

解説

## 熱分析による医薬品原体の結晶性および非晶質の評価

寺田勝英, 吉橋泰生

(受取日: 1998年9月2日, 受理日: 1998年9月14日)

### Evaluation of Crystallinity and Amorphous of Drug Substance by Thermal Analysis

Katsuhide Terada and Yasuo Yoshihashi

( Received September 2, 1998; Accepted September 14, 1998 )

Crystallinity of drug substance was evaluated by powder X-ray diffraction methods and thermal methods, DSC and microcalorimetry. Terfenadine was used as drug substance and different crystallinity samples were prepared by grinding. The crystallinity of terfenadine decreased with the increase in grinding time. The dissolution rates were increased as the crystallinity of terfenadine decreased. Linear correlation was obtained between crystallinity and logarithm of dissolution rate of terfenadine. Especially, the crystallinity obtained by the thermal methods was well linearly correlated with solubility data in almost all crystallinity region.

It was confirmed that the thermal methods were useful for the quality control of crystallinity of drug substance. Thermal method is also efficient for the characterization of amorphous state.

#### 1. 緒言

医薬品開発において、原薬の有効性を十分に発揮させ優れた医薬品とするには、原薬の物性を十分に考慮し、その物性に応じた製剤的工夫を行うことが重要である。原体の固体物性、すなわち結晶多形、水和物、溶媒和物等による違いは、経口固形製剤の物理化学的安定性、製剤からの主薬の溶出性、さらにはバイオアベイラビリティなどに影響することが知られている。<sup>1,2)</sup> もう一つの固体物性である結晶性の違い、すなわち結晶化度の違いは、非晶質も含め原体の物性ばかりでなく製剤として得られた製品の物性にも大きく影響する。<sup>3)</sup>

結晶多形や水和物の固体物性については数多くの研究がなされているが、結晶化度と固体物性との関係を扱った研究に関してはそれ程なされていない。日本薬局方では、内用固形製剤の品質を一定水準に確保し、併せて著しい生物学的非同等性を防ぐことを目的に、主薬の物性がバイオアベイラビリティに影響する医薬品には溶出試験法が適用されている。結晶多形、水和物などは、化合物の特性によってはこの範疇に含まれ適用される。

一般に、結晶化度の異なる医薬品の場合は、結晶多形以上に物理化学的安定性、溶解性が結晶とは著しく異なることが知られており、結晶性を定量的に評価することは、原体の品質を一定に管理する上でとても重要である。ここで

は、医薬品原体の結晶化度の評価法としての熱測定の応用性およびUenoら<sup>4)</sup>による非晶質のキャラクタリゼーションにおける熱分析法の有用性について述べる。

## 2. 結晶化度の評価

結晶化度の評価法としては、粉末X線回折法<sup>5,6)</sup> (Ruland法, Hermans法, 内部標準法), IR法<sup>3)</sup>, 光音響スペクトル法<sup>3)</sup>, 熱分析法<sup>7,8)</sup> (DSC法, TG法, 微量熱量計法)などが今までに報告されている。著者らは、抗アレルギー薬であるテルフェナジンを粉砕機で粉砕すると結晶化度が低下することを確認したため、粉砕時間の異なる試料を調製し

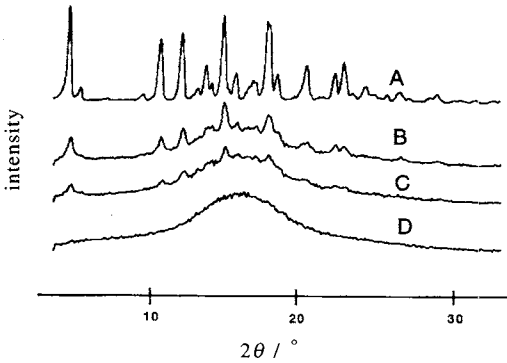


Fig.1 Powder X-ray diffraction patterns of terfenadine prepared by grinding. A; intact powder, B; ground for 5 min, C; ground for 15min, D; ground for 30 min.

