



## 速度制御TG法の医薬品中の水分測定への応用

有井 忠, 岸 証\*, 藤井信行\*\*

(平成7年10月5日受理)

### Application of Controlled Rate Thermogravimetry (CRTG) to Water-content Determination in Drugs

Tadashi Arai, Akira Kishi\* and Nobuyuki Fujii\*\*

(Received October 5, 1995)

In order to improve the quantitative separation of water-content consists in residual water and crystal water in drugs, controlled rate thermogravimetry (CRTG) was applied to determination of dehydration.

The water-content data estimated on the basis of weight loss profile determined by the CRTG, were compared with weight loss values obtained with TG of linear heating rate. Simultaneous Thermogravimetry-Mass spectrometry (TG-MS) was also utilized for identification of chemical species to confirm if their volatile contaminant is only water or major volatile constituent is water. The results suggest that the CRTG method can be applied to the determination of water-content in drugs, and that the CRTG is especially very effective technique as a substitute for the loss of drying (LOD) test on the Pharmacopoeia of Japan.

#### 1. 緒 言

医薬品は、薬物分子構造、製剤、製造および品質管理上で技術進歩を背景に多様性と精密性を増し、医薬品をより材料科学的に把握することが必要になってきている。このため、安全に有効かつ確実に効果を発揮させる目的のためには、物質の状態を解明し把握する必要があり、各種の分析技術とともに熱分析は欠かせない手段となっている。

医薬品化合物では結晶多形や擬結晶多形が出現すること

が多く、熱分析は古くから多形転移や結晶水の脱離等の熱挙動の研究に対して盛んに応用されてきた。また、結晶水や結晶多形を持つ薬物は、脱水や多形転移により本来もつ溶解性や安定性といった物理化学的性質のみならず生物学的利用体 (bioavailability) や薬効、製剤特性への種々の影響も知られており、結晶多形の相違は医薬品開発過程の初期段階で十分検討されるべき基礎物性の一つである<sup>1)</sup>。今日、医薬品への熱分析法の利用は、米国薬局方において純

理学電機株式会社TR設計部：〒196 東京都昭島市松原町3-9-12

Thermal Analysis Division, Rigaku Corporation, 3-9-12 Matsubara-cho, Akishima-shi, Tokyo 196, Japan

\* 理学電機株式会社製品事業部：〒196 東京都昭島市松原町3-9-12

\* Product Management Division, Rigaku Corporation, 3-9-12 Matsubara-cho, Akishima-shi, Tokyo 196, Japan

\*\* 長岡技術科学大学工学部化学系：〒940-21 新潟県長岡市上富岡町1603-1

\*\* Department of Chemistry, Faculty of Engineering, Nagaoka University of Technology, 1603-1 Kamitomioka, Nagaoka 940-21, Japan

度分析等が一般試験法として記載されているに留まり、また日本薬局方においては、乾燥減量 (loss on drying, LOD) を含めた一般的試験法につき、熱分析の採用が検討中の状況にある。

厚生省の新薬の申請に際しては、分子式、結晶構造、純度などの分析が不可欠であり、X線による構造解析が広く行われるようになったが、その際結晶水量を正確に知ることが重要である。Komatsu等は、幾つかの薬物の水分量について熱分析、カールフィッシャー法(KF)、LODと比較し、基本的には熱分析はLODに代わり得る方法であることを示した<sup>3)</sup>。しかしながら、自由水と結晶水の総和はKF法などで求められるが、それらを区別しそれぞれの量を求めるのはこれまで容易ではなかった。この目的のために等速昇温法によるTG測定が用いられているが、両者の分離定量は必ずしも明確ではなく、簡便で高精度の分析手法が求められている。

一方、速度制御熱分析(Controlled Rate Thermal Analysis, CRTA)を用いた速度制御TG技法(Controlled Rate Thermogravimetry, CRTG)が研究され、TG曲線に対して有力な改善結果をもたらす高分解能技法として注目されてきている。このCRTG法は、温度を制御して一定の昇温速度下でTGを測定するのではなく、試料の熱的な変化の重量変化速度からの情報によって温度を変化させる手法である。我々はこの数年来、この速度制御TG法における分析技法の検討、考案を重ね、数種の含水硫酸塩の脱水反応の測定から本法の高い分解能および分離能力を確認しその有効性を示唆した<sup>4)</sup>。

そこで、本報告では医薬品原料中の自由水と結晶水の分離、定量に対してこのCRTGを応用し、その解析結果から本法の有効性を確認すべく従来法との比較を行うとともに、乾燥条件や保管時の熱安定性について日本薬局方<sup>4)</sup>の規定との関連について検討を行った。

