(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5923518号
(P5923518)
(45)発行日　平成28年5月24日(2016.5.24)　(24)登録日　平成28年4月22日(2016.4.22)

(51)Int.Cl.　F I
G01N 27/06 (2006.01)　G01N 27/06 Z

請求項の数 11　(全 16 頁)

(21)出願番号　特願2013-544430(P2013-544430)
(86)(22)出願日　平成23年12月15日(2011.12.15)
(65)公表番号　特表2014-501385(P2014-501385A)
(43)公表日　平成26年1月20日(2014.1.20)
(86)国際出願番号　PCT/SE2011/051513
(87)国際公開番号　WO2012/082061
(87)国際公開日　平成24年6月21日(2012.6.21)
審査請求日　平成26年11月7日(2014.11.7)
(31)優先権主張番号　1051344-8
(32)優先日　平成22年12月17日(2010.12.17)
(33)優先権主張国　スウェーデン(SE)

(73)特許権者　597064713
ジーイー・ヘルスケア・バイオサイエンス・アクチボラグ
スウェーデン国エスエー－７５１　８４
ウプサラ　ビヨルクガタン　３０
(74)代理人　100137545
弁理士　荒川　聡志
(74)代理人　100105588
弁理士　小倉　博
(74)代理人　100129779
弁理士　黒川　俊久
(72)発明者　キャレダノ，エンリケ
スウェーデン国、エス－７５１　８４　ウプサラ　ビヨルクガタン　３０、ジーイー・ヘルスケア
最終頁に続く

(54)【発明の名称】液体混合物の導電率を予測する方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
既定の配合表に従って成分を混合することにより緩衝液を調製する方法であって、緩衝液が複数の種を含んでいて、１対以上の種が弱電解質由来であって酸塩基対に対応しており、緩衝液の導電率を、
（ｉ）弱電解質由来の種の各対について、各平衡方程式を解いて、緩衝液中の平衡状態にある弱電解質由来のすべてのイオン種を含む、弱電解質由来の種の各々の実際のモル濃度を前記既定の配合表から計算し、
（ｉｉ）前記複数の種の各イオン種について、以下の式によりモル導電率を計算し
$\Lambda = \Lambda_0 - K \times Sqrt(c)$
［式中、Λは、モル導電率であり、Λ_0は、無限希釈におけるモル導電率であり、ｃは、イオン種の濃度であり、Ｋは、コールラウシュ係数であり、Ｋ及びΛ_0は、各イオン種のＫ及びΛ_0の既定値を含むデータセットから得られる］、
（ｉｉｉ）以下の式により各イオン種の導電率κを計算し、
$\kappa = c \times \Lambda$
［式中、ｃ及びΛは、上で定義した通りである］
（ｉｖ）段階（ｉｉｉ）で求めた各イオン種の導電率を合計して、緩衝液の予測導電率を得る
ことによって予測する、方法。
【請求項２】

データセットが、イオン種の複数の異なる濃度及び異なるｐＨ値の、さらに適宜異なる温度における、イオン種を含む溶液の導電率を測定し、Ｋを得るために得られたデータを請求項１の段階（ｉｉ）における式に当てはめることによって得られるコールラウシュ係数Ｋの値を含む、請求項１記載の方法。

【請求項３】

前記データセットが、前記当てはめにより得られるΛ_0の値をさらに含む、請求項２記載の方法。

【請求項４】

コールラウシュ係数が$K = A + B \times \Lambda_0$と表され、式中、Ａ及びＢは、温度依存性定数であり、Λ_0は、請求項１で定義した通りであり、データセットにおけるＫの既定値が前記当てはめにより得られるＡ及びＢの値から計算される、請求項２又は請求項３記載の方法。

【請求項５】

コールラウシュ係数が$K = A + B + w \times \Lambda_0$と表され、式中、Ａ及びＢは、温度依存性定数であり、ｗは、オンサガー因子であり、Λ_0は、請求項１で定義した通りであり、データセットにおけるＫの既定値が前記当てはめにより得られるＡ、Ｂ及びｗの値から計算される、請求項２又は請求項３記載の方法。

【請求項６】

各イオン種の濃度がデバイ－ヒュッケルの式を含むアルゴリズムにより計算され、各種のイオン強度がイオン種の平均水和半径の計算に重み付きパラメーターとして用いられる、請求項１乃至請求項５のいずれか１項記載の方法。

【請求項７】

緩衝液調合システム又はインライン希釈システムを制御するための請求項１乃至請求項６のいずれか１項記載の方法の使用。

【請求項８】

導電率が実験計画（ＤｏＥ）パラメーターとして用いられるスクリーニング実験における請求項１乃至請求項６のいずれか１項記載の方法の使用。

【請求項９】

コンピュータに請求項１乃至請求項６のいずれか１項記載の方法の段階を実施させるための命令を含むコンピュータプログラム。

【請求項１０】

導電率センサー及び請求項１乃至請求項６のいずれか１項記載の導電率予測段階を後ろ向き計算方式で用いて測定導電率からｐＨを計算するための手段を含む、ｐＨを測定するための装置。

【請求項１１】

既定の配合表に従って成分を含有する緩衝液の導電率を予測する方法であって、緩衝液が複数の種を含んでいて、１対以上の種が弱電解質由来であって酸塩基対に対応しており、当該方法が、

（ｉ）弱電解質由来の種の各対について、各平衡方程式を解いて、緩衝液中の平衡状態にある弱電解質由来のすべてのイオン種を含む、弱電解質由来の種の各々の実際のモル濃度を前記既定の配合表から計算し、

