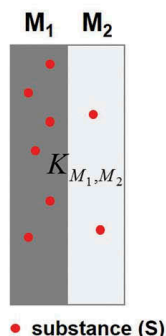


Title : ポリマーがPET,疑似溶媒が酢酸4%の場合の極性スケールによる分配係数の決定

よく使用される食品疑似溶媒の酢酸4%は、LogPowアプローチが使えないために、Realisticでの移行量が算出できません。
酢酸4%の疑似溶媒について極性スケール・アプローチによるスクリーニング的な分配係数Kを算出する方法を紹介します。

Fig_01



M1層 ; 食品接触層のポリマー 事例 : **PETポリマー層**
M2層 ; 食品疑似溶媒層 事例 : **酢酸4%**
赤丸 ; 移行物質 Table_01の4種類の移行物質

Fig_02の分配係数の算定式は
赤色破線枠 : 移行物質SubstanceのLogPow値
青色破線枠 : 食品接触ポリマー層のLogPow値
緑色破線枠 : 疑似溶媒層のLogPow値 を示しています。

上記 3 種類のLogPow値は下記の通りです。

赤色破線 : Migrant ; トルエンのLogPow : **2.73**
青色破線 : ポリマー層 ; PETポリマーのLogPow : **3.07**
緑色破線 : 疑似溶媒 ; 酢酸4%のLogPow : **-0.2**

Fig_02の計算式に上記のLogPowを設定して電卓で計算すると $K_{M1,M2} = 74.26$ になります。
SML6では自動的にK値が計算されます。

Table_01 : Migrantの濃度と Migrant, Simulant (酢酸4%)および PETのLogPow値と得られた Kpf値

CAS No.	Migrant 移行物質	濃度 mg/kg	Migrant LogPow	Simulant Acetic Acid LogPow	PET Layer LogPow	Polar_scale Kpf
108-88-3	Toluene	1080	2.73	-0.2	3.07	74.26
108-90-7	Chlorobenzene	780	2.84	-0.2	3.07	174.7
827-52-1	Phenylcyclohexane	390	4.81	-0.2	3.07	8.29
119-61-9	Benzophenone	49	3.18	-0.2	3.07	944.2

Fig_03

Article	PET	Contact Me...
	Polyethylen...	Acetic acid ...
Thickness (μ...	300	1.907E04
TOL	TOLUENE	I(74.26) → 74.26
Cl-Bz	MONOCHL...	I(174.7)
Ph-CHex	cyclohexylb...	I(8.29)
BZP	BENZOPHE...	I(944.2)

Fig_03からは赤色破線枠の3個のPow値を設定すれば、極性スケールにより分配係数 $K = 74.26$ と計算されることがわかります。

Left層とは PETポリマー Pow : **3.07**
Current層とは 酢酸4%疑似溶媒 Pow : **-0.2**
PET層に含まれるMigrant Pow : **2.73**

Partition coefficient (Kp)

Example Temperature (°C)

- ☐ Known
☐ Solubility
☐ Van't Hoff
☐ Pow

Polarity Scale Calculation Parameters

Left Layer	Log Pow:	3.07
Current Layer	Log Pow:	-0.2
Migrant	Log Pow:	2.73

Table_01は各Migrant, 酢酸4%,PETのLogPow値から得られる極性スケールによるK値分配係数を示しています。

PETのLogPow値3.07とMigrantLogPow値に近いほど、Fig_02の計算式の分母が低い値になるので、Kpf値が大きくなります。

言い換えるとPETポリマーとMigrantのLogPow値に近い(相性が良い)と、疑似溶媒にMigrantが移行しにくいことを示しています。

一般に報告されている酢酸(純物質)のオクタノール/水分配係数はLogPow (acetic acid) -0.17 です。この値はわずかにpH値に依存しますが、4%酢酸溶液 (pH=2.4)ではほとんどが非解離形態を取るため、LogPow値 = -0.17 をそのまま4%の疑似溶媒のlogPowとみなして問題ありません。したがって、酢酸4%疑似溶媒のLogPowを-0.2と見なすのも妥当な近似値です。