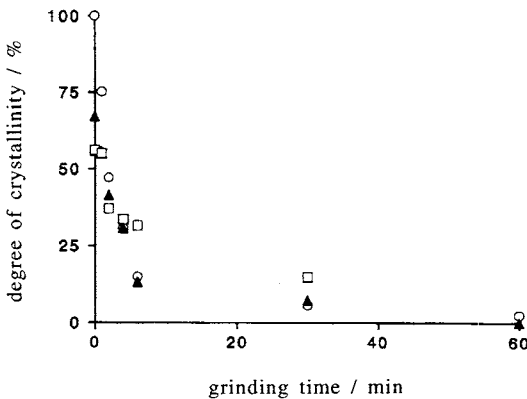


Fig.2 Relationship between crystallinity and grinding time of terfenadine evaluated by powder X-ray diffraction methods. □, Ruland's method; ▲, Hermans' method; ○, Internal standard method.

結晶化度を評価した。Fig.1に種々の粉砕時間における粉末X線回折図を示す。テルフェナジンには、結晶多形の存在が報告されているため、ここでは安定形結晶を用いて実験を行った。粉砕時間とともにテルフェナジン結晶に特有の回折ピーク強度が低下し、粉砕時間60分の試料ではX線的に完全に非晶質化することが確認された。粉末X線回折による評価法であるRuland法, Hermans法, および内部標準法により結晶化度を求めた。Fig.2に各測定法で求めた粉砕時間と結晶化度の関係を示す。いずれの評価法においても粉砕時間の増加に伴い結晶化度は低下したが、解析法の違いで得られた値にかなりの差を認めた。この中で、Ruland法は理論上、結晶化度と結晶格子の乱れを同時に評価する方法である。Ruland法で求めた値は、結晶化度の低い領域において他の解析法で求めた値よりも大きい。これは、原子の熱振動や格子の乱れによる散漫散乱を乱れを含んだ結晶領域による回折として評価するためである。また、60分粉砕物は結晶格子の乱れがとも大きくするため結晶化度の解析値は得られなかった。

## 3. 微量熱量計による結晶性の評価

結晶性の異なるテルフェナジンについてN,N-ジメチルホルムアミド溶液中での溶解熱測定を行った。Fig.3にそれぞれ結晶性の異なるテルフェナジンの粉砕時間と溶解熱の関係を示す。テルフェナジン原末は吸熱反応を示したが、粉砕時間とともに発熱反応となった。微量熱量計による結晶化度 $\alpha$  (%)は、(1)式のように定義して求めた。

$$\alpha = (\Delta H_s - \Delta H_a) / (\Delta H_c - \Delta H_a) \times 100 \quad (\%) \quad (1)$$

ここで、 $\Delta H_s$ ,  $\Delta H_a$ ,  $\Delta H_c$ は、測定試料, ガラス (結晶化

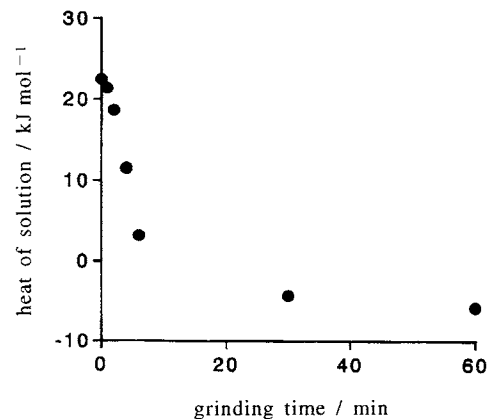


Fig.3 Relationship between heat of solution and grinding time of terfenadine.

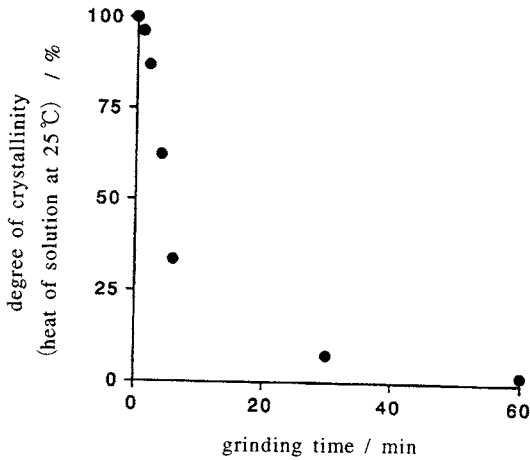


Fig. 4 Relationship between crystallinity and grinding time of terfenadine evaluated by heat of solution.