（ｉｉ）前記複数の種の各イオン種について、以下の式によりモル導電率を計算し

$$\Lambda = \Lambda_0 - K \times Sqrt(c)$$

［式中、Λは、モル導電率であり、Λ_0は、無限希釈におけるモル導電率であり、ｃは、イオン種の濃度であり、Ｋは、コールラウシュ係数であり、Ｋ及びΛ_0は、各イオン種のＫ及びΛ_0の既定値を含むデータセットから得られる］、

（ｉｉｉ）以下の式により各イオン種の導電率κを計算し

$$\kappa = c \times \Lambda$$

［式中、ｃ及びΛは、上で定義した通りである］、

（ｉｖ）段階（ｉｉｉ）で求めた各イオン種の導電率を合計して、緩衝液の予測導電率を

得る
段階を含む方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、液体混合物の調製、より詳細には、液体混合物の導電率が予測される、緩衝液などの液体混合物の調製に関する。
【背景技術】
【０００２】
緩衝液は、一般的に、弱酸とその共役塩基又は弱塩基とその共役酸の混合物からなる水溶液であり、少量の強酸又は塩基をそれに加えた場合に溶液のｐＨがごくわずか変化するという特性を有する。したがって、緩衝液は、例えば、クロマトグラフィー、ろ過等を含む多種多様な化学応用分野においてｐＨをほぼ一定の値に保つ手段として用いられている。一般的に、緩衝液は、２以上の弱酸とその共役塩基で構成され得る。例えば、より広い緩衝領域は、個々の緩衝領域が重なった２つの緩衝剤を混合することにより作り出すことができる。
【０００３】
所望のｐＨを、また適宜所望のイオン強度も有する緩衝液は、必要な量の緩衝液の成分を計算し、それらを混合することによって調製することができる。それらの相対濃度によって、弱酸（又は塩基）と強塩基（又は酸）との比較的簡単な混合物のｐＨを計算するためのいくつかの異なる方程式を解くことがしばしば必要であるが、そのような計算を行うために利用可能な市販のソフトウエアが存在する。多くの応用分野について、調製する緩衝液の予測される導電率を予測することができることも望ましいと思われる。しかし、完全に解離する塩及び強酸又は塩基のような強電解質と部分的にイオン化する緩衝物質のような弱電解質との組合せである緩衝液の複雑な性質のため、これは、今までのところ一般的に可能でなかった。
【０００４】
Ａｔｋｉｎｓ，Ｐ．，ａｎｄ ｄｅ Ｐａｕｌａ，Ｊ．，Ａｔｋｉｎｓ’ Ｐｈｙｓｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，２００２，７ｔｈ Ｅｄ．，ｐ．８３４－８３５は、活量係数が無視される理想的な場合の平衡状態にある弱酸のモル導電率の計算を開示している。
【０００５】
本発明の目的は、イオンの活量を考慮に入れて、調製される液体混合物の導電率を予測することを含む、液体混合物を調製する方法を提供することである。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００６】
【非特許文献１】Atkins, P., and de Paula, J., Atkins’ Physical Chemistry, Oxford University Press, 2002, 7th Ed., p.834-835
【発明の概要】
【０００７】
上述の目的並びに他の目的及び優位性は、予測される導電率を有する、液体混合物、特に緩衝液を調製するための本発明による方法により達成される。
【０００８】
本発明によれば、導電率の予測は、弱電解質の荷電種のそれぞれの平衡濃度を含む溶液中に存在する各種イオンの正確な濃度を解き、荷電種のそれぞれのモル導電率を求め、対応する導電率を計算し、すべての個別の導電率を合計して液体混合物の総導電率を得ることを含む。
【０００９】

本発明の基本的特徴によれば、弱電解質の亜種のモル導電率の計算は、モル導電率を計算する場合に用いられるコールラウシュ係数の既定値を適用することを含む。一般的に、既定のコールラウシュ係数値は、モル導電率を求めるために用いる式に測定導電率を当てはめることによって得られる。

【００１０】

したがって、一態様において、本発明は、既定の配合表による成分を混合することにより液体溶液を調製する方法を提供し、液体溶液は複数の種を含み、１対以上の種は弱電解質由来であり、酸塩基対に対応し、液体溶液の導電率は、以下の（ｉ）～（ｉｖ）によって予測される。

（ｉ）弱電解質由来の種の各対について、各平衡方程式を解いて、液体溶液中の平衡状態にある弱電解質由来のすべてのイオン種を含む、そのようなそれぞれの種の実際のモル濃度を前記既定の配合表から計算する。

（ｉｉ）前記複数の種の各イオン種について、以下の式によりモル導電率を計算する。

【００１１】

$$\Lambda = \Lambda_0 - K \times Sqrt(c)$$

式中、Λは、モル導電率であり、Λ_0は、無限希釈におけるモル導電率であり、ｃは、イオン種の濃度であり、Ｋは、コールラウシュ係数であり、Ｓｑｒｔは、平方根であり、Ｋ及びΛ_0は、各イオン種のＫ及びΛ_0の既定値を含むデータセットから得られる。

（ｉｉｉ）以下の式により各イオン種の導電率κを計算する。

【００１２】

$$\kappa = c \times \Lambda$$

式中、ｃ及びΛは、上で定義した通りである。

（ｉｖ）各種イオン種について段階（ｉｉｉ）で求めた導電率を合計して、液体溶液の予測される導電率を得る。

【００１３】

好ましい実施形態では、データセットは、イオン種の複数の異なる濃度及び異なるｐＨ値の、さらに適宜異なる温度における、イオン種を含む溶液の導電率を測定し、Ｋを得るために得られたデータを上記の段階（ｉｉ）における式に当てはめることによって得られるコールラウシュ係数Ｋの値を含む。

【００１４】

データセットにおけるΛ_0の値は、文献値及び／又は当てはめにより得られる値などの以前に公知の値を含み得る。

【００１５】

コールラウシュ係数は、一般的に$K = A + B \times \Lambda_0$と表され、式中、Ａ及びＢは、温度依存性定数であり、Λ_0は、上で定義した通りである。上述の当てはめによりＫを直接的に得るよりはむしろ、Ａ及びＢの値を当てはめによって得ることができ、次に、Ｋはそれから計算される。