Title : ポリマーがPET,疑似溶媒が酢酸4%の場合の極性スケールによる分配係数の決定

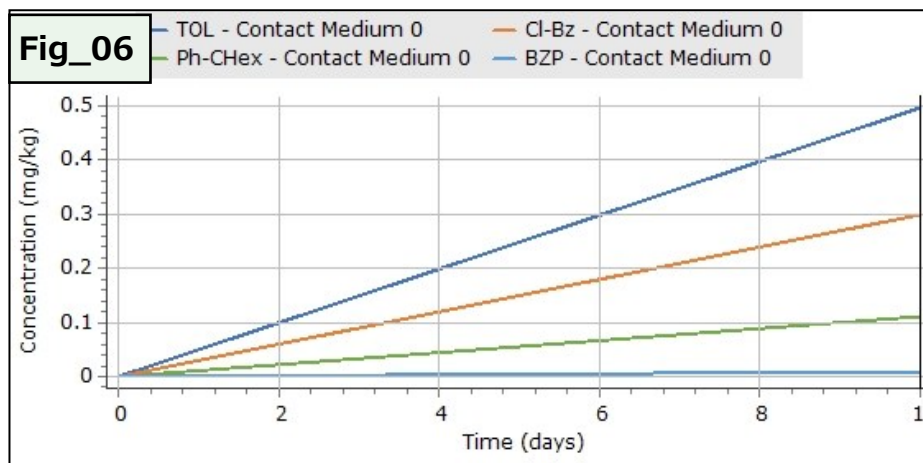
前頁のFig_03で極性スケールによる分配係数が算出され、ポリマーがPETであれば、Piringerアプローチで拡散係数が決定できます。PETフィルムの厚みは300 μ mとします。

残る解析設定内容は移行試験条件の温度 (40 $^{\circ}$ C)と保管時間(10日間)を入力します。

Fig_05の赤破線枠は40 $^{\circ}$ C 10日間後のPET層の各Migrantの平均濃度を示しています。Migrantのトルエンの初期濃度は1,080mg/kgであったものが、1057mg/kgとなり、その差分の23mg/kgが酢酸3%疑似溶媒に移行したことになります。

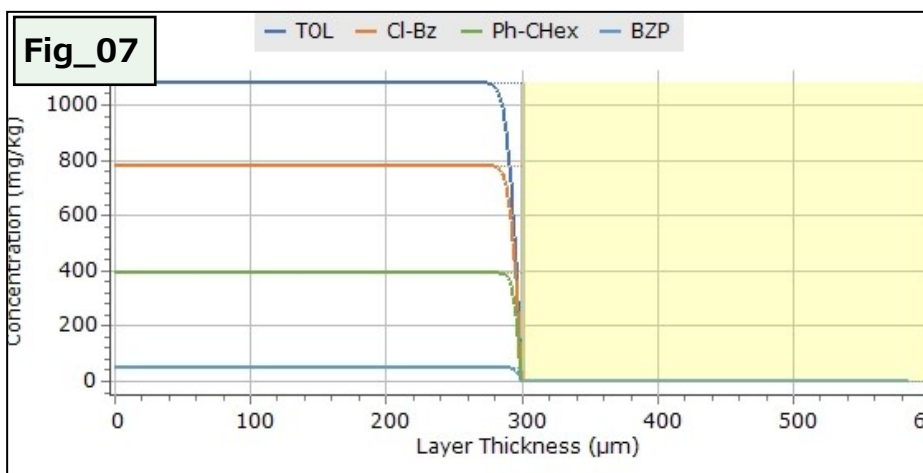
Fig_05の青色破線枠は40 $^{\circ}$ C 10日後の疑似溶媒中のトルエンや他のMigrantの濃度 (mg/kg)を示しています。

Fig_05	Article		☐ PET	☒ Contact Medium
			Polyethylene ter...	Acetic acid 3%
		Thickness (μm)	300	1.907E04
	☒	TOL	TOLUENE	1057
	☒	Cl-Bz	MONOCHLOROBENZENE	766.2
	☒	Ph-CHex	cyclohexylbenzene	384.9
	☒	BZP	BENZOPHENONE	48.52
				0.0105



Fig_06は各Migrantの経過時間に伴う、酢酸3%溶媒中の濃度を示しています。特徴として移行濃度曲線が直線で一定速度で移行していることが表示されます。実測の移行試験では10日後の濃度だけを測定するので、時間経過に伴う連続的な濃度変化の情報は得られません。

なぜ移行濃度変化が1次式になる理由は、Fig_07のデータを見ると理解できます。Fig_07はPETのポリマー層300 μ mの断面を示していますが、すべての各Migrantの濃度は厚みが左側表面から260 μ m近くまで、濃度変化がありません。酢酸3%の溶媒の境界層付近だけが移行して、Migrantの99%がPET層内に残っているからです。このようにSML6による移行シミュレーションはセットした保持時間後の濃度だけでなく、ポリマー層内の濃度まで経過を“見える化”しています。



