

HIRANUMA APPLICATION DATA		水分データAQVシリーズ	データNo	11	22/1/12
水分	医薬品 – 逆滴定 デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物				

1. 測定概要

MOIVO/AQVシリーズでは、カールフィッシャー容量滴定法を採用しています。容量滴定法では、試料中の水とカールフィッシャー試薬を反応させ、消費された滴定値をもとに水分量を求めます。



容量滴定法には、直接滴定と逆滴定の2種類の滴定方法があります。一般的な試料には直接滴定で測定を行いますが、試料によっては日本薬局方で逆滴定が採用されているものもあります。

逆滴定では、試料に過剰のカールフィッシャー試薬を加えて一定時間攪拌を行うことで水分を反応させ、水・メタノール標準液で過剰のカールフィッシャー試薬を滴定することで水分量を求めます。そのため、測定前にはカールフィッシャー試薬の力価測定だけでなく、水・メタノール標準液の力価測定も行う必要があります。

本アプリケーションデータでは、日本薬局方の各条デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物の項に記載されている水分測定法を参考にし、市販試薬グレードのデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物を模擬試料として測定しました。逆滴定法による日本薬局方第18改正の適合性試験については、アプリケーションデータ No. 22 をご参照ください。

参考文献：日本薬局方 第18改正

2. 装置構成および試薬

1) 装置構成

本体	:	自動水分測定装置	MOIVO-A19
オプション	:	ビュレット	B-3000
滴定セル	:	滴定セル(ドレインコックなし)	
採取器	:	ガラス製注射器	
		粉末ロート(足外径 12mm 以下)	

2) 試薬

滴定液	:	アクアライト KF3
		アクアライト 水・メタノール標準液 力価 2
滴定溶媒	:	一般水分測定溶媒 S

3) 試料

測定試料	:	デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 (試薬グレード)
------	---	-------------------------------

3. 測定手順

1) カールフィッシャー試薬の力価測定

- ① 滴定セルの共栓を外し、図 3・1 に示すように滴定溶媒 50 mL を加えます。
- ② 滴定セル内のブランクを消去し、セル内を無水状態で安定させます。
- ③ 純水を注射器に採取し、天秤に載せて風袋を消去します。
- ④ 滴定セルの試料注入用ゴム栓より注射器を用いて純水 2 滴を加えます。
図 3・2 に注射器による試料の注入図を示します。
- ⑤ 測定を開始します。測定条件を表 4・1 に示します。
- ⑥ 注射器を正確に秤量し、秤量値を試料量として本体に入力します。
- ⑦ 3 回測定し、その平均値をカールフィッシャー試薬の力価とします。