度0%) および標準試料(結晶化度100%)の溶解熱を示す。得られた結果を、Fig. 4に示す。結晶化度は、粉末X線回折の結果と同様、粉碎時間とともに低下することが確認された。

#### 4. DSCによる結晶性の評価

Fig. 5に示すようにテルフェナジン結晶多形の安定形結晶は、146℃に融解による吸熱ピークが存在する。結晶性の異なるテルフェナジンについてDSC測定を行うと、15分粉碎物では、70℃付近に結晶化による発熱ピークとそれに続く融解による吸熱ピークが認められた。一方、60分粉碎物は60℃付近にガラス転移による異常吸熱ピークが認められ、78℃と98℃付近に結晶化による発熱ピークが確認された。その後、144℃に融解による吸熱ピークが肩を伴って認められた。

DSCによる各粉碎試料の融解熱は、25℃での融解熱として次式より求めた。<sup>9)</sup>

$$\Delta H_x = \Delta H_m \cdot T_x / T_m - \Delta H_{cry}$$

$$\Delta H_{25} = \Delta H_x \cdot T_{25} / T_x$$

ここで記号は、それぞれ $T_x$ : 結晶化温度、 $\Delta H_x$ :  $T_x$ での融解熱、 $\Delta H_{cry}$ : 結晶化熱、 $\Delta H_m$ : 融解熱、 $T_m$ : 融解温度を示す。

DSCによる結晶化度は、微量熱量計での結晶化度の評価と同様(1)式により求めた。ただし、 $\Delta H_s$ 、 $\Delta H_a$ 、 $\Delta H_c$ は、測定試料、ガラス(結晶化度0%)および標準試料(結晶化度100%)の25℃における融解熱を示す。

Fig. 6に粉碎時間と結晶化度の関係を示す。粉末X線回折

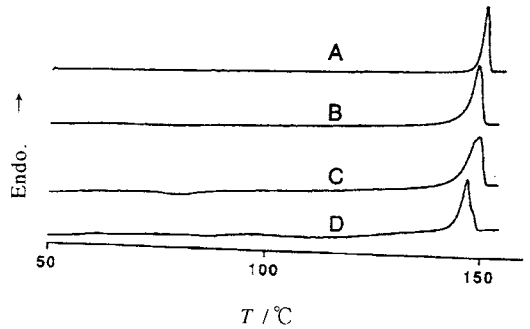


Fig. 5 DSC curves of terfenadine prepared by grinding. A; intact powder, B; ground for 5 min, C; ground for 15 min, D; ground for 60 min.

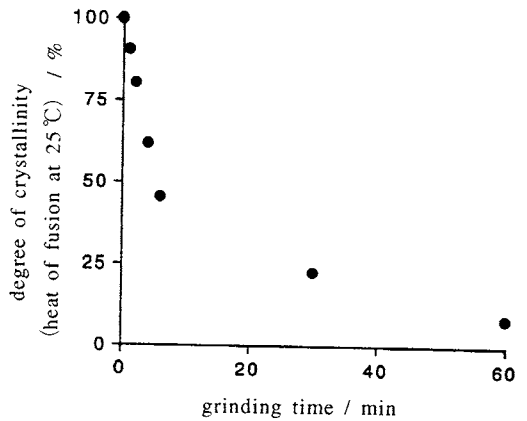


Fig. 6 Relationship between crystallinity and grinding time of terfenadine evaluated by heat of fusion.

法、微量熱量計法と同様、粉碎時間とともに結晶化度が低下していくことが確認された。

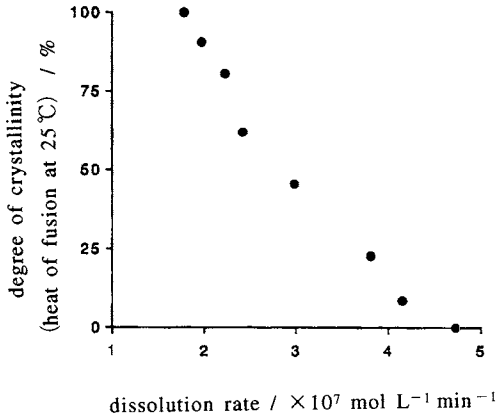
#### 5. 結晶化度と溶解速度との関係

結晶化度の異なるテルフェナジンの溶解速度を、回転円板法により測定した。測定条件は、溶媒に日本薬局方第1液(pH 1.2)、測定温度25℃、検出は蛍光分光法により行った。Fig. 7に示すように、テルフェナジンの溶出速度は結晶化度の低下とともに増大していくことが確認された。

