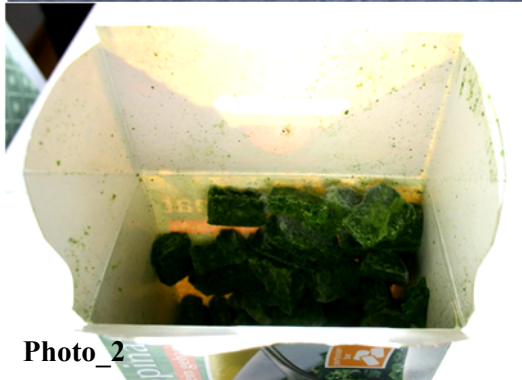


Title : 移行物質と疑似溶媒の極性_Polarityから分配係数を推定するアプローチ



Photo_1



Photo_2

SML6のVersion6.6には新しい機能、Pow値アプローチによる分配係数(Kpf)の予測を優先しています。しかしPow値アプローチは親水性疑似溶媒には有効です。しかし、親油性の疑似溶媒はmigrantのLog Powと移行物質(simulant)とのLog_KpfのLinear関係を裏付ける精度の高いパラメータ値の設定が困難のため、パラメータが未設定です。このため未設定の溶媒はパラメータがMissingと表示されるようになりました。この場合は他のアプローチを選択する必要があります。SML6.6はこの場合、Polarity(極性)によるKpf 推定アプローチを選択することが可能です。移行物質(Migrant) と 疑似溶媒(Simulant) のそれぞれの極性から分配係数を推定できるようにSimulantのLog_Powの設定が可能になりました。

Polarity (極性スケール)によるKpf値の予測とは？
極性の違いから起きる現象は日常の場面でもよく経験するものがあります。パプリカはピーマンと同様にナス科のトウガラシ属の植物で辛みのない唐辛子です。Photo_1はパプリカの瓶詰と瓶詰のフタです。フタのシール層にパプリカの色素であるリコピンが付着・移行しています。これに似た自然色素としてニンジンβ-カロチンもリコピンと同じ脂溶性です。シール剤の極性が色素の極性と似ているため色素の移行が生じます。唐辛子と胡麻油と一緒に詰めた瓶詰の辣油もリコピン色素が胡麻油に移行して赤色になっています。

Photo_2は緑色野菜のホウレンソウが紙・PE包装箱に収納されています。ホウレンソウの緑色色素のクロロフィルは、疎水性です。その極性はPE/紙の極性と反極性であり、PE/紙の表面にはクロロフィル色素が移行しません。Photo_2の Kartonボックスは緑色にはなっていません。このように極性が似たもの同士が引き合い、反極性同士は反発する現象といえます。



自然色素の
(左)クロロフィル
リコピン(右)



SML6.6ではPolarity (極性)アプローチを選択すると疑似溶媒 (Simulant)と移行物質(Migrant)のLog Pow値から極性の差を求めることができます。このため疑似溶媒のLog Pow値が入力可能になりました。エタノール20%を疑似溶媒とした場合、手で赤破線枠のLog Pow (この事例ではLog Pow = 4.81) を設定することができます。下図に疑似溶媒のLog Pow値を入力後、分配係数の計算法としてPolarityアプローチを選択すると 疑似溶媒(Current_Layer)のLog_Powが4.81とMigrantのLog Pow値2.73から分配係数Kpf が4.598 と計算されていることを示しています。

疑似溶媒のLog Pow値はSML6のデータベースには収録されていないので、PubChemとMolinspirationを使って入手します。

これらデータベースからLog_Pow,モル体積などの化学特性値を検索する操作はテクニカル・ノートNo.SML6_16を参照してください。

Type: Material Contact Medium

Thickness (μm): 7142.9

Density (g/cm³): 1

Layer Abbreviation: Contact Medium 0

Contact Medium Details

Food group (according to Annex III of Regulation (EU) 10/2011 and some more)
Alcoholic foods (pH7, < 20%) / alkoholische Lebensmittel (pH7, < 20%)

Simulant
User Defined

Log Pow: 4.81

Parameters required for estimation of partition coefficient based on Pow:

Worst Case A: N/A B: N/A

Realistic Case A: N/A B: N/A

Toluene TOLUENE I(1) I(1) (4.598)

Concentration Diffusion Coefficient Partition Coefficient Solubility

Add Migrant(s)

Layer (Contact Medium 0) Migrant (Toluene) Data (Partition Coefficient)