## 2. 実 験

### 2.1 装置

測定に使用した熱分析装置は、理学電機製TAS-300差動型ダイナミックTG 8120Dである。このダイナミックTGは、試料への加熱速度が試料の重量減少速度にตอบสนองして変化する階段状等温熱分析(Step-wise Isothermal Analysis, SIA)、ダイナミック温度制御(Dynamic Rate Control, DRC)、および等速反応制御(Constant Decomposition Rate Control, CDRC)モードによる高分解能のTG測定が可能である。また、試料加熱炉の応答性は、正確な温度測定ならびに分離能力を向上させるために極めて重要である。したがって、この応答性を改善する目的のために、加熱炉ユニットは比較的高い熱容量をもつ従来の抵抗炉に代わっ

て温度応答性が良く、また試料自身の温度で制御可能な赤外線加熱炉を採用している。また、本速度制御TG測定では、これら高分解能測定モードのうち特に、重量変化の分解能を最大にするように試料の分解速度(重量減少速度)の変化にตอบสนองして、試料の昇温速度をダイナミックにそして連続的に変化させることのできるDRC法を用いた<sup>5)</sup>。

同時熱重量-質量分析方法(TG-MS)に用いた質量分析計は、横河電機製HP5972Aであり、TGより発生したガスを280℃に加熱保温されたインターフェース部を通過させダイレクトにMSに導入した。

### 2.2 試 料

本実験で用いた試料は、和光純薬製特級試薬キニーネ硫酸塩二水和物( $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ , 分子量782.96, LOD 4.0~5.0%, 定量98.0%), グルコン酸カルシウム一水和物( $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$ , 分子量448.39, LOD max.1.0%, 定量99.0~101.0%)約5mgをそのまま使用した。試料容器は、解放型のアルミニウムパン(直径5 mm  $\phi$  ×高さ2.5 mm)、ならびにアルミニウムシール容器上に $\phi$  50  $\mu$ mの穴を開けたピンホール容器による擬似密封型を用いて、窒素100 ml  $\cdot$  min<sup>-1</sup>の雰囲気中で測定した。

## 3. 結果および考察

### 3.1 キニーネ硫酸塩二水和物の脱水反応

Fig. 1は、キニーネ硫酸塩二水和物の脱水挙動について開放型容器を用いた等速昇温法10℃  $\cdot$  min<sup>-1</sup>におけるTG測定結果を示している。この結果、室温から約100℃にかけて約4.9%の脱水による減量が観測されるが、このTG曲線から目的とする自由水と結晶水とを分離定量するのは困難である。この値は自由水と結晶水の総量値を意味しており、このうちキニーネ硫酸塩二水和物98%から換算される

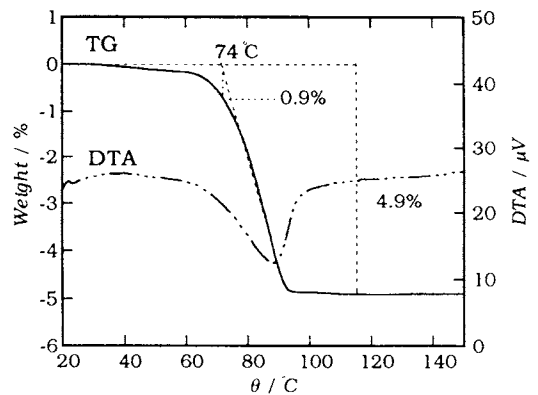


Fig. 1 TG-DTA curve for dehydration of quinine sulfate dihydrate.

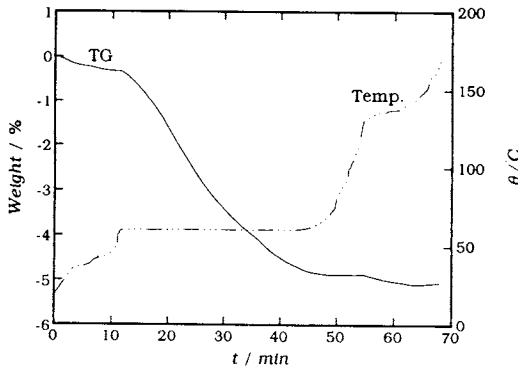


Fig. 2 TG-Temperature curve for dehydration of quinine sulfate dihydrate.