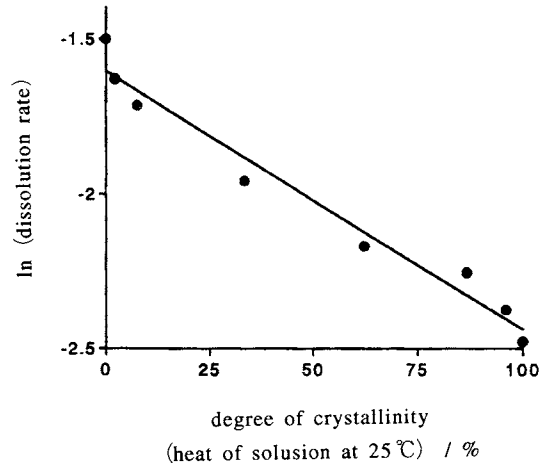
一般に、医薬品が溶解する時の自由エネルギー変化( $\Delta G$ )は

$$\Delta G = -RT \ln K = -RT \ln \gamma (X_1 / (X_1 + X_2)) \quad (2)$$

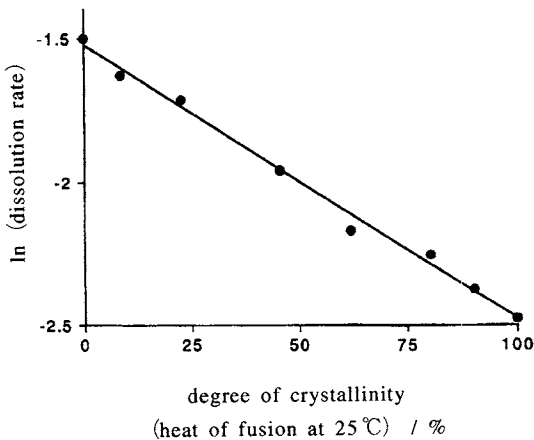
で示される。一般に、難溶性医薬品の溶解は、 $X_1 \ll X_2$ ,  $\gamma \approx 1$ となり、(3)式のようになる。



**Fig. 7** Relationship between crystallinity (evaluated by heat of fusion) and dissolution rate of terfenadine in Jp 1st fluid (pH 1.2).



**Fig. 9** Relationship between crystallinity (evaluated by heat of solution) and logarithm of dissolution rate of terfenadine in JP 1st fluid (pH 1.2).



**Fig. 8** Relationship between crystallinity (evaluated by heat of fusion) and logarithm of dissolution rate of terfenadine in JP 1st fluid (pH 1.2).

$$\Delta G = -RT \ln (X_1/X_2) = -RT \ln C_s \quad (3)$$

ここで、 $\gamma$ は活量係数、 $R$ は気体定数、 $T$ は測定温度、 $K$ は平衡定数、 $X_1$ は溶質濃度、 $X_2$ は溶媒濃度、 $C_s$ は固体の溶解度である。

さらに、拡散律速の溶解速度式である Noyes-Whitney の式およびシンク条件から  $dC/dt = kC_s$  と表すことができる。ここで  $dC/dt$  は医薬品の溶解速度、 $k$  はみかけの溶解速度定数、 $C$  は時間  $t$  における溶液の濃度である。(3) 式より次式が得られる。

$$\Delta G = -RT \ln (dC/dt) + RT \ln k \quad (4)$$

また、Gibbs の自由エネルギー、 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$  および エントロピー・エンタルピー補償効果、 $\Delta H = \beta\Delta S$  を用いて次式を導くことができる。

$$\Delta G = \Delta H - T (1/\beta) \cdot \Delta H = \Delta H (1 - T/\beta) \quad (5)$$

また、(4)、(5) 式より

$$\Delta G = -RT \ln (dC/dt) + RT \ln k = \Delta H (1 - T/\beta) \quad (6)$$

となる。ここで  $\beta$  は定数である。

$\Delta H$  すなわち溶解のエンタルピー変化とその温度での融解熱には線形性があり、また  $\Delta H_s$  と結晶化度  $\alpha$  との間には線形性があるので、結晶化度と溶解速度との対数の間には直線関係が成り立つことが予測される。

DSC により得られた結晶化度と溶解速度の対数との関係を Fig. 8 に示す。これらの間には良好な直線関係が認められた。また、微小熱量計から求めた結晶化度と溶解速度との関係を Fig. 9 に示す。微小熱量計から求めた結晶化度も溶解速度の対数との間に良好な直線関係が認められた。

