

## 医薬品の乾燥減量試験及び水分含量測定への熱重量分析法の応用

左 志輝・北島 文・谷本 剛\*・岡田 敏史

### Application of Thermogravimetry to Loss on Drying Test and Water-content Determination of Drugs

Zuo Zhi Hui, Aya Kitajima, Tsuyoshi Tanimoto\* and Satoshi Okada

Thermogravimetry, one of the techniques of thermal analysis, was applied to the quality control of drug raw materials as a "Loss on Drying" or for "Water Content Determination". Twenty two kinds of drugs were selected for the comparison of the applicability of thermogravimetry with that of Loss on Drying Test and/or Water Content Determination by the Karl-Fisher method. In all kinds of drugs, it was ascertained that the results with thermogravimetry agreed well with those obtained by Loss on Drying test and/or Karl-Fisher method. In conclusion, thermogravimetry can be used as a substitute for the Loss on Drying test in cases where drug possess a water bound strongly. Further, thermogravimetry can be utilized for some drugs to which the Karl-Fisher method cannot be applied due to their insolubility in Karl-Fisher reagents.

**Keywords:** Thermogravimetry, Thermal analysis, Loss on drying, Water-content  
(Received May 30, 1997)

#### はじめに

熱分析法には熱重量分析法(Thermogravimetry; TG), 示差走査熱量分析法(Differential Scanning Calorimetry; DSC), 示差熱分析法(Differential Thermal Analysis; DTA)があり, 融点・沸点・凝固点などの相転移を伴う物理的变化に関する試験, 類縁物質に関する純度試験, 乾燥減量又は水分に関する試験などに応用することができる。熱分析法はアメリカ薬局方(USP)<sup>1)</sup>に熱重量分析法, 示差走査熱量分析法, 示差熱分析法が, イギリス薬局方(BP)<sup>2)</sup>及びヨーロッパ薬局方(EP)<sup>3)</sup>に熱重量分析法が一般試験法として記載されており, 日本薬局方(JP)においてもその一般試験法への記載が現在, 検討されている。本研究では, USP, BP及びEPに共通して記載されている熱重量分析法について, 日局及び局外基収載医薬品22品目の乾燥減量及び水分の試験への適用を試み, 熱重量分析法と乾燥減量試験法あるいは水分測定法の間の測定値の相関について検討した。

#### 実験材料及び実験方法

##### 1. 試料

Table 1 に示す22品目の医薬品を試料とした。このうち酢酸デキサメタゾン<sup>4)</sup>は局外基収載品目であり, 他はすべて日局収載品目である。クエン酸ナトリウム, ヨウ化ナトリ

ウム, 硫酸キニジン, 乳酸カルシウム, スルピリン, タンニン酸, タンニン酸アルブミン, メルカプトプリンは和光純薬から購入した。酢酸デキサメタゾンは国立衛生試験所標準品を, その他は日本薬局方標準品を用いた。

##### 2. 熱重量分析

島津製作所製熱分析装置 TA-50WS 及び熱重量計 TGA-50を用いて測定し, データの解析は解析プログラム Ver. 2.03で行った。装置の温度校正は高純度ニッケル(99.999%)のキューリー点, 353°Cを用いて行い, 質量スケールの校正は標準分銅を用いて行った。

測定の操作条件は次の通りである。

試料容器: アルミニウムパン (径: 6 mm, 深さ: 2.5 mm)

昇温速度: 5°C/min

温度範囲: 室温~230°C

雰囲気ガス流量: 窒素ガス 20 ml/min

なお, 空セルを用いた対照実験を別に行い, 試料についての実測データよりブランク値を差し引き, 試料の質量変化とした。

##### 3. 水分測定(カールフィッシャー法)

平沼産業(株)製カールフィッシャー水分測定装置 AQ-6を用い, 電量滴定法により水分を測定した。カールフィッシャー水分測定用試薬は Riedel-de Hauen 社製のハイドラナルを使用した。水分量が100µg以上になる試料量を採取し, セルに投入し, 滴定した。滴定操作中の水分の吸収は同一操作時間における空試験値を求め, 補正した。

\* To whom correspondence should be addressed: Tsuyoshi Tanimoto; Hoenzaka 1-1-43, Chuo-ku, Osaka 540, Japan; Tel: 06-941-4419; Fax: 06-942-0716; E-mail: tanimoto@nihs.go.jp