【００１６】

或いは、コールラウシュ係数は、$K = A + B + w \times \Lambda_0$と表すことができ、式中、Ａ及びＢは、温度依存性定数であり、ｗは、オンサガー因子であり、Λ_0は、上で定義した通りである。次に、Ａ、Ｂ及びｗの値は、当てはめにより得ることができ、Ｋは、それらから計算される。

【００１７】

各イオン種の濃度は、好ましくはデバイ－ヒュッケルの式を含むアルゴリズムにより計算し、この場合、以下でより詳細に述べるように、各種のイオン強度は、イオン種の平均水和半径の計算に重み付きパラメーターとして用いる。

【００１８】

上述の方法は、緩衝液調合システム又はインライン希釈システムの制御に有利に用いることができる。該方法は、導電率が実験計画（ＤｏＥ）パラメーターとして用いられるスクリーニング実験にも用いることができる。

【００１９】
他の好ましい実施形態は、従属請求項に示す。
【００２０】
他の態様において、本発明は、上述の方法の態様の段階を実施するための命令を含むコンピュータプログラムを提供する。
【００２１】
本発明の方法における導電率予測段階はさらに、その導電率を測定することによって溶液のｐＨを間接的に求めるために「後ろ向き」で用いることができる。
【００２２】
したがって、さらに他の態様において、本発明は、導電率センサー及び上述の方法の態様の導電率予測段階を後ろ向き計算方式で用いて測定導電率からｐＨを計算するための手段を含む、ｐＨを測定するための装置を提供する。
【００２３】
本発明のさらに他の態様は、上述の方法の態様の段階（ｉ）～（ｉｖ）を含む液体溶液の導電率を予測する方法を提供する。
【００２４】
以下において、本発明は、添付図面を参照してほんの一例としてより詳細に述べることとする。
【図面の簡単な説明】
【００２５】
【図１】図１は、緩衝液の測定導電率対予測導電率を示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００２６】
特段の定義がない限り、本明細書で用いるすべての技術及び科学用語は、本発明に関連する技術分野の技術者により一般的に理解されるのと同じ意味を有する。また、単数形で記載したものであっても、別途記載しない限り、複数のものも包含する。
【００２７】
開示する発明の理解を促進するために、いくつかの用語を以下で定義する。
【００２８】
定義
緩衝液
本明細書で用いる場合、緩衝液は、一般的に弱酸とその共役塩基又は弱塩基とその共役酸の混合物からなる水溶液である。緩衝液は、少量の強酸又は塩基がそれに加えられた場合に溶液のｐＨが非常にわずかに変化するという特性を有する。緩衝液は、多種多様な化学応用分野においてｐＨをほぼ一定の値に保つ手段として用いられている。
【００２９】
滴定試料及び滴定剤
緩衝系に関連して本明細書で用いる場合、滴定試料は、滴定剤が加えられる溶液（又は他の物質）である。それぞれ、滴定試料は、例えば、弱酸又は塩基であり、滴定剤は、強塩基又は酸であり得る。
【００３０】
電解質
「強」電解質は、溶液中で完全に又はほぼ完全にイオン化又は解離する溶質である。これらのイオンは、溶液中で電流の良導体である。強電解質の例としては、例えば、塩化ナトリウムなどの塩、塩酸、硫酸、硝酸などの強酸並びに水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの強塩基などがある。
【００３１】
弱電解質は、他方で、わずかな程度に、一般的に１０％よりはるかに低い程度にのみイオンに解離し、弱電解質の大部分は、溶液中でその最初の非イオン化の形のままである。一般的に、ほとんどの有機酸及びそれらの塩並びに有機塩基の塩は、弱電解質である。弱

電解質の例としては、例えば、酢酸及びクエン酸並びにそれらの塩などがある。解離する弱電解質の量は、溶液中に存在する対イオンの数に依存する。

【００３２】

導電率（電解質の）

電解質溶液の導電率（又は比導電率）は、電気を伝導するその能力の尺度である。導電率のＳＩ単位は、１メートル当たりの「シーメンス」（Ｓ／ｍ）である。

【００３３】

イオン強度

溶液のイオン強度は、溶液中のすべてのイオンの濃度の関数である（濃度にすべてのイオンのイオン電荷の二乗を掛けたものの合計の半分）。イオン強度は、一般的にモル／ｄｍ３の単位で示される。

【００３４】

本発明の方法の説明

上述のように、本発明は、所望の配合表又は処方に従って調製される緩衝液の導電率の予測に関する。

【００３５】

所望のｐＨを有する緩衝液を調製するために、必要な場合、滴定試料、滴定剤及び塩溶液の添加モル量を計算することができる。これらのモル値から、対応する保存溶液の必要な体積を次に計算することができる。一般的に、そのような計算は、市販されている適切なコンピュータソフトウエアにより行われる。そのようなソフトウエアを用いることにより、下でより詳細に述べるように、１Ｍ以上の濃度までの緩衝液の調製が可能である。

【００３６】

しかし、調製する緩衝液の予測される導電率を予測することは、ささいなことではない。ＮａＣｌのような単純な電解質については理論的説明がなされた（例えば、Ｃｈａｎｄｒａ，Ａ．，Ｂｉｓｗａｓ，Ｒ．，ａｎｄ Ｂａｇｃｈｉ，Ｂ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９９，１２１，４０８２－４０８３参照）が、これは、他方で、一般的に、完全に解離する強酸又は塩基及び塩のような強電解質と、部分的にイオン化する緩衝物質（弱酸及び塩基）のような弱電解質との複雑な組合せである緩衝液には一般的に適用できない。背景の項で上述したように、Ａｔｋｉｎｓ，Ｐ．，ａｎｄ ｄｅ Ｐａｕｌａ，Ｊ．，２００２は、活量係数が無視される理想的な場合の弱電解質のモル導電率の計算を述べているが、その仮定は、ほとんどの場合に平衡方程式の解の大誤差をもたらす。しかし、現在のところ、イオンの活量を考慮に入れる実際の溶液の一般的な場合に対応するモデル及びそのようなモデルをパラメーター化するためのデータは存在しない。

