

自動滴定装置 SiriusT3 を用いた塩の pK_a 測定

フィジオマキナ株式会社 応用技術研究所 CTO 武田日出夫 Hideo Takeda

【はじめに】

酸(塩基)解離定数 $pK_a(pK_b)$ は化合物の溶液中での解離状態を把握するための重要なパラメーターであり、化合物の溶解度や吸収性に大きく関係する。ソフトウェアを用いた予測値が広く用いられるものの、 pK_a を効率的に再現性良く実測する手法は少ない。SiriusT3(Pion Inc.)は、 pK_a を効率的に決定することのできる自動滴定装置として、世界的に多くの実績を持つ装置である。

Sirius T3 では、Fast UV 法と pH-metric 法という 2 種の方法で化合物の pK_a を決定する。Fast UV 法では、測定対象の化合物を溶解させた測定溶液に滴定剤(0.5 M 塩酸および 0.5 M 水酸化カリウム溶液)を添加し、pH を 2~12 の範囲で変化させながら UV 吸収スペクトルの変化度合いから pK_a を算出する。1 化合物当たり 15 分で測定が完了するため、スループット性に優れた測定法である。

pH-metric 法では、化合物を溶解させた測定溶液の pH を 2~12 の範囲で変化させ、滴定剤の添加量と化合物自体の緩衝能から pK_a を算出する。UV 吸収を有さない化合物であっても pK_a を決定することができる測定法である。

【目的】

Fast UV 法と pH-metric 法、 pK_a 算出のアプローチは異なるものの、いずれも pK_a 測定を正確に実行できる手法である。滴定に使用する溶液・滴定剤は Fast UV 法と pH-

metric 法で共通しているため、解析が正常に実施できた場合、同等の pK_a 値が算出される。

そこで、天邪鬼な考えではあるが、Fast UV 法と pH-metric 法で異なる結果が得られる例がないかと検討した。まず思いつのが、滴定を行う pH 範囲内に pK_a を有するカウンターイオンとの塩である。塩の pK_a 測定を行う場合、Fast UV 法と pH-metric 法で異なる数の pK_a が得られる場合がある。

このような背景から、本アプリケーションノートでは、複数の塩の pK_a 測定を行い、Fast UV 法と pH-metric 法で得られる pK_a の違いを紹介することを目的とした。

【塩の pK_a 】

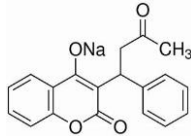
医薬品開発において、溶解性改善などの目的で化合物は度々塩として合成される。塩を用いて pK_a 測定を行うことでどのような結果が得られるのか、ナトリウム塩、酢酸塩、マレイン酸塩を用いて検証を行った。

Pion SIRIUS T3



<Case 1>

化合物：ワルファリンナトリウム



MW: 330.31

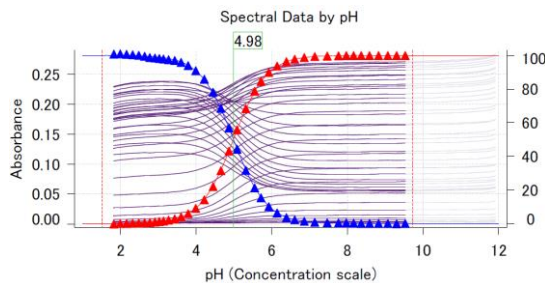


図1 ワルファリンナトリウムの Fast UV 法結果

Fast UV 法でのワルファリンナトリウムの pK_a 測定結果を示す。グラフ中、分子種の存在比率を赤色で、イオン種の存在比率を青色で示しており、1つの pK_a のみが算出されたことがわかる。ワルファリンは分子種とイオン種で UV 吸収スペクトルの波形にはっきりとした差があるため、Fast UV 法に適した化合物である。

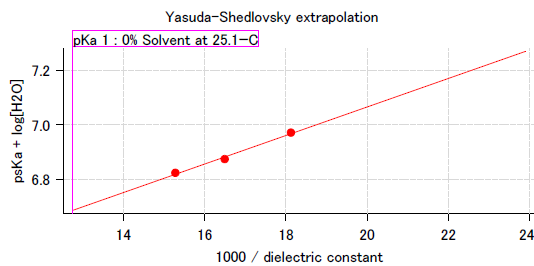
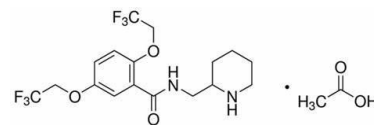


