

Feature Article

アプリケーション

pH計と導電率計の点検と校正

Inspection and Calibration for pH or Conductivity Meters

中村 ちひろ

Chihiro NAKAMURA

pH計と導電率計を信頼性の高い状態で使用するためには、取り扱いと点検・校正の方法が重要である。校正に際しては、測定値の安定性など基準となる項目を客観的な証拠とともに確認することが、第十六改正日本薬局方を始めとする各種法規で要求されている。点検については、分析計本体と電極を切り離して各々評価できる検査装置(デジタルシュミレータ)で、本体や電極が正常に動作することを検証することができる。この検査装置を用いて、農学系の大学研究室を巡回点検した際には、約15%の電極に整備不良を発見して迅速に対処することができた。容易に点検・校正を実施するための方法として有効である。

It is important for pH meter and Conductivity meter to provide proper operation, inspection and calibration in order to keep high reliability. Various regulation including Japanese Pharmacopoeia (16 revision) is requesting that Standard items such as stability must be confirmed with objective evidence when calibration is made. A digital simulator can inspect main unit and electrode individually. Therefore a digital simulator can inspect whether or not a main unit is working properly. Also we could rapidly find out 15% of electrodes had malfunction when we visited research laboratory in the university. This shows that this method is effective for inspection and calibration.

はじめに

医療分野、化粧品、紙、石油など幅広い分野でpHの測定が行われている。例えば医療分野では、血液や尿などの体液測定、さらに試液や輸液の調製プロセスの品質管理に用いられている。また、肌のpH値は弱酸性であることが知られており、化粧品は肌のpHに近づけることで付加価値をつけている。このようにpH測定は製品の安全や品質を保つために利用され、我々の生活に必要不可欠な存在となっている。

幅広い用途に対応したpH計の開発ニーズが高まっている。従来、pH計は溶液を測定対象としていたが、最近では粘性の高い試料、固体表面、固体試料の内部といったように液体以外の測定も可能になっている。温度は0～

100℃の試料まで測定できる電極もあり、検査場所や用途に合わせて多様な電極が誕生してきている。一方で、卓上型pH計以外にもハンディ型や手のひらサイズのコンパクト型も開発されてきた。これらは防水構造になっており、河川などの自然環境下でも操作できるようになった。同様に導電率計も使用される場面が多様化している。

製薬業界では第十六改正日本薬局方(JP16)における測定試験項目の適合評価により、pHや導電率のデータの信頼性が求められている。そこで本稿では、pH計と導電率計を信頼性の高い状態で使用するために、取り扱いと点検・校正の方法、さらに今回試みた巡回点検について紹介する。

