

試薬の品質維持と管理法

Quality maintenance and management for reagents

井上 達也 Tatsuya Inoue

関東化学株式会社 CSR部
CSR Division, Kanto Chemical Co., Inc.

キーワード ● ● ● 試薬、容器、材質

01 はじめに

大垣藩医江沢養樹の長男として生まれ、1811年に津山藩医宇田川玄真の養子となった宇田川榕菴(1798~1846)が、その著書「舎密試薬編」(稿本)(天保3年:1832年)において、初めて用語として試薬を用いた。今日に至り、試薬の用途は、大きく拡大し、その重要性も増してきた。

また、近年の品質管理の厳密化の流れを受け、試薬の品質管理についても議論がなされ、その中心は、試薬の品質そのものと保管管理に関するものであった。

試薬の品質は、日本薬局方(JP)では主にJIS規格を引用し、米国薬局方(USP)ではACS規格を引用し、欧州薬局方(Ph. Eur.)では各試薬を規定している。それぞれの局方で試験を実施する場合、それぞれの局方で規定する試薬を用いることとなるが、品質が異なることがあり、この問題を解消する目的で三極に対応した汎用試薬も登場してきた。しかし、試験を行う上では、数多くの試薬を使用する必要があり、この部分は、試薬各社の品質管理に依存している。

試薬は、その品種の多さから、試薬各社での合成、外部企業での委託合成、試薬業者間での調達、多岐にわたっている。試薬は、工業薬品と異なり、内容量が少ない特徴があり、工業薬品とは異なる管理技術を必要としている。

02 容器材質の選択と管理¹⁾

試薬にとって、容器は極めて重要であり、高品位で製造した試薬も、容器からの汚染やキャップの間隙からの酸素侵入が繰り返されると、低品質の試薬に劣化してしまう。

容器の選択は、組成や添加剤に関する情報を収集することから始まる。試薬の容器として頻繁に使われるガラスは、二酸化ケイ素(SiO_2)単一成分で生産されていると誤解される向きが多いが、その品質は単純なものではなく、目的に応じて各種の添加剤を加え、また化学処理がなされる。

1) ガラス

ガラス製瓶は、主としてソーダ石灰ガラスで製造され、褐色瓶は微量の酸化鉄(III)や酸化チタン(IV)、硫黄、炭素を添加したものである。

表1の低損失ホウケイ酸ガラスの低損失の意味は、光ファイバー向けの性質を向上させたもので、内部を通過する光の損失が少ないことを意味している。また、鉛ガラスは、比重が大きく、屈折率が高く、軟質で加工性がよく、電気絶縁性にもすぐれることから、光学ガラス(フリントガラス)、装飾工芸用クリスタルガラスとも呼ばれている。

表1 ガラスの化学組成の例

種類\組成(質量%)	SiO_2	Na_2O	K_2O	CaO	MgO	BaO	Al_2O_3	PbO	B_2O_3	Li_2O
石英	99.5									
瓶用ソーダガラス	70~74	13~16		10~13		0~0.5	1.5~2.5			
光学用鉛ガラス	35		7.2					58		
電気用鉛ガラス	63	7.6	6	0.3	0.2		0.6	21	0.2	
アルミノホウケイ酸ガラス	74.7	6.4	0.5	0.9		2.2	5.6		9.6	
低膨張ホウケイ酸ガラス	80.5	3.8	0.4				2.2		12.9	
低損失ホウケイ酸ガラス	70		0.5				1.1		28	1.2

ここで、実際に市販されている白色ガラス瓶とアンプル瓶(茶)を粉砕し、全反射蛍光X線で分析した例を図1、2に示す。測定は大気で行っており、原子番号がアルミニウム(AI)より小さい元素の感度は極めて低い。また、銀(Ag)及びニッケル(Ni)のピークが出現しているが、これは、X線管球に由来するものである。

