

日本薬局方における容量分析法による 医薬品の定量及び水分測定法について

日本薬局方における容量分析法による標準液の調製から標定、そして、医薬品の定量への流れについて、あらためて紹介する。また、関連した技術として、日本薬局方における医薬品中の微量水分を測定する方法として用いられるカールフィッシャー法についても紹介する。

稲垣 真輔

1 はじめに

薬学部において、分析化学の履修は必須である。大半の大学においては、分析化学は1~2年次に履修するカリキュラムとなっており、薬学にかかわる多数の専門科目の中でも非常に早い段階で学習することになる。分析化学は、薬学を学ぶにあたって非常に重要であることはいうまでもないが、とりわけ、その一番の基礎ともいえる容量分析について、一部の学生にとっては、なかなか理解が追いつかないのが現状である。その結果、薬学部の1~2年次において苦戦する科目の一つとなっている。本会誌をご覧になっている方の大半は、分析化学を専門としつつ様々な職種でご活躍され、時にJISやISO等を参照されることもあるかと思う。JIS K 0050: 2019 (化学分析法通則)¹⁾²⁾においても容量分析法として、中和滴定法を始めとする4種類の滴定法が規定されている。しかしながら、薬学が専門でない場合、医薬品の規格基準書である日本薬局方³⁾⁴⁾を手にもされる機会は、どうしても少なくなるかと思う。本稿では、日本薬局方における容量分析による医薬品の定量を中心に、今一度、紹介させていただきたい。分析化学の学習で苦勞している薬学生などの一助となれば幸いである。

2 容量分析法の基礎

2.1 容量分析法の種類

容量分析法は、濃度既知の標準液を試料溶液に加えて目的成分と反応させ、反応が完結するまでに要した標準液の容量から、目的成分の含量を求める方法である。現在の第十八改正日本薬局方において、滴定とは“容量分析を行うために用いられる方法又はその操作”をいう。実際には、一定量の試料溶液に容量分析用標準液を少量ずつ滴加して、反応させる。滴定液と被滴定液（容量分

析用標準液）との間に生じる化学量論的な反応の種類あるいは現象の差異により、酸塩基滴定（中和滴定あるいはpH滴定）、沈殿滴定、錯滴定（キレート滴定）及び酸化還元滴定などに分類される。また、非水溶媒系で行われる滴定は、一般に非水滴定と呼ばれ、弱酸や弱塩基、あるいはこれらの塩類の滴定に用いられる。

2.2 滴定終点検出法

滴定における反応の終点は、指示薬の色調の変化あるいは電気的信号（電位差や電流など）の変化により知ることができる。指示薬法は、被滴定液中に溶解させた指示薬の色調が、当量点の近くで急激に変化する性質を利用して滴定の終点を検出する方法である。当量点前後におけるpHなど、被滴定液の物理化学的性質の僅かな変化に鋭敏に反応して、その色調を変化させる適切な指示薬の選択が重要である。電気的な終点検出法が用いられる滴定法として、電位差滴定法や電流滴定法が挙げられる。前者では、滴加量に対する起電力の変化が最大となる点をとらえ、滴定の終点を検出する。電流滴定法では、滴定の進行に伴って変化する微小電流の変化をとらえ、滴定の終点を検出する。この他には、化学反応の変化を電気的に追跡する手段として、電気量（電流×時間）が用いられることもあり、後述の水分測定法における電量滴定法が該当する。なお、日本薬局方において、滴定系の構成（試料採取量、溶解溶媒、容量分析用標準液、終点検出法、標準液1 mL当たりの被滴定物質の当量（mg））は、医薬品各条で規定されている。なお、表1に滴定の種類と指示電極について示す。

表1 滴定の種類と指示電極

滴定の種類	指示電極
酸塩基滴定（中和滴定、pH滴定）	ガラス電極
沈殿滴定	銀電極
酸化還元滴定	白金電極
錯滴定（キレート滴定）	水銀-塩化水銀（II）電極
非水滴定	ガラス電極

Determination of Pharmaceuticals by Volumetric Analysis Method and Determination of Moisture in Pharmaceuticals in the Japanese Pharmacopoeia.