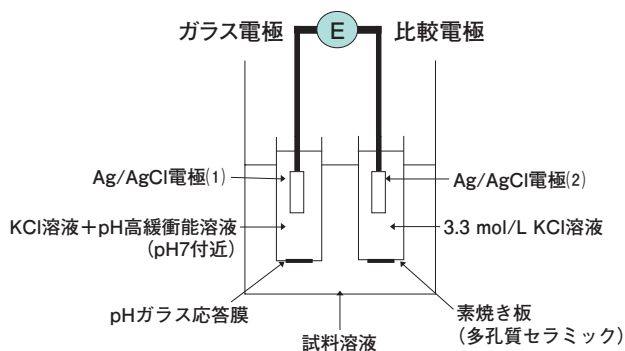


Figure 1 Glass electrode and reference electrode

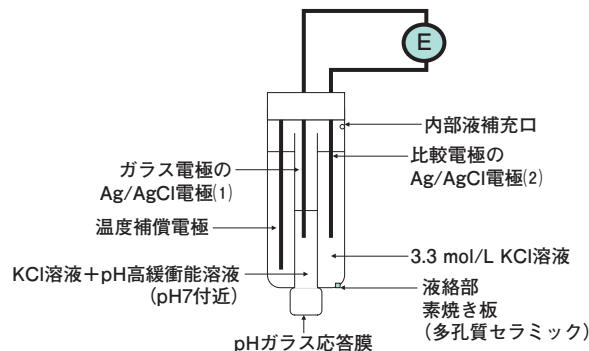


Figure 2 3-in-1 electrode

pHと導電率の原理

pHの原理

Figure 1に示すように、pH測定にはガラス電極と比較電極および表示器が必要である。電極間に生じた電圧(電位差)を表示することで試料溶液のpH測定ができる。ガラス薄膜の両側にpHの異なる溶液があると、薄膜部分にpHの差に比例した起電力が生じる。この薄膜をpHガラス応答膜という。ガラス電極の内部液には塩化カリウム溶液とpH高緩衝能溶液(pH 7付近)を用いて、生じた起電力を測定すればpH値が分かる。pH電極は水温25℃において1 pH当たり59.16 mVの起電力が発生する。ただし、溶液温度が変化すると1℃当たり0.198 mV変化するので温度補正が必要となる^[1]。

比較電極は、試料溶液の電位を導線に導くために、素焼き板(多孔質セラミック)を介して内部液が試料溶液と接触する構造となっている。内部液(3.33 mol/L塩化カリウム濃溶液)は少しずつ拡散していくが、陽イオン(K⁺)と陰イオン(Cl⁻)の移動度はほぼ等しいため、拡散電位はほとんど発生しない。低温になっても結晶化しない最大の濃度として3.33 mol/Lが採用されている。実際にはガラス電極と比較電極は洗浄や持ち運びの手間と取り扱いを容易にするため、温度補償電極も加えて、3つの電極をまとめた複合電極(Figure 2)となっている^[2]。

導電率の原理

溶液の導電率 κ (S・m⁻¹)は電気抵抗率 ρ (Ω・m)の逆数として定義され、導電率 $\kappa = 1/\rho$ の関係がある。抵抗率の値は単位長さで単位面積の電気抵抗の値に一致する。抵抗率 ρ 、断面積A(m²)、距離L(m)とする。

$$\text{抵抗}R(\Omega) : R = \rho L/A,$$

$$\text{導電率} : \kappa = 1/\rho = L/(R \cdot A)$$

で表される。断面積A(m²)、距離L(m)の相対する極板で一定の形状構造をもつ電極セルを試料溶液に浸漬し、溶液をはさむ2極板間に一定の電流を流したときに溶液の電気抵抗によって生じる電圧変化から電気伝導率を求める。導電率計の概念図をFigure 3に示すが、電極の分極による影響を避ける為、交流二電極法が用いられる。電流の流れる方向が交流の周波数に応じて変化するので電極表面で酸化反応と還元反応が繰り返されて起こるため、その反応が打ち消されて電解質溶液の組成変化を少なくできる^[5-8]。

校正と点検

校正の必要性

測定の不確かさの要因には、測定方法、校正、点検、標準試料、測定試料の安定性、測定環境などがあり、総合してどの程度の不確かさで測定できているのか、評価する必要がある。なかでも校正の不確かさについては、

- ①使用した標準試料の不確かさ
- ②実際の使用条件における、または測定した分析方法と試験した試料について考慮した標準試料の適切さの2点が重要である。これらのいずれについても最適化させる必要がある。

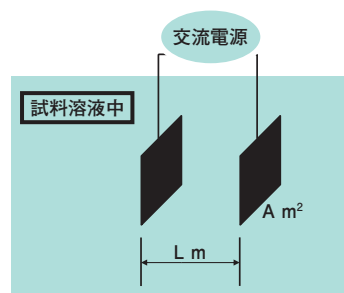


Figure 3 Two AC electrode method

点検と検査装置

点検を実施することで悪い箇所や不具合がないかを一つ一つ検査し、正常な状態を維持することができる。点検手順はFigure 4に示す。その様子をFigure 5に示す。

