

# DSC 純度決定の医薬品への応用

## Application of DSC Purity Determination to Drugs

奈良 修\*

### 1. はじめに

化合物の自動再結晶を一般化するため、自動再結晶装置(高純度再結晶精製装置、三田村理研工業)を開発したが、同装置の実用性が顕著に認められ、特に、高純度精製かつ高収率調製が実現できる点で、極めて有用な自動再結晶法が確立されたことを既に報告した<sup>1,2)</sup>。

近年、測定技術や測定機器の進歩に伴い、分析精度の向上のため、あるいは、測定機器の校正や、信頼すべき物性データの測定や薬効の評価などのために、各種の高純度試薬又は高純度医薬品の必要性が増大してきているが、そのような要求に答えるため、この自動再結晶法により市販の医薬品を精製したときに、どの程度の純度のものが得られるか、DSC 純度決定法を含むいくつかの分析法により純度を求めて比較検討した結果<sup>3)</sup>について述べる。

### 2. 実験方法と実験結果

#### 2.1 繰り返し自動再結晶と精製効果

局方品プレドニゾロン 5.0 g をアセトン-ヘキサン(1:1, 共沸)混合溶媒(常温溶解度 3.0 g/l)から 6 回反復再結晶を行った。再結晶 1 回当たりの自動運転時間は平均 9 時間であった。収率は各回の平均 96%, 6 回後で 78% であった。4 回の再結晶で精製は限度に達した。得られた結晶はいずれも一辺が 0.6~1.8 mm 程度の大きなものであった。融点は 234.3~240.4°C であり、日本薬局方標準品のそれより 4.1°C 高かった。紫外部における吸収スペクトルと吸光係数にもこの両品の間に有意差が認められた。薄層クロマトグラフィー(TLC)では本品に不純物スポットは全く検出されず、TLC の検出下限から本品の純度が 99.98% 以上と推定された。

#### 2.2 示差走査熱量測定(DSC)による純度の算出

次に、高性能示差走査熱量計(理学電機, DSC-10 A 型)を使用し、連続昇温法により各種プレドニゾロンの

\* 東北薬科大学: 仙台市小松島 4-4-1 〒983

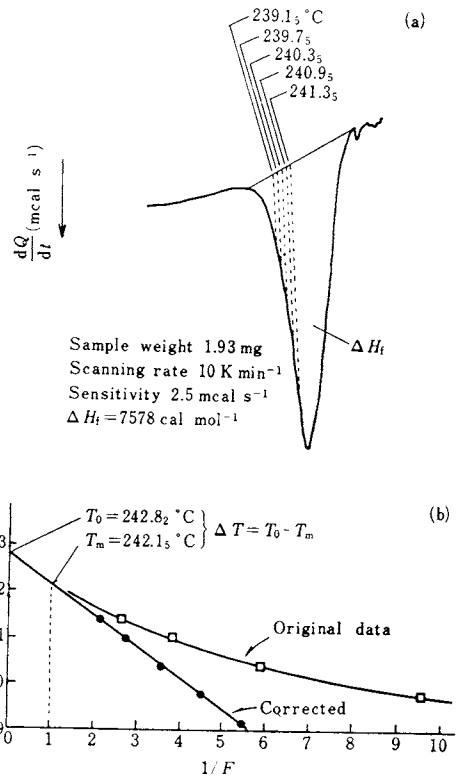


Fig. 1 Purity calculation from differential scanning calorimetry (DSC) curve; highly purified prednisolone by the automatic recrystallization technique<sup>1)2)</sup>: (a) DSC melting trace, with some decomposition, (b) Curves of temperature  $T$  vs. reciprocal fraction melted  $1/F$

Tin (ICTA Certified Reference Material, GM-758, distributed by NBS) was used for both temperature and heat calibration. The parallel dotted lines in curve (a) represent the superimposition of the low temperature slope of the tin peak to correct for thermal lag inherent in the system. Curves (b) were obtained by the following procedure:

Temperature/ °C	Area sum/ g	1/F	Area sum/ 15% corrected	1/F corrected
239.1 <sub>5</sub>	0.00455	16.66	0.01592	5.47
239.7 <sub>5</sub>	0.00791	9.58	0.01928	4.52
240.3 <sub>5</sub>	0.01286	5.89	0.02423	3.59
240.9 <sub>3</sub>	0.01967	3.85	0.03104	2.80
241.3 <sub>5</sub>	0.02847	2.66	0.03984	2.18
	0.07583		0.08720	