結晶水量は4.5%に相当するため、自由水量は0.4%と見積もるほかない。一方、この時の結晶水の分解温度は60~80℃と予測できるが決定には任意性が生まれ易く、例えば図中に示したJIS規格によるプラスチックのTG測定法(JIS K 7120)から求められる分解開始温度では74℃を示し、明らかに高めの指示値になる。したがって、このTG曲線からの分解温度の決定は難しい。

Fig. 2は、開放系DRC測定における温度制御を示すため、横軸時間スケールにて表示した重量変化曲線と温度曲線である。この時の制御開始温度、ならびに初期昇温速度は、等速昇温測定の結果より、30℃、5℃・min<sup>-1</sup>を採用した。制御開始温度付近より自由水の脱水による第一段目の減量に伴う緩やかな昇温速度の増加が観測され、この反応が終了に近づくにつれ減量速度の低下とともに急速に昇温速度が増大している。さらに、12分付近より結晶水の脱水による第二段目の重量減少が検出され、温度は等温保持に変化する。次に、この反応が終了に近づく45分付近より再び加速度的に昇温速度が増大し、各減量段階を検出する度に減量速度に反応した温度制御が確実に繰り返されているのがよくわかる。

Fig. 3は、解放系等速昇温法(10℃・min<sup>-1</sup>)、解放系ならびに自生雰囲気の効果を利用した擬密封系(本測定で用いる擬密封系の定義は、φ50μmの穴径のピンホール容器によって、試料パンの開放度が試料表面に対して0.01%の面積比率をもつ試料系である)DRC法(得られる重量変化曲線をDRC曲線と呼ぶ)による3種類の測定法により得られた曲線の比較を示している。この結果、等速昇温法によるTG曲線では分離観測するのが困難であった自由水と結晶水分は、開放系・擬密封系のDRC測定では明瞭な階段状に示された。両者の減量値の差はそれぞれ、自由水0.04%、結晶水0.05%といずれも本測定精度の0.1%

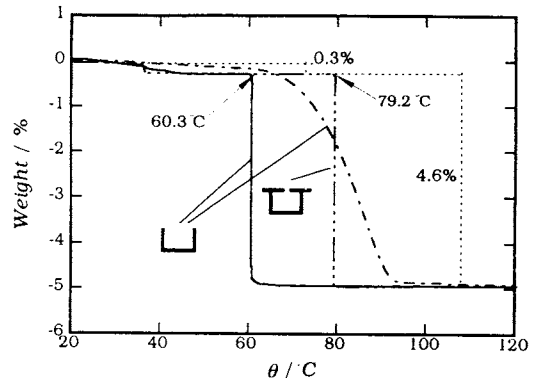


Fig. 3 Comparison of resolution for dehydration of quinine sulfate by different techniques.

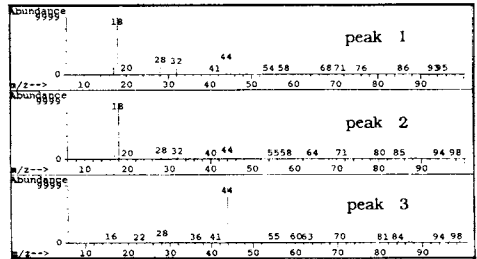
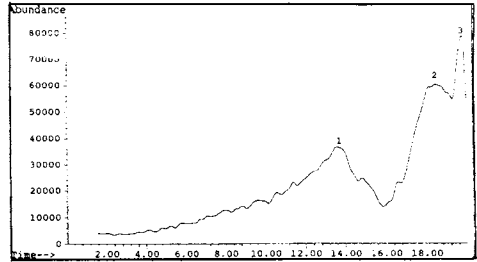
- TG curve of 10℃・min<sup>-1</sup> using open cell
- DRC curve using open cell
- · - · - · DRC curve using pin-holed cell

(温度ドリフト量)以内にあり誤差範囲内で一致している。また、この時の解放系のDRC曲線から得られる脱水温度(脱水で放出された水分子の影響がない条件下、すなわち水分子が固体から放出されるとただちに試料から除かれる状態で決定される温度)は、変化の等温反応温度を正確に測定しているため、脱水温度が等速昇温法のTG曲線に比べてより低温側にシフトしている。さらに、開放系・擬密封系のDRC曲線が示す分解温度の差は、減量曲線がパンの解放度により影響されることを示している。擬密封系では、脱水により容器内でガスが発生してもパンの解放度が小さいため、直ちに外部に放出されず容器内で充満し過剰のガスが外部に逃散する。よって、容器内は自生雰囲気となり脱水反応の進行が抑制されるため分解開始温度は高温側にシフトするが、自由水と結晶水との分解温度の差は広がり分離はより明瞭に示されることになる。次に、これらTG、DRC曲線について、JIS法(JIS K 7120)によって求めた分解開始温度までの減量を基に自由水の定量を行い、比較した。TG曲線は、開放・擬密封系のDRC曲線が示す0.3%に対して、結晶水分を含んだ0.9%を指示し、0.6%程度(約30μg)の誤差を生むことがわかる。