図2 ワルファリンナトリウムの pH-metric 法結果

pH-metric 法(メタノール添加)でのワルファリンナトリウムの pK_a 測定結果を示す。pH-metric 法においても、1つの pK_a のみが算出された。算出された pK_a は Fast UV 法で 4.98(n=3 での平均値)、pH-metric 法で 4.94(メタノール濃度 30%, 40%, 50%での Yasuda-Shedlovsky plot)であり、近い値が得られた。

<Case 2>

化合物：フレカイニド酢酸塩



MW: 474.40

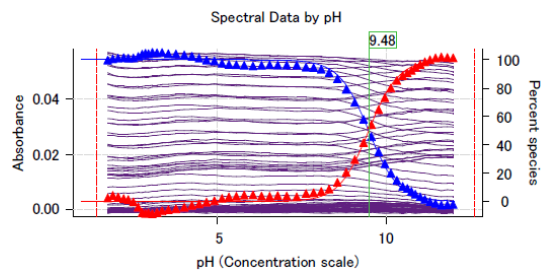


図3 フレカイニド酢酸塩の Fast UV 法結果

Fast UV 法でのフレカイニド酢酸塩の pK_a 測定結果を示す。フレカイニドは UV 吸収の変化が小さい化合物であるが、Fast UV 法においても pK_a を得ることができた。グラフ中、分子種の存在比率を青色で、イオン種の存在比率を赤色で示している。Fast UV 法においては UV スペクトルの変化を伴うフレカイニド由来の pK_a のみが算出され、酢酸由来の pK_a は算出されなかった。

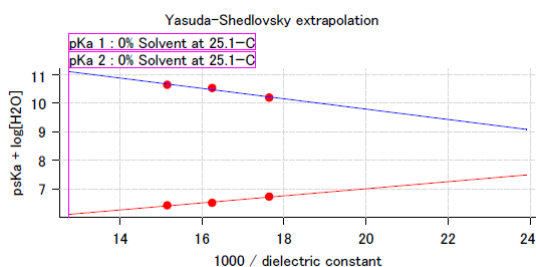


図4 フレカイニド酢酸塩の pH-metric 法結果

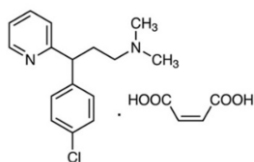
pH-metric 法(メタノール添加)でのフレカイニド酢酸塩の pK_a 測定結果を示す。pH-metric 法では、フレカイニドに由来する塩基性の pK_a (SiriusT3 では酸性塩基性の区別無く pK_a と表記される)、酢酸に由来する酸性の pK_a が算出された。

算出された pK_a は Fast UV 法で 9.47(n=3 での平均値)であった。pH-metric 法では、酢酸由来の 4.37 とフレカイニド由来の 9.36 の pK_a 値(メタノール濃度 30%, 40%, 50%での Yasuda-Shedlovsky plot)が算出された。

(補足：Yasuda-Shedlovsky plot においては、正の傾きを持つ赤色の直線が酸性解離基、負の傾きを持つ青色の直線が塩基性解離基の pK_a を示す。)

<Case 3>

化合物：クロルフェニラミンマレイン酸塩



MW: 390.86

Fast UV 法では pH 9.3 付近にクロルフェニラミンに由来する 1 つの pK_a が検出され

たが、クロルフェニラミンの UV 吸収が小さく、n=3 でのばらつきが大きい結果となった。

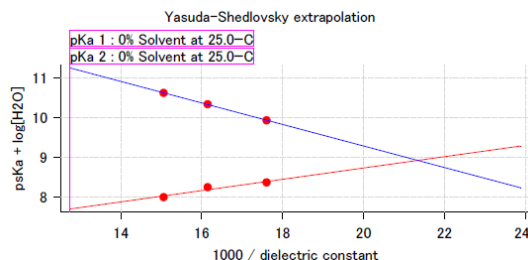


図5 クロルフェニラミンマレイン酸塩の pH-metric 法結果

pH-metric 法(メタノール添加)でのクロルフェニラミンマレイン酸塩の pK_a 測定結果を示す。pH-metric 法では、マレイン酸由来の 5.96 とクロルフェニラミン由来の 9.50 の pK_a 値(メタノール濃度 30%, 40%, 50%での Yasuda-Shedlovsky plot)が算出された。

【まとめ】

フレカイニド酢酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩において、pH-metric 法では酢酸、マレイン酸に由来する pK_a を算出することができた。Fast UV 法は UV 吸収の変化に基づいて pK_a を決定するため、解離状態の変化に伴う UV 吸収に変化が無ければ pK_a は算出されない。pH-metric 法の場合は、UV 吸収の有無に関わらず pK_a が算出されるため、一般的に既知であるカウンターイオンの pK_a を考慮した解析を行うことで信頼性の高い pK_a 値を得ることができる。