

レギュラトリーサイエンス討論会

熱分析法の医薬品の品質評価試験への応用

小松 裕明・吉井 公彦・岡田 敏史

Application of Thermal Analysis to Quality Evaluation Tests of Drugs

Hiroaki Komatsu, Kimihiko Yoshii and Satoshi Okada

Thermal analysis method can be applied to the quality evaluation tests of drugs. Recent advances in the technology and the data-processing system on the apparatus have accelerated the utilization of this analytical techniques in the field of drug quality control. In this report, various application techniques of the thermal analysis such as DSC, DTA, TG and the impurity analysis by DSC, were reported and discussed from the viewpoints of a general test in the Japanese Pharmacopoeia. Further the present situations of this analytical method in the US Pharmacopoeia 23 and the British Pharmacopoeia 1993 are also explained.

Keywords: thermal analysis, drug quality control, Japanese Pharmacopoeia, US Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia

(Received May 31, 1996)

熱分析法は、医薬品の品質管理に広く応用されることが期待されながら、未だ十分に活用されていない。熱分析装置の自動化が進み、一方で医薬品の製造工程管理に GMP が法的拘束力をもって適用されるという状況の中で、熱分析法を日局一般試験法として規定して欲しいとの要望が各方面から寄せられている。USP は XX 版 (1980) より、BP および EP は 1991 年より、熱分析法を一般試験法として採用しており、日局においても早期の採用が期待されている。

熱分析法を医薬品の品質管理に应用する場合、原薬または標準品の規格試験への応用が中心となり、製剤に関する試験への応用は考えにくい。原薬の規格および試験法の一般的構成を考えると、熱分析法の適用対象となる試験は、当然ながらかなり限定されたものとなる。性状の項中、結晶性に関する試験、示性値に関する試験のうち、融点、沸点、凝固点など相転移を伴う物理的变化に関する試験、純度試験中、類縁物質に関する試験、乾燥減量または水分に関する試験などが、具体的な適用対象として考えられる。このうち、最も可能性の高い適用対象は、乾燥減量または水分測定への熱重量分析法の応用であり、別に、興味深い適用対象として純度試験中の類縁物質試験に対する示差走査熱量分析法がある。

本報告では、USP および BP における熱分析法の概要と適用事例につき紹介するとともに、著者らの実験成績も合わせて示し、日局一般試験法への採用にあたっての問題点などにつき、考察した。

1. USP, BP および EP における熱分析法

USP の熱分析法は、熱重量分析法 (TG)、示差熱分析法 (DTA) および示差走査熱量分析法 (DSC) を規定しており、熱分析法の主要なテクニックのすべてが利用可能とされており、3 種類の異なる試験に应用できることを規定している¹⁾。すなわち、① 相転移温度の決定が DSC 法および DTA 法により可能なこと、② TG 法により温度および加熱時間の関数として試料の質量変化を観察できること、③ DSC 融解ピークの解析から試料温度と融解分率の関係を求め、Van't Hoff 式を適用して試料中の不純物総量が求められることを明記している。

一方、BP および EP における熱分析法の応用は、現在のところ TG 法に限定されている。全体に簡潔な記載がされている中で、温度および質量スケールの校正につき、温度はニッケルまたは他の適当な物質により、質量は、シュウ酸カルシウム一水和物を用いることが規定され、EP 標準品が供給されている。

2. 熱重量測定 (TG) 法による乾燥減量試験

Table 1 に、USP および BP, EP における TG 法の応用例を示した。Table 1 によれば、USP では、硫酸ビンプラスチンをはじめとする 6 品目の乾燥減量試験 (LOD) に TG 法が採用されている。また、BP および EP における熱分析法の採用は 1991 年と比較的新しいため、現在のところ硫酸ビンプラスチンと硫酸ビנקリスチンの 2 品目の乾燥減量試験で TG 法が規定されている。

これらの医薬品原薬は、Amiloride Hydrochloride を除

Table 1. Application of Thermogravimetry to the Loss on Drying Test in the USP 23 (1995), the BP 1993, and the EP 2nd