3 標準液の調製，標準液の標定

図1に容量分析法による標準液の調製，標準液の標定及び医薬品の定量の流れを示す。日本薬局方の容量分析用標準液では，規定の“モル濃度”に調製された液が用いられる。容量分析法により目的成分の含量を決定するには，あらかじめその成分と定量的に反応する試薬溶液，すなわち標準液を調製しておき，その濃度を正確に決めておく必要がある。この標準液の濃度を決める操作のことを標定という。また，規定された濃度（mol/L）からのずれの度合いは，ファクター f より表す。かつては規定係数とも呼ばれていたが，現在の日本薬局方では，単にファクターと呼ばれている。ファクターは，規定された濃度に対する標定によって求めた濃度の比を意味する。規定された濃度に対して，標準液の実際の濃度が高い場合には f は1より小さい値を，低い場合には f は1より大きい値をとる。なお，小数点以下3桁目まで表記する（ $f=1.023$ ， $f=0.987$ など）。標準液の真の濃度は，ファクターの値と規定された濃度の積で示すことができる。日本薬局方では，ファクターを決定する操作を標定といい，通例，ファクター f が0.970～1.030の範囲にあるように調製する。

標定には，直接法（一次標準法による標定）と間接法（二次標準法による標定）がある。ファクターの計算方法を以下に示す。

1) 純物質を用いて標準液を調製するとき

分子量 W の純物質を用いて， n mol/L の標準液を1L調製するのに m g 量り取って調製したとすると，その標準液のファクターは以下のように求めることができる。

$$f = \frac{m}{nW}$$

この場合，ファクターを求めるために，滴定の操作は必要としない。このような標準液の例として，0.05 mol/L ヨウ素酸カリウム液などが挙げられる。

2) 直接法（一次標準試薬によって標準液を標定する場合）

標準液物質との当量関係が明らかな標準試薬を一次標準として正確に質量を測定して用いる方法である。標準試薬などそれぞれの標準液について規定された物質の規定量を精密に量り，規定の溶媒に溶かした後，この液を標準液で滴定する。標準液のファクターは以下のように求めることができる。

$$f = \frac{1000 m}{VMn}$$

ここで， M は標準液の調製に用いた物質（例えば，1 mol/L 塩酸であれば塩酸）1モルに対応する標準試薬の質量（g）， m は標準試薬の採取量（g）， V は調製した標準液の消費量（mL）， n は調製した標準液の規定されたモル濃度を表す数値である。なお，日本産業規格では，JIS K 8005: 2016⁵⁾に容量分析用標準物質が規定されているが，日本薬局方では単に標準試薬と呼ばれている（1 mol/L 塩酸に対する“炭酸ナトリウム”，1 mol/L 水酸化ナトリウム液に対する“アミド硫酸”など）。表2に，直接法による標定の際における容量分析用標準液の種類を分類したものを示す。

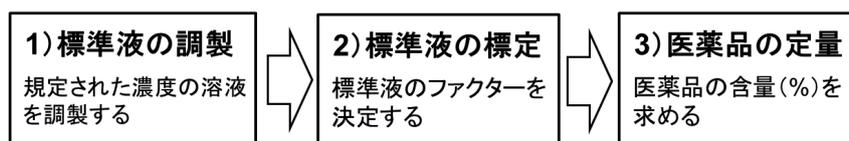
3) 間接法（二次標準法による標定）

直接に標準試薬などを用いない場合，調製した標準液の一定量 V_2 (mL) をとり，ファクター既知 (f_1) の規定の滴定用標準液を用いて滴定する。標準液のファクターは以下のように求めることができる。

$$f_2 = f_1 \times V_1 / V_2$$

ここで， f_1 は滴定用標準液のファクター， f_2 は調製した標準液のファクター， V_1 は滴定用標準液の消費量（mL）， V_2 は調製した標準液の消費量（mL）である。表3に，間接法による標定の際における容量分析用標準液の種類を分類したものを示す。