Table 1. List of test samples

No.	Drugs
1	Albumin tannate (Loss on drying; 1 g, 105°C, 3hours)
2	Ascorbic acid (Loss on drying; 1 g, silica gel, 24hours)
3	Atropine sulfate (Loss on drying; 0.5g, in vacuum, P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 110°C, 4hours)
4	Calcium lactate (Loss on drying; 1 g, 80°C, 1 hours at first, then 120°C, 4hours)
5	Cyanocobalamin (Loss on drying; 0.05g, in vacuum at a pressure not exceeding 0.67kPa, P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 100°C, 4 hours)
6	Dexamethasone acetate monohydrate (Loss on drying; 1g, in vacuum, 105°C, 3hours)
7	Folic acid (Water)
8	Hydrocortisone sodium phosphate (Loss on drying; 1g, in vacuum, 80°C, 5hours)
9	Hydrocortisone succinate (Loss on drying; 0.5g, 105°C, 3hours)
10	Indometacin (Loss on drying; 1g, 105°C, 4hours)
11	Lactose (Loss on drying; 1g, 80°C, 2hours : Water; 1g, direct titration)
12	Maltose (Loss on drying; 1g, 80°C, 4hours)
13	Mercaptopurine. (Water; 0.2g, back titration)
14	Methotrexate (Water)
15	Nicotinic acid (Loss on drying; 1g, 105°C, 1hours)
16	Nicotinamide (Loss on drying; 1g, in vacuum, silica gel, 4hours)
17	Quinidine sulfate (Loss on drying; 1g, 130°C, 3hours)
18	Riboflavin (Loss on drying; 0.5g, 105°C, 2hours)
19	Sodium citrate (Loss on drying; 1g, 180°C, 2hours)
20	Sodium iodide (Loss on drying; 2g, 120°C, 2hours)
21	Sulpyrine (Loss on drying; 1g, 105°C, 4hours)
22	Tannic acid (Loss on drying; 1g, 105°C, 2hours)

The conditions specified in JP or JSPI were shown in parentheses

#### 4. 乾燥減量

日局一般試験法の乾燥減量試験法に従って測定した。試験条件は日局又は局外基の医薬品各条の規定に従ったが、参考までに Table 1 にも示した。

#### 結果及び考察

22品目の医薬品について、熱重量分析法、乾燥減量試験法及び水分測定法の3法でそれぞれ試験し、その結果を Table 2 に示した。また、熱重量分析法と乾燥減量試験法による測定値の相関及び熱重量分析法と水分測定法による測定値の相関を Fig. 1 に示した。

硫酸アトロピン、乳酸カルシウム、シアノコバラミン、酢酸デキサメタゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾン、メトトレキサート、スルピリン、タンニン酸の9品目では熱重量分析法、乾燥減量試験法及び水分測定法の3法による測定値がよく一致していた。葉酸、乳糖、マルトース、メルカプトプリン、硫酸キニジン、ヨウ化ナトリウムの6品目では熱重量分析法と水分測定法の値はよく一致していたが、乾燥減量試験法による値は前二者の値に比べて著しく低値であった。これは医薬品に含まれる結晶水又は吸着水が局方に規定されている乾燥条件では揮散しにくいためであると考えられる。例えば、乳糖は強固に結合した1分子の結晶水をもち、この

結晶水は局方の乾燥条件(80°C, 2時間)では揮散しないので、局方条件下での乾燥減量は0.01%以下であったが、水分測定法で測定するとその水分含量は理論値(4.996%)に近似した約4.7%であり、熱重量分析法では理論値に等しい値(4.98%)が得られた。