pHと導電率計の点検では検査装置であるデジタルシュミレータ(x-51, x-52)を使用する。まず、pH点検で使用するx-51の校正背景について説明する。x-51はpH/mV/ION/DO/温度模擬出力用装置である。pH, IONは電圧、DOは電流を出力している。本体に接続して本体の状態を点検するものである。x-51は検査装置として定期的(1年毎)に校正されている。校正方法は外観チェック、精度チェックの2項目に分かれている。精度チェックでは校正証明書でトレーサビリティが保証されたデジタルマルチメータを使って調整を行う。出力された数値が基準値からはずれた場合は調整指示書に沿って調整作業を行う(Figure 6)。この校正作業を行う部屋は、エアコンと加湿器で検査環境を整えている。以上より、校正されたx-51

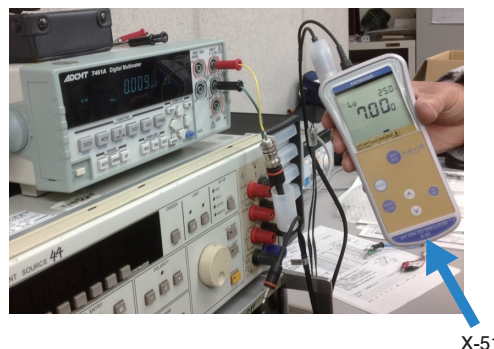


Figure 6 Periodical calibration for traceability

はその場で点検できるデジタルシュミレータとして顧客先で点検ができる。

pH計の校正と測定方法

pH電極は使用頻度・保存状態等により応答膜のひずみや組成のばらつき、応答膜や液絡部の汚れの蓄積、pHガラス応答膜の乾燥などによって、感度(理論勾配に対する実測勾配の比率)や不斉電位(pH 7標準液のときに発生する電位)の変動が起こる。その為、標準液で校正(および標準液のpH値にあわせて計器の目盛りを調整)をする必要がある。点検は現場で行うことが可能である。校正時の重要点は下記の5点ある。(②を除いて、測定時の重要点でもある)。

- ①温度を一定に保つこと。ガラス応答膜は温度によって起電力が変化するため、校正時の標準液の温度を一定にする。
- ②試料溶液pHに近い標準液2液以上で校正をすること。試料溶液がpH 5付近であればpH 4, 7で校正をすれば良い。試料溶液のpHが不明であればpH 4, 7, 9の3点校正を行うのが一般的である。
- ③内部液補充口を開放して測定をすること。比較電極内部液が液絡部を通り、ヘッド圧を利用して試料溶液側へ流出するからである。
- ④比較内部液液面の高さは試料溶液面より高くすること。内部液の試料溶液への流出を促すことで液絡部での電位の発生をより抑制するからである。
- ⑤数値が安定してから測定を行うことである。pH指示値の安定を確認してからであるが、安定する理想は2~3分後である。