なお，ファクター既知の標準液の一定容量をとり，規定の方法で正確に希釈し，規定の濃度 n (mol/L) の標準液を調製した場合，元の標準液のファクターと希釈して調製した標準液のファクターは変わらないものとする。



例1.	1 mol/L水酸化ナトリウム液の調製	1 mol/L水酸化ナトリウム液の標定	無水クエン酸の定量 中和滴定（直接滴定）
例2.	0.25 mol/L硫酸の調製	0.25 mol/L硫酸の標定	アスピリンの定量
	0.5 mol/L水酸化ナトリウム液の調製	(0.5 mol/L水酸化ナトリウム液の標定)	中和滴定（逆滴定）

図1 容量分析法による標準液の調製と医薬品定量の流れ

表 2 容量分析用標準液の種類と滴定による分類（直接法による標定）

酸塩基滴定（中和滴定）

容量分析用標準液	標準試薬	指示薬・滴定終点検出方法
1 mol/L 塩酸	炭酸ナトリウム	メチルレッド試液又は電位差滴定法
0.5 mol/L 硫酸	炭酸ナトリウム	メチルレッド試液又は電位差滴定法
1 mol/L 水酸化ナトリウム液	アミド硫酸	プロモチモールブルー試液又は電位差滴定法

沈殿滴定

容量分析用標準液	標準試薬	指示薬・終点検出方法
0.1 mol/L 硝酸銀液	塩化ナトリウム	フルオレセインナトリウム試液又は電位差滴定法

錯滴定（キレート滴定）

容量分析用標準液	標準試薬	指示薬・終点検出方法
0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液	亜鉛	エリオクロムブラック T・塩化ナトリウム指示薬

酸化還元滴定

容量分析用標準液	標準試薬	指示薬・終点検出方法
0.02 mol/L 過マンガン酸カリウム液	シュウ酸ナトリウム	必要なし（過マンガン酸カリウム自身の色）
0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム液	ヨウ素酸カリウム	デンプン試液又は電位差滴定法
0.1 mol/L 亜硝酸ナトリウム液	スルファニルアミド	電位差滴定法又は電流滴定法

非水滴定

容量分析用標準液	標準試薬	指示薬・終点検出方法
0.1 mol/L 過塩素酸	フタル酸水素カリウム	クリスタルバイオレット試液又は電位差滴定法
0.1 mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液	安息香酸	チモールブルー・ジメチルホルムアミド試液又は電位差滴定法
0.1 mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール液	安息香酸	チモールブルー・ジメチルホルムアミド試液又は電位差滴定法

表 3 容量分析用標準液の種類と滴定による分類（間接法による標定）

沈殿滴定

容量分析用標準液	滴定用標準液（ <i>f</i> 既知）	指示薬・終点検出方法
0.1 mol/L チオシアン酸アンモニウム液	0.1 mol/L 硝酸銀液	硫酸アンモニウム鉄（Ⅲ）試液

錯滴定（キレート滴定）

容量分析用標準液	滴定用標準液（ <i>f</i> 既知）	指示薬・終点検出方法
0.05 mol/L 酢酸亜鉛液	0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液	エリオクロムブラック T・塩化ナトリウム指示薬

酸化還元滴定

容量分析用標準液	滴定用標準液（ <i>f</i> 既知）	指示薬・終点検出方法
0.05 mol/L ヨウ素液	0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム液	デンプン試液又は電位差滴定法
0.05 mol/L 臭素液	0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム液	デンプン試液
0.1 mol/L 塩化チタン（Ⅲ）液	0.02 mol/L 過マンガン酸カリウム液	デンプン試液

非水滴定

容量分析用標準液	滴定用標準液（ <i>f</i> 既知）	指示薬・終点検出方法
0.1 mol/L 酢酸ナトリウム液	0.1 mol/L 過塩素酸	<i>p</i> -ナフトールベンゼイン試液

4 医薬品の定量

4.1 酸塩基滴定 (中和滴定)