極性スケール・アプローチはポリマーのLogPow値を知ることが要です。4ページにPETポリマーのPow値の算出法を説明します。

極性スケール・アプローチによる分配係数Kの算出はワンパラメータ方式です。PowアプローチのようなWorstケースでもRealisticケースの2通りがある訳ではありません。ガイドラインのWorstケースにより、条件に応じてK=1, K=1000による移行量と極性スケールの移行量を比較して見てください。

Palmetrics

〒357-0038 埼玉県飯能市仲町127-20 リバーサイド飯能 202
株式会社パルメトリクス はんのう研究室
電話 042-978-8655 FAX 042-978-8664

Title : ポリマーがPET,疑似溶媒が酢酸4%の場合の極性スケールによる分配係数の決定

SML6には分配係数を決定するとき、以下の3つの手法があります。

- ①ガイドラインによるWorstケースの $K=1$ または $K=1000$ とする方法
- ②Powアプローチで決められた疑似溶媒について実験データから回帰式でA,BのパラメータからWorstケースとRealisticケースに分けてK値を算出する
- ③極性スケール・アプローチでMigrant、Simulantと食品容器のポリマーそれぞれのLogPow値からK値を算出する。
LogPowのワン・パラメータでK値が得られる便利さがある反面、Kの推定値は“粗い精度”と認識する必要があります。

Table_02 ; 極性スケール・アプローチで分配係数を算出するときの、移行物質のLogPowに対する判定基

疑似溶媒	移行物質 LogPow	推奨K値	採択基準 (なお酢酸3%と酢酸4%の採択基準は同じです。)
3%酢酸	≤ 2	$K=1$	高い親水性：試験溶媒中での溶解性が高く、平衡時に $C_{\text{food}} \approx C_{\text{material}}$
同上	$4 \leq$	$K=1000$	強い疎水性：ポリマー中残留優勢、溶媒中への移行量は極小

3%酢酸(EUガイドライン相当)および4%酢酸(日本条件)を疑似溶媒としたときの、migrantのLog Powに応じて $K=1$ および $K=1000$ の採択基準を下記に示します。(以降 LogPowをPow値と表現しています。)

※Powが2～4の中間域では、実際の平衡分配実験を行い、逆算したK値の採用を推奨します。

ガイドラインでもMigrantのPow値が2～4になると $K=1$ あるいは $K=1000$ と簡単に判断できない範囲であることになります。

このような場合、極性スケールによるK値のスクリーニングが、EUガイドラインのK値の判定を補完するものとして利用が可能です。

極性スケールのアプローチはWorstケースを想定したものではありませんが、かと言ってRealisticケースではありません。

LogPowアプローチと違い、極性スケール・アプローチで得られる分配係数Kの値は粗いスクリーニングという位置づけです。

3%酢酸が疑似溶媒である場合に極性スケールでK値を求めて、上記の採択基準で得られたK値との整合性を調べてみました。

Table_01のMigrantがフェニルシクロヘキサンでPow値が4.81の場合、極性スケールでは $K=8.21$ となります。ガイドラインにしたがうと $K=1000$ になり、大きな差があります。一方、PMigrantがPow値 2.73、2.84では極性スケールによる $K=74 \sim 174$ となり、採択基準の $K=1 \sim 1000$ となる予測範囲に入っています。

しかしPowが3.18の場合、ガイドラインに従うとK値は944となります。このようになる原因は極性スケールの計算式がPETポリマーのPowの3.07とMigrantのPow3.18と値が非常に近接していることにより、K値が急激に増加する特性のためです。

このようなケースはなんらかの補正が必要です。

この事例からわかるように、極性スケール・アプローチで得られた分配係数は粗いスクリーニングによる値だと認識すべきです。

Table_03 : LowPowアプローチで極性スケールアプローチの違い

LogPow アプローチ	疑似溶媒ごとに経験的に決定された回帰式を使い、LogPow値から直接K値を決定する。 $K = A * \text{LogPow} + B$ 疑似溶媒ごとにA,Bが設定されています。 代表的な疑似溶媒で揃っている実測データから得た経験式から得られるのですが、利用可能な疑似溶媒は限定されています。
極性スケール アプローチ	ポリマー、Migrant、疑似溶媒のそれぞれのLogPowの差を極性スケールと見なし、Kを汎用式で推定 少ないデータで幅広いMigrantを評価する初期段階の予測に適する。 各Pow値が-1～6の範囲で利用するのが無難、Table_01の事例では-0.2～4.81であり、参考となる。 極性差を単一パラメータで扱う汎用式は利点だが、粗いスクリーニングであり、実測値との照合が必要

