

熱分析を用いた医薬品候補化合物の 迅速な安定性予測法

後藤 晃範, 森 浩俊

(受取日：2011年6月21日, 受理日：2011年8月1日)

Thermoanalysis-based Rapid Stability Predicting for Drug Candidates

Akinori Goto and Hirotooshi Mori

(Received June 21, 2011, Accepted August 1, 2011)

For thermoanalysis-based stability prediction of a drug candidate, the highest temperature applicable so far to humidity-controlling of gas flow into a heat furnace has been limited to about 80 °C. We solved this limitation by placing a water-containing bottle between gas-flow tubing segments and then flowing a humidity-saturated nitrogen gas at room temperature into the heat furnace to decompose a sample. This allowed furnace-heating at 150 °C. In this study, the predicted decomposition rate was compatible with the actual decomposition rate, but it would be necessary to validate this method in future.

Keyword: stability prediction, thermoanalysis, hydrolysis

1. はじめに

一般的に、医薬品の安定性試験は、加速条件 (40 °C /75%RH) で6ヶ月, 長期保存条件 (25 °C/60%RH) で36ヶ月という非常に長期に及ぶ試験が行われ, 多くの原薬が必要となる。しかし, 開発初期においては原薬の単価が高く, 使用できる原薬量が制限されるため, 少量のサンプルで迅速に評価できる手法が求められる。現在までに発生ガス分析法による安定性予測法¹⁾, 微小熱量計を用いた安定性予測法²⁾及び分子運動性に基づく安定性予測法³⁾などが報告されているが, グラムオーダーの試料を必要とすることや, 汎用性に問題があるなどいくつかの課題が残されている。熱分析を用いた安定性予測法は, 少量のサンプルで迅速な予測が行える。これまでに熱分解, 酸化分解及び加水分解の予測^{4,7)}が報告されているが, 加水分解の予測において80 °C以上で90%RH程度に調湿すると排気口付近に結露が生じ, 温湿度が制御不能になるため, 高温域における評価は困難であった。そこで本研究では, 医薬品開発初期のスク

リーニングへの適応を目的とし, 熱分析の加熱炉内の湿度をコントロールせずに80 °C以上に昇温した条件下で, 従来法よりも迅速な加水分解の予測が可能であるかを検討した。

2. モデル化合物及び装置

モデル薬物としてファモチジン, 添加物として結晶セルロースを使用した。ファモチジンと結晶セルロースを質量比で1:9となるように乳鉢で混合処理したものを試料とした。なお, この試料は, 定量値:98.9%, RSD:0.93% ($n=6$)であり含量均一性に問題はなかった。

熱分析装置 (TG/DTA6200, セイコーインスツルメント製)の流路に水を入れた加湿瓶を設置し, 乾燥窒素を水にバブリングすることにより, 加湿したガスを加熱炉内へ流せるように装置を組んだ (Fig.1)。加湿瓶は一定温度となるように30 °Cの水浴に入れた。サンプル容器はアルミニウム製のオープン型パンを用い, ガス流量は100 mL min⁻¹とした。対照には空のアルミパンを用いた。

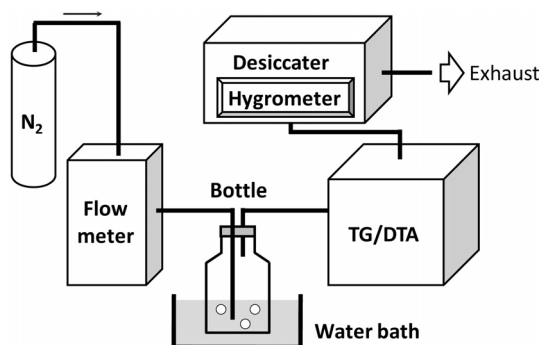


Fig.1 Thermal analysis (TG-DTA) system used for sample decomposition.