一方、X線回折により得られた結晶化度と溶解速度の関係は、Fig. 10 に示すように、相関性は認められるものの Hermans 法、内部標準法ともに結晶化度の低いところで直線からずれる傾向にあった。一方、Ruland 法では結晶化度が解析可能な範囲では直線関係が認められたが、結晶化度の低いところが解析不可能であったため、その領域の評価はできなかった。

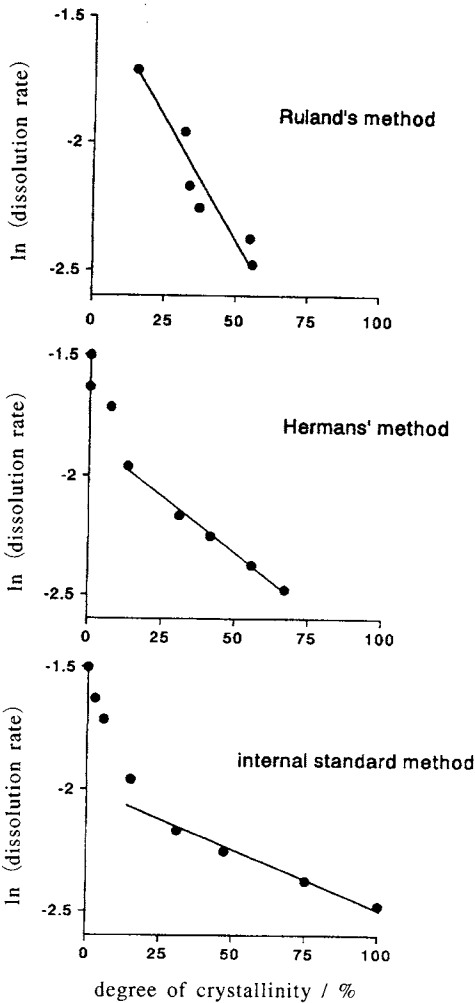


Fig.10 Relationship between crystallinity (evaluated by powder X-ray diffraction methods) and logarithm of dissolution rate of terfenadine in JP 1st fluid (pH 1.2).

このように、DSCあるいは微量熱量計から求めた結晶化度は、溶解速度とよい相関性を認めた。医薬品の結晶化度は、溶解性に影響しさらにはバイオアベイラビリティに影響を及ぼすため、そのコントロールは製剤の開発において重要である。以上の結果より、熱分析による結晶化度評価法は、製造法により結晶化度に違いが生じやすい医薬品原体のロット間のバラツキを簡便に評価する方法として有用と考えられる。

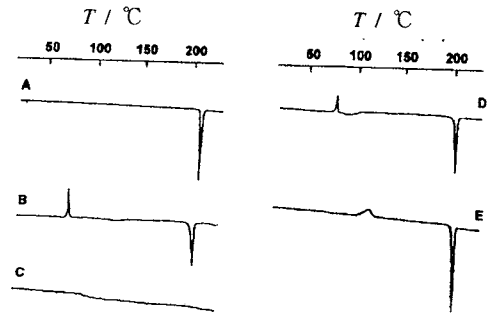


Fig.11 DSC thermogram of intact, ground, quenched, evaporated and spray-dried ursodeoxycholic acid samples. A; intact, B; ground, C; quenched, D; evaporated, E: spray-dried at 180°C.

## 6. 調製法の異なる非晶質の熱分析による キャラクタリゼーション

一般に、調製法の違いにより得られた非晶質の物性は異なることが知られている。Cefarexinでは、粉碎して得られた非晶質と凍結乾燥で得られた非晶質では溶解挙動に違いのあることをEgawaら<sup>10)</sup>は報告している。Uenoら<sup>4)</sup>はウルソデオキシコール酸(UDCA)の非晶質を種々の方法で調製し、粉末X線回折、IR、固体<sup>13</sup>C-NMR、DSC等で評価を行っている。すなわち、粉碎法、噴霧乾燥法、結晶を融点以上の温度で溶解した後、急冷して固化させる溶融物急冷法、溶媒に溶解後、溶媒を留去する溶媒蒸発法などにより得られた非晶質の比較を行ったものである。その結果によると、粉碎物、溶融急冷物、溶媒蒸発物の粉末X線回折パターンは、いずれも結晶由来のピークが消失し、非晶質特有なハローパターンとして認められている。一方、噴霧乾燥物では、小さな回折ピークが認められており、一部結晶領域の存在を示唆している。4種の非晶質のうち最も非晶質特有のハローパターンを示したのは、溶融急冷物であった。