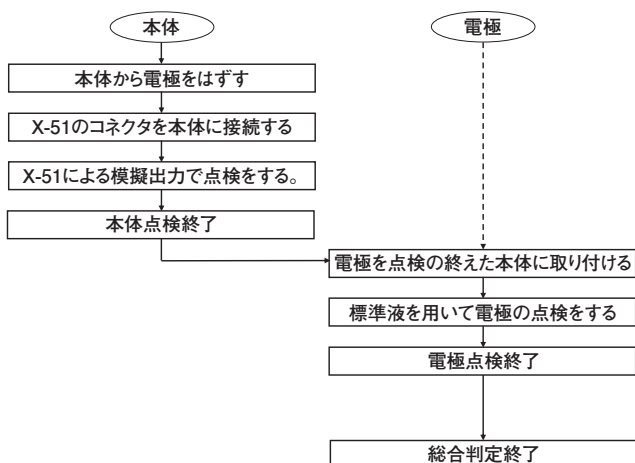


Figure 4 Inspection flow



Figure 5 Inspection scene

測定後はガラス応答膜、液絡部共によく洗浄し、汚れを残さないことが重要である。汚れが落ちにくい場合はその溶液に応じた対処法を行う。

導電率計の校正と測定方法

校正はx-52を使ってFigure 4と同様の手順で行う。X-52は電気伝導率, 温度模擬出力装置である。セルには白金電極が組み込まれており, 2極板間の断面積と距離の比をセル定数と言う。導電率のセル定数は, 電極毎に極板の断面積A (m²)と距離L (m)は若干ばらつきがあるので, 個別に設定する。点検は現場で行うことが可能である。セル定数を設定し, 試料溶液に合わせてコンディショニングすることが定められており, 以下の手順で行う。

- ①セルを数回蒸留水で洗浄後に塩化カリウム標準液(モデル170)を用いて2~3回洗浄する。
- ②測定容器中の塩化カリウム標準液にセルを全て浸漬し, 気泡がついていれば取り除く。
- ③塩化カリウム標準液の温度は20±0.1℃, または医薬品各条に規定される温度に保たれていることを確認する。
- ④温度範囲を確認した後, 測定操作を3回繰り返し, その平均値は導電率値と5%以内であること, 相対標準偏差は2%以下であることがJP16での規格である。電極は測定後にイオン交換水で洗浄し清潔なる紙でぬぐっておく。
- ⑤セルは破損しないように注意する。セル表面のメッキが剥がれるため超音波での洗浄は不可である。電極の分極や汚れの付着により精度に影響をおよぼすので定期的な電極の洗浄や校正が必要である^[4]。

法規による分析値の信頼性確保

バリデーション

バリデーションとは医薬品などを製造する際の手順, 製品, 試験法などが妥当かどうかを検証し記録する作業である。法規としては, 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令(GLP), 医薬品および医薬部外品の製造管理および品質管理の基準に関する省令(GMP)が施行されている。1960年代の睡眠薬サリドマイ

ドによる薬害事故, 1976年の人口甘味料の申請データの転記・統計処理の誤り, 動物実験の取り扱い方の問題などによって実質, 人口甘味料の上市がストップしたことが発端である^[9]。Figure 7は, 法規と分析値の信頼性確保の関係を図示したものである。

IQ, OQ, PQ

IQ (Installation Qualification), OQ (Operational Qualification), PQ (Performance Qualification)とは, 製品の期待される結果が得られていることを確認し記録することである。FDAの用語で日本の法規には直接この用語は出てこないが, 同様の内容が要求されている(JP16は, 参考情報として記載)。

IQは据付時適格性確認を意味しており, 仕様通りに装置が適切な環境下で納入・据付されることを確認し記録する。温湿度の適格状態, 風が直接本体に当たらないこと, 直射日光が当たらないことなど設置条件を確認する。本体と付属品の外観を確認, 起動確認, 表示画面の確認を行う。オプション納入品があればどちらも確認する。

OQは稼動性能適格性確認を意味しており, 試運転, 定期点検の性能確認の内容を定めたものである。機能や性能試験を実施し, 機器が使用目的に適していることを確認する。試験については医薬品メーカ, 機器メーカ, 第三者の誰が行っても良いが米国FDAは, 医薬品メーカ以外が試験を実施することを好むと云われている。装置移設後のOQ試験は移設後の建物, 環境, 装置の使用目的が同じであれば, 影響を受ける性能の試験を実施する。移動先が他の建物であれば全てのOQ試験項目を実施する。

HORIBAグループでは, IQ, OQ教育を受講し, 所定の条件を満たした作業者に対して, 品質保証部門から作業認定証を発行している。作業認定者は承認された確認要領書に基づいて, IQ, OQを実施している。

PQは測定前使用時の性能確認の内容を定めたものである。実試料分析時に装置が一貫して使用目的に適した性能を維持していることを証明する作業である。実試験に非常に近い条件で試験を実施する^[4]。

