

<b>HIRANUMA APPLICATION DATA</b>	水分データAQVシリーズ	データNo	22	22/1/12
<b>水分</b>	<b>医薬品 – 逆滴定 日本薬局方 適合性試験</b>			

## 1. 測定の概要

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滴定を行います。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。

本アプリケーションデータでは、アプリケーションデータ No. 11 で紹介しましたデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物について、日本薬局方の各条に規定される逆滴定法により、薬局方第 18 改正における適合性試験を実施しました。力価標定の手順やデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物の繰り返し測定結果などについては、アプリケーションデータ No. 11 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 12 mm 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)
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：10.06 mg/g)

### 3. 測定手順

#### 1) 試料測定の前準備

- ① 滴定セルの共栓を外し、滴定溶媒 40 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、2) 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・1 に示します。
- ⑤ 得られた滴定値を試料測定の前準備値として、試料の測定条件のブランク値に入力します。

#### 2) 適合性試験の測定手順

- ① 滴定セルの共栓を外し、滴定溶媒 40 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・1 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・2 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、あらかじめ標定した値を入力します。
- 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。
- ⑦ 続いて、試料測定後の装置、設定条件と試薬をそのまま用いて、水標準品の測定を行います。注射器を水標準品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。
- ⑧ 滴定セルふたの共栓より注射器を用いて水標準品を加えます。注入量は水分検出量が測定試料の測定での検出量の 50 ~ 100 % となるように調整します。
- ⑨ 水標準品の測定を 5 回繰り返します。

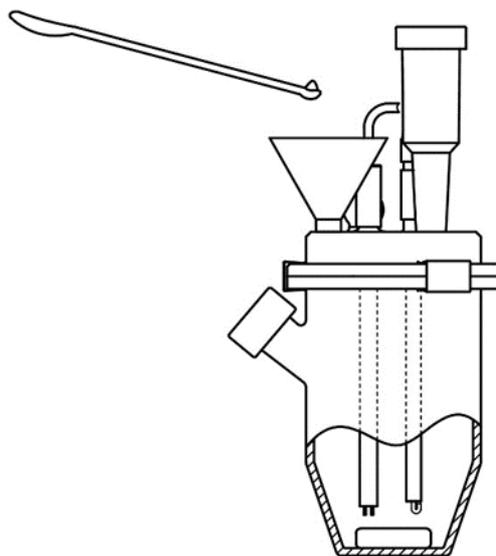


図 3・1 粉末ロートと薬さじによる試料の投入図

## 3) 適合性試験の解析

- ① 解析に必要な測定結果を抽出します。

$M$  : 測定試料中の実測水分量 (mgH<sub>2</sub>O)  
⇒ 試料の測定結果 (mgH<sub>2</sub>O)

$M_{1-X}$  : 添加された水分量 (mgH<sub>2</sub>O), X は水標準品測定の何番目であることを示す  
⇒ 水標準品の添加量 (g) × 水標準品の力価 (mgH<sub>2</sub>O/g)

$M_{2-X}$  : 測定された水分量 (mgH<sub>2</sub>O), X は水標準品測定の何番目であることを示す  
⇒ 水標準品の測定結果 (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します。

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、以下の値を求めます。

$b$ : 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
- $e_2$
- (%) を求めます。

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

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

- ⑤ 次式より、水標準品 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
- $R$
- (%) を算出します。

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

## 4. 測定条件例および測定結果

表 4・1 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 $\mu$ A
	終点 200 $\mu$ A
	ブランク自動入力 ON

表 4・2 試料の水分測定の場合例

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 $\mu$ A
水・メタ力価 2.0279 mg/mL	終点 200 $\mu$ 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	

IDコード	DEXTROMETHORPHAN
KF試薬力価	2.9263 mg/mL
水・メタ力価	2.0279 mg/mL
B.G.ト-外	0.000 mL
滴定時間	0:07:33
ブランク値	0.010 mL
KF分注量	10.00 mL
水・メタ分注量	0.00 mL
秤量値(W1)	0.20560 g
秤量値(W2)	-0.00000 g
試料量	0.20560 g
滴定値	9.430 mL
測定値	10.111 mg
*水分量	4.9178 %

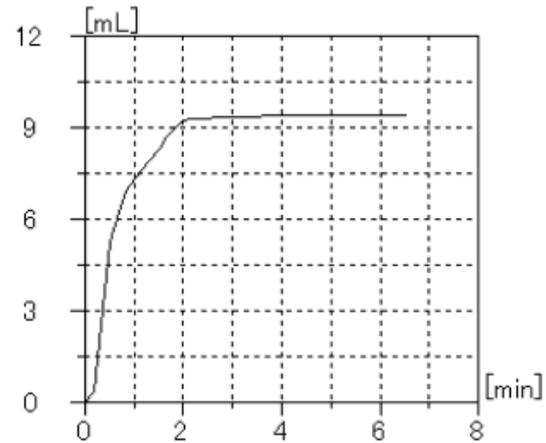


図 4・1 試料の測定結果

IDコード	STD10 210K 10.06
KF試薬力価	2.9263 mg/mL
水・メタ力価	2.0279 mg/mL
B.G.ト-外	0.000 mL
滴定時間	0:10:54
ブランク値	0.010 mL
KF分注量	10.00 mL
水・メタ分注量	0.00 mL
秤量値(W1)	0.77080 g
秤量値(W2)	-0.00000 g
試料量	0.77080 g
滴定値	10.560 mL
測定値	7.819 mg
*水分量	1.0144 %

