

熱分析による医薬品の安定性予測

住友化学工業株式会社 生物環境科学研究所
 上田 洋一 大神 泰孝
 岡本 昌彦 中井 清

はじめに

医薬品の外箱に小さい文字で使用期限又は有効期間が印刷されているのを見かけたことがあるだろうか。医薬品メーカーは、最終製品である医薬品製剤及び有効成分(以下、原薬)について安定性試験を行い、その結果に基づいて有効期限を設定している。この安定性試験は3年にも及び、医薬品開発において最も長い期間を要する試験の1つである。更に、安定性試験の開始前には、種々の保存条件を想定した6ヵ月程度の予備試験を行ない、3年後に期待した結果が得られるような製剤設計、包装及び保存条件を探索している。しかしながら3年後の品質を予測しうる結果が得られなければ、更に予備試験を行うことになる。

当研究所では、より良い医薬品を早期に医療現場に届けるためには予備試験の効率化が不可欠であるとの考えから、医薬品の安定性予測法の研究を行っている。本稿では、熱分析を用いる微量、迅速、簡便、正確・高精度な新しい安定性予測法¹⁾について紹介する。

1. 反応速度論的解析について

予備試験の結果から安定性を予測する場合には反応速度論的解析を行うことが一般的である。ここで紹介する熱分析を用いる新しい安定性予測法においても反応速度論的解析が必要である。以下に安定性を予測する場合の順に従って述べる。

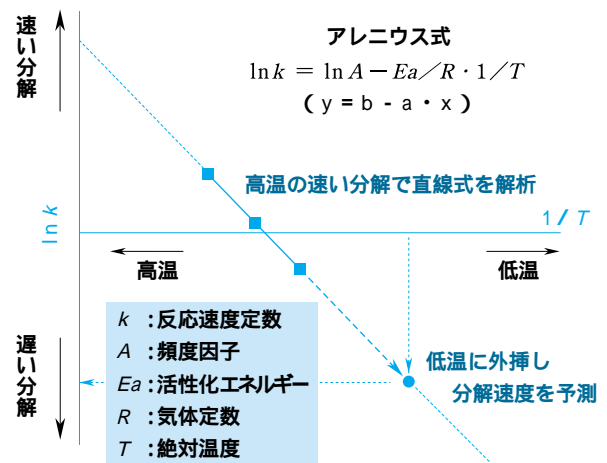
反応速度式は、医薬品を一定温度条件下に置き、経時的に分解率を分析することにより求める。分解率の分析には、医薬品の品質評価に用いられるクロマトグラフ法などの定量精度の高い方法を用いる。

反応速度式 $kt = f(c)$ [式中、 k は反応速度定数、 t は分解時間を表し、 $f(c)$ は分解率の関数]には、 n 次反応速度式(n は、0以上の実数)、Janderの式、Weibullの式、拡散律速の式、Avramiの式、Prout-Tompkinsの速度式、Bawnの速度式、Leeson-Matlocksの速度式、Carstensenの式その他、Kawakitaの

式などがあり、分解時間 t に対して $f(c)$ をプロットし、直線が得られる式を選択する²⁾。この場合の回帰直線の傾きが反応速度定数 k である。

第1図は、反応速度定数 k と反応場の温度 T (試料温度) との直線関係を示したアレニウス・プロットであり、回帰直線式がアレニウス式に相当する。高温では分解が早く進行するため、短時間の分解でアレニウス式を求めることができる。これを低温側に外挿し、低温での反応速度定数を求めることによって、安定性試験開始前に3年間にも及ぶ安定性を短期間で予測する。

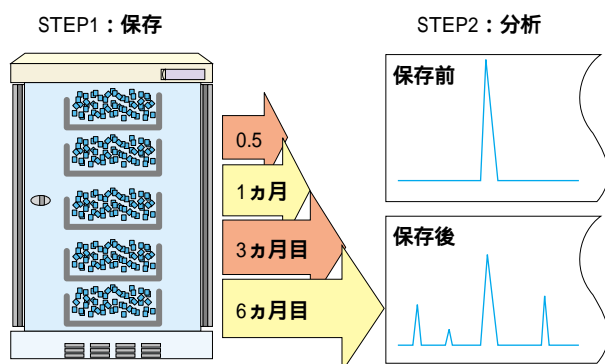
第1図 アレニウス・プロットと安定性予測原理



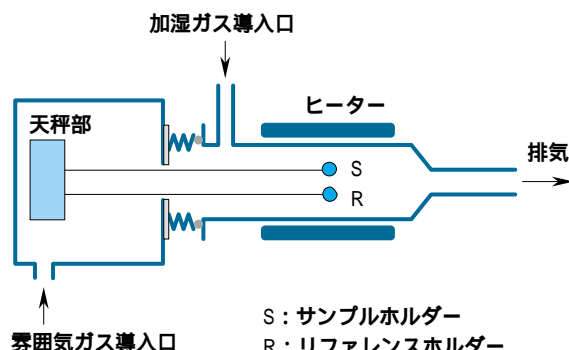
2. 熱分析装置の利用

安定性試験は、第2図に示したように恒温恒湿器等を用いて医薬を各種の条件下に一定期間置き、品質を経時的に評価する方法で行う。予備試験も同様の装置を用いて、苛酷な条件で行うことが多い。一方、恒温恒湿器の代わりに熱分析装置を用いる方法では、例えば第3図のように加熱炉の試料室直前に雰囲気ガス導入口を追加した雰囲気制御型の示差熱天秤³⁾を用いる。この雰囲気ガス流路を保温することにより加湿ガスを導入できるように更に改造を加えている⁴⁾。

