

**Sirius T3 log P 測定におけるアプローチの例**

日本バリデーション・テクノロジーズ株式会社 白濱茜

**【目的】**

Sirius T3 にて log P を測定する際、標準メソッドは 3 種類あり、試料の log P に応じて適切なメソッドを選択する必要がある。本試験では、未知の log P を測定する場合に、メソッド選択におけるアプローチの指標を確認することを目的とした。

**【log P 測定メソッド】**

Sirius T3 を用いた log P 測定として、標準メソッド 3 種類 (①pH-metric high log P、

②pH-metric medium log P、③pH-metric low log P) における主な相違点は水相及び有機相の添加量が異なる点である。各メソッドにおける添加量を表 1 に示す。

Sirius T3 を用いた log P の測定において、得られた滴定曲線が、理想曲線からシフトしていることが望ましい。そこで、まずは② pH-metric medium log P にて測定し、滴定曲線のシフト状態から次のアプローチを検討する。

表 1 各測定メソッドにおける滴定ごとの標準添加量 (mL)

滴定回数	①high		②medium		③low	
	水相	有機相	水相	有機相	水相	有機相
1	1.50	0.020	1.00	0.030	0.90	0.900
2	0.00	0.050	0.00	0.500	0.00	0.500
3	0.00	1.000	0.00	1.200	0.00	0.500
合計	1.50	1.070	1.00	1.730	0.90	1.900

※標準組成

水相：0.15M 塩化カリウム溶液

有機相：オクタノール



## 【検討①】

## 手順

表2に示す各試料をT3バイアルにとり、  
②pH-metric medium log Pにて測定を行った。

表2 測定試料一覧

試料	秤取量	log P※
A：プロプラノロール 塩酸塩	3 mg	3.48
B：アダマンタンアミン 塩酸塩 (アマタジン塩酸塩)	5 mg	2.41
C： <i>p</i> -アセトアミド フェノール (アセトアミノフェン)	1 mg	0.46

※ Performance Qualification Procedure (Pion)より。±0.3の範囲での値が適切。

## 結果

試料A、B及びCの結果をそれぞれ図1、  
2及び3に示す。

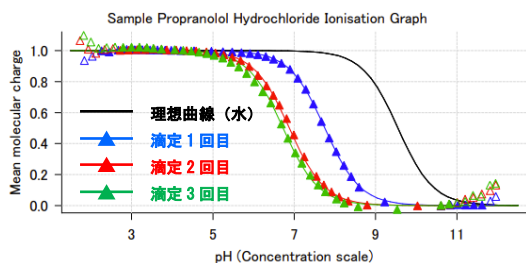


図1 A：プロプラノロール塩酸塩の  
pH-metric medium log Pでの測定結果  
(測定値：log P = 3.38)

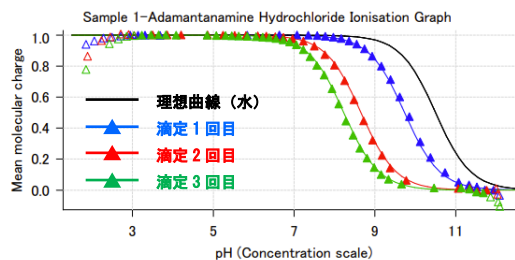


図2 B：アダマンタンアミン塩酸塩の  
pH-metric medium log Pでの測定結果  
(測定値：log P = 2.24)

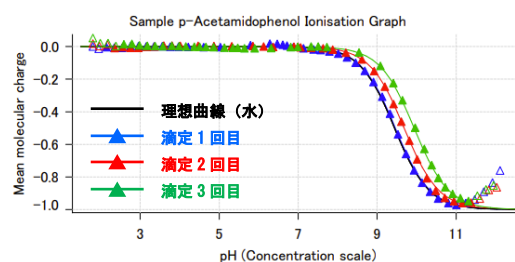


図3 C：*p*-アセトアミドフェノールの  
pH-metric medium log Pでの測定結果  
(測定値：log P = 0.28)

試料Aでは、1回目の滴定曲線にて、理想曲線からのシフトが見られ、問題なく測定できていると判断できる。ただし、2、3回目の滴定曲線が重なっていることから、2回目の有機相割合で充足しているとみられ、①pH-metric high log Pでの測定がより適している可能性が考えられる。