Monograph	Specification in Pharmacopoeia		
	USP 23	BP/EP	JP 13/RAP*
Amiloride Hydrochloride (2H ₂ O)**	11.0~13.0%		—
Bromocriptine Mesylate	≤4.0%		LOD: ≤3.0%
Edetate Disodium (2H ₂ O)**	8.7~11.4%		Not specified
Sterile Imipenem (H ₂ O)**	5.0~8.0%		MC***: 5.0~8.0%
Vinbrastine Sulfate	≤15.0%	≤15.0%	LOD: ≤15.0%
Vincristine Sulfate	≤12.0%	≤12.0%	LOD: ≤12.0%

* Requirements for Antibiotic Products (RAP), Ministry of Health and Welfare, 1993

** Mono- or dihydrate

*** Moisture content (MC): In the RAP, MC for Imipenem can be determined either by the LOD test (60°C, 3 hr, ≤0.67 kPa) or the Water Content Determination by Karl-Fisher method.

き、日局または日本抗生物質基準に収載されているものであるが、イムペネムを除いて通常の乾燥減量試験が適用されている。イムペネムの場合、含湿量として規定され、乾燥減量またはカールフイッシャー (KF) 法による水分測定の方法を用いてもよいとされている。対象品目の特徴としては、硫酸ビンブラスチンのように高価で貴重な試料であること、水和または溶媒和のため減量率が大きいこと、溶解性が悪いため KF 法による水分測定法が適用しにくいなどの特徴がある。上記のような特徴をもつ医薬品原薬または標準品につき、乾燥減量試験または水分測定法の代替法として TG 法は有力な分析手段と位置づけられる。

3. DSC または DTA によるプラスチック容器材料の確認・同定

USP は、プラスチック容器材料のうち、ポリエチレン (PE) とポリエチレンテレフタレート (PET) につき、DSC または DTA サーマグラムの標準フィルムとの比較から確認・同定する方法を規定している²⁾。PE 容器については、高密度 PE と低密度 PE の二つの規格が規定されており、それぞれの標準フィルムと試料を同一条件で DSC または DTA 測定するとき、(1)サーモグラムの類似性と、(2)吸熱および発熱ピークにおける相転移温度の差異が、高密度 PE では 6.0°C 以下、低密度 PE では 8.0°C 以下であることが規定されている。一方、PET 容器についても同様な規定がなされており、PET 標準フィルムと比較して、(1)サーモグラムの類似性と、(2)融解温度 T_m およびガラス転移温度 T_g の差異が、それぞれ 9.0°C 以下または 4.0°C 以下と規定されている。

このように、プラスチック材料の特性評価にあたり、熱分析法は有力な手段となり得るが、融解温度またはガラス転移温度の絶対的評価による判定が困難なため、標準フィルムを用意しなければならないところに難点がある。

なお、国内で輸液用プラスチック容器材料として繁用さ

れている PE は、USP の高密度 PE または低密度 PE のいずれとも異なっていることを観察している。日局では PE 容器材料に対し、熱分析法による確認を要求していないが、GMP 的な品質管理の中で容器材料のバリデーションに DSC または DTA 分析法を積極的に活用することのメリットは大きい。

4. DSC 法による不純物解析

USP は、DSC 法の特徴的な応用手段として、共融混合物に対する不純物解析 (Eutectic Impurity Analysis) が可能なことを規定している¹⁾。不純物の共存により、純物質の融点が低下し、融点降下の度合いは不純物量に比例するという、Van't Hoff 式 (1) を適用する方法である。具体的には、融解ピークの解析から融解温度 T_m と融解分率 F の関係を求め、得られる直線プロットの勾配より、試料中の総不純物含量 X_2^* を求めようとする方法である。

$$T_f = T_0 - [X_2^* RT_0^2 / \Delta H_f] (1/F) \quad (1)$$

純度標準物質およびモデル薬物の DSC 法による純度解析 NIST の純度標準物質 (フェナセチン)³⁾ と 3 種の自製モデル薬物 (アセトアミノフェン、エテンザミド、ニコチン酸アミド) につき、二つの異なる装置による純度解析結果を紹介した。いずれの薬物においても不純物量の増加に伴って、保証値または期待値からのズレは大きくなり、ズレの方向は不純物量を過小評価する傾向があることが示された⁴⁾。これは、Van't Hoff 式の成立が、理想稀薄溶液を仮定しているのに対し、不純物の増加に伴い、不純物間または不純物—主成分間の相互作用が避けられなくなること起因するものと推定された。いずれにしても、不純物総量 2 モル% 付近が一つの限界点になるものと考えられ、それ以上の不純物を含むと予想される試料への適用は、かなりのリスクを伴うことを覚悟する必要がある。