次ページに疑似溶媒が水、エタノール、食用油系の場合のK値の判定基準を紹介します。これらの疑似溶媒は通常、LogPowアプローチでK値を算出しています。ガイドラインの判定基準 $K=1$ または $K=1000$ とLogPowアプローチで算出した分配係数K値の差異を点検してみてください。

Title : ポリマーがPET,疑似溶媒が酢酸4%の場合の極性スケールによる分配係数の決定

欧州JRC “Practical guide on the use of migration modelling for the estimation of specific migration” (2018)によれば分配係数K値をWorstケースで算出する場合、 $K=1$ または $K=1000$ を使うとしています。非常にシンプルな考え方ですが、実際にはどのような場合が $K=1$ あるいは $K=1000$ なのかの基準が明確ではありません。

$K=1$ あるいは $K=1000$ を選択するとき、疑似溶媒を水系,エタノール系,食用油系に分けてMigrantのLogPow値に対するK値の判定基準を整理してみました。

Table_04 : 水系

LogPow値	推奨K値	移行物質に対する判定基準
<1	$K=1$	高親水性：食品溶媒(水)への溶解性が高く、平衡時に濃度_food≈濃度_materialとなる
1~3	$K=1$ 保守的	中程度の親水性/疎水性：実測データがなければ過大評価のため $K=1$ とする。 実測データで補正を推奨 (要実測)
3>	$K=1000$	強い疎水性：ポリマー層への残留性が大きく、実際の食品移行量は $K \gg 1$ の想定が妥当

Table_05 : エタノール系

LogPow値	推奨K値	移行物質に対する判定基準
<2	$K=1$	中極性溶媒でも溶解性高：濃度_food≈濃度_materialと考えられる
2~4	$K=1 \sim 1000$	溶解性と疎水性が拮抗：実測による分配係数実験でKを逆算し、最適値を設定 (要実測)
4>	$K=1000$	疎水性が優勢：ポリマー中のMigrantの残留が大きく、 $K \gg 1$ の想定して保守的評価をする。

Table_06 : 食用油系

LogPow値	推奨K値	移行物質に対する判定基準
<3	$K=1$	低極性溶媒に溶解しやすい：油中にほぼ等しく移行すると考えられる
3~5	$K=1 \sim 1000$	溶解性低下/ポリマー中の残留増加が中間的となる：実験データに応じて分配係数Kを設定 ※要実測
5>	$K=1000$	超疎水性：ポリマー材料中の残留が非常に大きくなるので、 $K \gg 1$ の想定が現実的

Table_04,05,06のいずれもオレンジ色枠は“要実測”というコメントがあり、 $K=1$ の白なのか？ $K=1000$ の黒なのか？が決められないLogPow値の範囲があることがわかります。SML6を操作したとき、だれもがこのオレンジ枠の“LogPow”で悩んだ経験があるのではないのでしょうか？オレンジ色枠の黒白を決められない範囲があって、要実測と言われても非常に困ります。

このような場合にこそ、LogPowアプローチや極積スケールアプローチでK値を算出することをお勧めします。

疑似溶媒が水系,エタノール系、食用油系ならば、LogPowアプローチでWorst,RealisticモードでK値を算出します。

疑似溶媒が酢酸系や他の系ならば極性スケール・アプローチを使って粗い値ながらもK値を算出することができます。

どのようなアプローチで分配係数K値を算出しても、予測されたK値は絶対に正しいものではないことも留意しておくべきです。

やっぱりそうか



極性スケール・アプローチの紹介をするために本ノートの原稿を書いているなかで、分配係数の予測というのは万能な手法はなく、それぞれに得手、不得手があることに気が付きました。そこで3ページ、4ページを追加して編集しました。このノートの記事の流れがすっきりしていないのでこのためです。

