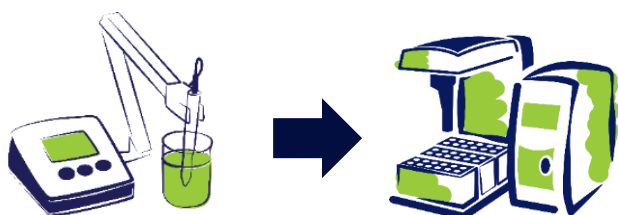


# 導電率のブリッジングスタディー： ラボ型導電率計 から Sievers M9型 へ

## 目的

このアプリケーションノートでは、USP <645> ステージ1 導電率試験の方法を、現在の卓上型導電率計から導電率測定機能付のTOC計 Sievers \* M9 型へ移行するためのブリッジングスタディーを紹介します。



## 導電率測定の現在と将来

製薬用水の導電率試験は、水に溶解しているイオン由来の電気の流れ度合を測定します。卓上型導電率計やインライン導電率センサーを使用して導電率を測定できます<sup>1</sup>。水分子は、温度とpHに依存してイオンに自然解離するため、水分子由来の導電率は予想可能です。また、汚染物質由来のイオンも水溶液の導電率に影響を及ぼし、製薬用水の純度と医薬品製造への適合性に大きな影響を与える可能性があります。

薬局方では、医薬品各条において製薬用水の純度と適合性の指標として、導電率基準を規定しています。導電率の測定要件はUSP <645>に記載されており、オンラインまたはオフライン試験に対応するための3段階のステージが規定されています。ステージ1の試験は、基準値が最も厳しいですが、測定操作は最も簡単です。ステージ2および3の試験では、専門技術を持った担当者が時間のかかるオフライン試験を実行する必要があります。製薬会社にとって最も望ましいステージは、オフラインまたはオンラインのステージ1です。USP <645>によると、オフラインで測定する場合、適切な容器を使って実行する必要があります。

「ステージ1 導電率試験は、適切な容器を使用してオフラインで実行できます。」 - USP <645> -

導電率のオフライン試験を行う際、サンプルと容器が接触したときに導電率へ影響を与えてはいけません。従来のガラスバイアルは、サンプルと接触するとナトリウムやその他のイオンが溶出するため、導電率測定には適していません。Sievers 導電率 & TOC両用 (DUCT) バイアルは、5日間経過しても、TOCや導電率への影響がないことが実証されています<sup>2,3</sup>。

現在多くの製薬企業では、卓上型導電率計を使用して、ステージ1やステージ2のオフライン試験で製薬用水の導電率試験を行っています。しかしながら、データインテグリティの脆弱性、大気への暴露によるサンプルインテグリティの懸念、非効率的な操作手順など、現在の測定環境には望ましくない点が数多くあります。望ましい測定方法は、21 CFR Part 11と最新のデータインテグリティガイダンスに準拠したステージ1 導電率試験の自動測定です。TOC計 Sievers M9型を使って、ステージ1導電率試験を自動化することができます。

現在の卓上型導電率計を使ったオフラインのステージ1 導電率試験から、導電率測定機能付のTOC計 Sievers M9型を使ったステージ1導電率試験の自動化へと切り替えるためのブリッジングスタディーを紹介します。

## 準備

TOC計 Sievers M9 ポータブル 型  
(導電率測定機能付) (SN#0043)

メトラートレド 製 SevenCompact メーカー  
(導電率プローブ: InLab 741-ISM )

Sievers DUCTバイアル (HMI 77500-01)

