



## Crystal16V3 を用いた硝酸カリウムの溶解度測定手順

日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社 CTO 武田日出夫

### 【概要】

飽和溶解度を溶液中の濃度測定により決定する手法は、大きく2つのタイプに分けられる。「飽和濃度に達した溶液中から試料を採取し、定量分析により溶解度を決定する手法」と「飽和濃度に達した溶液を直接測定し、溶解度を決定する手法」である。前者は様々な種類の溶媒、溶質の組み合わせに対応した分析が実施しやすい一方で、試料採取後の温度変化や分析の前処理時に濃度が変化しないよう注意深く検証を行う必要がある。後者は、サンプルの処理を行わないため短時間で溶解度測定を行うことができる一方、分析装置の種類によっては使用する溶媒の種類や試験温度が制限される。

Technobis 社(オランダ)が2022年にリリースした Crystal16V3 は、「溶液を直接測定」しながら晶析操作を行い、溶解度測定を容易に行うことができる装置として知られる Crystal16 の後継機である。Crystal16 と同様に、溶液中の透過率をモニタリングすることにより、結晶の析出や溶解を検出する。

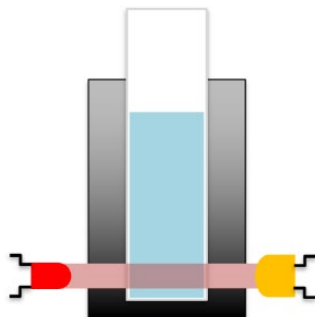


図1 Crystal16 シリーズの透過率測定イメージ図：バイアル底部に赤色 LED レーザーを照射し、試験液中の透過率を記録する。

Crystal16V3 では、前モデルと同様に幅広い溶媒を用いて測定を行うことができ、-15°Cから150°Cまでの温度範囲、1mL以下の少量の溶媒を用いて測定を行うため、希少な化合物の溶解度測定を効率的に実施することが可能である。さらに、Crystal16V3 では、前モデルと比較し、本体の透過率検出能が向上し、ソフトウェアも直感的に操作できるよう改良された。本アプリケーションノートでは、Crystal16V3 を用いた溶解度測定について、Step by Step 方式で紹介を行なう。

### 【手順】

#### 1. 試料の準備

- 1-1. HPLC バイアルを4個用意し、硝酸カリウムを秤取した<sup>\*1</sup>。
- 1-2. 試料を秤取したバイアルに1.0mLの精製水を加えた。
- 1-3. スターラーを挿入し、バイアルキャップを閉めた。



図2 調製した試料：硝酸カリウム(KNO<sub>3</sub>)をバイアルに秤取し、1mLの精製水を加え、Stirrer barを入れ、キャップを閉めた状態。



※1：Crystal16 は ABCD の 4 つのリアクターを有するため、最大で  $4 \times 4 = 16$  バイアルまで同時に測定を行うことができます。通常、試験温度範囲内で溶解/析出する濃度となるように各バイアル内のサンプル濃度を調製しますが、溶解度が未知の場合等、すべてのバイアルで溶解/析出する濃度でなくても試験可能です。

## 2. 実験条件の入力

2-1. Crystal16V3 の制御ソフトウェアである "Crystallization Software" を開き、"New Standard Experiment" を選択した。

2-2. 試験名称、試験担当者等の基本情報を入力したのち、各バイアルの情報を入力した(図 3)。

図 3 バイアル情報の入力例

2-3. 画面指示に従い、タイムプログラムの作成を行った(図 4)。

使用できるプログラムは表 1 の通り。



図 4 試験プログラムの例：試験開始後、70°C に昇温して試料を全溶解させ、Tune<sup>※2</sup>(Tune 操作時の透過率を 100% に調整する操作)を行い、温度を 10°C に降下させ結晶を析出させ、その後 70°C に昇温し溶解させるプログラム<sup>※3</sup>。

※2：Tune は必須ではありません。Tune を実行しない場合、標準の透過率校正値(空气中で透過率を 100% に校正した値)が適用されるため、Tune を行う場合よりも検出感度が低くなります。

※3：Group repeat の数字を増加させると、同グループ内のステップを繰り返すことができます。ステップの繰り返しにより、析出/溶解の測定点を増やすことができます。

表 1 各プログラムの説明

Linear	Quadratic	Hold	Prompt	Tune
指定された設定温度に達するまで、指定した速度で温度を変化させる。	指定された設定値に達するまで、二次曲線に従って温度を変化させる。	指定された時間、設定温度で一定に保つ。	ユーザーが次のステップに進む指示を出すまで、設定温度で一定に保つ。	Tune を行った時点の各バイアルの透過率を 100% に調製する。
昇温/降温速度： 最小：0.001°C/min 最大：20°C/min	継続時間： 最小：00:00:01 最大：999:59:59 (hh:mm:ss)	継続時間： 最小：00:00:01 最大：999:59:59 (hh:mm:ss)		





### 3. 試験の実行

バイアルをリアクターに挿入し、試験を開始した。図 5 に試験中に Run & result タブに表示されるリアルタイム結果を示す。

### 4. 結果の確認

4-1. 実験終了後、Analyze タブ内に自動表示された測定結果を示す(図 6)。Tune 実行前に検出された溶解/析出点など、使用しないデータを解析から除外した。

4-2. 手順 4-2 で選択された溶解温度(Clear Point)、析出温度(Cloud Point)から計算され

た溶解曲線、析出曲線および計算式が表示される<sup>※4</sup>。(図 7)

※4：複数の実験のデータを統合して解析する、または Group repeat の繰り返し数を増やして Point 数を増やすことで、より精度の高い実験結果を取得できます。試験結果の出力形式は.doc、.docx、.pdf です。

### 5. 実験の終了

バイアルを取り出し、スターラーを取り出して洗浄した。試液は適切に廃棄処理を行った。



図 5 温度、透過率のリアルタイム表示。横軸は経過時間(分)、赤色の線がリアクター内の温度、水色、深緑、緑、濃緑が各バイアルの透過率を表す。



図 6 測定結果：各バイアルの温度、透過率及び検出された Clear Point、Cloud Point。





図 7 溶解度曲線 : Clear Point から Van't Hoff fitting により計算された溶解度曲線及び計算式。同様に Cloud Point から過溶解度曲線、2本の曲線から準安定領域を決定することができる。

### 【まとめ】

今回の測定では、計 4mL の溶媒と溶媒に溶解する量の試料のみで晶析操作を行い、溶解度曲線を取得した。機器とソフトウェアは直感的に操作できるよう設計されており、習

熟に時間を要さない点も Crystal16V3 の長所である。また、実験後はバイアルの廃棄処理を行うのみであり、機器自体には洗浄の必要が無い。素早く、容易に、正確な溶解度測定の手法として、Crystal16V3 は有効である。