Partition coefficient (Kp) Example Temperature (°C): 0


Polarity Scale Calculation Parameters

Left Layer	Log Pow:	1.76
Current Layer	Log Pow:	4.81
Migrant	Log Pow:	2.73

Polarity Scale

Title : 移行物質と疑似溶媒の極性スケール(Polarity Scale)から分配係数を推定する。

Fig_01:自然色素リコピン(Log_Pow値9.98) を移行物質とした場合の各疑似溶媒に対する分配係数(Kpf)

Case No	Simulant Name	Simulant Log Pow	Lycopene Log Pow	Polarity(Kpf)	Pow (Kpf)	Migrant: Lycopene
1	Water	-0.66	9.98	1.16	1.E+04	
2	Acetic Acid 3% ,4%	?	9.98	N/A	N/A	
3	Acetic Acid 100%	-0.22	9.98	(1.163)	N/A	
4	Ethanol 95%	?	9.98	N/A	1.29	
5	Ethanol 100%	-0.16	9.98	1.16	N/A	
6	Olive Oil	(4.16と仮定)	9.98	0.7076	0.54	
7	n-Heptane	4.16	9.98	0.6626	N/A	
8	iso-Octane	3.71	9.98	0.7076	N/A	

Table_01は極性スケールからKpfをアプローチするため Pubchemとmolinspiration を使ってsimulant(疑似溶媒)のLog_Powを求め、Table_01の黄色枠は極性スケールからの分配係数、緑色枠はPowアプローチによる分配係数です。どちらのアプローチもLog Pow値を使用していますが、Kpfを推定する計算式は異なります。

- 1) Powアプローチは各溶媒毎に決められた濃度推定式のA,BパラメータがMissingしている場合は、計算が不可能です。代わりの手段として極性スケールアプローチにならざるを得ません。
- 2) 極性スケールのアプローチはエタノールベースの疑似溶媒の場合、その濃度は10,20,50,95%となりますが、molinspirationデータベースから得られる溶媒濃度は100%についてのLog Pow値のみです。したがってエタノール系や酢酸系の疑似溶媒は対象外となります。極性スケール・アプローチを採用できるのはヘプタンやオクタンなどの有機溶媒系ということになります。

Table_01の得られた分配係数は リコピンというLog Pow値が9.98が示すように強い脂溶性(疎水性)の非極性物質に対する分配係数のシミュレーションです。

Case_1の水を疑似溶媒(高い極性)とした場合、疎水性のリコピンは非常に溶出しにくくなるので、分配係数は非常に大きい値になるはずですが、リコピンのLog_Powアプローチでは得られた分配係数は $Kpf = 1E+04$ となり、一般的に使用される $K = 1000$ よりも1桁大きな値であり、Realisticな値を予測するに 妥当な予測値 になっています。

一方、極性スケール・アプローチでは $Kpf = 1.16$ となります。この数値は常識的に考えると明らかに 間違った予測値 になっています。この原因は不明ですが、水のように極性の大きな疑似溶媒とリコピンのような移行物質の強い疎水性は相性が悪いということになります。

Case_2の酢酸3,4%はLog_Powアプローチを選択したとき、酢酸3,4%を使った場合の移行物質migrantのLogPow値とのLog_Logプロットにおける勾配A,と切片Bのパラメータが設定されていないため、Missingと表示される溶媒です。

また極性スケールアプローチを選択しても酢酸のLogPow値は濃度100%の場合だけであり、濃度3,4%のLog_Pow値が得られません。したがって酢酸3, 4%のsimulantはPowアプローチと極性スケール両方のKpfアプローチ計算手法を使うことができません。

Case_3は酢酸100%の食品疑似溶媒は有り得ないので、解析そのものが無意味です。しかしデータベースから酢酸3, 4%のLog Pow値は現状では得られないので、疑似溶媒が酢酸3, 4%の場合は 移行モデルのガイドラインのK-1または $K = 1000$ を使うことになります。