Title : ポリマーがPET、疑似溶媒が酢酸4%の場合の極性スケールによる分配係数の決定

極性スケールで分配係数を予測する場合、移行物質のLogPow、疑似溶媒のLogPowおよびポリマーのLogPowを探索する必要があります。移行物質のLogPow値についてはSML6のデータベースにほぼ収録されていますが、疑似溶媒の場合はFig_03に表示しているように、PubChemデータベースを使って、LogPow値を得ることが必要です。

酢酸(Acetic Acid)のLogPowは-0.2と探索できました。良く使用する疑似溶媒やポリマーのLogPowは、SML6に付属するUserDBのデータベースに登録保存して、SML6の解析作業を効率化することが重要です。

PubChem Acetic Acid (Compound) 酢酸	
3 Chemical and Physical Properties	
3.1 Computed Properties	
Property Name	Property Value
Molecular Weight	60.05 g/mol
XLogP3-AA	AAとは Acetic Acid の略称 -0.2
Hydrogen Bond Donor Count	1

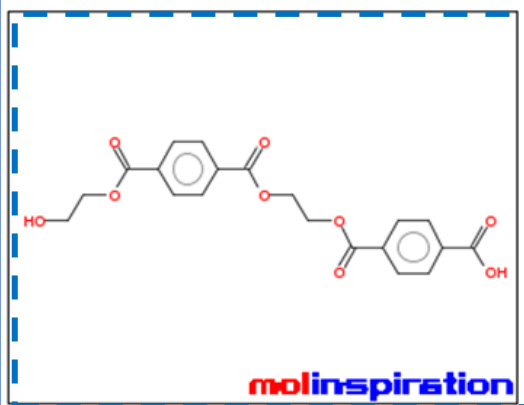
簡単でないのはポリマー層のポリマーのLogPow値を探索することです。しかしポリマーにはLogPow値という特性の情報はなく、化学データベースには収録されていません。今回のポリマー・PETの場合、LogPow値をどのように算出したのでしょうか？ PETのOligomerを適当に選択して、このOligomerについて、LogPowを探索します。得られたオリゴマーの値をPETポリマーのLogPow値とします。

Molinspirationというデータベースから、オリゴマーのLogPow値の探索するのですが、この操作は化学データベースに馴染みがない初心者にとってはかなり難解です。化学構造式をSMILES表記で検索できたMolinspirationは2,3年前から Chemdrawソフトのように化学構造式を描く操作のスキルが必要になり

ました。幸い、Chemdrawを使わなくても2Dの化学構造に代えて、SDFファイルを使って検索できることがわかりました。SDFファイルStructure Data File の略称で、分子構造とその属性データをテキスト形式でまとめて保存する化学情報ファイル・フォーマットです。またPubChemには検索した物質をSDFファイルに変換する機能があります。SML6を使うには、PubChemおよびMolinspirationの2つのデータベースの使い方に慣れると、応用範囲が広がります。そのため、PubChem + Molinspirationの操作マニュアル(PPTファイル)を作成しています。

ご希望の方は当社にお問い合わせください。

miSMILES: O=C(O)c2ccc(C(=O)OCCOC(=O)c1ccc(C(=O)OCCO)cc1)cc2
4-((2-((4-((2-Hydroxyethoxy)carbonyl)benzoyl)oxy)ethoxy)carbonyl)benzoic acid



Molinspiration property

miLogP	3.07
TPSA	136.44
natoms	29
MW	402.36
nON	9
nOHNH	2
nviolations	0
nrotb	12
volume	341.58

PETのオリゴマーをSMILES表記で検索する操作からSDFファイルをペーストする操作へ変更。

miLogPやXLogP3は、予測値LogPowは実測値に使われますSML6では同じ意味になります。

各ポリマーのオリゴマーを特定すればLogPow値が算出できます。得られたポリマーのLogPowはUserDBに登録すれば、その都度データベースをLogPow値を探索する必要はありません。

上の青色破線枠内に、SDFファイルをコピー & ペーストすれば、2D化学構造式を書き込む必要はありません。

[Get 3D geometry](#) BETA

食品疑似溶媒の酢酸4%は、LogPowアプローチによる分配係数を計算には対応していません。移行モデルのガイドラインの考え方に従い、Worstケースの分配係数をK=1 またはK=1000をのいずれかを選択する必要がありました。酢酸4%疑似溶媒で極性スケールによる分配係数が算出できるのは便利です。

Palmetrics

〒357-0038 埼玉飯能市仲町127-20 リバーサイド飯能 202
株式会社パルメトリクス はんのう研究室
電話 042-978-8655 FAX 042-978-8664