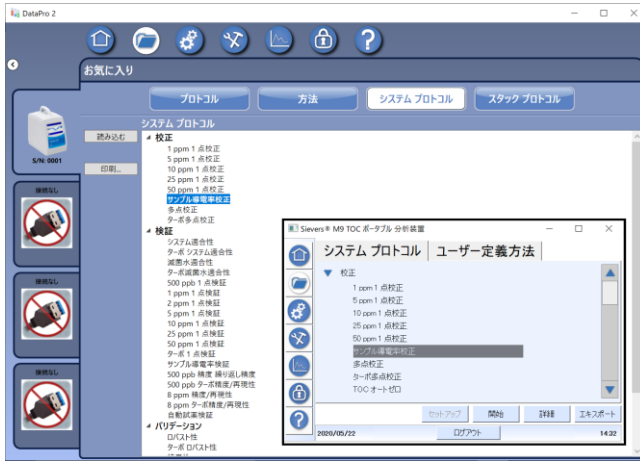
Sievers 1.408 mS / cm KCl 導電率校正標準液  
(STD 77026-01)

Ricca 製 100 μS / cm KCl 標準液 25°C  
500 mLボトル (CAT#5887-16)

10 mL / 100μl のピペット / ピペットチップ

## 分析操作

1. DataPro2 または M9本体タッチスクリーンからシステムプロトコル「サンプル導電率校正」を選択して、1.408 mS / cm 標準液セットを使って M9 型を校正します。



2. メトラートレド製 SevenCompact メーターと導電率プローブ InLab 741-ISM を、1.408 mS / cm 標準液セット (STD 77026-01) を使って校正します。必ず適切な校正値を選択してください。メトラートレド製 SevenCompact メーターで適切な校正標準液を選択するための操作手順は以下の通りです。: Menu / Calibration Settings / Calibration Standard / Predefined Standard / Chinese / 1.408 mS/cm “Predefined Standard” はアメリカ国立標準技術研究所 (NIST) の校正標準値です。これは中国独自の規格ではないため、メニュー内のこの場所に配置されるのは珍しいことです。
3. 溶液を調製する際に、二次容器や大気からの CO<sub>2</sub> 汚染を最小限に抑えるために、全ての標準液を DUCT バイアルで直接調製する必要があります<sup>2</sup>。100 μS / cm KCl 標準液を使用して、30 mL DUCT バイアルに 100、50、25、12.5、10、5、2.5、1.25、1 μS / cm の溶液を 1 セットずつ調製します<sup>2</sup>。調製に必要な溶液の容量については表 1 を参照してください。
4. 低濃度の標準液は非常に汚染されやすい性質のため<sup>4</sup>、図 1 に示すように低濃度の標準液からすぐに測定を始めます。M9 型の測定結果では、生導電率 (rCond) / 温度 / 温度補償導電率 (tCond) が報告されます。USP<645> ステージ 1 導電率試験では、温度非補償の導電率値を規定しています。従って、このブリッジングスタディーでは、rCond を使用しています。

表 1. 100 μS / cm KCl 標準液を DUCT バイアルに入れる容量

導電率 (μS / cm)	KCL (mL)	純水 (mL)	DUCT バイアル 総量 (mL)
100	30.000	0.000	30
75	22.500	7.500	30
50	15.000	15.000	30
25	7.500	22.500	30
12.5	3.750	26.250	30
10	3.000	27.000	30
5	1.500	28.500	30
2.5	0.750	29.250	30
1.25	0.375	29.625	30
1	0.300	29.700	30



図 1. Sievers M9 型でサンプル導電率を測定する際の測定条件

5. 100 μS / cm KCl 標準液を使用して、DUCT バイアルに 100、50、25、12.5、10、5、2.5、1.25、1 μS / cm の溶液を新たに 1 セットずつ調製します。卓上型導電率計でも同様に、低濃度の標準液から測定を始めます。測定する際は、プローブを DUCT バイアルに完全に浸してください。こぼれた溶液を受けるために、各バイアルを別の容器に入れることを推奨します。
6. メトラートレド製 SevenCompact メーターで測定をする場合、プローブをサンプルに浸してから、“Read” ボタンを押します。測定値が安定すると、“Save” と “Exit” が表示されます。全てのサンプルデータを記録しておき、後程結果をエクスポートします。