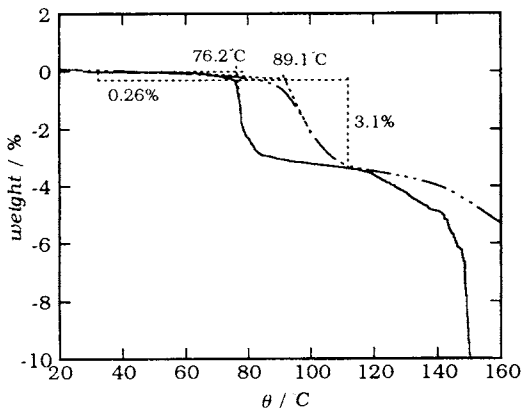
これらの結果より、この試料の脱水反応による水分量は、自由水が解放系DRC曲線のプラトーを示す45℃にて0.3%、結晶水は61℃にて4.6%であることを示した。Table 1に得られた結果をもとに作成した日本薬局方に定める乾燥減量と熱安定性との関係について示す。CRTG法を用いることにより自由水と結晶水とを分離定量するための反応温度、減量率について定義できる可能性を示唆しており、また

**Table 1** The relationship between the Pharmacopoeia of Japan and results of CRTG measurement.

	日本薬局方	CRTG
乾燥原料	5%以下 (ig, 105℃, 3時間)	水分量 自由水 0.3% 結晶水 4.6% 合計 4.9% 脱水に必要な温度 自由水 45℃ 結晶水 62℃
二水和物の熱安定性	60~70℃においても安定	浅皿型容器中では、60℃が限界 密閉型容器中では、78℃程度まで安定



**Fig. 5** TIC curve and mass spectrum at TIC peaks for thermal decomposition of calcium gluconate monohydrate.



**Fig. 4** Comparison of resolution for dehydration of calcium gluconate monohydrate by different techniques.

----- TG curve of  $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$   
 ——— DRC curve

個々に必要な脱水温度を正確に見積もることにより、定量に関する測定精度の改善が期待できる。一方、薬局方の定義する二水和物の熱安定性温度は、浅皿型の開放型容器中では結晶水が十分に分解し得る温度であることが示された。したがって、このような状態での試料保管は困難であり、この温度は、むしろ密閉容器中での保管温度に基づく規定値に類似することが示唆された。

### 3.2 グルコン酸カルシウム一水和物の脱水反応

Fig. 4は、グルコン酸カルシウム一水和物の脱水挙動について開放型容器を用いた  $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  の等速昇温法と DRC 測定法から得られる測定結果の比較を示す。前項同様、DRC 測定法の初期設定は、 $30^{\circ}\text{C}$ 、ならびに  $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  を用いている。また、図中に示した各々の反応開始温度は、JIS 規格の TG 測定法 (JIS K 7120) から求めた結晶水の脱離に相当する温度指示値であり、両測定値には  $10^{\circ}\text{C}$  を超える差異が観測される。得られた TG 曲線は、 $50^{\circ}\text{C}$  付近より徐々に減量傾向が示され、結晶水の分解は  $80^{\circ}\text{C}$  付近より観

測することができる。しかしながら、この結晶水の脱離による重量減少に引き続いて次の減量変化が起っており、自由水と結晶水の分離定量は特に困難となる。したがって、まずこれら減量成分の化学的特性を把握しておく必要があり TG-MS 測定によって分解生成物の定性を行った。Fig. 5は、等速昇温  $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  の TG-MS 測定により MS 部で検出された TIC (Total Ion Current) 曲線とこの曲線のピーク位置における各々のマススペクトルを示している。Fig. 4における  $60\sim 140^{\circ}\text{C}$  の重量減少は、Fig. 5の  $10\sim 18$  分のガス発生挙動に相当し、ここで観測される第一、二ピークの  $m/z$  18 のフラグメントイオンは  $\text{H}_2\text{O}$  成分の発生を示し、引き続き  $m/z$  44 による  $\text{CO}_2$  が第三ピークとして観測されている。Fig. 6は、これら主要な発生成分の経時変化を示した MC (Mass Chromatogram) 曲線である。この結果、第一ピーク温度域までは  $\text{H}_2\text{O}$  以外の成分の発生は認められず、この領域は自由水ならびに結晶水による水分量を示す。これに対して、第二ピークからの  $\text{H}_2\text{O}$  成分はグルコン酸カルシウム主成分の分解生成物である  $m/z$  98 の炭化水素化合物と同時に発生していることから脱水分解による発生成分であると考えられる。これら TG-MS 結果の情報をもとに得られた DRC 曲線を分析すると、 $76^{\circ}\text{C}$  ならびに  $110^{\circ}\text{C}$  付近を起点に曲線勾配の変化が観測でき、これらの温度点を境に各々の水分量を見積もることによって、自由水 0.3%、結