【００３７】

本発明をより詳細に述べる前に、電解質導電率の背後の理論を簡単に述べる。

【００３８】

その定義から、モル導電率は、以下の式により示される。

【００３９】

$$\Lambda = \kappa / c \qquad \text{（式１）}$$

ここで、κは、測定導電率であり、ｃは、電解質の濃度である。

【００４０】

塩、強酸及び強塩基などの強電解質については、モル導電率は濃度にほんの少し依存し、良近似で以下のコールラウシュ式に適合する。

【００４１】

$$\Lambda = \Lambda_0 - K \times Sqrt(c) \qquad \text{（式２）}$$

ここで、Λ_0は、無限希釈におけるモル導電率又は「極限モル導電率」であり、Ｋは、溶液中の個別の塩の性質に依存する「コールラウシュ係数」である。

【００４２】

定数Ｋは、$A + B \times \Lambda_0$（Ｄｅｂｙｅ，Ｐ．，Ｈｕｃｋｅｌ，Ｈ．，Ｐｈｙｓ

．　Ｚ．　１９２４，　２５，　４９）又はＡ＋Ｂ×ｗ×Λ_0（Ｏｎｓａｇｅｒ，　Ｌ．，　Ｐｈｙｓ．　Ｚ，　１９２６，　２７，　３８８－３９２及び１９２７，　２８，　２７７－２９８）と表すことができ、Ａ及びＢは、温度（Ｔ）、誘電率（ε）及びイオンの電荷に依存する定数であり（Ａは液体の粘度にも依存する）、ｗは、イオンの自己ブラウン運動による寄与を含むオンサガーにより導入された因子である（Ｏｎｓａｇｅｒ，Ｌ．，　１９２６，　１９２７上記）。

【００４３】

上の式２によれば、モル導電率は、濃度の平方根の関数として直線的に低下する。これは、低濃度域で有効な近似である。例えば、上で引用した参考文献Ｃｈａｎｄｒａ，　Ａ．，　１９９９の図１においてわかるように、濃度が増加するにつれて、モル導電率Λの低下率は低下し、そのため、横ばい状態になる。さらに、この参考文献は、溶媒を誘電性連続体として扱い、微視的摩擦に対する濃度依存的なイオンの寄与を算定することにより、定数Ａ及びＢを説明する微視的理論も提示している。極限モル導電率Λ_0は、以下のように異なるイオンの寄与に分解することができる（イオン独立移動の法則として一般的に公知である）。

【００４４】

$$\Lambda_0 = \Sigma_i \nu_i \lambda_i \qquad （式３）$$

ここで、λ_iは、イオンｉのモルイオン導電率であり、ν_iは、電解質の式単位におけるイオンｉの数（例えば、Na_2SO_4におけるそれぞれNa^+及びSO_4^{2-}の２及び１）である。

【００４５】

溶液中の限られた数の異なるイオンの極限モル導電率の表は、例えば、Ｈａｒｒｉｓｏｎ，　Ｒ．　Ｄ．，　Ｒｅｖｉｓｅｄ　Ｎｕｆｆｉｅｌｄ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｂｏｏｋ　ｏｆ　ｄａｔａ．　Ｌｏｎｇｍａｎ，　Ｈａｒｌｏｗ，　１９８４に見いだすことができる。

【００４６】

本発明によれば、一方で、たとえ緩衝物質自体は強電解質でないとしても、その荷電亜種のすべて及びそれぞれのものを平衡状態にある１つの強電解質とみなすことができるという仮定に基づき、他方で、上記のコールラウシュ式から弱電解質亜種のモル導電率を計算するために平衡濃度を用いることに基づく、導電率を予測するための提案されるアプローチが今や存在し、この場合、コールラウシュ係数Ｋは、一般的に既知のｐＨ値及び濃度における測定導電率をそれに適合させることにより、あらかじめ求めた。

【００４７】

このアプローチを用いて、手短には、緩衝物質の荷電種のそれぞれの濃度を含む溶液中に存在する各種イオンの正確な濃度を最初に求めることにより、定数Ｋ及びΛ_0、或いは定数Ａ、Ｂ及びΛ_0（並びに適宜ｗ）が決定されたならば、次に導電率を上記の式（２）及び（３）を用いて計算することができる。この決定は、異なる濃度、温度及びｐＨ値における緩衝液の多数の試料の導電率を測定し、次に得られたデータを式（２）に当てはめることによって実験的に行うことができる。

【００４８】

溶液中に存在する各種イオンの濃度を求めるための第１の段階に関して、これを行うための方法は、文献に文書化されており、当業者に周知であり、したがって、下でほんの簡単に扱うこととする。基本的には、これは、緩衝種に関する平衡方程式を解くことを含む。

【００４９】

平衡方程式の解法

対応する酸性種（それぞれ共役酸BH^+又は酸ＨＡであり得る）と平衡状態にある特定の塩基性種（塩基Ｂ又は共役塩基Ａ－であり得る）について、以下の式が適用される。

【００５０】

$$pH = pK_a + \log\{（塩基性種）／（酸性種）\} \qquad （式４）$$

これは、しばしばヘンダーソン－ハッセルバルヒ（Ｈｅｎｄｅｒｓｏｎ－Ｈａｓｓｅｌｂａｃｈ）の式と呼ばれている。この式において、丸括弧は、各種の濃度ではなく活量を意味する。その理由は、関係するイオンが環境から遮へいされた状態になる傾向があるためである。各イオンの活量は、以下のように活量係数φにより対応する濃度と関連づけられる。