酸塩基滴定 (中和滴定) は、言うまでもなく中和反応を利用する方法であり、滴定法の中でも最も一般的で応用も広い。医薬品が酸や塩基である場合、それぞれを逆に塩基や酸で滴定すれば、中和されて塩が生成する。定量的に反応し、終点を迎えたとき、pH 指示薬のような発色試薬を終点指示薬として用いれば、目的成分を定量することが可能となる。

日本薬局方における一例として、無水クエン酸 ($C_6H_8O_7$: 192.12) の定量法を以下に示す。

「本品約 0.55 g を精密に量り、水 50 mL に溶かし、1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する (指示薬: フェノールフタレイン試液 1 滴)。

1 mol/L 水酸化ナトリウム液 1 mL = 64.04 mg $C_6H_8O_7$ 」

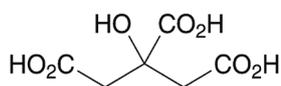


図2 無水クエン酸の構造式

図2に示すようにクエン酸はカルボキシ基を三つ有する酸であり、標準液に 1 mol/L 水酸化ナトリウム液を用いた中和滴定により定量できる。なお、「64.04」の数値のことは対応量と呼ばれるが、 $1 \text{ mol/L} \times 1 \text{ mL} \times (1/3) \times 192.12 \text{ g/mol} = 64.04 \text{ mg}$ の計算から導くことができる。日本薬局方では、容量分析用標準液 1 mL に対応する医薬品の量 (mg) を等式で示している (有効数字は 4 桁で示す)。なお、ファクター f の標準液を用いて滴定し、終点まで $V \text{ mL}$ を要した場合、医薬品の含量は、対応量 $\times f \times V$ (mg) と計算することができる。

上記の定量法は、いわゆる直接滴定により定量を行っている例であるが、次に、逆滴定の例を紹介したい。逆滴定とは、一定過量の標準液を加えて反応させた後、過量の標準液を別の標準液で滴定し、試料によって消費された最初の標準液量を求めることで、目的成分の定量を行う方法である。直接滴定では反応が遅い、指示薬の変色が鋭敏でない、試料が水などには溶けないが標準液と反応して溶けるようになる場合などには、逆滴定を用いるのが効果的である。逆滴定の例として、アスピリン ($C_9H_8O_4$: 180.16) の定量法について紹介する。

「本品を乾燥し、その約 1.5 g を精密に量り、0.5 mol/L 水酸化ナトリウム液 50 mL を正確に加え、二酸化炭素吸収管 (ソーダ石灰) を付けた還流冷却器を用いて 10 分間穏やかに煮沸する。冷後、直ちに過量の水酸化ナトリウムを 0.25 mol/L 硫酸で滴定する (指示薬: フェノールフタレイン試液 3 滴)。同様の方法で空試験

を行う。

0.5 mol/L 水酸化ナトリウム液 1 mL
= 45.04 mg $C_9H_8O_4$ 」

図3にアスピリンの構造式及び加水分解反応を示す。0.25 mol/L 硫酸 (ファクター $f_{H_2SO_4}$) の本試験での消費量を $A \text{ mL}$ 、空試験での消費量を $B \text{ mL}$ とすると、アスピリンの含量 (mg) = $45.04 \times f_{H_2SO_4} \times (B - A)$ と表される。ファクターの値が必要なのは、一定過量加える 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム液ではなく、ビュレットに入れて滴加する 0.25 mol/L 硫酸であることに注意されたい。また、逆滴定では、一定過量加える標準液 (ここでは 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム液) の対応量として表す。