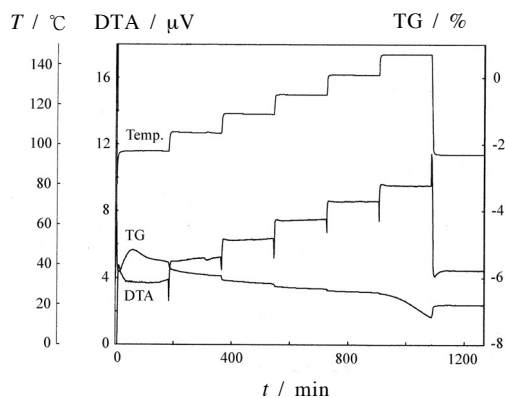


Fig.2 TG-DTA curves and temperature data of Famotidine in humidified nitrogen gas. The sample was stored for 3 hours at each of the temperatures at 10-degree rise intervals.

3. 結果及び考察

まず初めに、今回の検討で用いた加湿窒素ガスの水分量を確認するため、熱分析の排気口での湿度をモニタリングした。その結果、ガスを流し始めてから30分後に平衡に達し、その相対湿度は30 °Cにおいて100%であった。このことから、本装置により加湿条件での試験が可能であることが確認された。

次に、高温では室温付近で起こらない反応が起こる可能性があるため、分解温度の上限を確認した。結果をFig.2に示す。100～150 °Cの範囲内においてDTA曲線に変化はなかった。また、TG曲線において、100 °Cで5%程度の減量が認められたが、これは結晶セルロースのもつ水分に由来すると考えられた。一方、150 °Cでは急激な重量減少が認められ、室温では生じない反応を起こしている可能性が考えられた。よって、分解温度の上限を140 °Cに設定した。

Fig.1に示した熱分析装置を用いて加水分解の評価が可能

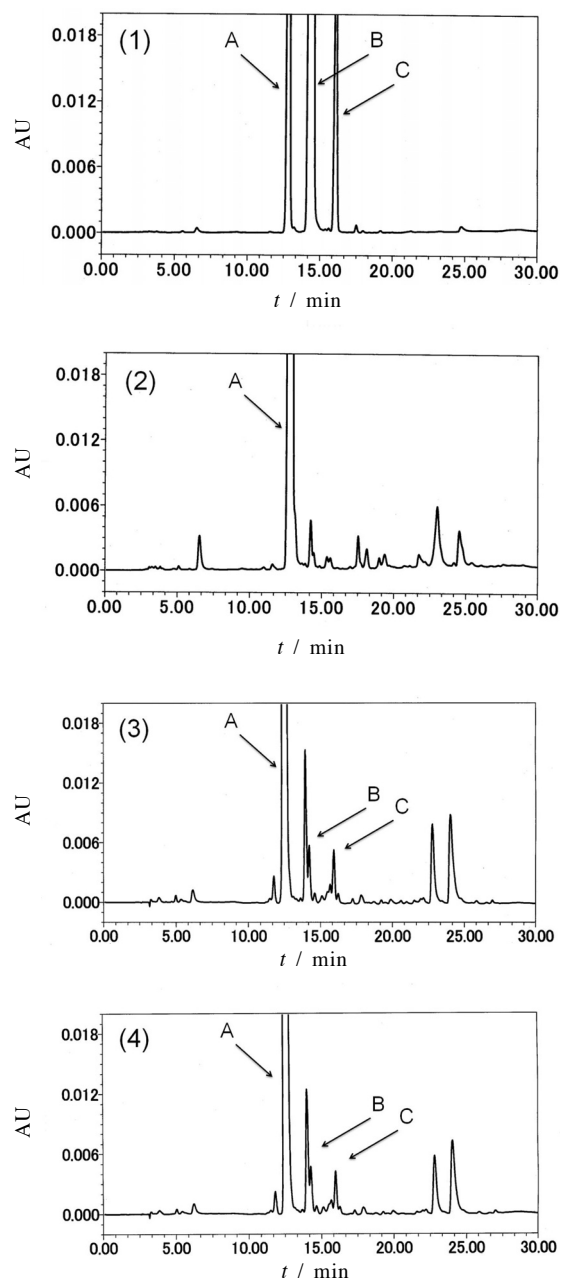


Fig.3 HPLC chromatograms of (1) the hydrolyzed sample, (2) the decomposed sample in dry nitrogen atmosphere at 140 °C for 3 hours, (3) the decomposed sample in humidified nitrogen atmosphere at 140 °C for 3 hours and (4) the decomposed sample at 40 °C / 75% RH. A, Famotidine; B and C, hydrolysates of Famotidine.

