

日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社が提案する
「溶解度」への3種のアプローチ

日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社 技術統括部 CTO 武田日出夫

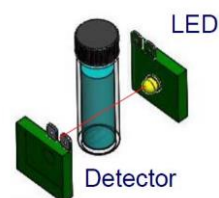
背景

化合物の物性評価の中で、「溶解度測定」は医薬品の創薬段階から処方設計に至るまで、欠かすことのできない重要な評価項目の一つである。近年、難溶性化合物の可溶化技術の発展に伴い、溶解度測定の重要さはさらに増している。

溶解度測定には一般的に用いられているフラスコ振とう法その他、複数の手法が存在するため、測定目的、測定対象となる化合物に適した手法を選択することが重要である。

本アプリケーションノートでは、日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社が国内総代理店を務める Technobis Crystallization Systems(オランダ)、Pion Inc.(アメリカ/イギリス)の分析装置のうち、溶解度測定機能を持つ装置の測定原理と特徴を紹介する。

ある。従来の Crystal 16 と同様、試料と溶媒を満たしたバイアルを Reactor と呼ばれる試験位置にセットし、バイアル内の透過率をモニタリングすることで溶解/析出を検出する。最新モデルの Crystal 16 V3 では、従来のモデルと比較して濁度検出感度が優れている他、ソフトウェアの操作性もさらに向上している。



Crystal 16 濁度検出機構概略図

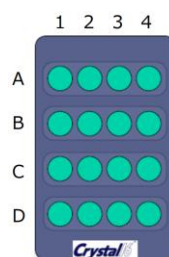
Crystal 16 では、最大で 16 本のバイアルを同時に試験することが可能である。試料が溶解した温度、析出が開始した温度から、溶解度曲線と準安定領域を即座に得ることができる。

装置①

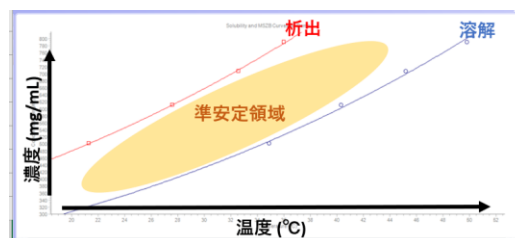
製造元：Technobis Crystallization Systems

装置：Crystal 16 V3

検出方法：濁度



Crystal16 Reactor 配列



試験結果から得た溶解度曲線、準安定領域

Crystal 16 V3 は、溶解度測定装置として広く使用されている Crystal 16 の最新モデルで

各 Reactor の昇/降温速度(0.001~20/min)、攪拌条件は任意に設定することができる。



使用する溶媒、試料はガラスバイアルに封入できるものであれば使用できるため、単純な溶解度測定以外に

- ・ 晶析温度が結晶多形に与える影響の評価
- ・ ポリマー、塩のスクリーニング
- ・ 溶媒の混合比を変化させた晶析
- ・ 攪拌条件を変化させた晶析
- ・ 共結晶の調製

等、様々な用途での使用が可能である。

装置②

製造元：Pion Inc.

装置：μDISS Profiler

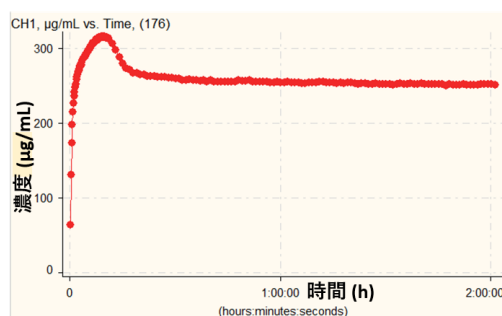
検出方法：UV-Vis



μDISS Profiler は、Pion Inc.のファイバー型 UV 計 Rainbow と小容量溶出試験器 MiniBath8 を組み合わせたシステムである。

ソフトウェアの解析機能が優れており、溶解度測定を行う際に頻繁に発生する不溶性粒子が存在する濁った試験液においても、試験液中の溶解した化合物濃度をろ過・希釈せずにリアルタイムで測定することが可能である。最新のソフトウェアバージョンにおいては、複数の医薬品有効成分を含む試験液において、それぞれの成分濃度を最大 4 成分まで同時に定量する機能が搭載された。

試験液中の濃度を常時記録することができるため、溶解度値だけでなく、溶解速度の比較、過飽和時の濃度変化まで詳細に把握することができる特徴がある。試験は最大で 8 チャンネルまで同時に実施することができる。