トリアゾラム標準品の純度解析 日本薬局方外医薬品規格、通称、局外規に収載される「トリアゾラム」という催眠鎮静剤があり、その HPLC 法による定量試験でトリア

ゾラム標準品が対照物質として用いられている。そのトリアゾラム標準品の規格および試験法が局外規中で規定されているが、それによれば、赤外吸収スペクトルの特性吸収波数、融点のほかに含量が規定されており、その含量は、DSC法により求めるものとされている⁵⁾。

すなわち、上述の USP の不純物解析法の手順により、Van't Hoff 式を適用して試料中の不純物総量を求め、これを全体から差し引くことで主成分の含量が求められるとされている⁵⁾。DSC 法による不純物解析法を定量法としてしまうことについては、疑問があるが、こうした方法が公定規格書に既に採用されていることのもつ意味は大きい。特に、標準品の場合、含量を相対的に評価する方法が基本的に存在しないため、純度の定量的評価ということが、とりわけ重要な課題となる。したがって、HPLC、TLC などによるクロマト的な純度評価に加えて、DSC 的な純度評価ができれば、それぞれの試験結果に対する信頼性もそれだけ向上する。

DSC 法による純度解析の問題点 DSC 測定により得られる融解ピークの解析から純度を求めようとする方法の最大の特徴は、個々の不純物量を問題とせず、不純物の総量を求めることができることにある。したがって、ステロイド類や生薬成分のように、分離精製が困難なため、個々の類縁不純物量は微量であるが、トータル量としてみるとき無視できないというような場合、この不純物解析法の適用が期待される。とはいえ、実際にこの方法を適用するにあたっては、テクニカルなことを含めていろいろな問題がある。

例えば、融解曲線上のある点における平衡温度 T_f の決め方、融解分率 F の決め方、モル融解熱 ΔH_f の求め方など、専門家の間でも議論のあるいくつかの問題があり、これらの技術的な問題につき、短期間で標準化することは困難である。したがって、個々のテクニカルな問題の解決は、装置メーカーとユーザーに任せてしまい、システム全体の信頼性を保証するために、純度標準物質を用いてバリデーションを行うという考え方が必要と思われる。

結 語

熱分析法の医薬品の品質評価試験への応用にあたり、ど

のような具体的な適用が可能か考えるため、USP および BP に採用されている一般試験法としての熱分析法の概要とそれらの適用事例、著者らの実験成績の一部を紹介した。日局においても熱分析法の一般試験法への採用が計画されており、それにより医薬品原薬および標準品などの品質管理への積極的な活用が期待される。

熱分析法の日局への採用にあたっては、熱重量分析法 TG の優先度が最も高いと考えられる。乾燥減量試験および水分測定法の別法として、直ぐにでも応用したいいくつかの原薬または標準品がある。

DSC および DTA は、試料セルと対照セル間での熱量の出入りの差を観測するか、温度差を観測するかの違いだけで、相転移など温度変化に伴う、物理的な状態変化の観察に適している。装置の類似性および適用対象の同一性を考慮するとワンセットの分析手法として考えることができる。プラスチック材料の確認または判別などに用いる場合、標準物質を用意しなければならない煩わしさがある。

また、USP のように、DSC 法を不純物解析の手法として規定するかどうかは、議論の分かれるところかと思われる。規定するとすれば、純度標準物質を用いて、システム全体の信頼性がチェックできるような規定をしないと、実際の応用は、かなり限定されたものになってしまうおそれがある。

熱分析の専門家、装置メーカー、製薬企業の品質管理関係者などの協力を得て、早期に熱分析法の一般試験法への採用を図れるようにしたい。

文 献

- 1) *US Pharmacopoeia* 23, p. 1837 (1995)
- 2) *US Pharmacopoeia* 23, p. 1781 (1995)
- 3) Standard Reference Material 1514 (Thermal Analysis Purity Set), National Institute of Standard and Technology (1984)
- 4) 岡田敏史, 吉井公彦, 小松裕明: 医薬品研究, 27, 169~176 (1996)
- 5) 厚生省薬務局審査課: “日本薬局方外医薬品規格”, p. 37 (1993)