## 結果と考察

図2は、メトラートレド製 導電率プローブ InLab 741-ISM の測定結果と予想値を示しています。この結果は、InLab 741-ISM が直線性を示しており、製薬用水のステージ1 導電率試験に適していることを示しています。

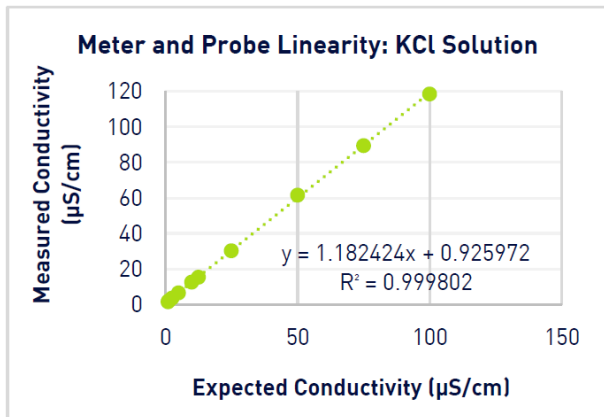


図2. メトラートレド製 SevenCompactメーターの導電率測定結果

図3は、TOC計 Sievers M9 型の導電率測定結果と標準液の予想値を示しています。この結果は、TOC計 Sievers M9 型の導電率が直線性を示しており、製薬用水のステージ1 導電率に適していることを示しています。

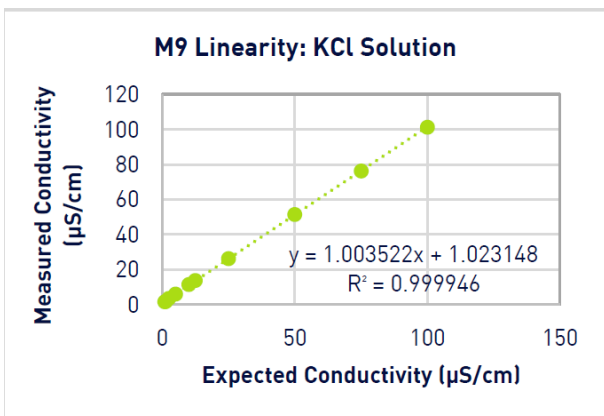


図3. TOC計 Sievers M9 型の導電率測定結果

表2. メトラートレド製 導電率計とTOC計 Sievers M9型の導電率測定結果のスロープとR²値

	卓上型 導電率計	M9 型	理想値
スロープ	1.18242	1.00352	1.00000
R²	0.99980	0.99995	1.00000

表2は、メトラートレド製 導電率計とSievers M9 型の導電率測定結果におけるスロープとR²値を示しています。それぞれ異なる分析方法から得られた測定結果ですが、メトラートレド製の導電率計よりもSievers M9 型のR²値とスロープがわずかに良好な値を示しています。このブリッジングスタンディーのデータは、分析方法の同等性だけでなく、TOC計 Sievers M9 型による導電率分析方法の優位性を示しています。

また、2つの分析方法の違いは、大気からのサンプル汚染をどれだけ回避できたかに起因する可能性があります。どちらの標準液もDUCTバイアルを使って調製しますが、卓上型導電率計の標準液は、測定中にプローブを入れるためにキャップを取り外す必要があります。バイアルからキャップを取り外すと、大気中のCO₂がサンプルを汚染します。導電率は非特異的分析方法であるため、導電率の変化がCO₂由来なのか汚染物質由来なのか判断することができません。サンプルは空気に触れると、時間経過に伴って導電率が上昇します。

