

技術報告

水分気化/カールフィッシャー法による医薬品中の水分定量

北川 輝幸[®], 原 光 枝, 横 林 静,
川端 哲郎, 幸田 繁孝, 安 田 勉*

(1990 年 8 月 10 日受理)

種々の医薬品原体及びそれらの関連物質の水分定量の一手段として, 水分気化法を日常分析に適用する際の標準的な試験条件につき検討した. その結果, 加熱温度を“150°C”又は“分解点マイナス10°C”程度の一定温度に設定し, 5 分間ごとのカールフィッシャー試薬の消費量をから試験によって補正し全発生水分量を迅速かつ正確に定量できることが分かった. 本法は直接カールフィッシャー法が適用できない医薬品の一般的な測定法としてほとんどの化合物に適用することができ, あるいは直接滴定法による定量値を確認する方法として有用な方法と考えられる.

1 緒 言

医薬品原体の含湿度測定法としては, 乾燥減量法又はカールフィッシャー法(以下 KF 法と略記)による水分定量が一般的に用いられ, 日本薬局方¹⁾にも収載されている. 著者らの研究室においてもこれらの方法をはん用している. 特に開発初期段階における多様な化合物の湿分を日常分析するには, 条件設定が簡便で, かつ迅速に処理できる KF 法を優先的に用いている. しかし, 化合物の種類によっては, カールフィッシャー試薬(以下 KF 試薬と略記)と反応を起こし, 正確な定量値が得られないものがあり, このような場合, 化合物個々に修正滴定法を検討する必要がある.

一方, これまで主として無機物やプラスチック, でんぶん, ゴムなどの高分子化合物の水分定量に利用されてきた水分気化法^{2)~4)}は, 適当な条件さえ設定すれば, 試料又は試料中の妨害物質の影響を受けずに水分のみを定量することが可能という特長がある. 従って, KF 試薬と反応する可能性のある医薬品の水分定量法としても有効な手段と考えられる. 最近, 日本抗生物質医薬品基準⁵⁾の一般試験法に水分気化法が採り入れられたが, 実際の測定条件については規定されてはならず, 医薬品への一般的な応用に関する綿密な検討は行われていない.

著者らは, 本法を KF 法で直接滴定(以下直接法と略記)できない化合物の一般的な水分測定法として, あ

るいは直接法による定量値の正確さを確認する方法として, 医薬品原体及びその関連物質に適用する方法について検討したので報告する.

2 実 験

2・1 装 置

KF 自動水分滴定装置: 京都電子工業製 MKS-3P 型及び MKS-210 型(プリンター付き).

水分気化装置: 京都電子工業製 ADP-351 型.

化学はかり: Sartorius 製 1602MP8 型及び 1712MP8 型.

熱分析装置: セイコー電子工業製 TG-DTA200 型.

2・2 試薬類

KF 試薬: Riedel-de-Haën 製 Composite 5K, 力価 5.0~5.5 mgH₂O/ml.

脱水溶剤: 林純薬製 ML(メタノール)及び ME(メタノール・エチレングリコール混液, 1:1).

2・3 試 料

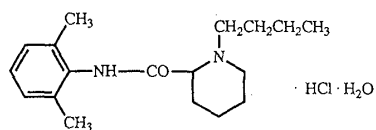
結晶水を有する医薬品原体 5 種(内 1 種は治験薬)を試料として用いた. 試料の構造式を Fig. 1 に示した.

酒石酸ナトリウムは林純薬製標準試薬を, 他はいずれも藤沢薬品工業で製造されたものを用いた.

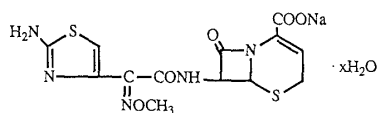
2・4 操作法

試料 0.1~0.5 g を精密に量り, 水分気化装置を接続し

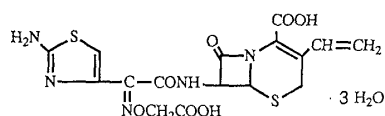
* 藤沢薬品工業(株)物性研究所: 532 大阪府大阪市淀川区加島 2-1-6



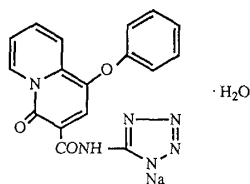
Sample : A (Bupivacaine Hydrochloride)



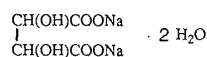
Sample : B (Ceftizoxime)