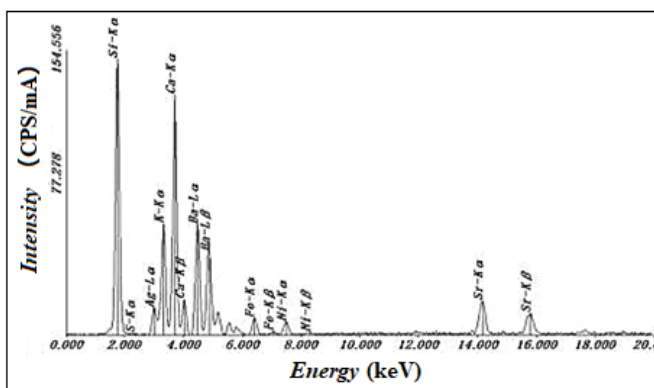


図1 全反射蛍光X線による白色ガラス瓶の分析例

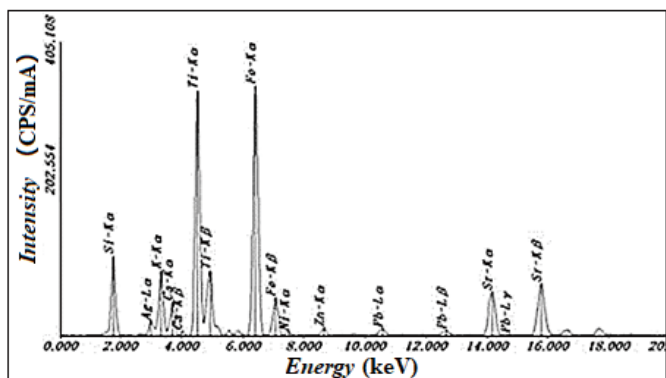


図2 全反射蛍光X線によるアンプル瓶(茶)の分析例

アンプル瓶(茶)でチタン(Ti)が検出されているが、これはFeO₃群の形成を促進し、色調をさらに濃くするために添加されたものである。ガラスは、今後も改良され、組成が変化していくと考えられ、最新の情報を把握しておくことが重要であろう。

液体の試薬をガラス瓶に充填した場合、代表的な溶出成分は、ナトリウム(Na)であり、その溶出を減らす目的で各種の処理が行われ、その代表がサルファー処理(ブルーム処理ともいう)である。方法としては、瓶の内面に硫酸アンモニウム液を塗布し、加熱処理し、生成する硫酸水素ナトリウムを酸化ナトリウムと反応させ、表面に生じた硫酸ナトリウムの白色粉末(ブルーム)を水で洗い流すものである。この処理を行ったガラス瓶に蒸留水を充填し、120°Cのオートクレーブで加熱し、観測されたナトリウムの変化の例を図3に示す。

ガラス瓶は、その組成に加え、処理の選択によって使い分けるものといえる。

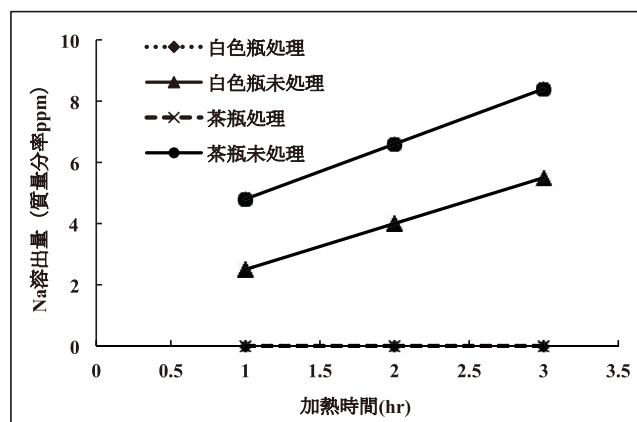


図3 サルファー処理の有無によるナトリウムの溶出変化の例

2) 樹脂²⁻⁴⁾

樹脂製容器を試薬に用いる場合、各種の機能付与剤が使用されていると、微量分析用の容器としては問題を起こす場合もある。主要な機能付与剤の例を表2に示すが、機能分類は大まかなものであり、単一の機能付与剤が、複数の機能を与える場合もある。

