

## 1 溶解度測定法〈G2-6-190〉

溶解度は、溶質が溶媒中に溶解可能な上限の濃度であり、添加物や薬物などの取扱いや特性を考慮する上で重要な情報を与える。本測定法は、固体の医薬品原薬の溶解度として一般に用いられる平衡溶解度について、その測定における主な留意点を示すとともに、Biopharmaceutics Classification System (BCS)に基づく分類などに用いる際の標準的な方法を示す。

固体の溶質が溶媒中に均一に混合され、溶液を形成している状態を溶解しているといい、特に過剰量の溶質の存在下で、溶解した溶質と溶解していない溶質が動的平衡にある溶液(飽和溶液)の濃度を平衡溶解度という。平衡溶解度に達するまでの一過性の過飽和や不完全溶解の状態における濃度(見かけの溶解度)は、平衡溶解度より高値又は低値を示すことがある。溶解度の単位は、モル濃度、モル分率、モル比、w/w, w/vなどが用いられる。なお、ナノ粒子や特殊な可溶化技術を用いた試料のほか、沈降やフィルター過による除去が困難な粒子を含む試料、高分子化合物など、本測定法での評価が適切でない試料には本測定法を適用しない。

本測定法により得られる溶解度は、試料の物理化学的特性(例：表面積、粒子径、結晶形、溶媒和化合物)や溶媒の特性(例：pH、極性、表面張力、界面活性剤の有無、共溶媒、イオンの種類)及び測定法に係るパラメーター(例：温度、時間、攪拌方法)の影響を受ける。そのため、溶解度の測定に当たっては、これらを十分に考慮し、溶解度評価の目的に応じて測定条件を設定する。

本測定法では、次に示すフラスコ振とう法を用いる。また、妥当性が示された他の方法も用いることができる。

### 1. 溶媒の選定

目的に応じて溶媒の種類やpH、組成(緩衝液や界面活性剤の種類と濃度など)を決定する。例えば、水やメタノールなどの溶媒は、薬物の一般的な特性評価を目的に用いられる。また、BCS分類など、薬物の消化管吸収やバイオアベイラビリティの予測を目的とする場合は、当該部位の環境を考慮した生理学的pH範囲(pH 1.2～6.8)の溶媒の使用が推奨される。目的に応じて規定された溶媒と異なる組成の溶媒を使用する場合は、その組成に加え、必要に応じてイオン強度を計算し、溶解度の結果とともに明記する。

### 2. 懸濁液の調製

栓付きフラスコ又はバイアルに溶媒及び試料を加え、懸濁液を調製する。少なくとも3回の溶解度の結果が得られるように、3検体以上の独立した試料を用いる。

溶媒及び試料の量を正確に量る必要はないが、試料は飽和溶液を得るのに十分な量とする。速やかに平衡溶解度に達するよう試料の表面積をできるだけ大きくするため、溶媒への添加前に粉碎や篩過による粉末化を行う。若しくは溶媒への添加後に超音波処理を行うことができる。試料溶液調製の際には、溶媒や処理の影響による結晶形の変化に注意する。

### 3. 飽和溶液の調製

懸濁液中の試料の溶解が平衡に達するまで適切な方法で攪拌後、溶解していない試料を除去し、飽和溶液を得る。

試験時間は、平衡に達するのに十分な時間を考慮して設定し、溶解平衡を判断可能な間隔で複数回サンプリングする。複数の

時点における濃度の変化が小さい場合(例：24時間当たりの変化が5%未満、若しくは1時間当たりの変化が0.2%未満)、平衡に達していると判断することができる。見かけの溶解度が平衡溶解度に達していることを確認するため、同じ懸濁液を同じ方法で更にかき混ぜ(例：追加で24時間)、濃度を確認しておくことが推奨される。溶解度の高低と平衡に達するまでの時間に相関はないことに留意する。

溶解していない試料の除去は、静置若しくは遠心分離により沈降させた後、溶解していない試料を取り込まないように注意して上澄液を分取する。必要に応じて、適切なフィルターを用いて上澄液をろ過する。ピペットや容器などへの試料の吸着に留意する。攪拌中及び攪拌後の懸濁液の沈降操作中の温度は、目的に応じて設定し、必要な制御を行う(例： $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ )。

試料添加前及び平衡化終了時の溶液のpHを測定しておく。試料の溶解に伴って溶液のpHが変化する場合、溶媒の種類や評価の目的に応じてpHの調整が必要な場合がある。若しくは、より緩衝能が高い溶媒を用いることが望ましい。

### 4. 溶液中の薬物濃度測定と結晶形の確認

溶液中の溶質濃度を、液体クロマトグラフィー(2.01)、紫外可視吸光度測定法(2.24)、又は他の適切な方法により定量的に測定する。溶媒中で試料が分解する場合は、試料と分解物を区別して分析する必要がある。分析中の試料の沈殿や析出を避けるため、必要に応じて分析前に希釈する。

懸濁液中における試料の結晶形の変化の有無を、適切な方法(例：粉末X線回折測定法、ラマンスペクトル測定法、近赤外吸収スペクトル測定法、示差走査熱量測定法)により確認することが推奨される。結晶形の変化が見られた場合、データの解釈は目的に応じて判断する。

### 5. 参考資料

- 1) US Pharmacopeia (2024), <1236> Solubility Measurements.