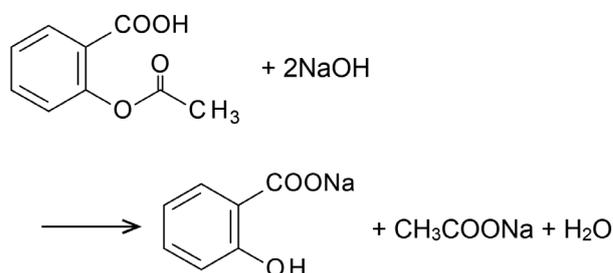


図3 アスピリンの構造式及び加水分解反応

4.2 沈殿滴定

沈殿滴定は、試料の成分と標準液から難溶性の沈殿が生成する反応を利用する滴定法であり、主にハロゲン化物イオンが定量される。この滴定では、沈殿の生成速度が速いこと、定量的に沈殿が生じること、沈殿の溶解度積が小さいことなどが必要である。現在の日本薬局方では、ファヤンス法 (吸着指示薬法)、フォルハルト法、リービッヒ・ドゥニジェ法などが採用されている。

ファヤンス法による医薬品の定量の一例を示す。イオタラム酸の定量 ($C_{11}H_9I_3N_2O_4$: 613.96, 図4) は以下のとおりである。

「本品を乾燥し、その約 0.4 g を精密に量り、けん化フラスコに入れ、水酸化ナトリウム試液 40 mL に溶かし、亜鉛粉末 1 g を加え、還流冷却器を付けて 30 分間煮沸し、冷後、ろ過する。フラスコ及びろ紙を水 50 mL で洗い、洗液は先の方のろ液に合わせる。この液に酢酸

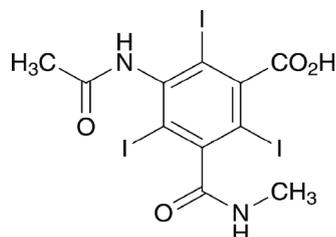


図4 イオタラム酸の構造式

(100) 5 mL を加え、0.1 mol/L 硝酸銀液で滴定する（指示薬：テトラプロモフェノールフタレインエチルエステル試液 1 mL）。ただし、滴定の終点は沈殿の黄色が緑色に変わるときとする。

0.1 mol/L 硝酸銀液 1 mL = 20.46 mg $C_{11}H_{13}N_2O_4$]

イオタラム酸をアルカリ性条件下で亜鉛末と煮沸すると、還元されて 1 モルのイオタラム酸から 3 モルの I^- を生じる。水に不溶の有機物をろ過し取り除いた後、0.1 mol/L 硝酸銀液で滴定するという手順である。

沈殿滴定はこの他にも、生理食塩液中の塩化ナトリウムの定量、プロモバレリル尿素の定量を始めとする多数の医薬品の定量に適用されている。

4.3 錯滴定（キレート滴定）

錯滴定（キレート滴定）は、キレート生成反応を利用した滴定法であり、主に金属イオンの定量に適用される。代表的な標準液はエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液（EDTA）であるが、金属イオンと EDTA が 1 : 1 のモル比でキレートを生成することを利用して、アスピリンアルミニウム（図 5）中のアルミニウムの定量法を以下に示す。

「本品約 0.4 g を精密に量り、水酸化ナトリウム試液 10 mL に溶かし、1 mol/L 塩酸試液を滴加して pH を約 1 とし、更に pH 3.0 の酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液 20 mL 及び Cu-PAN 試液 0.5 mL を加え、煮沸しながら、0.05 mol/L EDTA 液で滴定する。ただし、滴定の終点は液の色が赤色から黄色に変わり、1 分間以上持続したときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液 1 mL = 1.349 mg Al]

アスピリンアルミニウムは、サリチル酸ナトリウムに加水分解した状態で溶解している。 Al^{3+} のヒドロキシド錯体を生成しやすいため酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液で液性を pH 3.0 にする。煮沸するのは、EDTA との反応速度が遅いため、反応を完結させるためである。

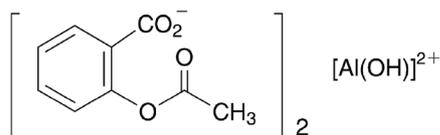


図 5 アスピリンアルミニウムの構造式

4.4 酸化還元滴定

酸化還元滴定は、電子の授受を伴う反応である酸化還元反応を利用した滴定法である。標準液には各種酸化剤あるいは還元剤が用いられ、代表的な例として、過マンガン酸塩滴定、ヨウ素滴定、臭素滴定、ヨウ素酸塩滴