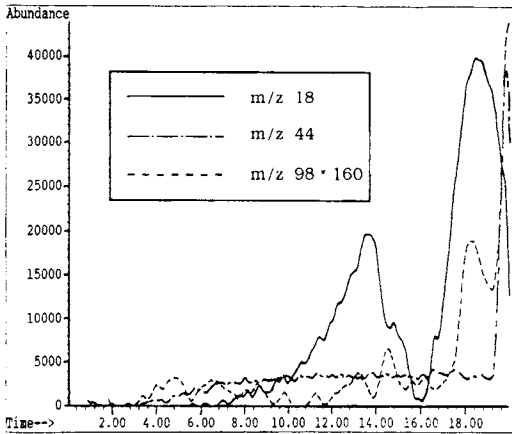


Fig. 6 Main MC curves for thermal decomposition of calcium gluconate monohydrate.

晶水3.1%を得ることができた。次に、得られた測定結果と日本薬局方の記載事項について考察する。本試料における乾燥条件について日本薬局方では次のように規定している。

乾燥減量：1.0%以下 (ig, 80℃, 2時間)

注1：規定の乾燥条件では結晶水はとばないので、水和物として量される。

注5：(この乾燥条件は) 付着水分(自由水)を試験する。本品の結晶水は105℃でも完全にとばず、120℃で分解を伴って失われる。

これらの規定事項をDRC測定結果と比較すると、80℃という乾燥温度は付着水(自由水)のみの乾燥除去温度としては数℃高すぎ、すでに結晶水の分解が始まっている。また、この化合物では結晶水の脱離と主成分からの脱水分解とが引き続き起こるため、各水分量の定量ならびに乾燥条件の設定には特に注意を要することが示された。

#### 4. 結 論

本研究では、医薬品原料中の水分測定に対して自由水と結晶水分量の分離定量を目的としてCRTAにおけるCRTG

法を応用した。このCRTG法は、重量変化曲線の分離分解能を向上させ、この有効性を確認するため硫酸キニーネ二水和物とグルコン酸カルシウム一水和物の脱水過程に適用性を試みた。その結果、従来の等速昇温によるTG曲線からは分離困難である各々の水分量は、CRTGおよびTG-MS法を併用することにより揮発成分種の定性ならびに反応開始温度を正確に見積もることが可能となり、各段階の減量率の分離定量精度が向上することがわかった。

一方、得られた測定結果に基づいて日本薬局方の定める乾燥条件と比較したところ、正確には規定値に適用困難な事項が存在していること、またCRTGによればさらに詳細な条件設定の検討が可能となり、医薬品分析としての有用性が示唆された。

#### 文 献

- 1) 仲町秀雄, ぶんせき 3, 210 (1993).
- 2) H. Komatu, K. Yoshii and S. Okada, *Chem. Pharm. Bull.* 42 (8), 1631 (1994).
- 3) 有井 忠, 金谷 貴, 千田哲也, 岸 証, 第29回熱測定討論会要旨集, 330 (1993).
- 4) "第12改正日本薬局方解説書", 広川書店 (1991).
- 5) 有井 忠, 金谷 貴, 岸 証, 藤井信行, 熱測定 21 (4), 151 (1994).

#### 要 旨

医薬品原料中の自由水と結晶水から成る水分の分離定量性を改善するため、速度制御TG (CRTG) 法を脱水反応の測定に適用した。CRTGによって得られる重量減少に基づいて算出した水分データを等速昇温のTGによって得られた重量減少値と比較した。また、同時熱重量-質量分析計 (TG-MS) をこれら揮発性成分が水のみ、あるいは主要の揮発成分が水であるかどうかを確認するために用いた。結果としてCRTG法は医薬品原料中の自由水と結晶水の水分測定法として応用可能であり、また特に日本薬局方に定める乾燥原料 (LOD) 試験に代わる有効的技法であることが示唆された。