$$\text{Mole \% in impurity} = 100 - \frac{\Delta H_f}{RT_0^2} \Delta T$$

$$= 100 \times \frac{7578}{1.9865(242.82 + 273.150)^2} \times 0.67$$

$$= 0.9\% \text{ mol\% impurity (99.0\% mol\% purity)}$$

DSC 曲線を測定し、同条件での高純度スズ (ICTA Certified Reference Material, GM-758, distributed by NBS<sup>\*1</sup>, 融点 505.1 K,  $\Delta H_f = 7.07 \text{ kJ mol}^{-1}$ )<sup>4)</sup> の DSC 曲線から、温度及び融解熱を校正し、Fig. 1 に示す手順<sup>6-8)</sup> で不純物モル%を算出した。なお、十分注意して超音波洗浄し、乾燥済みのアルミニウムパン (5.2 mm O. D.  $\times$  2.5 mm H.) に粉碎試料を約 2mg 量り取り、クリンパーでふたをして、昇温速度  $10 \text{ K min}^{-1}$ 、感度  $2.5 \text{ mcal s}^{-1}$ 、雰囲気は空気で測定した。

まず、測定した融解 (分解を伴う) の DSC 曲線を Fig. 2 に示すが、明らかにピーク温度の違い (不純物による融点降下) が認められ、本精製品は、日局標準品 (Control 721 及び 725) 及びアメリカ薬局方標準品よりも高純度であることが分かる。

更に、融点降下に関する van't Hoff 式を適用して算出した純度及び関係データを Table 1 に示すが、本精製

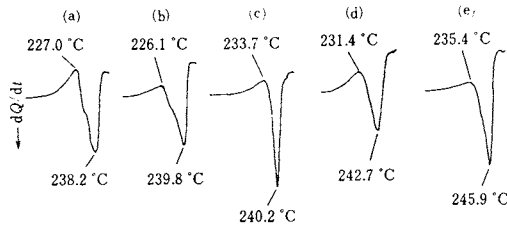


Fig. 2 Typical DSC curves of several kinds of prednisolone

- (a) Merck, laboratory chemical grade, lot no. 2478551, 96% purity by HPLC;
- (b) Japanese pharmacopoeial grade (Nippon-Merck Banyu);
- (c) Japanese Pharmacopoeia Reference Standard, both control 721 and 725;
- (d) United States Pharmacopoeia Reference Standard;
- (e) Present one, both purified six times from acetone-hexane (1:1) and finally recrystallized from ethanol

品の純度がやはり最も高く、 $98.7 \pm 0.6 \text{ mol} \%$  (95%信頼限界)と算出された。ただし、DSC純度決定法の原理は、溶液の固液平衡の熱力学に基づいているから、融解時に分解を伴うこの場合には、厳密な意味ではその適用限界を越えているが、HPLCによる純度 96%のMerck社製試薬では、DSCにより求めた純度  $94.8 \pm 1.5 \text{ mol} \%$ と満足に一致しており、純度の推定値として十分に評価できることが分かる。又、ここでDSCによる平均値が 1.2% 低く出たのは、熱分解が伴うことによる影響と考えられるから、その分を補正すると、本精製品の純度は 99.9% となり、TLCによる推定値 (99.98%以上) にもよく一致する。なお、日局標準品では、Control 721 及び 725 の両品とも、融解ピークの形が他の各プレドニゾロンと異なり、高純度スズのピーク立ち上がりと同じこう配になり、純度算出ができなかった。この原因については十分に明確でないが、分解による発熱ピークの重なる他に、共晶系からのずれによる影響、すなわち、DSCが固溶体を作る系に対しては不純物の定量性がないこと、によるものと推察される。

### 3. む す び

状態分析の一つである DSC を応用し、種々のプレドニゾロンの純度決定を試みた結果を紹介したが、次の点で、その有用性が顕著に示された。DSC 曲線からは、それぞれの試料の熱的挙動が微妙に異なり、品質の違いをよく反映しているのが特徴的である。又、発熱又は吸熱ピーク温度の違いと純度との間には良好な相関関係が認められることから、例えば、Fig. 3 に示す関係をあらかじめ求めておけば、融解ピーク温度の読みから純度を容易に推定することができ、日常的な医薬品の精製とその品質評価に極めて有効である。理想溶液に近い

Table 1 Data for prednisolone purity determination by DSC

P prednisolone	Purity <sup>a)</sup> , mol%	$\Delta H_f$ /cal mol <sup>-1</sup>	$\Delta T$ /°C	$T_0$ /°C
(a) Merck, laboratory chemical grade, 96% purity by HPLC	$94.8 \pm 1.5$	8815	3.2	238.6
(b) Japanese pharmacopoeial grade	$95.7 \pm 1.9$	7935	2.8	239.1
(c) JP reference standard, control 721 & 725, 99.0% purity by UV <sup>c)</sup> & TLC	— <sup>b)</sup>	6850	—	—
(d) USP reference standard	$97.3 \pm 0.8$	8608	1.6	241.4
(e) Present one, >99.98% purity by TLC	$98.7 \pm 0.6$	7663	0.9	243.2

a) Each value represents the mean  $\pm$ 95% confidence limits.