Powアプローチ




ガイドライン K-1, $K = 1000$

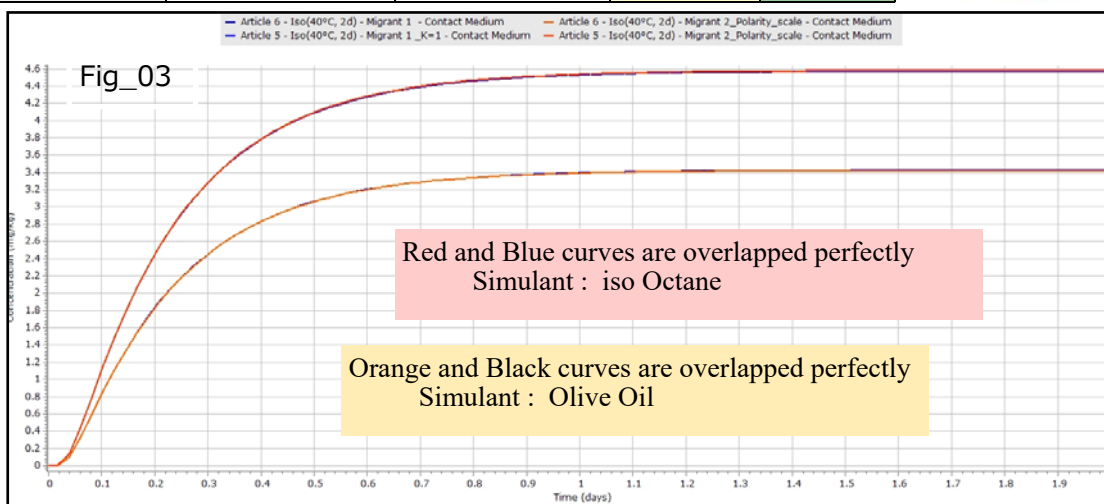
極性スケール アプローチ

極性スケールによる分配係数の予測はSML6 Version6.60 からスタートしたばかりです。今後もその機能強化、改善が期待されます。

Title : 移行物質と疑似溶媒の極性スケール(Polarity Scale)から分配係数を推定する。

Fig_02:自然色素リコピン(Log_Pow値9.98) を移行物質とした場合の各疑似溶媒に対する分配係数(Kpf)

Case No	Simulant Name	Simulant Log Pow	Lycopene Log Pow	Polarity(Kpf)	Pow (Kpf)	Migrant: Lycopene
1	Water	-0.66	9.98	1.16	1.E+04	
2	Acetic Acid 3% ,4%	?	9.98	N/A	N/A	
3	Acetic Acid 100%	-0.22	9.98	(1.163)	N/A	
4	Ethanol 95%	?	9.98	N/A	1.29	
5	Ethanol 100%	-0.16	9.98	1.16	N/A	
6	Olive Oil	(4.16と仮定)	9.98	0.7076	1	
7	n-Heptane	4.16	9.98	0.6626	N/A	
8	iso-Octane	3.71	9.98	0.7076	N/A	



Case_6のOlive-Oilは親油性・脂溶性である移行物質のリコピンは溶出し易いことが予想され、極性スケールアプローチでは分配係数はKpf=0.71となりました。一方のMigrantのLog Pow値と分配係数Log Kpfの関係から得られるLog_Logプロットスケールで得られる勾配Aと切片Bの値を使うLog Powアプローチによる分配係数はKpf=0.54となりました。この2つの分配係数の算出の仕方は全く異なる手法ですが、得られた極性スケールアプローチによるKpfの推定値とLog_PowアプローチのKpfは非常に良く一致していると言えます。

Fig_03の溶出濃度の違いはイソオクタンとオリーブオイルのPowの違い(分配係数) に由来しています。

Case_07のn-ヘプタンとiso-オクタンはOlive Oilの代わりに使用される有機溶媒であり、Log Pow値が各々4.16, 3.16であるKpf値であることから、疎水性の疑似溶媒、あるいは親油性の疑似溶媒と云えます。

移行モデルのガイドラインによればこの場合の分配係数は通常K=1と設定すべきものであり、予測されたKpf(0.71と1)は妥当な値です。

結論 : Table_1のCase_05,06,06,07から 極性スケールアプローチは、水など極性の大きな疑似溶媒には不向きですが

①極性スケール・アプローチは疎水性(親油性)疑似溶媒に対してFig_01の緑色破線枠の妥当な分配係数を予測します。

②Log Powアプローチはもともと、極性の高い移行物質において親水性の疑似溶媒の分配係数の推定に良く一致しますが、逆に極性の低い、疎水性移行物質の場合、n_ヘプタン、イソ・オクタンやオリーブオイルなどの疑似溶媒には不向きなようです。

分配係数の推定計算はmigrantのLog Pow値と疑似溶媒のLog-Powの値を調べて、Powアプローチと極性スケールの相性を考えて選択すれば精度の高い分配係数、したがって妥当な溶出量の予測が可能です。

妥当性のある分配係数を予測するとき、あるいはK=1、K=1000を選択するとき、MigrantとSimulantのLog_Pow値が判断の基準になると思います。

A: SML6.6になってとくに必要性を感じるのが、極性スケールから分配係数を推定するためにSimulantのLog_Powが必要になること。

B: Migrantについても、付属のChemProfilerにLog_Powが未掲載の場合があり、別のデータベースが必要になること。

C: ポリマーがPETの場合、Welle式の移行モデルを使おうとすると、モル体積値を必要とするため別のデータベースが必要になること。

これらのA,B,Cを解決するデータベースが PubChem と Molinspiration であり、SML6の必須ツールになりました。