Sievers M9 型は従来の卓上型導電率計よりも、直線性 / スロープ / サンプル処理において優れています。卓上型導電率計のデータは、.txtや.csvのファイル形式で保存されることが多いですが、データインテグリティの観点から、脆弱でセキュリティで保護されていないデータ形式です。Sievers M9 型は、データインテグリティの観点から安全なデータ形式を利用しています。さらに、PCにデータファイルを転送するためには、卓上型導電率計は多くの場合USBメモリを利用しなければなりませんが、M9 型はイーサネットを介してLIMSシステム、SCADAシステムなどのデータ管理プラットフォームに自動的に2 導電率試験は、温度 / 攪拌 / サンプルの安定性などの条件によって、ひとつのサンプルを測定するために最大30分かかります。TOC計 Sievers M9 型でオートサンプラーを使用することで、サンプル分析とデータ収集を自動化することができます。従来の卓上型導電率計からSievers M9 型に分析方法を移行することで、製薬会社は多くのメリットを得ることができます(表3)。

表3. 導電率測定方法における 従来の卓上型導電率計とTOC計 Sievers M9型の比較

	現在 ラボ型導電率計	将来 M9 導電率測定機能	コメント
アプリケーション適合性	✓	✓	どちらも製薬用水の導電率測定要件を満たします
サンプルインテグリティ	✗	✓	Sievers DUCTバイアルは大気からのサンプル汚染を防ぎます
データインテグリティ	✗	✓	Sievers M9 型はUSBメモリを使わずに、データファイルを転送できます
自動化	✗	✓	Sievers オートサンプラーを使うことで、装置の検証とサンプリングを自動で実施できます

## 結論

導電率の分析方法を従来の卓上型導電率計から Sievers M9 型による自動測定へ移行プロセスは複雑になる可能性があります。分析方法の移行は、USP <645> ステージ1 導電率測定方法に準拠して、同等の分析性能を示すことによって達成されます。このブリッジングスタディーは分析方法の移行を容易に行えるようにサポートします。最後に、表3で示しているように、Sievers M9 型を使用することで、データインテグリティ / サンプルインテグリティ / 自動化の面でメリットがあるため、分析方法の移行は製薬会社にとって非常に魅力的です。

## 参考文献

1. Sievers Lean Lab: Simultaneous Stage 1 Conductivity and TOC Lab Testing of Pharmaceutical Water (300 40030). Retrieved February 11, 2019 from [https://www.suezwatertechnologies.com/kcpguest/documents/Applicati on%20Notes\\_Cust/Americas/English/ANai\\_300\\_40030\\_EN.pdf](https://www.suezwatertechnologies.com/kcpguest/documents/Applicati on%20Notes_Cust/Americas/English/ANai_300_40030_EN.pdf)
2. DUCT Vial Performance and Stability (300 00297). Retrieved February 11, 2019 from [https://www.suezwatertechnologies.com/kcpguest/documents/Tec hnica l%20Bulletins\\_Cust/Americas/English/TBai\\_300\\_00297\\_EN.pdf](https://www.suezwatertechnologies.com/kcpguest/documents/Tec hnica l%20Bulletins_Cust/Americas/English/TBai_300_00297_EN.pdf)
3. Reserve Sample Bottles for Conductivity and TOC (300 00299). Retrieved February 11, 2019 from [https://www.suezwatertechnologies.com/kcpguest/document s/Technica l%20Bulletins\\_Cust/Americas/English/TBai\\_300\\_00299\\_EN.pdf](https://www.suezwatertechnologies.com/kcpguest/document s/Technica l%20Bulletins_Cust/Americas/English/TBai_300_00299_EN.pdf)
4. Low Level Linearity Conductivity Study on the Sievers M9 TOC Analyzer (300 00339). Retrieved February 11, 2019 from [https://www.suezwatertechnologies.com/kcpguest/documents/Applicati on%20Notes\\_Cust/Americas/English/ANai\\_300\\_00339\\_EN.pdf](https://www.suezwatertechnologies.com/kcpguest/documents/Applicati on%20Notes_Cust/Americas/English/ANai_300_00339_EN.pdf)
5. USP <645> Water Conductivity. Retrieved February 11, 2019 from <https://hmc.usp.org/sites/default/files/documents/HMC/GCs-Pdfs/c645.pdf>

翻訳: セントラル科学株式会社