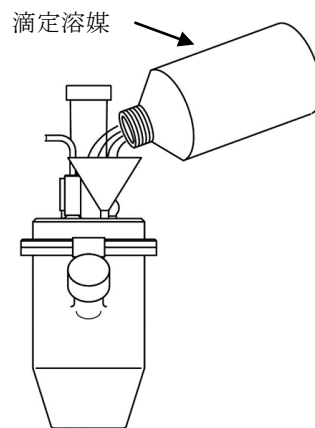


図 3・1 滴定溶媒の添加図

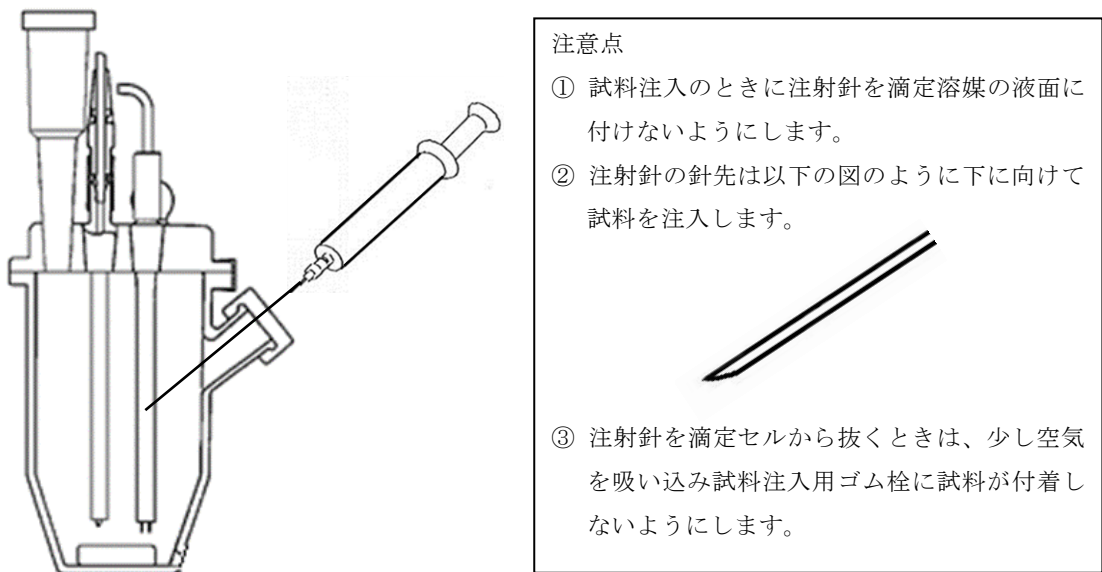


図 3・2 注射器による試料の注入図

2) 水・メタノール標準液の力価測定

- ① 滴定セルの共栓を外し、滴定溶媒 50 mL を加えます。
- ② 滴定セル内のブランクを消去し、セル内を無水状態で安定させます。
- ③ 表 4・2 の測定条件で測定を開始させます。
カールフィッシャー試薬 10 mL が分注され、水メタノール標準液により滴定します。
カールフィッシャー試薬の力価は、1) で測定したものを入力します。
- ④ 3 回測定し、その平均値を水・メタノール標準液の力価とします。

3) 試料の水分測定

- ① 滴定セルの共栓を外し、滴定溶媒 50 mL を加えます。
 - ② 滴定セル内のブランクを消去し、セル内を無水状態で安定させます。
 - ③ バイアル瓶などの試料を入れて保管している容器を天秤に載せて風袋を消去します。
 - ④ 滴定セルふたの共栓を取り外して粉末ロートを差し込み、薬さじを用いて試料を加えます。
投入後は共栓を取り付けます。図 3・3 に粉末ロートと薬さじによる試料の投入図を示します。
 - ⑤ 測定を開始します。まずカールフィッシャー試薬 10 mL が分注され、水メタノール標準液により滴定します。測定条件を表 4・3 に示します。カールフィッシャー試薬および水・メタノール標準液の力価は、1)、2) で測定したものを入力します。
 - ⑥ 再度試料容器を正確に秤量し、秤量値を試料量として本体に入力します。
- * 薬さじやロートに試料が付着してしまう場合は、これらも風袋に含めます。

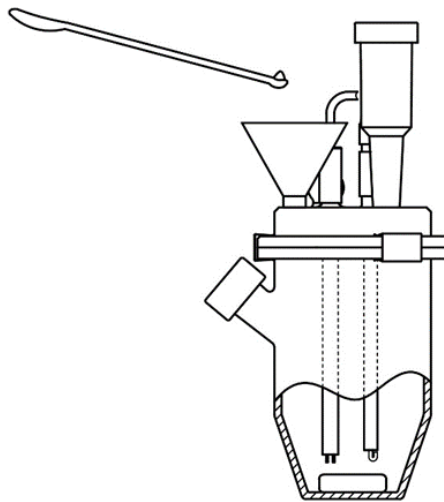


図 3・3 粉末ロートと薬さじによる試料の投入図

4) 試料測定の実験

- ① 滴定セルの共栓を外し、滴定溶媒 50 mL を加えます。
- ② 滴定セル内のブランクを消去し、セル内を無水状態で安定させます。
- ③ 滴定セルふたの共栓を取り外して粉末ロートを差し込み、試料を添加することなく、3) において試料の添加に要するのと同じ時間保持した後、共栓を取り付けます。
- ④ 測定を開始します。空試験は正滴定で実施します。測定条件を表 4・4 に示します。
- ⑤ 得られた滴定値を試料測定の実験値として、試料の測定条件のブランク値に入力します。

4. 測定条件例および測定結果

表 4・1 KF 試薬の力価測定の場合例

項目	項目	項目
計算式	KF吐出速度	24 mL/分
7:KF試薬の力価標定(純水使用)	KF吸引速度	24 mL/分
待ち時間 30 秒	BG自動補正	OFF
最大滴加量 20 mL	試料量入力	毎回入力
最小滴加量 0.01 mL	ブランク値	0 mL
S. タイマ 0 分	検出メソッド	電流法
KF Buret No. 1	ソルベント	S,O,CE
	断続制御点	150 μ A
	終点	200 μ A
	オートインターバル	0 g
	力価自動入力	OFF