DSC測定結果からは、Fig.11に示すように、粉碎物と溶媒蒸発物では、80°C付近に結晶化による発熱ピークと200°C付近に結晶の融解による吸熱ピークが観察されている。噴霧乾燥物では、113°Cに結晶化による発熱ピークが観察された後、200°C付近に結晶の融解ピークが認められている。溶融急冷物では、100°C付近に比熱の変化によるガラス転移点が観察されているが、結晶化や融解によるピークは認められていない。各非晶質試料の溶解熱は、Table 1に示すようにいずれも発熱を示しているが、溶解熱の大きさは調製法により異なり、それらの大きさは溶融急冷物、粉碎物、噴霧乾燥物の順に大きく、それぞれ $-27.1 \text{ J g}^{-1}$ 、

**Table 1** Heat of solution ( $\Delta H_{\text{soln}}$ ) of intact and amorphous ursodeoxycholic acid samples.

Sample	$\Delta H_{\text{soln}} / \text{J g}^{-1}$
Intact	19.7
Ground for 30 min	-22.4
Quenched	-27.1
Spray-dried at 180 °C	-15.6

-22.4 Jg<sup>-1</sup>, -15.6 Jg<sup>-1</sup>であった。Uenoらは、IR法、固体<sup>13</sup>C-NMR法においても非晶質の違いを確認できることを報告しているが、これらの測定法の中で、熱分析法は調製法の違いによる非晶質の微細な違いを定量的に評価できると述べている。

このように、DSCや微量熱量計などの熱測定は、医薬品結晶の結晶化度や非晶質の定量的な評価法として有用であることが示された。

### 文 献

- 1) M. Shibata, H. Kokubo, K. Morimoto, T. Ishida and M. Inoue, *J. Pharm. Sci.* **72**, 1436 (1983).
- 2) S. Ito, M. Nishimura, Y. Kobayashi, S. Itai and K. Yamamoto, *Int. J. Pharm.* **151**, 133 (1997).
- 3) 芦澤一英, 内川清彦, 服部禎一, 石橋泰雄, 三宅康夫, 里 忠, *薬学雑誌* **110**, 202 (1990).
- 4) Y. Ueno, E. Yonemochi, Y. Tozuka, S. Yamamura, T. Oguchi and K. Yamamoto, *J. Pharm. Pharmacol.* **151**, 133 (1998).

- 5) M. Morita, Y. Nakai, E. Fukuoka and S. Nakajima, *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 4076 (1984).
- 6) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada and A. Kajiyama, *Chem. Pharm. Bull.* **33**, 5110 (1985).
- 7) 鈴木裕介, 武田豊彦, 稲津邦平, 坂元照男, 前川秀幸, *薬学雑誌* **109**, 388 (1989).
- 8) E. Yonemochi, Y. Ueno, T. Ohmae, T. Oguchi and K. Yamamoto, *Pharm. Res.* **14**, 798 (1997).
- 9) D. Q. M. Craig and J. M. Newton, *Int. J. Pharm.* **74**, 43 (1991).
- 10) H. Egawa, S. Maeda, E. Yonemochi, T. Oguchi, K. Yamamoto and Y. Nakai, *Chem. Pharm. Bull.* **40**, 819 (1992).

### 要 旨

医薬品原体の結晶化度を粉末X線回折および熱分析により評価した。熱分析法にはDSCおよび微量熱量計を用いて解析を行った。医薬品原体にはテルフェナジンをを用い、結晶化度の異なる試料は粉碎法で調製した。結晶化度は、粉碎時間とともに低下することが確認された。日局第1液を用いた溶解速度は、テルフェナジンの結晶化度の低下とともに増大した。結晶化度と溶解速度の対数との間には直線性が認められ、特に、熱分析法から得られた結晶化度との間には、ほぼすべての範囲にわたり良好な直線関係が認められた。

このことから、熱分析による結晶化度の評価法は、医薬品原体の結晶化度の品質管理を行うのに有用であることが確認された。また、非晶質医薬品のキャラクタリゼーションにおいても熱分析法の有用性が確認された。