Sample : C (Cefixime)



Sample : D (FR71021)



Sample : E (Sodium Tartrate)

Fig. 1 Structural formula of samples

Table 1 Operating conditions of a water vaporizer and an automatic KF titrator

Heating temperature ^{a)}	①. 150°C ②. 10°C below decomposition temperature
End time	∞
Print interval	5 min
Final volume	0.01 ml
Limit time	30 min
Carrier gas	N ₂ dried by a silica-gel tube and a molecular-sieve tube, 220 ml/min
Solvent	a mixture of methanol and ethylene glycol (1 : 1), about 60 ml

a) ① is usually used, but ② is used in case of ① can not be applied due to extreme decomposition etc.

た KF 法水分計⁴⁾を用いて Table 1 の条件で試験を行った。別に、あらかじめ試料と同一条件でから試験を実施しておき、試料の 5 分間当たりの KF 試薬消費量よりから試験値を差し引いた値がほぼ零 (0.01 ml 以内) になる点を測定の終点とした。

なお、加熱温度は次の選択基準により決定した。

あらかじめ熱分析などの情報により分解点が 150°C 以下であることが分かっている場合はその温度より 10°C 低い温度で、それ以外は 150°C で加熱した。150°C に加熱し 30 分間以内に試料中の水分の蒸発が終了しないとき又は試料が炭化するなど著しい分解を起こす場合については、分解温度より 10°C 低い温度で加熱した。本方法の場合試料の融解は測定値に影響を及ぼさない。

3 結果及び考察

3・1 から試験値とその取り扱いについて

水分気化法においては、試料を加熱炉で加熱し、発生する水蒸気を乾燥窒素で水分計滴定セル内に送り、脱水溶剤に吸収させる。そこで、使用する窒素の乾燥方法あるいは加熱炉の温度を変えた場合のから試験値の経時変化を測定した。なお、脱水溶剤、窒素流量については室井により報告されている条件²⁾をそのまま用いた。

検討結果を Table 2 に示した。乾燥剤としてシリカゲル+モレキュラーシーブを用いた場合及びシリカゲル+五酸化リンを用いた場合のどちらにおいてもから試験値を零にすることはできず、測定時間にはほぼ比例したから試験値の増加が認められた。しかし、から試験値は加熱温度には依存せず、再現性もあることが分かった。よって、窒素の乾燥には取り扱いの容易なシリカゲル+モレキュラーシーブを乾燥剤として用い、測定に先立ってから試験を実施することとした。から試験実施後、試料に対しても KF 試薬消費量の経時変化を測定し、一定時間 (5 分と設定) 当たりの消費量がから試験値 (通常 0.03 ml 程度) とほぼ一致したとき、試料中の水分が完全に揮散したものと判断した。

3・2 標準加熱温度の検討

種々の化合物をすべて同一の加熱温度で測定することは不可能と考えられるが、少なくともその大部分に共通して使用できる温度条件 (標準加熱温度) を設定することは可能と考え、以下の検討を行った。

3・2・1 熱分析データの検討

過去 1 年の間に著者らの研究室で熱分析の試験を行った化合物 34 種の脱水温度及び分解温度を Fig. 2 に示した。この中で脱水

Table 2 Effect of desiccants and heating temperature of nitrogen carrier on the blank titration

Titration time/min	Consumed volume of KF reagent on the blank titration/ml			
	Silica-gel + P ₂ O ₅	Silica-gel + Molecular sieves		
		120°C	150°C	180°C
5	0.04(0.04)	0.05(0.05)	0.04(0.04)	0.03(0.03)
10	0.05(0.01)	0.07(0.02)	0.06(0.02)	0.06(0.03)
15	0.07(0.02)	0.09(0.02)	0.08(0.02)	0.08(0.02)
20	0.09(0.02)	0.11(0.02)	0.11(0.03)	0.11(0.03)
25	0.11(0.02)	0.13(0.02)	0.13(0.02)	0.13(0.02)
30	0.13(0.02)	0.16(0.03)	0.15(0.02)	0.15(0.02)

Figures in parentheses represent consumed volume of KF reagent in each 5 min.