μDISS を用いた過飽和濃度と飽和溶解度測定

約 0.1 μg/mL ~ 2 mg/mL の濃度範囲の測定に適しており、難溶性化合物の溶解度測定において日米欧の製薬企業、研究機関をはじめとして多くの実績を持つ装置である。

化合物単体での溶解度測定その他、

- ・ ポリマー、塩のスクリーニング
- ・ 過飽和度の確認
- ・ 結晶多形の溶解度、溶解速度比較
- ・ 固体分散体制剤の溶解度評価
- ・ ナノ粒子の溶解度評価
- ・ 人工腸液を用いた小容量溶出試験などの用途で広く使用されている。

装置③

製造元：Pion Inc.

装置：SiriusT3

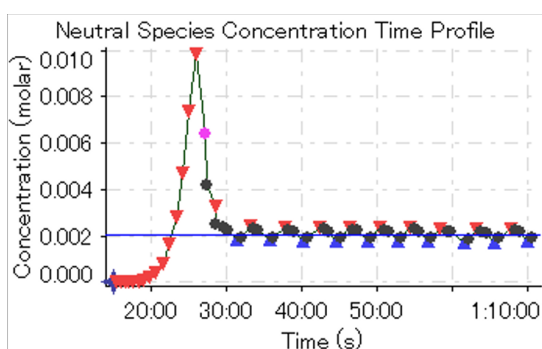
検出方法：pH metric、UV-Vis



SiriusT3 は、精緻な pH コントロールによる化合物の酸解離定数(pKa)測定を行う自動滴定装置として知られている装置であるが、さらに、溶解度-pH 曲線を描くことも可能である。

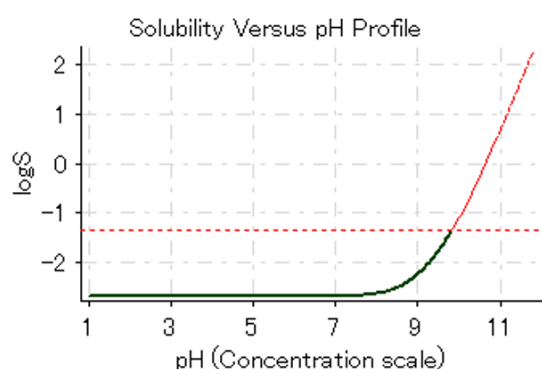
BCS Class2 の難溶性化合物は、pKa 付近で化合物のイオン化状態の変化により、溶解度が大きく変化する。一般的に、イオン化した状態では水系溶媒への溶解度は高く、分子(中性)状態では溶解度が低い。

Sirius T3 では、pH を細かく制御することで化合物の固有溶解度を特定する。



Sirius T3 を用いた溶解度測定

Sirius T3 においては、溶解度測定の前に pKa の測定も行われるため、各 pH での分子状態、イオン状態の存在比は事前に特定されている。Sirius T3 では、このようにして、溶解度(logS)-pH 曲線を作成する。



溶解度(logS)-pH 曲線

Sirius T3 においては、生体内の pH 環境下における溶解度の変化を把握することができることに大きな特徴がある。

Sirius T3 の基本機能として、

- ・ pKa 測定

- ・ 溶解度測定
- ・ 分配係数測定

がある。オートローダーモジュールを付属させることにより、あらかじめセットした試験を自動で実行することができる、ハイスループット装置である。

まとめ

Crystal 16 V3、μDISS Profiler、Sirius T3 はいずれも化合物の「溶解度」を異なる側面から捉えることができる装置であることを紹介した。また、医薬品開発の初期段階においては、消費する化合物量を最小限に抑えることが重要である。今回紹介した3装置はいずれも1試験で使用する化合物量は mg 単位であり、非常に小スケールの装置であり、医薬品開発の初期段階から製剤開発に至るまでの幅広い段階での使用に適している装置である。

各装置の特徴

装置	検出方法	溶解度データ	試験スケール
Crystal 16 V3	濁度(LED)	溶解度曲線 過溶解度曲線 準安定領域	~ 1.5 mL
μDISS Profiler	UV-Vis	溶出曲線 過飽和濃度 飽和溶解度	~ 20 mL
Sirius T3	pH UV-Vis	固有溶解度 LogS-pHプロット	~ 3.8 mL

測定方法の詳細や、測定事例、デモ測定につきましては、日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社(contact@validation.co.jp)へお問い合わせください。