b) Purity could not be calculated by the steep DSC peak (same slope as that of the tin).

c) As  $E_{1 \text{ cm}}^{1\%}$  (at 243 nm) values of the highly refined prednisolone and JP reference standard one were 419 and 415 respectively, the purity calculation was  $(415/419) \times 100 = 99.0_4\%$

\*1 ICTAのDTA温度標準試料

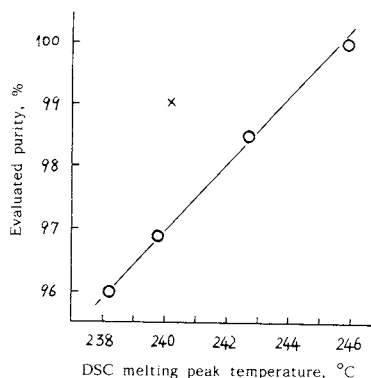


Fig. 3 Correlation of DSC melting peak temperatures with purities, evaluated by DSC, HPLC, TLC, and UV, of prednisolones

x: Exceptional result of JP reference standard (control 721 & 725), whose reason might be that the DSC technique is blind to equilibrium solid solution formation.

系では、融解挙動の解析から純度を定量的に決定できるが、この試料のように融解中に分解を伴う場合でも、信頼性の高い純度が得られている。医療の充実を考えるならば、供給される医薬品は、当然100%純度のものが要求されると思われるが、98~99mol%以上の高純度物質に対して、DSCはかなり正確度の高い純度を与えるこ

とが指摘<sup>5,9~11)</sup>されている点からも好適である。なお、試料量は数mg程度と少なく、試料の前処理が必要なく、簡便な操作で迅速に測定できるなどの点からも、DSCは、医薬品の品質管理を行う上で、極めて実用的かつ有力な分析技法の一つであるといえる。

文 献

- 1) 宮本正俊, 奈良 修, 分析化学 **31**, 109 (1982).
- 2) 奈良 修, 分析化学 **34**, T117 (1985).
- 3) 奈良 修, 分析化学 **34**, 612 (1985).
- 4) 日本化学会編: “化学便覧”, 基礎編 II, 改訂2版, p.915 (1979), (丸善).
- 5) C. Plato and A. R. Glasgow, Jr., *Anal. Chem.* **41**, 330 (1969).
- 6) E. M. Barrall, II and J. F. Johnson, “Thermal Characterization Techniques,” Edited by P. E. Slade, Jr. and L. T. Jenkins, p. 28 (1970), (Marcel Dekker, New York).
- 7) 神戸博太郎編, “熱分析” (1982), (講談社).
- 8) 高木定夫, 熱測定 **9**, 124 (1982).
- 9) R. Reubke and J. A. Mollica, Jr., *J. Pharm. Sci.* **56**, 822 (1967).
- 10) N. J. DeAngelis and G. J. Papariello, *J. Pharm. Sci.* **57**, 1868 (1968).
- 11) E. F. Joy, J. D. Bonn and A. J. Barnard, Jr., *Thermochim. Acta* **2**, 57 (1971).

有機・複合系新素材の試験・評価等補助事業報告書  
高分子の熱分析手順とデータ解析——JIS化の基礎資料

B5版 124頁 1,000円(送料込)

国際標準化機構(ISO)や米国材料試験協会(ASTM)の試験法の規格には、TGやDTA、DSCを用いて、分解温度、質量増減、残分、融解・転移温度、融解・転移熱、ガラス転移温度などを測定する方法が規定されている。わが国でもこれらの試験法をJIS化する動きがあり、このための検討が(財)高分子素材センターで進められ、JIS原案作成に先立ち、20を越える公的機関や民間会社で多くの共通試料と標準物質を用いて、プラスチックの熱的特性試験法の共同試験が行われた。なお、わが国独自のものとして熱容量測定の試験規格も検討され、共同試験が行われた。

プラスチック、ICTA-NBSの標準物質、純金属の共同試験結果は、詳しく解析され、その結果にもとづいて、JIS化のための試験法原案が作成された。

この報告書をご希望の方は、下記へ代金(送料込み)1,000円を添えてお申込み下さい。

申込先 〒113 東京都文京区本郷3-32-5  
本号ハイツ501号  
日本熱測定学会  
電話 03-815-8514