表2 樹脂に用いられる代表的な機能付与剤の例

機能分類	機能付与剤
可塑剤・安定剤	エポキシ化植物油: エポキシ化大豆油(ESBO), エポキシ化アミノ油(ELSO)
	フタル酸エステル類: ジオクチルフタレート(DOP), ジブチルフタレート(DBP)
	ポリエステル系可塑剤: 二塩基酸とグリコール類のポリエステル
核剤・透明化剤	カルボン酸金属塩系: パラ第三ブチル安息香酸アルミニウム塩, 安息香酸ナトリウム
	ソルビトール系: ジベンジリデンソルビトール
	リン酸エステル金属塩: リン酸エステルナトリウム塩
帯電防止剤	アニオン系活性剤: アルキルスルホン酸塩, アルキルベンゼンスルホン酸塩
	カチオン系活性剤: 第4級アンモニウム塩型, 第4級アンモニウム樹脂型
	非イオン活性剤: グリセリンモノ脂肪酸エステル類, 脂肪酸ジエタノールアミド
	両性活性剤: アルキルベタイン型, アルキルイミダゾリウムベタイン型
滑剤	炭化水素系滑剤: パラフィンワックス, 合成ポリエチレン, 流動パラフィン
	脂肪酸, 高級アルコール系: ステアリン酸, ペヘニン酸, 12-ヒドロキシステアリン酸
	脂肪酸アミド系: ステアリン酸アミド, エチレンビスステアリン酸アミド
	金属せっけん系: ステアリン酸Ca, Zn, Mg, Pb塩
	エステル系: グリセリンモノステアレート, グリセリンモノオレート

一般的に試薬の容器は、分析の妨害となる汚染を回避するため、極力機能付与剤を含まないものが選択される。実際に上表の機能付与剤が検出された例として、塩化ビニル製のクリーンドラフトの分析例を図4に示す。酸を多用し、金属汚染を忌避する分析では、しばしば塩化ビニル製のクリーンドラフトが用いられる。その一部を削り取り、全反射蛍光X線で分析したところ鉛が検出され、硫酸添加・灰化処理—ICP発光分光分析で鉛(Pb)の含有量を確認すると、質量分率約0.5%であった。塩化ビニルは、古くから安定剤として鉛やわずの有機塩類が添加されており、このことがリサイクルの足かせともなっているが、近年ではカルシウム(Ca)一亜鉛(Zn)系などに移行しつつある。

分析の観点からすれば、塩化ビニル製のクリーンドラフトを使用しているから金属汚染はないと考えることは拙速であり、清掃管理が必要ともいえる。

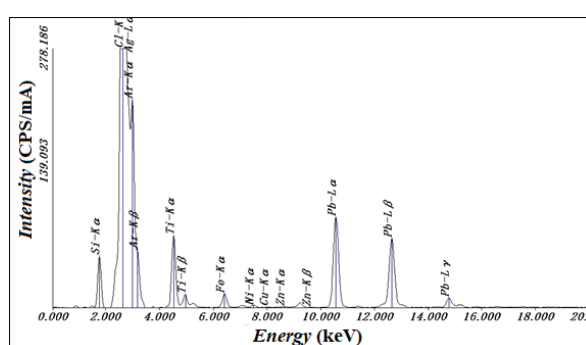


図4 全反射蛍光X線による塩化ビニル製クリーンドラフト素材の分析例

また、容器の形状に成型する工程での汚染も問題となる。ポリエチレン製瓶の場合、500 mLの市販溶液を蒸発・酸回収—ICP発光分光分析法分析すると、金属不純物は、広範に分布する結果となった(表3)。一方で、成型する前のポリエチレンペレットでは、これほどのばらつきはなかった。このことから、成型時に汚染が生じていることが考えられる。汚染源としては、金型、製造環境、金型洗浄方法などからの汚染が、想定される。昨今、市販されている容器は、3系統に分かれており、添加剤無添加、酸洗浄処理、処理なしの表示がなされている。