定、ジアゾ滴定などが挙げられる。

過酸化水素（2.5～3.5 w/v%）を含む消毒剤であるオキシドールの定量は、ヨウ素滴定により行うことも可能であるが、日本薬局方では過マンガン酸塩滴定が採用されている。なお、過マンガン酸カリウム液を標準液としていることから、指示薬は必要としない。

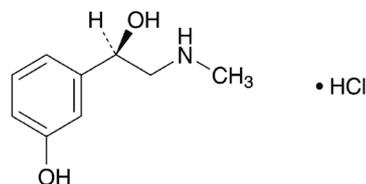


図 6 フェニレフリン塩酸塩の構造式

また、臭素滴定によるフェニレフリン塩酸塩（ $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$: 203.67, 図 6）の定量法について紹介する。

「本品を乾燥し、その約 0.1 g を精密に量り、ヨウ素瓶に入れ、水 40 mL に溶かし、0.05 mol/L 臭素液 50 mL を正確に加える。さらに塩酸 5 mL を加えて、直ちに密栓をし、振り混ぜた後、15 分間放置する。次にヨウ化カリウム試液 10 mL を注意して加え、直ちに密栓をしてよく振り混ぜた後、5 分間放置し、遊離したヨウ素を 0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する（指示薬：デンプン試液 1 mL）。同様の方法で空試験を行う。

0.05 mol/L 臭素液 1 mL = 3.395 mg $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$]

この定量法は、フェノール環の *o*-位及び *p*-位への臭素の置換反応を利用した逆滴定によるものである。過量の臭素をヨウ化カリウムと反応させてヨウ素に変換し、チオ硫酸ナトリウム液で滴定する定量法である（図 7）。

この他にも、酸化還元滴定は、ヨウ素滴定やヨウ素酸塩滴定により多数の医薬品の定量に用いられている。

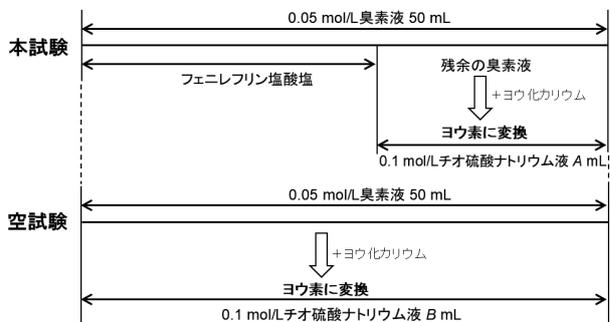


図 7 臭素滴定によるフェニレフリン塩酸塩の定量（逆滴定）

4.5 非水滴定

非水滴定という名前のとおり、水以外の溶媒中で行う滴定である。解離定数が 10^{-7} 以下の弱酸や弱塩基は、

水溶液中で中和滴定することが困難であるが、水以外の溶媒中では、あたかも中和滴定と同じように滴定できることを利用している。弱塩基は例えば酢酸中で強塩基となり、最強の酸である過塩素酸 (HClO₄) で滴定できる。逆に、弱酸は *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 中では強酸となり、最強の塩基であるテトラメチルアンモニウムヒドロキッドで滴定できる。

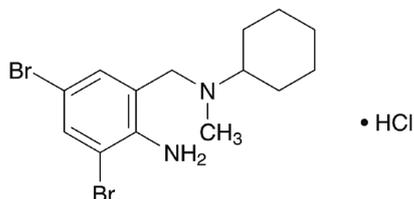


図8 ブロムヘキシン塩酸塩の構造式

ブロムヘキシン塩酸塩 (C₁₄H₂₀Br₂N₂ · HCl : 412.59, 図8) の定量法は以下のとおりである。

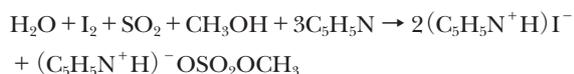
「本品を乾燥し、その約 0.5 g を精密に量り、ギ酸 2 mL に溶かし、無水酢酸 60 mL を加え、50 °C の水浴中で 15 分間加温し、冷後、0.1 mol/L 過塩素酸で滴定する (指示薬：クリスタルバイオレット試液 2 滴)。ただし、滴定の終点は液の紫色が青緑色を経て黄緑色になるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 41.26 mg C₁₄H₂₀Br₂N₂ · HCl