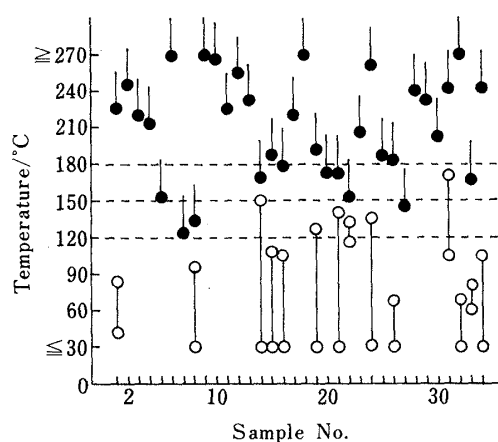


Fig. 2 Results of thermal analysis of various compounds

○: dehydration temperature; ●: decomposition temperature

による重量減少を明確に示した化合物は 14 種あったが, 結晶水を有するものを含め, 脱水の開始温度はすべ

て 120°C 以下であり, 又脱水が終了した温度 (昇温速度 10°C/min) は, 1 化合物のみ 170°C で他はすべて 150°C 以下であった. 一方, 各化合物の分解温度はすべて 120°C 以上であり, そのうち 150°C 以下が 3 種, 150~180°C の範囲のものが 7 種あった.

3・2・2 加熱温度と水分の気化時間, 定量値の関係

結晶水を有する 5 種の試料を用い, それぞれ 120°C, 150°C, 180°C の 3 条件で加熱し, 測定値の経時変化を調べた. 結果を Table 3 に示した. 試料 D 以外の 4 種の化合物は 150°C の条件で加熱するとき, いずれも 20 分以内に終点に達し, 得られた水分値も直接法による値と一致した. これと比較して 120°C の加熱条件では終点到達時間がやや長く, 又試料 D 及び E では直接法より低い値が得られた. 特に試料 D の測定結果は, 試料によっては誤った水分値を検出する可能性があることを示唆しており, 結晶水を有する化合物の測定条件としては不適当であることが分かった. 又, 180°C の条件では 2 種の試料で著しい分解が認められたほ

Table 3 Relationships between heating temperature and water content

Sample	Sample weight/g	KF method with water vaporizer						Direct ^{a)} KF method
		120°C		150°C		180°C		
		End time/ min	H ₂ O found, %	End time/ min	H ₂ O found, %	End time/ min	H ₂ O found, %	H ₂ O found, %
A	0.2	25	5.32	15	5.32	15	5.36	5.32
B	0.2	25	6.89	20	6.95	—	— ^{b)}	6.95
C	0.1	20	10.75	10	10.68	30	11.47 ^{c)}	10.61
D	0.2	25	0.15	>30	1.04 ^{d)}	>30	3.60 ^{d)}	4.77
E	0.1	25	15.07	20	15.74	20	15.77	15.73

a) solvent: methanol. b) this sample could not be determined as it charred. c) the appearance of this sample changed remarkably. d) the value that was detected in 30 min.

か、水分の蒸発に要する時間、定量値とも 150°C の条件とほぼ同程度の結果であった。従って、非常に揮発しにくい結晶水を有する試料 D のような化合物では 180°C の条件においても水分を完全に気化させることはできなかった。

以上の結果から、標準加熱温度として 150°C を最も適当と考え選択した。Fig. 2 の結果から、全体の 90% 以上の化合物中の水分は本条件で迅速かつ正確に測定できることが分かった。又、試料に着色又は発泡などの著しい変化があるかどうか又は 30 分間以内に終点に達するかどうかを観察することにより、本条件がその試料の水分測定に適当であるか否かを評価することができると考えられる。ただし、150°C 30 分の加熱条件で試料 B 及び C はわずかに黄色味が濃くなったが、水分の測定値に影響は認められず、外観が若干着色する程度の変化では、測定上問題ないと思われた。

3・3 標準温度が適用できない場合の検討

標準温度が適用できないのは主に以下の二つの場合であった。一つはこの温度で試料が著しく分解する場合であり、もう一つは強固に結合した結晶水があり、完全に脱離させることができない場合である。いずれも分解点を調べ、分解点より低い温度で水分を気化させる必要がある。

試料 D を用い、その分解点 (約 235°C) より 10~30°C 低い温度に設定し、水分気化法による定量値の経時変化を調べた。結果を Fig. 3 に示した。

加熱炉内に試料投入時の温度変化及び炉内温度の不均一性等により、分解点にあまり近い温度では試料の分解の危険性が高い。しかし、水分を完全に揮発させるという目的からは加熱温度をできるだけ分解点に近くする必要がある。以上の結果から標準法としては加熱温度を“分解点-10°C”と設定したが、化合物によっては更に温度検討の必要が発生すると考えられる。

