するものを用いる。

検出感度：塩化ビニル標準液 10  $\mu$ L から得た塩化ビニルのピーク高さが 5 ～ 7 mm になるように調整する。

(12) 微粒子 微粒子の数は、試験液 1.0 mL につき、5 ～ 10  $\mu$ m 100 個以下、10 ～ 25  $\mu$ m 10 個以下及び 25  $\mu$ m 以上 1 個以下である。

(13) 強熱残分 残分は 0.10 % 以下である。

(14) 溶出物 ポリエチレン製又はポリプロピレン製水性注

射剤容器（8）を準用する。

(15) 細胞毒性 ポリエチレン製又はポリプロピレン製水性注射剤容器（9）を準用する。

### 3. その他の水性注射剤容器

以下の規格に適合するほかに、重金属、強熱残分、溶出物などに関する当該容器の材質に固有の規格を満足する。

(1) 透明性 ポリエチレン製又はポリプロピレン製水性注射剤容器（1）を準用する。

(2) 外観 ポリエチレン製又はポリプロピレン製水性注射剤容器（2）を準用する。

(3) 水蒸気透過性 ポリエチレン製又はポリプロピレン製水性注射剤容器（3）を準用する。

(4) 細胞毒性 ポリエチレン製又はポリプロピレン製水性注射剤容器（9）を準用する。

## 56. 粉体粒度測定法

粉体粒度測定法は、粉末状の医薬品原薬及び添加剤の粉体特性を確認するために、外観、形状、大きさ及びその分布を直接又は間接に測定する方法であり、測定の目的と試料の性状により、光学顕微鏡法又はふるい分け法を用いる。ここで、粉体とは、きわめて多数の固体粒子が集合したものをいう。

### 第1法 光学顕微鏡法

光学顕微鏡法は、光学顕微鏡を用いて肉眼又は顕微鏡写真によって直接に個々の粒子の外観及び形状を観察し、その大きさを測定する方法である。また、これにより粒度分布を求めることもできる。結晶性を確認する場合には、光学顕微鏡に偏光装置を取り付けるか、又は偏光顕微鏡を用いる。

本法は、通例、0.5 ～ 100  $\mu$ m の範囲にある粒子に適用でき、また、複数の異なる種類の固体粒子が混在する粉体であっても、光学的に識別が可能であれば、それぞれの固体粒子の粒度測定が可能である。

#### 装置

基本的な顕微鏡の構造は、対物レンズと接眼レンズからなる光学系を組み込んだ鏡筒と、照明系を支える鏡台と鏡柱、試料をのせるステージ、更にこれを支持する鏡脚からなる。鏡柱には鏡筒を上下し、焦点を合わせるための粗動及び微動ハンドルが付属している。これらの他に、通常、対物レンズと接眼レンズにより試料の拡大像を結ばせるための光学系装置（光源、反射鏡、絞り、集光器）を内蔵する。

顕微鏡の倍率（対物倍率×接眼倍率）は、試料中の最も小さい粒子をじゅうぶんに観察できるだけの大きさをでなければならぬ。

なお、粒度分布を求める場合、画像解析等によるデータ処理も有用である。また、偏光装置及び透過スペクトル領域の比較的狭いカラーフィルターは、背景とのコントラストを調整するために有用である。

#### 鏡検試料の調製

試料の均一化をはかるため、粉体は適当な縮分法による前処理を行い、もとの粒度分布をじゅうぶんに代表する状態にしておくことが必要である。前処理を行った後、次の方法で鏡検試料を作成する。なお、一視野中の粒子個数は個々の粒子がじゅうぶんに識別できる程度にしておく必要がある。

- (1) 乾式法 スライドガラスの上から試料を少しずつふりかけ、鏡検試料とする。
- (2) 湿式法 試料を溶かさない適当な液体に粒子を分散させ、その1滴をスライドガラスにとり、そのまま、又は乾燥させて鏡検試料とする。

#### 操作法

粒子径を測定する場合は、接眼マイクロメーターを接眼レンズの絞りの位置に入れた後、対物マイクロメーターをステージの中央に置き、固定する。接眼レンズを鏡筒に装着し、対物マイクロメーターの目盛りに焦点を合わせる。次にこれら二つのマイクロメーターの目盛りの間隔を比較し、このレンズの組み合わせにおける接眼レンズの1目盛りに相当する試料の大きさを次の式により算出する。

$$\begin{aligned} & \text{接眼レンズ1目盛りに相当する試料の大きさ} (\mu\text{m}) \\ &= \frac{\text{対物マイクロメーターの長さ} (\mu\text{m})}{\text{接眼マイクロメーターの目盛り数}} \end{aligned}$$

