

目視と Crystal16 による溶解度測定と比較

フィジオマキナ株式会社 白濱茜, 田中茉莉子

【目的】

医薬品等の有効成分における各種の溶媒に対する溶解度測定は、成分の化学的特性の決定や、各種試験におけるアプローチの検討に必要な重要項目である。簡便な溶解度の測定方法として、目視確認が挙げられる。これは溶解した時点の溶質量と溶媒量から調温した温度下での溶解度を算出する手順である。しかし、溶解確認時に調温条件下から出すことによる溶液温度変化や、付きっ切りで長い作業時間を費やす必要がある等の問題も考えられる。

そこで、本アプリケーションノートでは、目視確認と、Technobis 社の Crystal16（プログラム設定することで、攪拌速度、温度変化、濁度測定等を自動で実施できる晶析装置）を使用して溶解度測定を行った場合との比較を行い、各懸念事項に対する影響度を検証した。

【試験手順】

以下の3項目につき試験を行った。

①目視確認

②Crystal16 : 別バイアル

③Crystal16 : 同バイアル

各試験項目につき、「Ⅰ : 風袋」、「Ⅱ : 風袋+試料」及び「Ⅲ : 風袋+試料+溶媒」の質量を記録した。

①目視確認 (各測定温度 n=3)

- (1) 表1に示す、各測定温度に対応する硝酸カリウム（以下、 KNO_3 ）をバイアルに量り取った。
- (2) 表1に示す温度に調温した精製水を少量ずつ加え、目視で溶解を確認した。なお、確認時以外、容器は調温した水浴に浸して作業した。

表1 各測定温度における KNO_3 の秤取量

測定温度 (°C)	秤取量 (mg)
25	350
30	400
40	600
50	750

②Crystal16 : 別バイアル (n=3)

- (1) KNO_3 500, 600, 700 及び 800 mg をバイアルに量り取った。
- (2) 各バイアルに精製水 1 mL を加え、磁気攪拌子を入れた。
- (3) Crystal16 のリアクターにバイアル（各秤取量につき1本ずつ；計4本）をセットし、表2のプログラムで測定を実施した。

③Crystal16 : 同バイアル (n=3)

- (1) 試験項目②にて調製した、各秤取量の3本目につき、表2中の*工程を繰り返す、計3回測定した。
※繰り返し1回目の結果を試験項目②の3本目の結果とした。

表2 Crystal16 測定プログラム (ボトムスターラー攪拌速度 : 800 rpm)

Action	Type	End Temp (°C)	Heating rate (°C/min)
Start	Linear	20	20
Ramp	Linear	70	20
Hold	Prompt	70	
Tune	Tune	70	
Ramp	Linear	20	20
Hold	Hold	20	
Ramp	Linear	60	0.5
Hold	Hold	60	
Ramp	Linear	20	0.5
Hold	Hold	20	

※ Ramp>Linear : 直線的に温度変化させる
 Hold>Prompt : ユーザーの確認があるまで維持する
 Tune>Tune : この時点の透過率を 100% に補正する

【結果】

各試験項目につき、対応サンプルごとの溶解濃度 $((II - I) / (III - I) \times 100 ; w/w\%)$ を算出し、溶解温度と合わせて表3にまとめた。また Van't Hoff の式を用いて溶解度曲線を作成した (図1)。

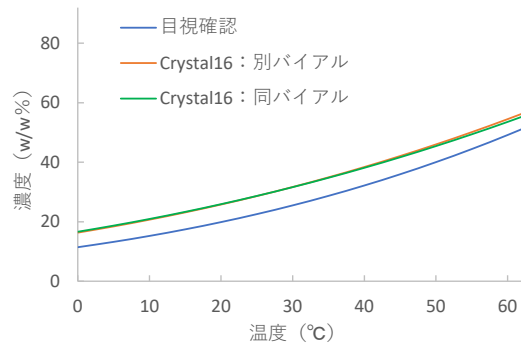


図1 溶解度曲線

Crystal16 では別バイアル測定, 同バイアル測定に関わらず同等の曲線が得られたが, 目視確認では全体的に低い推移を示した。そこで, 得られた溶解度曲線から複数温度での溶解濃度を算出し, 文献値¹⁾と比較した。結果を表4及び図2に示す。表4における赤字の値は, 文献値±10%の範囲を超えているものを示している。