試料Bでは、3回全ての滴定曲線が、理想曲線からシフトしており、適切な測定ができていると考えられる。

試料Cでは、1回目の滴定曲線が理想曲線からシフトしていないことから、1回目の有機相割合が少ないと判断でき、③pH-metric low log Pでの測定がより適している可能性が考えられる。



## 【検討②】

## 手順

試料 A、C につき表 2 に示す秤取量を T3 バイアルにとり、試料 A は①pH-metric high log P、試料 C は③pH-metric low log P にて測定を行った。

## 結果

試料 A 及び C の結果をそれぞれ図 4 及び 5 に示す。

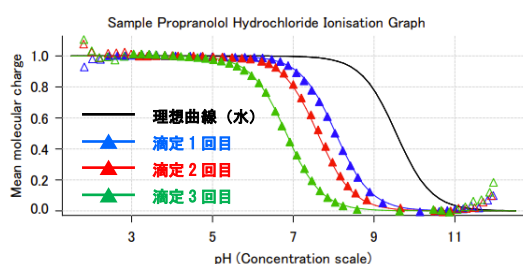


図 4 A：プロプラノロール塩酸塩の pH-metric high log P での測定結果 (測定値：log P = 3.41)

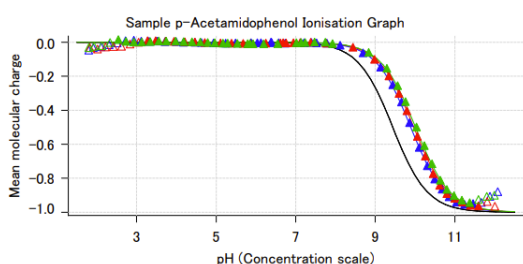


図 5 C：*p*-アセトアミドフェノールの pH-metric low log P での測定結果 (測定値：log P = 0.36)

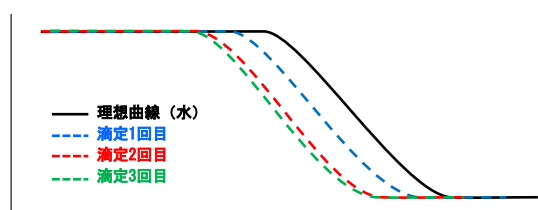
試料 A では、3 回全ての滴定曲線が、理想曲線からシフトしており、②pH-metric medium log P での測定に比べ、より適切な測定ができていると考えられる。

試料 C では、1 回目の滴定曲線が理想曲線からシフトしており② pH-metric medium log P 測定時よりも適切に測定できていると考えられる。3 回の滴定曲線同士はシフトしていないが、log P が「0」に近いことから水相と有機相の割合を変化させても変化は起こりにくいものと考えられる。

## 【結論】

pH-metric medium log P にて測定した結果の滴定曲線のシフト状況から、以下 3 パターンのアプローチを考慮することができる。

## パターン I

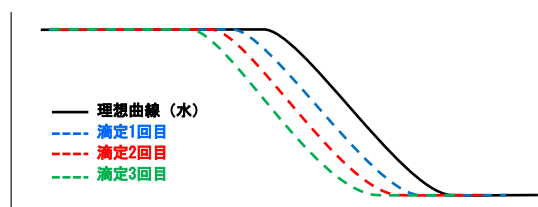


2、3 回目滴定結果がシフトしていない

→2 回目の有機相割合で充足

⇒有機相割合の少ない①pH-metric high log P が適している

## パターン II

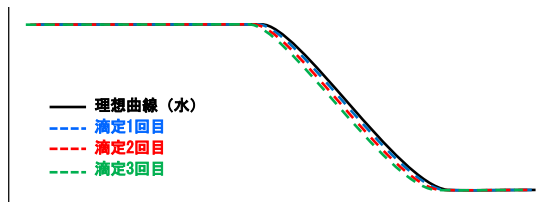


全滴定結果が理想曲線からシフトしている

⇒②pH-metric medium log P が適している



### パターンIII



これらのパターンを利用することは、より信頼性の高い log P の値を得るための手法として有用であると言える。

1 回目滴定結果が理想曲線からシフトしておらず、3 回の滴定曲線がほとんどシフトしていない

→1 回目の有機相割合が少ない

⇒有機相割合の多い③pH-metric low log P が適している



Sirius T3

化合物の物性評価システム