この滴定は、芳香族第一級アミンは無水酢酸によりアセチル化され、脂肪族第三級アミンが塩基性を示すことを利用しており、結果として、ブロムヘキシン塩酸塩 1 モルは過塩素酸 1 モルと反応する。

5 日本薬局方における水分測定法

日本薬局方では、医薬品中の微量水分を測定する方法として、カールフィッシャー法⁶⁾⁷⁾が採用されている。カールフィッシャー法は、メタノールなどの低級アルコール及びピリジンなどの有機塩基の存在で、水 (H₂O) がヨウ素 (I₂) 及び二酸化硫黄 (SO₂) と定量的に反応することを利用して水分を測定する方法である。前述の非水滴定では、非水溶媒を用いた中和反応を利用したものが該当するが、この方法は非水溶媒を用いた滴定の中でも酸化還元反応を利用したものである。



現在では、自動化された装置 (カールフィッシャー水分計) で実施することが多いが、医薬品等の試料中に含まれる水分の定量に欠かせない代表的な水分測定法である。精度の高い水分測定が可能で、定量できる範囲が広

く、必要な分析時間が数分程度と短いなど、様々な特長が挙げられる。

なお、上記の反応式では塩基としてピリジンを用いた例で示しているが、近年では、ピリジンに替えイミダゾールや 2-メチルアミノピリジンなどを用いることが多くなっている。また、脂溶性の高い試料中の水分を分析する際には、メタノールに替えてよりアルキル鎖の長い 1-ヘキサノールや 1-ヘプタノールなどのアルコールを用いることがある。

カールフィッシャー法の測定法は、上記の反応で消費するヨウ素の供給方法が異なる容量滴定法と電量滴定法の二つに分類される。容量滴定法は、反応に必要なヨウ素を水分測定用試液中に溶解させ、試料中の水と反応して消費されたヨウ素量を滴定により求め、水分を測定する方法である。水分測定用試液を用いて水を滴定するとき、その試液の単位体積当たりの水の当量、すなわち力価 *f* (mg/mL) は、僅かな吸湿でも変化するので、その都度標定する必要がある。一方、電量滴定法は、水分測定用陽極液中ヨウ化物イオンの電解によりヨウ素を発生させる (2I⁻ → I₂ + 2e⁻)。このヨウ素が水と定量的に反応することに基づき、滴定開始から終点に至るまでのヨウ素の発生に要した電気量 *C* を求めることから、間接的に水分を測定する方法である。一般に、水分の多い試料を短時間で測定する際には容量滴定法が選択され、微量な水分を精度よく測定する際には電量滴定法が選択される。

なお、両法において、滴定は低湿度下で行う必要があるが、測定環境下からの水分の侵入が避けられないときや滴定に長時間を要するときなどは、必要に応じて空試験を行い、補正する。この他、試料が水分測定用試液に溶解しない場合、あるいはカールフィッシャー反応を妨害する場合、水分気化装置を用いて試料を加熱し、窒素等の不活性ガスをキャリアガスとして試料中の水分を滴定フラスコに導入することができる。

電極などの装置構成及び水分測定用の溶媒・試液の種類を変更するなど、試験条件を変更する際、あるいは必要に応じて定期的に適切な測定の実行性試験を行い、測定の妥当性を検証する必要がある。各装置の指示に基づき適切な条件下 (試料量、加熱温度、時間など) で当該物質の理論水分量付近の適切な量が検出される必要がある。