であるかを確認した。ファモチジンを 0.1 mol L^{-1} の塩酸に溶かし、 80°C で3時間分解した試料（加水分解試料）、従来の熱分析装置を用いて乾燥窒素雰囲気下 140°C で3時間分解した試料（熱分解試料）及びFig.1に示した熱分析装置を用いて加湿窒素雰囲気下 140°C で3時間分解した試料（加湿分解試料）を調製し、HPLCによる分解プロファイルの比較を行った。加水分解試料、熱分解試料及び加湿分解試料のHPLCクロマトグラムをFig.3(1)～(3)に示す。また、ファモチジンの加水分解は2種類の加水分解物B及びCが生成する。⁸⁾ ファモチジンの加水分解物Bは14.4分、Cは16.1分に認められ（Fig.3(1)）、この2種の分解物は熱分解試料にはほとんど認められなかったが⁸⁾（Fig.3(2)）、加湿分解試料には認められた（Fig.3(3)）。このことから、加湿瓶を組み込んだ熱分析装置により、加水分解を促進できることが分かった。

分解温度の上限を 140°C としたため、 120 、 130 及び 140°C の3つの温度条件で、加湿瓶を組み込んだ熱分析装置

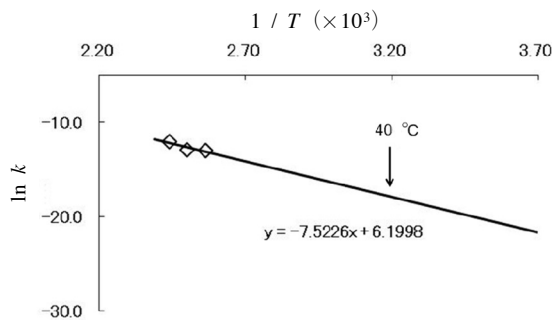


Fig.4 Arrhenius-plot of degradation on Famotidine in humidified nitrogen gas. The regression line was calculated by the least-squares method based on the data of nine points from three temperatures.

Table 1 Decomposition rate and decomposition rate constant (k) used for thermal analysis in humidified nitrogen gas atmosphere.

Decomposition temperature (°C)	Decomposition time (min)	Decomposition rate (%)	k (sec ⁻¹)
120 [117]	900	5.7	2.37×10^{-6}
	1200	10.8	
	1500	13.4	
130 [127]	600	9.6	2.54×10^{-6}
	900	12.3	
	1200	17.5	
140 [137]	180	9.1	6.11×10^{-6}
	270	13.0	
	360	14.9	

Figures in square brackets mean temperatures for actual stability testing.

を用い、加湿窒素雰囲気下で試料を分解した。各保存温度・時間について繰り返し回数は1回とした。各温度における分解時間及び分解率の結果をTable 1に示す。なお、分解率は、〔開始時のファモチジン量 (98.9) - 分解後のファモチジン量〕 (%) として算出し、加水分解物及び熱分解物の全てを対象とした。

求められた分解率から最適な反応速度式を選定するため、各分解温度における分解時間及び分解率を反応速度式に代入し、相関係数が最も良好、且つy切片が原点に近いものを最適な反応速度式として採用した。反応速度式は、 n 次反応式 ($n=1, 2, 3$)、 n 次元拡散式 ($n=1, 2, 3$)、Avramiの式、Janderの式、Avrami-Erofeevの式、Prout-Tompkinsの式、Weibullの式について検討した。^{9,10)} その結果、最も相関係数が良好で原点に近い反応式として1次反応式が最適であった。

y軸を一次反応式から得られた反応速度定数、x軸を分解温度とし、各温度における反応速度定数をプロットした（アレニウスプロット）。結果をFig.4に示す。このプロットにより得られた回帰直線を 40°C に外挿し、 40°C における反応速度定数を求めると、反応速度定数は $1.80 \times 10^{-8} \text{ sec}^{-1}$ であり、 40°C に4週間保存した時の分解率の予測値は、4.3%となった。