【００５１】

（種）＝φ［種］　（式５）

無限希釈の理想状態では、φは１になり、すべてのイオンの活量は、対応する濃度に等しい。しかし、実際には、イオン強度は、ゼロと異なり、各種の種の活量係数は、１未満である。

【００５２】

式５を上の式４に挿入して、活量の代わりに濃度により以下のようにｐＨを示す。

【００５３】

$$pH = pK_a' + \log\{[\text{塩基性種}] / [\text{酸性種}]\} \quad (式６)$$

ここで、

$$pK_a' = pK_a + \log\phi_b - \log\phi_a \quad (式７)$$

式中、ϕ_a及びϕ_bは、それぞれ酸性及び塩基性種の活量係数であり、pK_a'は、各種緩衝種の測定可能な濃度を用いることを可能にする見かけのpK_a値である。

【００５４】

これらの逸脱のモデルは、以下の式として公知のいわゆるデバイ－ヒュッケル理論において示されている。

【００５５】

$$\log\phi = (AZ^2I^{0.5}) / (1 + 0.33 \times 10^8 aI^{0.5}) \quad (式８)$$

式中、Ａは、定数又は温度依存性パラメーターであり、約０．５１である。周知のデータを用いて、Ａの値は、$A = 0.4918 + 0.0007 \times T + 0.000004 \times T^2$として正確に計算することができる。ここで、Ｔは、セ氏温度であり、Ｚは、イオンの電荷であり、量ａは、水和イオンの半径（Å単位）であり、デバイ及びヒュッケルの原著論文に「イオン（正又は負）の平均接近距離」と記述されている。

【００５６】

pK_a'の値は、式８を式７に挿入して以下の式を得ることにより計算することができる。

【００５７】

$$pK_a' = pK_a + (AZ_a^2I^{0.5}) / (1 + 0.33 \times 10^8 a_aI^{0.5}) - (AZ_b^2I^{0.5}) / (1 + 0.33 \times 10^8 a_bI^{0.5}) \quad (式９)$$

ここで、下付き文字ａ及びｂは、それぞれ酸及び塩基に対応するパラメーターを示し、Z_a＝酸性種の電荷、Z_b＝塩基性種の電荷、a_a＝酸性種のイオンサイズパラメーター及びa_b＝塩基性種のイオンサイズパラメーターである。

【００５８】

パラメーターａに関して、Ｇｕｇｇｅｎｈｅｉｍ　Ｅ．Ａ．＆Ｓｃｈｉｎｄｌｅｒ，Ｔ．Ｄ．，（１９３４）Ｊ．Ｐｈｙｓ．Ｃｈｅｍ．３３．５３３は、パラメーターａの近似をすべての緩衝分子について３Åとして、以下の簡略化された式を得ることを提案している。

【００５９】

$$pK_a' = pK_a + (AZ_a^2I^{0.5}) / (1 + I^{0.5}) - (AZ_b^2I^{0.5}) / (1 + I^{0.5}) \quad (式１０)$$

上の式１０は、文献に通常見いだされるイオン強度補正のための式である。

【００６０】

（ｉ）質量保存、（ｉｉ）電荷保存及び（ｉｉｉ）水の解離平衡の式と組み合わせて式７（又は４）を用いて、平衡状態にあるモノプロトン性緩衝液のそれぞれ酸性及び塩基性種の濃度を計算することができる。

【００６１】
しかし、多くの緩衝剤がポリプロトン性である。すなわち、それらの緩衝分子は、２以上のpK_a値に対応する２以上のプロトンを受け入れ、与えることができる。そのような緩衝系における種の数は、pK_a値の数より常に１つ多い。プロトン化種のそれぞれにおけるモル量の計算は、１つ多い及び／又は１つ少ないプロトンを有する「隣接」種並びに水素原子の濃度（ｐＨ）を用いた種のそれぞれの平衡方程式を解くことと同等である。
【００６２】
例えば、三プロトン性緩衝液を仮定する。４つのプロトン化状態又は種を定義し（ｓ１、ｓ２、ｓ３及びｓ４）、３つのpK_a値を用いる。次に３つの方程式（３つのpK_a値に対応する）を上の式６から直接得ることができる。
【００６３】
$$xx[i]=10^{(pH-pKa'[i])} \quad (式11)$$
ここで、各ｉは、各pK_a（ｉ）値（ｉ＝１、２、３）に対応し、ｘｘ［ｉ］は、対応する塩基と対応する酸の濃度の間の比、すなわち、ｘｘ［１］＝［s_2／s_1］、ｘｘ［２］＝［s_3／s_2］、ｘｘ［３］＝［s_4／s_3］である。
【００６４】
これらの３つの方程式に加えて、質量の保存のために以下の式が、
$$[s_1]+[s_2]+[s_3]+[s_4]=緩衝液濃度 \quad (式12)$$
また電荷の保存のために以下の式が生ずる。
【００６５】
$$[H^+]-[OH^-]+\Sigma 比電荷(s_i)-滴定剤電荷\times[滴定剤]-比電荷(start_species)\times[start_species]=0 \quad (式13)$$
「ｓｔａｒｔ＿ｓｐｅｃｉｅｓ」とは、混合前の緩衝物質の種、すなわち、カン（can）又は保存溶液中のプロトン化状態の緩衝剤を意味する。巨視的物体であるカン又は保存溶液は電気的に中性でなければならないので、このプロトン化状態は、緩衝分子当たりの対イオンの量によって決定される。［OH^-］の前のマイナス符号は、ＯＨイオンの電荷のマイナス符号によるものであり、最後の２つの項の前のマイナス符号は、それぞれ滴定剤及びｓｔａｒｔ＿ｓｐｅｃｉｅｓの対イオンの電荷によるものである。
【００６６】
最後に、水の解離平衡が存在する。
【００６７】
$$[OH^-][H^+]=10^{14} \quad (式14)$$
上の式（１１）～（１４）は、３つのpK_a値の場合について６つの未知の要素（４つの［s_i］、［OH^-］及び［H^+］）を含む６つの方程式が存在し、したがって各酸性及び塩基性種の平衡濃度を計算することができることを意味する。
【００６８】
例えば、モノプロトン性緩衝液については、計算は簡単であり、s_1は、酸性種に、s_2は、塩基性種に対応し、s_3及びs_4の濃度は、０とされる。
【００６９】
上記のデバイ－ヒュッケルの式８におけるイオンサイズパラメーターａのより正確な決定は、国際公開第２００９／１３１５２４号Ａ１（その開示が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されており、ａは、重み付きパラメーターとしてのイオン強度を用いて、液体混合物のイオン強度に寄与するすべての種の重み付き平均イオンサイズとして決定する。次にイオンサイズパラメーターａは、以下のように計算することができる。
【００７０】
【数１】
$$a=\frac{\sum I_i a_i}{I} \quad (式15)$$

