

<i>HIRANUMA APPLICATION DATA</i>	水分データAQVシリーズ	データNo	20	21/5/25
水分	医薬品 - 容量滴定 日本薬局方 適合性試験			

## 1. 測定の概要

MOIVO および 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。

日本薬局方第 18 改正の水分測定方法においては、試験条件を変更する際の検証手順として、適合性試験が記述されています。本アプリケーションデータでは、濃グリセリンを模擬的な測定試料として、適合性試験を実施した事例を紹介します。

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 (他 AQV シリーズにも適用可)
滴定セル	:	標準滴定セル	
採取器	:	ガラス製注射器	

### 2) 試薬

滴定液	:	アクアライト KF3
滴定溶媒	:	一般水分測定溶媒 S

### 3) 試料

測定試料	:	濃グリセリン
標準試料	:	アクアライト水標準品 10 (試験成績書記載の力価：10.01 mg/g)

### 3. 測定手順

#### 1) 力価標定

- ① 滴定セルの共栓を外して滴定溶媒 50 mL を加えます。図 3・1 に注入図を示します。
  - 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, 3 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。
  - ⑥ 測定を開始します。測定条件は表 4・1 に示します。
  - ⑦ 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。
- \* 上記の試料添加方法は模擬試料での一例であり、適合性試験を実施する分析や測定試料に合わせた方法で実施してください。

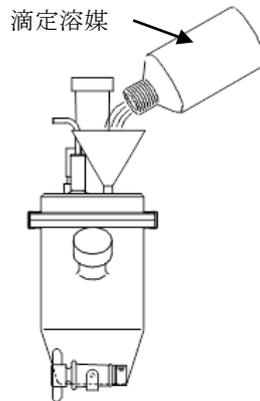


図 3・1 滴定溶媒の注入図

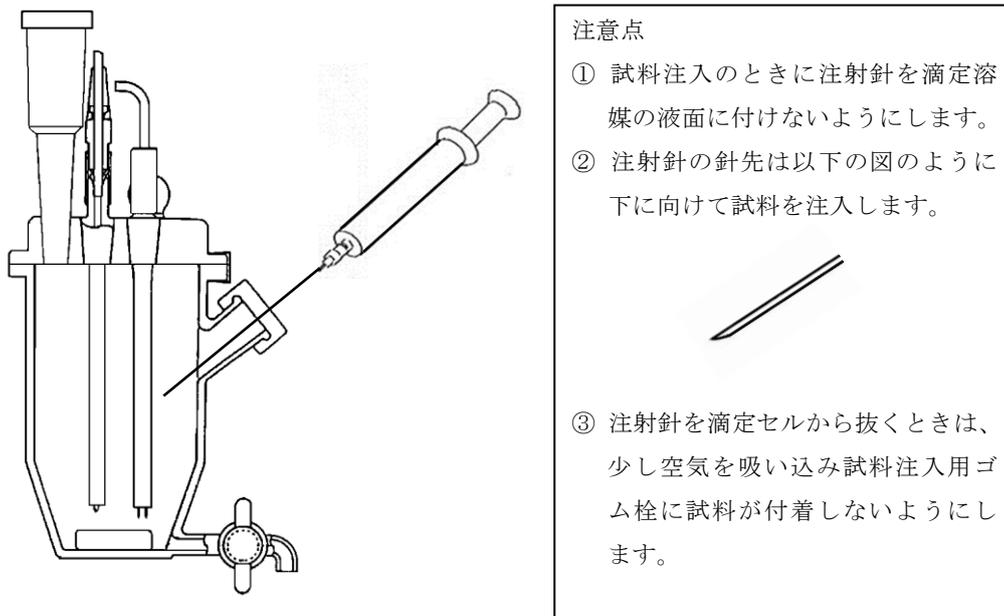


図 3・2 注射器による試料の注入図

## 2) 適合性試験のための測定手順

- ① 滴定セルの共栓を外し滴定溶媒 50mL を加えます。図 3・1 に滴定溶媒の注入図を示します。
  - 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 注射器を測定試料の濃グリセリンで共洗いしたのちに採取し、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試料を加えます。図 3・2 に注射器による試料の注入図を示します。注入量は水分の検出量が 5 ~ 30 mgH<sub>2</sub>O となるように調整します。
  - ⑤ 測定を開始します。測定条件は表 4・2 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 次いで試料測定後の装置と試薬をそのまま用いて、標準試料の測定を行います。別の注射器を標準試料で共洗いしたのちに注射器に採取し、天秤に載せて風袋を消去します。
  - ⑧ 滴定セルの試料注入用ゴム栓より注射器を用いて標準試料を加えます。注入量は水分検出量が測定試料(グリセリン)の測定での検出量の 50 ~ 100 % となるように調整します。
  - ⑨ 標準試料の測定を 5 回繰り返します。
- \* 上記の試料添加方法は模擬試料での一例であり、適合性試験を実施する分析や測定試料に合わせた方法で実施してください。