最後に本手法の正確性を確認するために、本検討で求めた加湿窒素雰囲気下 40°C における予測分解率と、 40°C / 75%RH条件下に実際に保存した試料の分解率を比較した。Fig.3(4)に実際に試料を 40°C / 75%RH条件下に開栓状態で4週間保存した試料（実測試料）のHPLCクロマトグラムを示す。分解物パターンは加湿分解試料（Fig.3(3)）と同様であった。さらに、実測試料の分解率は4.2%であり、予測値の4.3%と一致した。本手法を用いれば試験期間約1週間、使用した全サンプル量120 mg（ファモチジンとして12 mg）での予測が可能であった。

4. 結 論

今回検討した、室温で飽和した水蒸気を含む窒素ガスを熱分析装置の加熱炉内へ流入させる方法は、従来法における加熱炉内温度の制限を解消することができ、より迅速な化合物の加水分解予測法としての有用性が示唆された。なお、本手法は、原薬の安定性のみならず、原薬と添加剤の配合適格性試験や初期の製剤化スクリーニング等にも応用できる可能性があり、医薬品開発における一つの有用な手法としての可能性を示せたものと考えている。ただし現時点では十分なデータが得られておらず、開発初期のスクリーニングには適応できると考えるが、加水分解反応を含む正確な分解率の予測が行えるかどうかは更なる検討を行って検証していきたい。

謝 辞

本稿において御助言下さいました、杏林製薬株式会社・福田守博士に心より感謝の意を表します。

文 献

- 1) 絶縁材料熱安定性の短時間評価法調査専門委員会, 電気技報, 529 (1995).
- 2) L. Hansen, E. Lewis, D. Eatough, R. Bergstrom, and D. DeGraft-Johnson, *Pharm. Res.* **6**, 20 (1989).
- 3) Y. Guo, S. Byrn, and G. Zografi, *J. Pharm. Sci.* **89**, 128(2000).
- 4) Y. Ueda, M. Okamoto, Y. Ohgami, and K. Nakai, *Netsu Sokutei* **31**(4), 179 (2004).
- 5) 美濃部正夫ら, 特許3113998.
- 6) 中村信隆ら, 特許3084472.
- 7) 上田洋一, 特許3322242.
- 8) Mohammad S. Suleiman, Naji M. Najib, Mohammad A. Hassan, and Mohammad E. Abdel-hamid, *Int. J. Pharm.* **54**, 65 (1989).
- 9) 日本化学会, 化学総説9 固体に関する無機反応論, 学会出版センター (1975).
- 10) N. Okusa, *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 794 (1975).

要 旨

熱分析を用いた安定性予測法が以前より研究されているが、加水分解を予測する際には80℃程度が昇温の上限とな

るという課題があった。そこで本研究では、熱分析装置の窒素ガスボンベから加熱炉へ繋がる流路に水の入った加湿瓶を組み込むことにより、室温付近で飽和した水蒸気ガスを加熱炉へ流入させるシステムを組んで、この課題を解決しようと試みた。その結果、加熱炉の温度を150℃まで設定できた。本手法での予測分解率と実測の分解率はほぼ一致したが、今後更なる検討を重ね、本手法の有効性を検証する必要がある。



後藤 晃範 Akinori Goto
杏林製薬(株) 開発研究所
〒329-0114 栃木県下都賀郡野木町野木
1848, TEL.0280-57-1551, E-mail:
akinori.gotou@mb.kyorin-pharm.co.jp
研究テーマ: プレフォーミュレーション,
物性検討
趣味: サッカー, スポーツ観戦



森 浩俊 Hirotohi Mori
杏林製薬(株) 開発研究所
〒329-0114 栃木県下都賀郡野木町野木
1848, TEL.0280-57-1551, E-mail:
hirotoshi.mori@mb.kyorin-pharm.co.jp
研究テーマ: 医薬品候補化合物の物性検
討及び品質評価
趣味: 映画鑑賞, サッカー, ドライブ