ここで、I_iは、イオン強度であり、a_iは、種ｉのイオンサイズパラメーターであり、Ｉは、以下の式により定義される総イオン強度である。

【００７１】

$$I = 1/2\,\Sigma(C_i Z_i) \qquad (式１６)$$

ここで、C_iは、濃度であり、Z_iは、溶液中に存在するイオンの電荷（電荷の単位）であり、これにより以下のとおりとなる。

【００７２】

【数２】

$$I_i = \frac{1}{2} Z_i^2 C_i \qquad (式17)$$

イオンサイズパラメーターａも以下のように近似することがきる。

【００７３】

$$a = 0.5 \times (質量)^{1/3} + シェル \qquad (式１８)$$

ここで、「シェル」は、正に荷電したイオン種について特定の値（一般的に３．９～４．１の範囲内）に、また負に荷電した種について他の固定値（一般的に０～０．１の範囲内又は０）に固定される。

【００７４】

これにより、２Ｍまで又はそれ以上又は５Ｍの塩濃度を有する緩衝液の成分の相対的割合を決定することが可能となる。

【００７５】

上述の国際公開第２００９／１３１５２４号Ａ１において、所定のｐＨ及びイオン強度（又は代わりなるべきものとして、イオン強度の代わりに塩濃度）の溶液を達成するための配合表（すなわち、滴定試料、滴定剤、水及び塩の量）の計算のためのコンピュータプログラム又はソフトウエアも開示されている。具体的には、Ｖｉｓｕａｌ　Ｃ＋＋で書かれ、フォスフェート、クエン酸、酢酸及びトリスを含む緩衝系の１Ｍ程度と高いイオン強度における緩衝液のｐＨの正確な計算のためにＷｉｎｄｏｗｓで実行することができるコンピュータプログラム「Ｂｕｆｆａｌｏ　Ｐｌｕｓ」が開示されている。

【００７６】

そのようなソフトウエアは、本発明の目的のために酸性及び塩基性種の平衡濃度を計算するために好都合に用いることができる。

【００７７】

導電率の予測

１．コールラウシュ係数Ｋの決定

所望の組成、ｐＨ及び適宜イオン強度の緩衝液に存在すべき弱電解質のイオン種の各対について、弱電解質を含む溶液の導電率を、複数の異なる濃度及び異なるｐＨ値において、また適宜異なる温度で測定する。次に、得られた導電率を上述の平衡方程式を解くことにより得られた平衡濃度とともに用いて、回帰分析型の計算手順により、上述の式（２）及び（３）、すなわち、以下の式により示される回帰モデルへの最良適合を与えるＫの値を発見する。

【００７８】

$$\Lambda = \Lambda_0 - K \times Sqrt(c) \qquad (式２)$$

$$\Lambda_0 = \Sigma_i \nu_i \lambda_i \qquad (式３)$$

極限モル導電率の値は、弱電解質のイオンを含む多くの一般的なイオンについて文献で得られる。しかし、そのようなλ０値が公知でない場合、それらは、式（２）及び（３）への当てはめにより決定することができる。