妥当性確認の一例として、試料中の水分量の測定の前後に、水あるいは水分量が既知の標準液を用いて、水分回収試験を行うことが考えられる。水分測定においては、濃度レベルごとに認証標準物質が開発されており、米国の NIST から NIST SRM 2890 (Water saturated 1-octanol)、国内でも産業技術総合研究所計量標準総合センターより NMIJ CRM 4222-e, 4228-b, 4229-a などが頒布されている。これらの他にも、SI トレーサブル

な市販の標準液の購入により得ることができる。日本薬局方では、試料中の予想水分量により近い約 1000 μg または約 100 μg のいずれかの標準液を添加し、水分量の電量滴定を行い、その回収率を求める。水分添加量が 1000 μg の場合、回収率 97.5~102.5 % の範囲内に、水分添加量が 100 μg の場合、回収率 90.0~110.0 % の範囲内にあれば、装置/試薬システムは、試料に対して適切な水分測定システムであると判定する。

なお、日本薬局方では、これまではカールフィッシャー法のうち、容量分析法に関連した内容が中心に記載されていたが、第十八改正の日本薬局方では電量滴定法に関する記述も充実されたものとなっているので、ぜひ参照し、ご活用いただきたい。さらに、近年では、電量滴定法の改良により、従来の約 1/10 となる定量下限 1 μg の水分を測定できる高感度水分測定装置も開発されている。これまで感度の問題から測定が困難であった電池材料など、より微量な水分を正確に測定する必要があるといったニーズに答えるものである。カールフィッシャー法は、いうまでなく古くから確立された測定法であるが、今後もさらなる進展が期待される水分測定法である。

6 おわりに

本稿では、日本薬局方における容量分析法による医薬品の定量及び水分測定法について、基礎的なところから紹介させていただいた。分析化学の学習で苦労している薬学生などの一助になれば幸いである。

文 献

- 1) JIS K 0050: 2019 (化学分析法通則)。
- 2) 田中龍彦: “化学分析の基礎と実際”, (日本規格協会)。
- 3) 厚生労働省, 第十八改正日本薬局方 (2021)。
- 4) “第十八改正日本薬局方解説書”, (廣川書店), (2021)。
- 5) JIS K 8005: 2016 (容量分析用標準物質)。
- 6) K. Fischer: *Angew. Chem.*, **48** (26): 394 (1935)。
- 7) E. Scholz: “Karl Fischer Titration”, (Springer-Verlag, New York), (1984)。



稲垣 真輔 (INAGAKI Shinsuke)

青森大学薬学部生体分析化学研究室
(〒030-0943 青森県青森市幸畑 2-3-1)。
岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。博士(薬学)。《現在の研究テーマ》生体機能分子の高感度かつ高精度な分析法の開発/クロマトグラフィー用新規誘導体化試薬の開発。《趣味》将棋。

新刊紹介

ガスクロ自由自在 Q&A シリーズ「準備・試料導入編」 第 2 版

日本分析化学会 ガスクロマトグラフィー研究懇談会 編

本書は、ガスクロマトグラフを使いこなすために質問形式でガスクロマトグラフィーの達人がわかりやすく回答しています。分析前の器具・装置の準備や、試料導入を正確に行うために必要な知識やワンポイント、すぐに役立つヒントが満載です。

用語の解説の後に、下記の四章だてとなっています。

〈1章 はじめに〉 “ガスクロ” って何がわかりますか？ 何ができますか？

〈2章 ガスクロ準備編①〉 【キャリアーガス】 【配管/接続】
【基本設定】

〈3章 ガスクロ準備編②〉 【標準試料】 【試料準備】 【誘導体化】

〈4章 試料導入編〉 【気体試料・揮発性有機化合物 (VOC) とその捕集】 【試料処理・導入法 (HS, P&T, PME, SBSE)】 【高分子試料】 【液体試料・注入口】 【溶媒】 【セプトム・シリンジ・オートサンプラー】 【異常クロマトグラム対策】

[ISBN 978-4-621-31002-1・B5版・242 ページ・
3,600 円 + 税・2024 年刊・丸善]