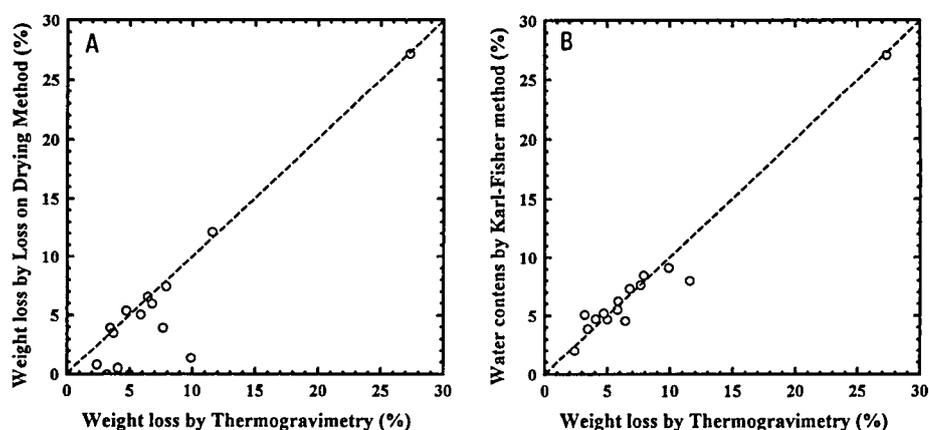
タンニン酸アルブミン、クエン酸ナトリウムの2品目では熱重量分析法と乾燥減量試験法の2法で求めた値はよく一致していたが、水分測定法での値は若干低かった。このことの原因の一つはこれら医薬品のカールフィッシャー試験への溶解性が低いことにあると考えられる。

アスコルビン酸、インドメタシン、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、リボフラビンの5品目は、日局の乾燥減量規格値がそれぞれ0.20, 0.5, 0.5, 0.5, 1.5%であり、実測値もそれぞれ<0.01, 0.14, 0.09, <0.01, 0.27%と低値である。これらの医薬品を水分測定法で試験してもその値は乾燥減量試験法での値とほぼ同様の低値である。このように水分あるいは揮発性混在物の含有量が極めて少ない医薬品の場合、熱重量分析法においても当然低値を示したが、実質的にはほとんど重量変化が認められなかった。

今回の検討結果から、多くの医薬品において熱重量分析法での値は乾燥減量試験法や水分測定法での値とよく相関することが示され、乾燥減量試験法や水分測定法が適用しにくい医薬品、例えば揮散しにくい水分をもつ医薬品やカ

**Table 2.** Weight loss determined by thermogravimetry and Loss on Drying test and water content determined by Karl-Fischer method

Drugs	Weight loss (%)		Water content (%)
	Thermogravimetry	Loss on Drying	
1 Albumin tannate	6.40	6.57	4.56
2 Ascorbic acid	<0.01	<0.01	—
3 Atropine sulfate	3.43	3.95	3.88
4 Calcium lactate	27.3	27.2	27.1
5 Cyanocobalamin	5.85	5.06	6.25
6 Dexamethasone acetate	3.77	3.74	3.84
7 Folic acid	7.62	3.94	7.63
8 Hydrocortisone sodium phosphate	7.86	7.44	8.46
9 Hydrocortisone succinate	3.66	3.51	3.50
10 Indometacin	<0.01	0.14	0.035
11 Lactose	4.98	<0.01	4.68
12 Maltose	3.17	<0.01	5.10
13 Mercaptopurine	9.87	1.34	9.11
14 Methotrexate	4.69	5.38	5.21
15 Nicotinic acid	<0.01	0.093	0.085
16 Nicotinamide	0.27	<0.01	0.058
17 Quinidine sulfate	4.06	0.45	4.71
18 Riboflavin	<0.01	0.27	0.26
19 Sodium citrate	11.56	12.14	8.01
20 Sodium iodide	2.37	0.78	2.01
21 Sulpyrine	5.78	5.00	5.50
22 Tannic acid	6.75	5.96	7.30



**Fig. 1.** Correlations of thermogravimetric data for various drug raw materials with data by different analytical methods

A) Weight loss by "Loss on Drying test"

B) Water content by Karl-Fisher method

ールフィッシャー試薬に溶けにくい医薬品などの水分及び揮発性混在物の測定に対して熱重量分析法は有力な試験方法になるものと考えられた。更に、熱重量分析法では用いる試料の量が通常15~20mgの少量で十分であり、試料量の低減を図ることができた。一方、水分・揮発性物質の混在量が極めて微量である場合、熱重量分析法では試料の量を十分に増量することができないので、これら混在物の定

量的評価を行うことは困難であるかもしれない。しかし、限度試験としての評価手段としては熱重量分析法も十分有用な手段になると考えられた。

#### 文 献

- 1) US Pharmacopeia 23, p. 1837 (1995)
- 2) British Pharmacopoeia, A121 (1993)
- 3) European Pharmacopoeia 2 nd. Ed., V. 6 . 24. 1 (1991)