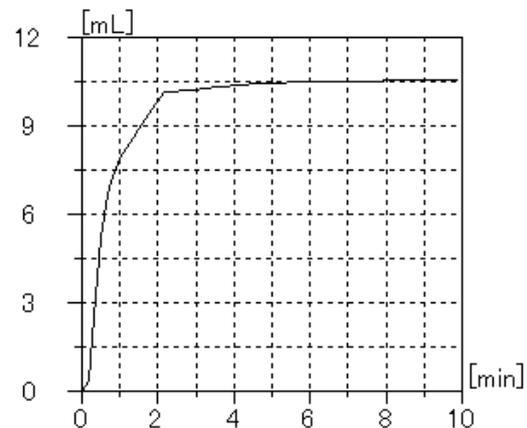


図 4・2 水標準品の測定結果例

表 4・3 適合性試験の手順による測定結果

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	-	-	
試料	1	0:07:33	0.2056	9.43	10.111	4.9178	* M = 10.111 mg
水標準品	1	0:10:54	0.7708	10.56	7.819	1.0144	平均 1.0135 %
	2	0:14:20	0.9248	9.82	9.320	1.0078	標準偏差 0.0033 %
	3	0:17:54	0.8772	10.03	8.894	1.0139	変動係数 0.32 %
	4	0:20:48	0.9600	9.61	9.746	1.0152	
	5	0:21:16	0.9512	9.65	9.665	1.0161	

表 4・4 適合性試験の回帰曲線作成に用いる値

試料	測定回数	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 (%)
試料	1	0.2056	-	10.111	-	-	-
水標準品	1	0.7708	7.754	7.819	7.754	17.930	100.8
	2	0.9248	9.303	9.320	17.058	27.250	100.2
	3	0.8772	8.825	8.894	25.882	36.144	100.8
	4	0.9600	9.658	9.746	35.540	45.890	100.9
	5	0.9512	9.569	9.665	45.109	55.555	101.0

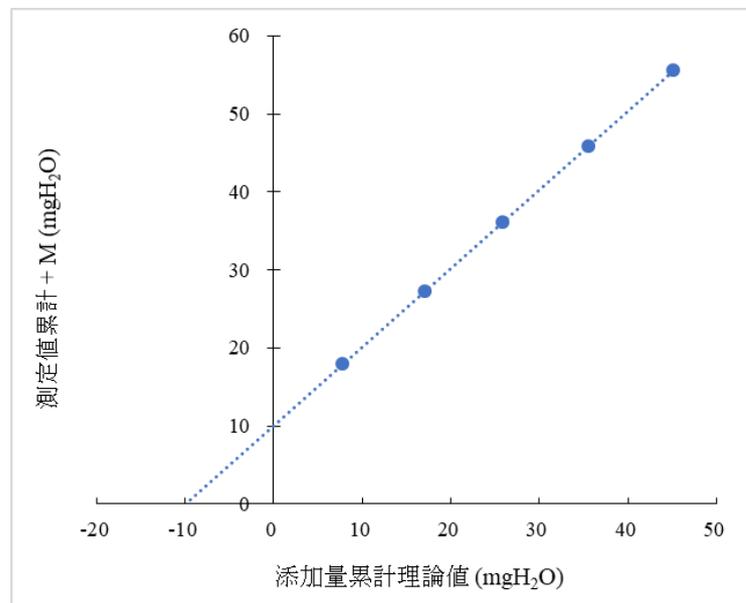


図 4・3 回帰直線の結果

表 4・5 適合性試験の結果

項目	結果	規格	判定
試料水分量 M (mgH <sub>2</sub> O)	10.111	5~30mgH <sub>2</sub> O	適合
平均水分量回収率 R (%)	100.7	97.5~102.5%	適合
y軸交点 a (mgH <sub>2</sub> O)	10.088	-	-
直線の勾配 b	1.008	0.975~1.025	適合
x軸交点 d (mgH <sub>2</sub> O)	-10.013	-	-
百分率誤差  e1  (%)	0.2	2.5%以下	適合
百分率誤差  e2  (%)	1.0	2.5%以下	適合

## 5. 摘要

適合性試験においては、下記の点に注意して測定を行ってください。

- ① 適合性試験では、試料の測定後に滴定溶媒を交換することなく、続けて水標準品を 5 回測定する必要があります。一方で、逆滴定では KF 滴定液を分注した後に水・メタノール標準液にて滴定するため、正滴定に比べて測定 1 回あたりのセル内の液量増加分が多くなります。標準セルの液量上限は 150 mL となります。本アプリケーションデータでは、適合性試験中に液量上限を超えないよう、最初にセルに加える滴定溶媒を 40 mL に減らすことで対応しました。標準セルでは、最初に加える滴定溶媒の最小量は 30 mL となります。適合性試験により液量上限を超えてしまう場合、オプションの容量 200 mL(P/N: D327512-1 など)のセルを使用してください。
- ② 水標準品は液体であるため注射器に採取し、通常は試料注入用ゴム栓からセル内に注入します。ゴム栓を通して注入することで、添加時に外気がセル内に混入することなく、液体試料を添加することができます。  
本アプリケーションデータでは、試料のデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物が固体であり、セルフタの共栓を開けて添加する方法を採用したため、適合性試験における水標準品の添加方法もそれに合わせて行いました。

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、適合性試験