## 3) 適合性試験の解析

- ① 解析に必要な測定結果を抽出する。

$M$  : 測定試料中の実測水分量 (mgH<sub>2</sub>O)  
⇒ 濃グリセリンの測定結果 (mgH<sub>2</sub>O)

$M_{1-X}$  : 添加された水分量 (mgH<sub>2</sub>O), X は標準試料測定は何番目であることを示す  
⇒ 標準試料の添加量 (g) × 標準試料の力価 (mgH<sub>2</sub>O/g)

$M_{2-X}$  : 測定された水分量 (mgH<sub>2</sub>O), X は標準試料測定は何番目であることを示す  
⇒ 標準試料の測定結果 (mgH<sub>2</sub>O)

- ② 表計算ソフトを用いて、次のようにプロットする。

x 軸	y 軸
$M_{1-1}$	$M + M_{2-1}$
$M_{1-1} + M_{1-2}$	$M + M_{2-1} + M_{2-2}$
$M_{1-1} + M_{1-2} + M_{1-3}$	$M + M_{2-1} + M_{2-2} + M_{2-3}$
$M_{1-1} + M_{1-2} + M_{1-3} + M_{1-4}$	$M + M_{2-1} + M_{2-2} + M_{2-3} + M_{2-4}$
$M_{1-1} + M_{1-2} + M_{1-3} + M_{1-4} + M_{1-5}$	$M + M_{2-1} + M_{2-2} + M_{2-3} + M_{2-4} + M_{2-5}$

- ③ プロットに対して回帰直線を作成し、以下の値を求める。

$b$ : 直線の勾配

$a$ : y 軸との交点

$d$ : 回帰直線を外挿して得られる x 軸との交点

- ④ 次式より、百分率誤差  $e_1$  (%) と  $e_2$  (%) を求める。

$$e_1 = \{(a - M) / M\} \times 100$$

$$e_2 = \{(|d| - M) / M\} \times 100$$

- ⑤ 次式より、標準試料 5 回の測定それぞれについて水分回収率  $r$  (%) を求め、平均水分回収率  $R$  (%) を算出する。

$$r(\%) = (M_{2-X} / M_{1-X}) \times 100$$

## 4. 測定条件例および測定結果

表 4・1 力価標定の測定条件例

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

表 4・2 測定試料および標準試料の測定条件例

項目	
計算式	0:重量採取(S)
待ち時間	30 秒
最大滴加量	20 mL
最小滴加量	0.01 mL
S.タイマ	0 分
KF 試薬力価	3.3917 mg/mL
KF Buret No.	1
KF 吐出速度	24 mL/分
KF 吸引速度	24 mL/分
BG 自動補正	ON
試料量入力	毎回入力
ブランク値	0 mL
水分量単位	AUTO
検出メソッド	電流法
ソルベント	S,O,CE
断続制御点	150 $\mu$ A
終点	200 $\mu$ A
オートインターバル	0 g

\* 上記の測定条件は模擬試料での一例であり、適合性試験を実施する分析や測定試料に合わせた設定で実施してください。

表 4・3 力価標定の測定結果

測定数	試料量 (g)	滴定値 (mL)	力価 (mg/mL)	統計結果	
1	0.0269	7.92	3.3995	平均	3.3917 mg/mL
2	0.0297	8.81	3.3735	標準偏差	0.0158 mg/mL
3	0.0321	9.44	3.4022	変動係数	0.47 %

KF試薬力価 3.3917 mg/mL  
 B. G. トータル 0.006 mL  
 滴定時間 0:02:22  
 ブランク値 0.000 mL  
 試料量 7.14590 g  
 滴定値 2.560 mL  
 測定値 8.662 mg  
 \*水分量 0.1212 %

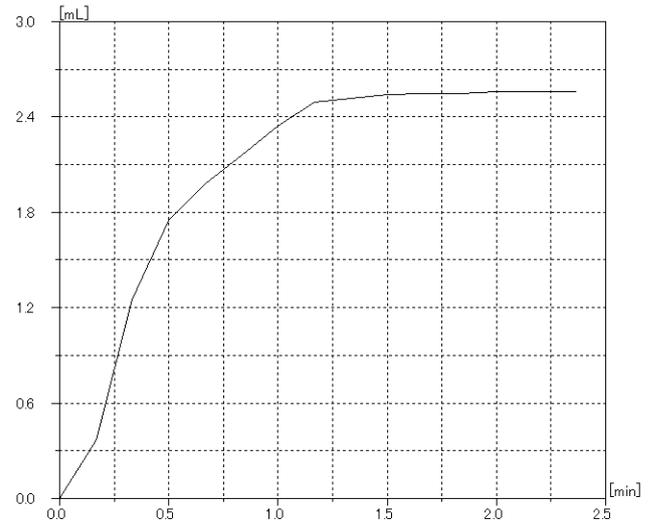


図 4・1 測定試料(グリセリン)の測定結果

KF試薬力価 3.3917 mg/mL  
 B. G. トータル 0.004 mL  
 滴定時間 0:02:04  
 ブランク値 0.000 mL  
 試料量 0.65880 g  
 滴定値 1.940 mL  
 測定値 6.566 mg  
 \*水分量 0.9967 %