表3 測定値まとめ (平均)

試料 No.		1	2	3	4
①	温度 (°C)	25.2	30.0	40.0	50.0
	濃度 (w/w%)	21.2	27.4	33.5	38.5
②	温度 (°C)	33.0	39.1	44.3	48.3
	濃度 (w/w%)	33.6	37.8	41.5	44.8
③	温度 (°C)	33.5	39.5	44.1	49.5
	濃度 (w/w%)	33.6	37.8	41.5	44.8

※ ①目視確認, ②Crystal16 : 別バイアル,
 ③Crystal16 : 同バイアル

表4 予想溶解濃度値 (w/w%)

温度 (°C)	20	30	40	50
文献値	24.0	31.3	39.0	46.0
目視確認	19.9	25.5	32.2	40.0
Crystal16 別バイアル	25.8	31.7	38.4	46.0
Crystal16 同バイアル	25.9	31.6	38.1	45.4

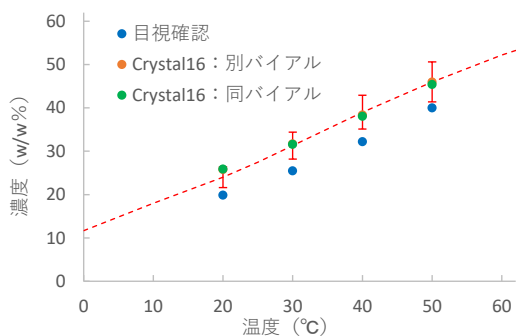


図2 文献値と予想溶解濃度値の差

図2中のエラーバーが文献値±10%の範囲を示している。表4及び図2に示す通り、目視確認の予想溶解濃度は文献値に比べて全体的に低い推移を示しており、すべての温度で±10%の範囲内から外れていた。これは、溶解を確認する際にわずかに溶液の温度が下がり、精製水の添加量に影響が出たためと考えられる。一方でCrystal16では別バイアル、同バイアルでの測定に関わらず、すべての温度で±10%の範囲内に入っていた。

また、12本(4水準×3本)の測定を行うにあたり作業に必要な時間を確認したところ、目視確認の秤量～溶解確認にかかった時間は4時間程度であり、基本的にその間の作業は付きっきりで行った。一方で

Crystal16での測定は、秤量～測定開始までにかかった時間は1時間程度であり、その後はPromptでの確認のみ行った。

【結論】

目視確認とCrystal16測定による溶解濃度の算出比較を行ったところ、Crystal16での測定の方が理論値に近い値が得られることが分かった。複数バイアルにて測定を行った場合と、同一バイアルにて繰り返し測定を行った場合とで結果に大きな違いがなかった点から、試料の消費量を削減することも可能と言える。また、Crystal16での試験に必要な作業が主に秤量だけであるという点から、作業における拘束時間は目視確認に比べて短縮することが可能である。

以上のことから、Crystal16は溶解度測定を行うためのツールとして有用であると言える。ただし、実際の測定に使用した温度域から離れるほど、溶解度曲線の精度は下がる傾向にあるため、求めたい温度域での測定を実施することが望ましい。また、試料溶液を1本調製し、繰り返し測定することで使用試料量を減らすことができるが、溶解により結晶形が変わるような試料では1回目溶解時と2回目以降の溶解時の結晶状態が変わってしまうためこの方法は適さない。測定する試料の特性に応じて、測定条件を検討することを推奨する。

【参考文献】

- 1) 化学便覧 基礎編 改訂6版, 695頁