表 4・2 水・メタノール標準液の力価測定の場合例

項目	項目	項目
計算式	KF吐出速度	24 mL/分
10:水・メタノールの力価標定(薬局方)	KF吸引速度	24 mL/分
待ち時間 30 秒	水・メタ吐出速度	24 mL/分
最大滴加量 20 mL	水・メタ吸引速度	24 mL/分
最小滴加量 0.01 mL	BG自動補正	OFF
S. タイマ 0 分	ブランク値	0 mL
KF試薬力価 2.9263 mg/mL	検出メソッド	電流法
KF Buret No. 1	断続制御点	150 μ A
KF 分注量 10 mL	終点	200 μ A
水・メタ Buret No. 2	自動測定回数	1
水・メタ 分注量 10 mL	力価自動入力	OFF
水・メタ反応タイマ 1 分		

表 4・3 試料の水分測定の場合例

項目	項目	項目
計算式	KF吐出速度	24 mL/分
11:逆滴定1(KF試薬定量分注)	KF吸引速度	24 mL/分
待ち時間 30 秒	水・メタ吐出速度	24 mL/分
最大滴加量 20 mL	水・メタ吸引速度	24 mL/分
最小滴加量 0.01 mL	BG自動補正	OFF
S. タイマ 1 分	試料量入力	毎回入力
KF試薬力価 2.9263 mg/mL	ブランク値	0.01 mL
KF Buret No. 1	水分量単位	AUTO
KF 分注量 10 mL	検出メソッド	電流法
KF反応タイマ 1 分	断続制御点	150 μ A
水・メタ力価 2.0279 mg/mL	終点	200 μ A
水・メタ Buret No. 2	オートインターバル	0 g
水・メタ 分注量 0 mL		
水・メタ反応タイマ 0 分		

表 4・4 空試験の条件例

項目	項目
計算式	KF Buret No. 1
13:ブランク測定値の自動入力	KF吐出速度 24 mL/分
待ち時間 30 秒	KF吸引速度 24 mL/分
最大滴加量 20 mL	BG自動補正 OFF
最小滴加量 0.01 mL	検出メソッド 電流法
S. タイマ 0 分	断続制御点 150 μ A
	終点 200 μ A
	ブランク自動入力 OFF

表 4・5 KF 試薬の力価の測定結果

試料	測定数	測定時間	試料量 (g)	滴定値 (mL)	力価 (mg/mL)	統計結果
純水	1	0:04:25	0.0490	16.74	2.9271	平均 2.9263 mg/mL
	2	0:04:09	0.0520	17.78	2.9246	標準偏差 0.0014 mg/mL
	3	0:03:28	0.0454	15.51	2.9271	変動係数 0.05 %

表 4・6 水・メタノール標準液の力価の測定結果

試料	測定数	測定時間	試料量 (g)	滴定値 (mL)	力価 (mg/mL)	統計結果
KF滴定液 10 mL	1	0:05:25	0	14.44	2.0265	平均 2.0279 mg/mL
	2	0:08:03	0	14.44	2.0265	標準偏差 0.0024 mg/mL
	3	0:10:18	0	14.41	2.0307	変動係数 0.12 %

表 4・7 試料の水分測定の結果

試料	測定数	測定時間	試料量 (g)	滴定値 (mL)	測定値 (mg)	水分量 (%)	統計結果
空試験	1	0:00:40	-	0.01	-	-	平均 0.01 mL
	2	0:00:36	-	0.01	-	-	
デキストロメトルファン	1	0:07:02	0.2000	9.62	9.725	4.8625	平均 4.9106 %
臭化水素酸塩	2	0:09:12	0.1968	9.64	9.685	4.9212	標準偏差 0.0438 %
水和物	3	0:12:57	0.1990	9.56	9.847	4.9482	変動係数 0.89 %

5. 摘要

水分測定を行うときは下記の点に注意して測定を行ってください。

- ① 実験器具は良く乾燥したものを使用してください。乾燥が不十分であると試料が吸湿し、安定した測定結果が得られない可能性があります。
- ② ビュレットに充填した滴定液は測定前にパージ操作を行い、均一になった状態で使用してください。
- ③ KF 滴定液は非水溶媒をベースにしているため、温度変化により力価が変動します。測定中はなるべく一定の室温で行ってください。
- ④ 固体試料添加の際にセルフタの共栓を開ける場合、別途空試験を実施して添加操作時に混入する水分の測定を行います。空試験は逆滴定ではなく正滴定で行い、得られた滴定値を試料の測定条件のブランク値に入力してください。
- ⑤ 正滴定との比較では、逆滴定は測定時間が長くなる傾向があります。水メタノール標準液による滴定値があらかじめ予想できる場合は、予想される終点の滴定値よりも 3~5 mL 小さい値をパラメーター「水・メタ分注量」に入力し、併せてパラメーター「水・メタ反応タイマ」に 1 分と設定します。これにより、水・メタノール標準液による滴定開始直後、設定した値の標準液が分注されることにより、測定時間が短縮されます。

キーワード：逆滴定、日本薬局方、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物