【００７９】

好ましくは、測定は、多数の異なる弱電解質イオン種について異なる濃度及びｐＨで行って、係数Ｋの値並びに適宜Λ_0／λ０値のカタログ又はデータベースを生成する。

【００８０】
２．導電率の計算
上述のように得られたＫ及びΛ_0の値は、上記の式（２）を用いて所望の緩衝液中に存在する各イオン（強電解質イオン並びに弱電解質イオン）のモル導電率を計算するために用いる。次に、各イオンの対応する導電率を前述の式（１）から求める。
【００８１】
$\Lambda = \kappa / c$　　（式１）
最後に、すべてのイオンの導電率を合計して、所望の緩衝液の予測される導電率を得る。
【００８２】
本発明の方法は、コンピュータなどの電子データ処理装置で実行されるソフトウエアにより実施することができる。そのようなソフトウエアは、記録媒体、読み出し専用メモリを含む任意の適切なコンピュータ可読媒体で、又は電気若しくは光学ケーブルにより又はラジオ若しくは他の手段により搬送できる電気若しくは光学信号でコンピュータに備えることができる。
【００８３】
上述のような導電率の予測は、いくつかの目的のために用いることができる。具体例としての応用例は、
・緩衝剤、
・酸又は塩基、
・溶媒、及び適宜
・塩
のそれぞれの１つ以上の相対成分割合のものを混合することにより、既定の導電率、ｐＨ（及び場合によって他のパラメーター）の緩衝液を調製し、本発明による予測される導電率を用い、国際公開第２００９／１３１５２４号に開示されている方法による予測されるｐＨ及びイオン強度を用いて相対成分割合を決定する、緩衝液調合システム又はインライン希釈システムを制御するための使用などである。
【００８４】
一実施形態によれば、反復法を用いて相対成分割合を決定する。この場合、導電率及び他の制御パラメーターを用いて、相対成分割合を反復して決定する。
【００８５】
導電率のそのような予測は、導電率を実験計画（ＤｏＥ）パラメーターとして用いる、スクリーニング実験にも用いることができる。さらに他の応用例は、弱電解質の保存溶液の正確な濃度の測定用である。さらに他の応用例は、導電率を測定し、それからｐＨを計算することによるｐＨの間接的測定用である。
【００８６】
本発明は、以下の非限定的な実施例により、ほんの一例としてより詳細に述べることとする。
【実施例】
【００８７】
この実施例では、異なるｐＨのホルメート緩衝液（ギ酸－Ｎａホルメート）の複数の組成物の導電率を予測し、測定導電率と比較した。
【００８８】
「Ｂｕｆｆａｌｏ　Ｐｌｕｓ」ソフトウエア（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）により計算された配合表による異なるｐＨ及び塩濃度の緩衝液は、以下の表１に従って成分の各量を秤量し、ＴＥＣＡＮロボットで混合することにより調製した。ｐＨ及び導電率を測定した。導電率は、ＷＴＷＬＦ３４０導電率メーターを用いて測定し、結果を表１に示す。温度は２２℃であった。
【００８９】

【表１】

表1

pH	HCOOH (モル)	Na^+HCOO^- (モル)	NaCl濃度 (モル/dm^3)	緩衝剤濃度 (モル/dm^3)	測定導電率 (mS/cm)
3.1	0.040791	0.009225	0	0.050016	1.32
3.97	0.0165223	0.0328	0	0.049322	3.17
2.995	0.20755	0.044107	0	0.251657	4.7
4.04	0.0651762	0.186358	0	0.251534	15.38
2.985	0.410651	0.093503	0	0.504154	9.1
4.06	0.115571	0.389142	0	0.504713	29.2
2.99	0.605233	0.148559	0	0.753792	13.62
4.095	0.15289	0.60327	0	0.75616	42.3
3.005	0.0410208	0.009768	0.251337	0.050789	27.3
3.9	0.0163126	0.034522	0.251337	0.050835	28.9
2.975	0.0406123	0.009823	0.502674	0.050435	51.1
3.885	0.015963	0.035611	0.503535	0.051574	52.5
3.035	0.0395468	0.012015	0.754871	0.051561	72.4
3.93	0.0140662	0.036802	0.754011	0.050868	73.8
3.005	0.200951	0.054151	0.250476	0.255102	30.4
4.04	0.0602869	0.192086	0.251337	0.252373	39.2
2.985	0.196017	0.054781	0.503535	0.250797	53.5
3.99	0.0628657	0.189574	0.502674	0.25244	61.3
2.995	0.193722	0.058587	0.754011	0.25231	74.3
4.035	0.0556598	0.194628	0.754011	0.250287	80.2

Ｂｕｆｆａｌｏソフトウエアを用いて、pK_a’値及びＨＣＯＯＨとNa^+HCOO^-の平衡濃度、並びにNa^+、H^+、OH^-及びCl^-の濃度を次に計算し、結果を下の表２に示す。

【００９０】

【表２】

表2

pK_a’	HCOOH (モル/dm^3)	COO^- (モル)	Na^+ (モル/dm^3)	H^+ (モル/dm^3)	OH^- (モル/dm^3)	Cl^- (モル/dm^3)
3.7012	0.0399966	0.010019	0.00739624	0.000794328	1.25893E-11	0
3.66796	0.0164151	0.0329068	0.03402269	0.000107152	0.000107152	0
3.65565	0.206539	0.0451185	0.04511705	0.001011579	9.88553E-12	0
3.58292	0.065085	0.186449	0.18268706	9.12011E-05	1.09648E-10	0
3.62177	0.409616	0.094538	0.09763033	0.001035142	9.66051E-12	0
3.53232	0.115484	0.389229	0.37794773	8.70964E-05	1.14815E-10	0
3.59631	0.60421	0.149582	0.15384174	0.001023293	9.77237E-12	0
3.49858	3.49858	0.60335	0.57912539	8.03526E-05	1.24451E-10	0
3.57575	0.0400323	0.0107562	0.26169173	0.000988553	1.01158E-11	0.251337
3.56948	0.0161867	0.0346478	0.28905781	0.000125893	7.94328E-11	0.251337
3.53546	0.039553	0.0108823	0.51376836	0.001059254	9.44061E-12	0.502674
3.53138	0.0158327	0.0357414	0.54199543	0.000130317	7.67361E-11	0.503535
3.51002	0.0386243	0.0129371	0.76818423	0.000922571	1.08393E-11	0.754871
3.50728	0.0139487	0.036919	0.79395068	0.00011749	8.51138E-11	0.754011
3.56449	0.199963	0.0551394	0.3066874	0.000988553	1.01158E-11	0.250476
3.53586	0.0601957	0.192177	0.4414203	9.12011E-05	1.09648E-10	0.251337
3.52824	0.194982	0.0558156	0.56418415	0.001035142	9.66051E-12	0.503535
3.50969	0.0627634	0.189676	0.69719504	0.000102329	9.77237E-11	0.502674
3.50467	0.192711	0.0595988	0.81835827	0.001011579	9.88553E-12	0.754011
3.49041	0.0555676	0.19472	0.95075092	9.22571E-05	1.08393E-10	0.754011