表3 市販ポリエチレン製瓶の不純物の例

分析種ng/g	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Al	64	21	2700	400	720	22	6500	2800	6800
Ca	<10	280	<10	250	1100	32	200	38	460
Cr	50	22	100	<10	<10	250	<10	190	590
Cu	390	380	140	230	160	150	44	440	670
Fe	220	24	22	<10	<10	<10	68	18	200
Mg	10	40	10	150	480	11	3200	2500	6800
Na	5400	2600	35	<10	<10	<10	440	16	12
Ni	62	44	10	<10	40	10	<10	15	24
Pb	46	60	43	<10	<10	<10	<10	<10	10
Ti	11	<10	92	130	370	11	860	220	360
Zn	90	96	150	22	40	150	17	43	120

試薬の管理に関して、容器の選定は重要であるが、試薬のレベルによっては、容器洗浄がこれを上回る現状である。洗浄については目的に応じて方法が異なり、本稿では書ききれないため、割愛する。この状況は、試薬の使用者が自ら調製した溶液や標準液を保管する容器を選択する場合も同様である。

03 試薬の保証期間、有効期限

試薬の経時変化は、容器の影響を強く受けることもあり、その保証期間は、容器と共にあるといっても過言ではない。前述した材質からの汚染などに加え、気密性、遮光性などが重要な要因となる。試薬の保証期間は、これらの要素を含んで決定されているが、あくまでも開封前までの保証である。保証に関しては2種類の表現があり、年数などの期間で示す保証期間(Shelf life)と日付で示す有効期限(expiry date/expiration date)が一般的である。

試薬メーカーとして、購入使用者の試薬の扱い方及び保存環境が、各使用者で異なるため、統一した開封後の保証は不可能である。近年、米国薬局方(USP)では、試験用溶液類などのモノグラフに容器材質及び保管条件と共に使用期間を表示し始めているが、すべてを確定させるにはさらに膨大な時間を要するであろう。

・Stannous Chloride, Acid, Stronger, TS—Dissolve 40 g of stannous chloride in 100 mL of hydrochloric acid.

Store glass containers, and use within 3 months.

・Sodium Bisulfite TS—Dissolve 10 g of sodium bisulfite in water to make 30 mL. **Prepare this solution fresh.**

・Silver Diethyldithiocarbamate TS—Dissolve 1 g of silver diethyldithiocarbamate in 200 mL of pyridine from a freshly opened bottle or that which has been recently distilled. **Store in light-resistant containers, and use within 30 days.**

一方、モノグラフで規定されていない場合、「USPモノグラフのテキストにこの情報が記載されていない場合、この期間を定義するのはラボの責任で、期間の決定を裏付けるには実験データが必要であり、任意の期間を想定してはならない。」と述べている。

裏付けデータを得るための実験は、目的を明確にして計画することが肝要であり、大きくは3系統に分かれると考えられる。

- 純然たるJIS特級の試薬であれば、経時変化しやすい項目を抽出し、その項目が不適合となった時点で使用の限界と判断される。
- 標準液やpH緩衝液であれば、濃度やpHが必要とする限界を超えて変化した時点で使用の限界と判断される。標準液の評価は、ある時点で保証期間内の未開封標準液と比較する方法が簡便であろう。
- 一般的な試験用溶液類の場合、標準液側の濁りの発生や発色が低下するなど、使用上の問題が発生する時点で使用の限界と判断される。