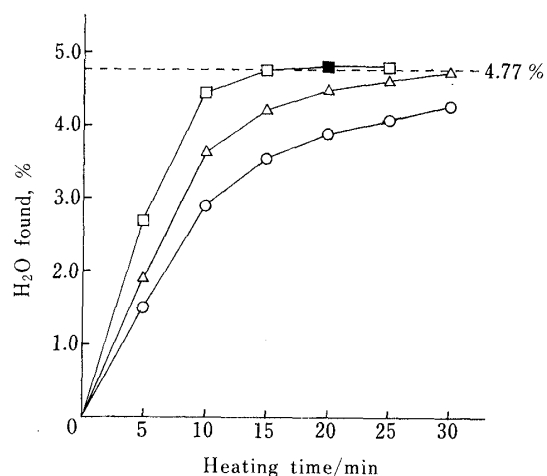


Fig. 3 Relationships between heating time and water content of sample D

Heating temperature: ○ 205°C, △ 215°C, □ 225°C, ■ end point; Water content by direct KF method: 4.77%

3・4 直接法との比較検討

5 種の試料につき、今回設定した水分気化法に従い 6 回繰り返し試験を行い、別に直接法により定量した結果と比較した。その結果を Table 4 に示す。いずれの試料とも得られた水分値はよく一致しており、定量精度においてもほとんど差はなかった。

以上のように、直接法が適用できない種々の試料の水分測定法として、又直接法が適用できる場合もその定量値の正確さを簡便に確認する方法として水分気化法は日常分析に使用可能であることが分かった。本法はもちろん万能ではなく、化合物の分解点と脱水温度が非常に近接している場合や低温昇華性の物質など一部適用できないが、その他の大部分の試料に対し応用できるものと考えられる。

Table 4 The water content obtained by two kinds of KF methods

Sample	H ₂ O found ^{a)} , %		H ₂ O calcd., %
	KF method with water vaporizer	Direct KF method	
A	5.32 ± 0.04; 0.71	5.32 ± 0.03; 0.54	5.26
B ^{b)}	7.85 ± 0.05; 0.65	7.91 ± 0.04; 0.48	—
C	10.58 ± 0.08; 0.75	10.61 ± 0.13; 1.27	10.65
D	4.76 ± 0.06; 1.17	4.77 ± 0.09; 1.81	4.64
E	15.69 ± 0.10; 0.61	15.73 ± 0.09; 0.54	15.66

a) mean ± S.D.; R.S.D., % (n=6). b) Lot No. in this sample differs from that of the sample in Table 3.

文 献

- 1) 日本公定書協会編: “第 11 改正日本薬局方解説書”, B-60, B-179 (1986), (廣川書店).
- 2) 室井 要: 分析化学, **11**, 351 (1962).
- 3) 山脇 武, 室井 要, 中島 誠, 小野光正, 萩尾昇
- 一: 日本ゴム協会誌, **52** (9), 61 (1979).
- 4) 藤野博子, 室井 要, 森下貞男: 分析化学, **30**, 624 (1981).
- 5) 日本抗生物質学術協議会編: “日本抗生物質医薬品基準解説 1990”, p. 708 (1990).



Determination of water in drug substances by Karl Fischer method with water vaporizer. Teruyuki KITAGAWA, Mitsue HARA, Shizuka YOKOBAYASHI, Tetsuo KAWABATA, Shigetaka KODA and Tsutomu YASUDA (Analytical Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd., 2-1-6, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532)

The analytical conditions for the Karl Fischer (KF) method with water vaporizer were studied as routine analysis of water in drug substances. The effects of desiccants for a carrier gas and the heating temperature upon the blank value were examined. It was found that the volume of KF reagent consumed for a sample titration must be corrected using the blank value obtained in the same titration time in all cases. The standard heating temperature for drug substances was investigated by thermal analysis of various compounds with and without containing crystalline water. As the results, 150°C was suitable as the water vaporizing temperature. But, in some cases it was found to heat “10°C below the decomposition point” should be appropriate. The accuracy and analytical precision of this method was enough high compared with those of the direct KF method. Therefore, this method is considered to be useful as the water determination of drug substances which interfere with KF reagents. It is also usable as a simple test method to confirm data obtained by the direct KF method.

(Received August 10, 1990)

Keyword phrases

Karl Fischer method with water vaporizer; determination of water; drugs.