対物マイクロメーターを取り除き、試料をステージにのせ、焦点を合わせた後、読み取った接眼レンズの目盛り数から、粒子径を測定する。

#### 第2法 ふるい分け法

ふるい分け法は、ふるいを用いて粉末状の医薬品の粒度分布を測定する方法であり、通例、粒子のほとんどが 75  $\mu\text{m}$  より大きい粉体を測定する場合に適し、本質的には二次元の大きさを評価する測定方法である。本法により測定された粒子の大きさは、粒子が通過する最小のふるいの目開き寸法で表される。

#### 装置及び器具

##### (1) ふるい

計量器・用器の項に規定するふるいを用いる。別に規定するもののほか、原則として内径 200 mm、ステンレス製を用いる。ふるいの枠をゆがめた場合、試料を損失したり、ふるいの目開きが変化してくるため、丁寧に扱う必要がある。目詰まりした粒子を除くとき、ふるいの枠面を硬いものでたたいたり、網目を硬いブラシなどで強くこすってはならない。

ふるいの金属線に損傷を与えないようじゅうぶんに注意して、目詰まり除去ブラシ、圧縮空気、洗浄剤又は有機溶媒などで付着した粒子を除去する。

洗浄後の乾燥は適当な乾燥機を用いて 100 °C 以下の温度で行う。

目詰まりした粒子を除去したふるいは、目詰まり、金属線のゆるみ及び破損のないことを確認してから用いる。

##### (2) はかり

0.1 g まで量ることのできるはかりを用いる。

##### (3) 装置

ロータップ式振とう機又は電磁式ふるい振とう機のいずれかを用いる。

#### 試料の採取

- (1) 試料の採取は、測定対象を代表するように採取する。採取した試料の量が多い場合は、適当な方法により縮分する。
- (2) 試料の採取量は、通例、25 ~ 100 g であり、その粉末のかさ密度による。
- (3) 採取量を定める方法として、例えば、25, 50, 75 及

び 100 g といった異なった量を取り、試験的にふるい分けしてみる。その際、25, 50 及び 75 g で同様な結果が得られ、100 g における最も細かいふるいを通過した量が 25, 50 及び 75 g に比べて少ないなら、100 g は多すぎる。

- (4) 試料の量が 25 g 未満の場合には内径 75 mm のふるいを用いることができる。ただし、試料の採取量は 10 g 以上とする。

#### 試料の前処理

試料の性状に応じて、次の処理を行うことができる。

- (1) 吸湿により凝集している試料については、試料の本質を損なわない条件で乾燥すること。
- (2) 凝集体をほぐす目的であらかじめ試料を粗いふるいに通すこと。
- (3) 帯電性のために付着・凝集性の強い試料には、試験結果に影響を及ぼさない範囲で帯電除去を目的とした適当な添加剤を用いること。

#### 操作法

本試験は、試料の吸湿性、帯電性などの物理的・化学的性質を考慮し、通例、温度及び湿度の調節された環境下で行う。

ふるいは別に規定するもののほか、測定する粒子径の全範囲をカバーするように選択し、この範囲内のすべてのふるいを用いる。ふるいの目開きが小から大の順となるように各ふるいを受け皿の上に積み重ねる。次に最上部のふるい上に採取した試料をのせ、ふたをしてふるい分け装置に取り付ける。あらかじめ終点の設定により得た振とう時間ふるい分けを行った後、それぞれのふるいを分離する。ふるいの網の下面に微粉が付着している場合には、軟らかいブラシを用いて静かにふるいの下面から除去して、直下の段のふるい上の試料に合わせ、各ふるい及び受け皿の質量を量る。次の式によりふるい上残分を算出し、粒子径分布を求める。なお、初めに入れた試料の質量と操作後の各ふるい上及び受け皿上に残った試料の質量の合計との差(試料損失量)は、2 % 以下でなければならない。

$$\text{ふるい上残分} (\%) = \frac{W_i}{W_T} \times 100$$

$W_i$ : 試験後の各ふるい上の試料の質量 (g)

$W_T$ : 各ふるい上及び受け皿上に残った試料の質量の合計 (g)

粒子径分布: 使用したふるいの目開きの小さい順に求めたふるい上残分を積算し、使用したふるいの目開き ( $\mu\text{m}$ ) に対応する積算ふるい下百分率 (%) を求める。

#### 終 点

連続して5分間ずつふるい分け操作を繰り返したとき、いずれのふるい上の試料の質量変化も別に規定するもののほか、5 % 又は 0.1 g 以下となったときをふるい分けの終点とする。

## 57. 粉末 X 線回折測定法

粉末 X 線回折測定法は、原則として無配向化した粉末試料に X 線を照射し、その物質中の電子を強制振動させることにより生じる干渉性散乱 X 線による回折強度を、各回折角について測定する方法である。結晶性物質の X 線回折パターンは各化合物の各結晶形に固有かつ特徴的である。したがって、本測定法は結晶、結晶多形及び溶媒和結晶の同定、判定又は定量、