緩衝液の総導電率Ｃｔｏｔは、以下の式によりすべてのイオン種の導電率を合計することによって得られる。

【００９１】

$C_{tot}=C_{s1}+C_{s2}+C_{Na+}+C_{H+}+C_{OH-}+C_{Cl-}$

ここで、下付き文字Ｓ１及びＳ２は、それぞれＨＣＯＯＨ及びNa^+COO^-を表す。

【００９２】

導電率の値は、上記の式（１）～（３）により順に得られる。

【００９３】

$\Lambda=\kappa/c$ （式１）

$\Lambda=\Lambda_0-K\times Sqrt(c)$ （式２）

$\Lambda_0=\Sigma_i \nu_i \lambda_i$ （式３）

それぞれの種のΛ_0値（mSm^2mol^{-1}単位）は、Ａｔｋｉｎｓ’ Ｐｈｙｓｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ， ７ｔｈ Ｅｄ．（前出）から得られ、下の表３に示す。

【００９４】

【表３】

表3

種	$\Lambda_0(mSm^2モル^{-1})$
HCOOH	0
$HCOO^-$,	5.46
Na^+	5.01
H^+	34.96
OH^-	19.91
Cl^-	7.635

表２における濃度値及び表３におけるΛ_0値を用いた式（１）～（３）を用いて、「マニュアル」当てはめ法を用いて表１における測定導電率の値との最良適合を与える式（２）におけるコールラウシュ係数Ｋのそれぞれの値を得た。より具体的には、当てはめは、測定導電率を予測導電率に対してプロットするグラフにおいて原点を通る直線について最良適合が得られるまでパラメーターを１つ１つ徐々に変化させることにより、ＭＳ Ｏｆｆｉｃｅ Ｅｘｃｅｌで手作業により行った。

【００９５】

$HCOO^-$、Na^+及びCl^-について得られたＫ値をΛ_0値とともに下の表４に示す。ＨＣＯＯＨ、H^+及びOH^-のＫ値は、低濃度のためゼロと仮定した。

【００９６】

【表４】

表4

	HCOOH	$HCOO^-$	Na^+	H^+	OH^-	Cl^-
Λ_0	0	5.46	5.01	34.96	19.91	7.365
K	0	0.91	3.6	0	0	0.2

表２に示すそれぞれの種の異なる種濃度における対応する導電率の値、及び緩衝液の予測総導電率、並びに表１の測定導電率の値を下の表５に示す。

【００９７】
【表５】

表5

導電率(mS/cm)						
C_{HCOOH}	C_{COO^-}	C_{Na^+}	C_{H^+}	C_{Cl^-}	C_{tot} 予測	C_{tot} 測定
0	0.537911	0.347652	0.277697	0	1.163261	1.32
0	1.74239	1.478616	0.03746	0	3.258467	3.17
0	2.376259	1.915369	0.353648	0	4.645275	4.7
0	9.447491	6.3416	0.031884	0	15.82097	15.38
0	4.897259	3.793084	0.361886	0	9.052229	9.1
0	19.04212	10.57049	0.030449	0	29.64306	29.2
0	7.640723	5.535201	0.357743	0	13.53367	13.62
0	28.67814	13.1484	0.028091	0	41.85464	42.3
0	0.577137	8.291416	0.345598	18.93757177	28.15172	27.3
0	1.833081	8.887061	0.044012	18.93757177	29.70173	28.9
0	0.583843	12.48254	0.370315	37.66637313	51.10307	51.1
0	1.889991	12.78929	0.045559	37.73027836	52.45512	52.5
0	0.692975	14.24782	0.322531	56.32268699	71.58601	72.4
0	1.951224	14.30905	0.041074	56.25926694	72.56062	73.8
0	2.892787	9.250744	0.345598	18.87312826	31.36226	30.4
0	9.726221	11.55717	0.031884	18.93757177	40.25285	39.2
0	2.927534	13.00987	0.361886	37.73027836	54.02956	53.5
0	9.604583	13.97224	0.035774	37.66637313	61.27897	61.3
0	3.121692	14.34849	0.353648	56.25926694	74.0831	74.3
0	9.849801	14.25905	0.032253	56.25926694	80.40037	80.2

測定導電率を予測導電率に対してプロットする上述の対応するグラフを図１に示す。
【００９８】
表５及び図１から明らかなように、良適合が得られ、これは、上で概説した手順が、緩衝組成物の既定の配合表に従って得られる導電率を予測するのに用いることができることを示している。
【００９９】
上述の当てはめ法は、手作業で実施したが、そのために設計されたアルゴリズムにより好都合に実施することができる。上述の教示に基づいて、そのような適切なアルゴリズムの設計は、当業者が容易に行うことができる。
【０１００】
本発明は、上述の好ましい実施形態に限定されない。様々な代替物、変更態様及び均等物を用いることができる。したがって、上述の実施形態は、添付の特許請求の範囲により規定される、本発明の範囲を限定すると解釈すべきではない。

【図１】

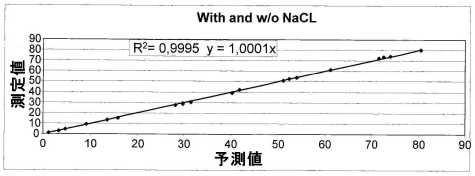

With and w/o NaCL
R²= 0,9995 y = 1,0001x
測定値
予測値
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90

FIG. 1

フロントページの続き

審査官　佐々木　龍

(56)参考文献　国際公開第２００９／１３１５２４（WO，Ａ１）
特開昭６４－０２１３４４（ＪＰ，Ａ）
特表２０００－５０６９６８（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｇ０１Ｎ　２７／００－２７／１０
Ｇ０１Ｎ　２７／１４－２７／２４
Ｇ０１Ｎ　３０／００－３０／９６
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）