測定	測定					
要求事項	点検	トレーサビリティ (校正事業者認定制度)	バリデーション	点検整備(校正含む)	校正	
	定期検査			検証		
	検定			適格性確認 (IQ, OQ, PQ)		
規格類	計量法施行令、施行規則	ISO, JIS (ISO 9001, 17025など)	GLP, GMP (米国連邦規制 21CFR)	薬局方		
法律	計量法(経済産業省)	工業標準化法 (経済産業省)	薬事法(厚生労働省) Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDA)			

Figure 7 Reliability of measured values based on the regulations

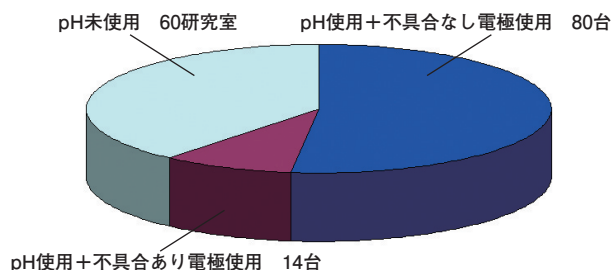


Figure 8 Inspection tour of pH meters in the university

巡回点検, サービスメリットについて

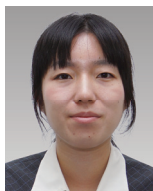
著者は2012年に、大学(農学系)にてpH巡回点検を行った。点検の必要性を知っていただくとともに、pH計の使用頻度等を調査するために実施した。検査装置を用いて本体の確認、標準液を用いて電極が校正できるかどうかを各研究室、1部屋ずつ巡回して調査した。合計で154研究室を調査し、その中でpH計は94台使用されていることが確認された。そのうち応答速度が遅い等、不具合があった電極は14本であることが認められた(**Figure 8**)。この調査においては、pH計は61.0%の研究室で使用されていたがメンテナンス不足や故障している電極を使用している研究室は14.9%であった。実施してみると冷たい対応や迷惑そうな態度をとられ心が折れそうになったが、正しいメンテナンス方法を説明すると大変喜ばれた。お客様に短時間で高品位の点検を実施提供できた。

おわりに

近年はJP16(第十六改正日本薬局方)を始め、あらゆる分野でpH計と導電率計に対して、測定の信頼性を保証する取り扱いと品質管理が求められている。この要求に合わせていくため、点検と校正の重要性を認識し、さらに社会全体で信頼性確保のための体系化が進んでいる状況をよく理解して対応する必要がある。定期的に点検、校正を行い、適切に電極の保管を行うことで、測定の質を上げることができる。点検を実施するにあたっては、管理されている検査装置を用い、確立した手法で行うことが有効である。点検は、正確な測定をサポートし、問題を事前に防ぐことができる。本稿により、少しでも点検と校正についての認識が広まれば幸いである。

参考文献

- [1] 原口紘丞 クリスマン分析化学II機器分編 2008
- [2] 株式会社堀場製作所 やさしいpH水質の話<http://www.horiba.com/jp/application/material-property-characterization/water-analysis/water-quality-electrochemistry-instrumentation/>(参照2013.6.13)
- [3] 中村進「新しい定義に基づくpH測定～国際的に認証されうるpH値とするために」
- [4] 第十六改正日本薬局方
- [5] 電気化学会編 電気化学便覧 第5版 丸善 2000
- [6] 松田好晴・岩倉千秋 電気化学概論 初版 丸善 1994
- [7] 曾根寿明 機器分析実験法(上)日本分析化学会 1969
- [8] 玉虫怜太 電気化学 東京化学同人 1970
- [9] 日本規格協会 標準化教育プログラム個別技術分野編-化学-第五章



中村 ちひろ

Chihiro NAKAMURA

株式会社 堀場テクノサービス
東日本サービス統括部
東京サービスステーション