こうして得られたデータに基づき、使用の限界を定めたとしても、不確定な要素がまだ残っている。

L-アスコルビン酸溶液(100 g/L)を例に使用期間に影響する要素を列記する。

a) 採水の問題

溶液の調製には、純水又は超純水が用いられることが多く、採水の際に泡立てると、L-アスコルビン酸の変化要因である酸素を取り込ことになる。泡立っていない採水は、二酸化炭素の影響を受ける場合更に重要である。また、採水時に初流カットを行うかも影響するケースがある。

b) 容器及び溶解の問題

L-アスコルビン酸をビーカーにはかりとり、水を加えて、スターラーで激しくかき混ぜると、酸素との接触及び溶液への取り込みを促進することになる。水に溶けやすい試薬を溶解する場合、適切な容器(溶液を入れた場合、空間容量が20%以下になるもの)にはかりとり、泡立てずに水を加え、あまり泡立っていないように穏やかに振り混ぜることが好ましい。また、試薬をビーカーにとり放置すると、吸湿することもある。2-プロパノール100 mLを100 mLガラス製ビーカーにとり、放置し、水分量の変化を追った例を図5に示す。

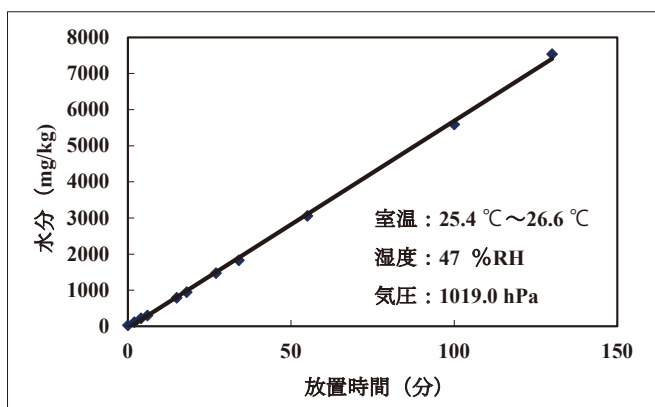


図5 2-プロパノールの吸湿変化の例

c) 使用時の問題

L-アスコルビン酸溶液(100 g/L)は、冷蔵保管が一般的であるが、試験者が保管場所から取り出し、長時間実験台上に放置するか、蓋を長時間開け放せば、変化の要因となる。これらの要因が重なれば、設定した使用期限よりも前に劣化が起きてしまう。L-アスコルビン酸溶液(100 g/L)の場合、酸化が進行すれば着色するため、使用期限に加え着色したら使用しないルールを併用することが、好ましい。

最近では、開封後の使用期限等が求められていることが多いが、前述したように各使用者の使用方法の違いなどで、確定したデータを示すことはできない。一般的な、使用可能期限の目安を次に記述する。

溶剤	ほとんどの溶剤は安定しており、開封後3ヶ月から12ヶ月は、使用できることが多い。
酸	ほとんどの酸は非常に安定しており、開封後少なくとも6ヶ月間使用できることが多い。
塩	多くの無機塩は安定しており、開封後少なくとも6ヶ月間は使用できることが多い。
pH緩衝液	pH 7未満の緩衝液は開封後2~3ヶ月は使用できることが多い。7を超える場合は、二酸化炭素の吸収により、開封後1か月が限界であることが多い。
滴定用溶液	通常は、滴定溶液は安定しているが、アルカリ溶液は、二酸化炭素を吸収の問題もある。特殊なケースを除けば、開封後3ヶ月程度使用することができることが多い。
標準液	性質と濃度によって異なるが、ほとんどの100~1000 ppmの標準液は、数ヶ月~1年程度安定している。しかし、1 ppm以下となれば、変化しやすくなり、安心して使える限度は、ほぼ1日程度である。

04 おわりに

試薬は、使用状況に合わせ、なるべく短時間で消費する容量を購入することが基本であろう。

また、品質システムの維持強化には、試薬に関する上記の内容に関連した、教育・訓練が欠かせない。

参考文献

- 1) 山口晃、ガラスの着色について、色材協会誌 52(11)、642-649 (1979)
- 2) 関東化学株式会社編、試薬に学ぶ化学分析技術 (ダイヤモンド社、2009)。
- 3) 日本化学会編、化学便覧 基礎編 (丸善出版、改訂5版、2004)。
- 4) 日本分析化学会編、分析化学便覧 (丸善出版、改訂6版、2011)。