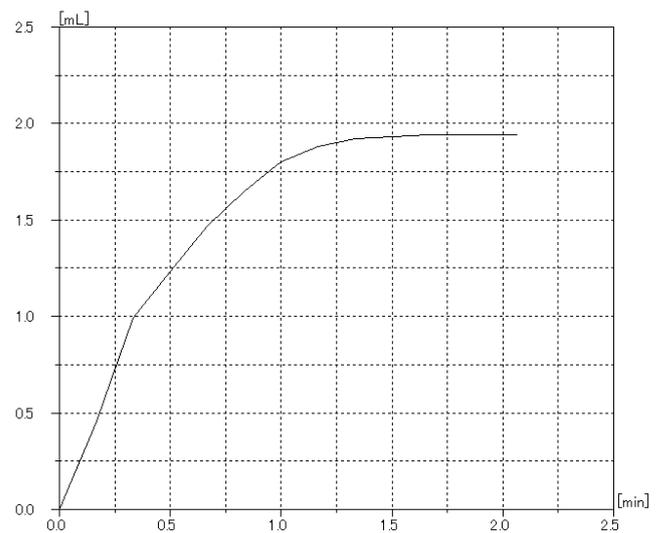


図 4・2 標準試料(水標準品 10)の測定結果

表 4・4 適合性試験の解析に用いる測定結果

測定回数	標準試料 添加量 (g)	添加された 水分量 $M_{1-x}$ (mgH <sub>2</sub> O)	測定された 水分量 $M_{2-x}$ (mgH <sub>2</sub> O)	x 軸 添加量累計 (mgH <sub>2</sub> O)	y 軸 測定値累計 + M (mgH <sub>2</sub> O)	水分回収率 r (%)
1	0.6588	6.595	6.566	6.595	15.228	99.57
2	0.7001	7.008	6.994	13.603	22.222	99.80
3	0.6728	6.735	6.651	20.337	28.873	98.76
4	0.6680	6.687	6.624	27.024	35.497	99.06
5	0.7204	7.211	7.136	34.235	42.633	98.96

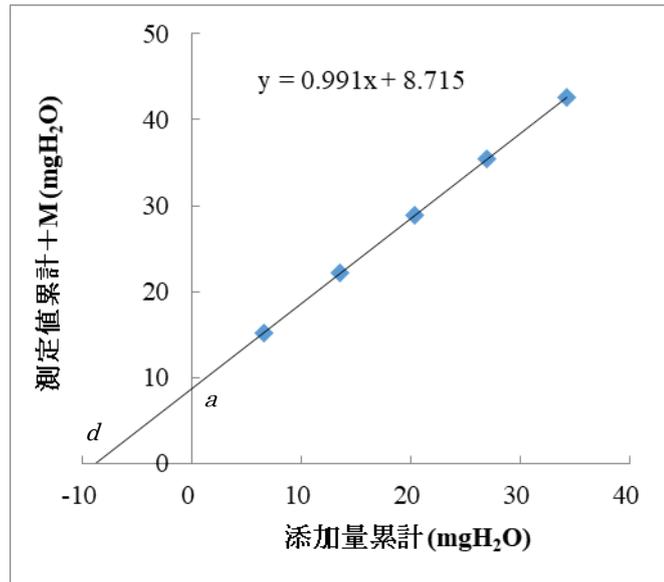


図 4・3 回帰直線の結果

表 4・5 適合性試験の結果

項目	結果	規格
試料水分量 $M$ (mgH <sub>2</sub> O)	8.662	5~30 mg
平均水分回収率 $R$ (%)	99.23	97.5~102.5 %
y 軸切片 $a$ (mgH <sub>2</sub> O)	8.715	
勾配 $b$	0.991	0.975~1.025
x 軸切片 $d$ (mgH <sub>2</sub> O)	-8.794	
百分率誤差 $ e_1 $ (%)	0.61	2.5 % 以下
百分率誤差 $ e_2 $ (%)	1.52	2.5 % 以下

## 5. 摘要

薬局方第 18 改正の記載によると、適合性試験の実施のタイミングは、試験条件を変更する際の検証となります。日本薬局方の水分測定法における適合性試験を行う際は、最新の薬局方をご確認の上で実施してください。

本アプリケーションデータで使用した、装置に設定した測定条件や、試料の添加方法は、模擬試料での一例です。これらは実際に適合性試験により検証を行う分析内容に合わせてください。測定試料、測定条件および添加方法が異なる場合でも、解析の手順は同様に実施可能です。

また第 18 改正より適合性試験が追加されるとともに、カールフィッシャー試薬の調製法に関する具体的な記述が省略されました。この主旨は、適合性試験によって適切に水分測定ができることを前提として、「従来の薬局方には掲載されていなかったものの、市販品で広く適切に用いられているカールフィッシャー試薬も柔軟に使用することが可能となった」と解釈されます。試料の溶解性やカールフィッシャー反応への妨害などを考慮し、適切なカールフィッシャー試薬を選択してご使用ください。

キーワード：日本薬局方、適合性試験