第2図 恒温恒湿器を用いる安定性試験



第3図 安定性予測に用いる示差熱天秤の構造(上面図)



3. 熱分析装置で分解する利点

熱分析装置(示差熱天秤)を用いる利点は、第1に、試料温度が正確に測定できることである。前述のようにアレニウス・プロットの横軸は反応場の温度(試料温度)であり、恒温恒湿器のように設定温度を代用する場合と異なり、高温で分解した場合でも分解に伴う吸・発熱が予測値の誤差となることがない。

第2に、窒素雰囲気では熱分解、酸素雰囲気では酸化分解、加湿窒素雰囲気では加水分解というように、分解要因の特定と分解要因別の反応速度論的解析ができることである。もし、実施可能な保存温度域で安定性が確保できないと予測された場合でも、各分解要因がどの程度分解に関与しているのかが判るため、効果的な分解防止対策をとることができる。

第3に、一様な分解メカニズムで分解させることができたか否かを、分解に伴う吸・発熱と重量変化

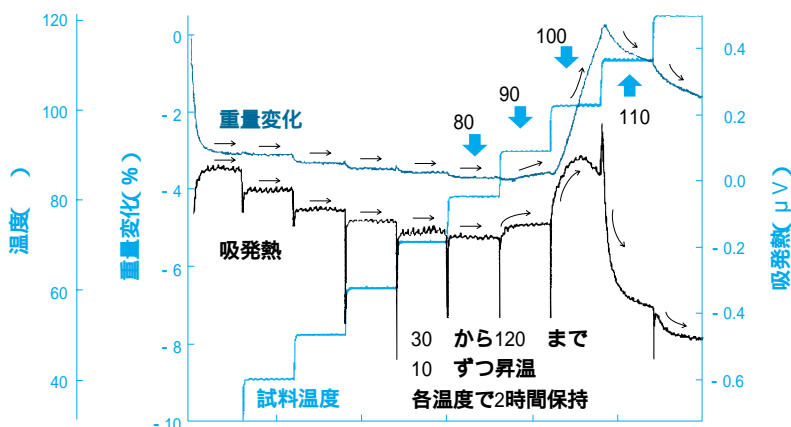
により観測できることである。分解後に試料を観察すると融解した形跡が見られることがあるが、これは生成した分解物によって融点降下が起こり、試料が融解した結果と推定される。このような場合、吸・発熱曲線に変化が記録され、分解開始後何時間で融解したかが判る。また、恒温恒湿器と異なり、クロマトグラフ法で分析するまでもなく分解ガス成分の有無や酸化、吸湿等を重量変化により知ることができる。

4. 解析上限温度

短時間で安定性を予測するためには、高温で分解させなければならない。しかし、高温では脱水反応や燃焼といった室温付近では起こり難い反応が主となることがある。このため、解析すべき室温付近での分解が反映される上限温度を明らかにすることが

必要になる。第4図は、熱分析装置を用いて酸素雰囲気下でビタミンD誘導体を階段状に昇温した場合の吸・発熱と重量変化を示している。30 から80 までは重量変化、吸・発熱ともに各温度で横這いであり、有意な変化は認められない。90 では酸化と思われる発熱を伴う重量増加の傾向が見られ、100 では顕著に認められる。更に、110 では脱水と思われる吸熱を伴う重量減少が観測されている。このことから、室温付近での分解を反映する上限温度は、約80 であろうことを容易に推定することができる。

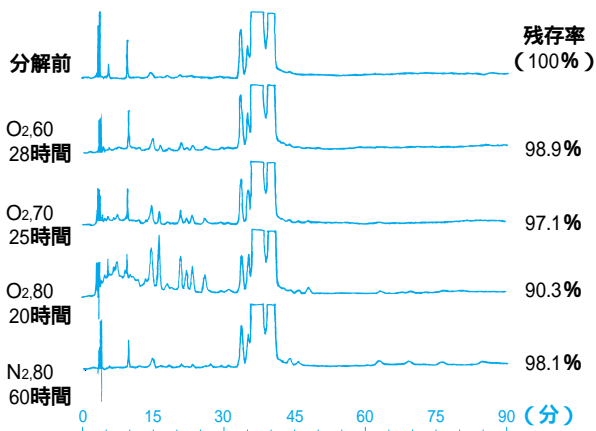
第4図 ビタミンD誘導体の熱分析結果(酸素雰囲気)



5. 分解要因別の解析

第5図は、熱分析装置を用いて分解したビタミンD誘導体の液体クロマトグラムである。酸素雰囲気下で分解すると約25分までに多数の分解物が溶出しているが、窒素雰囲気下で分解したものには殆ど見られない。このように各種雰囲気下で解析することによって分解要因を明らかにし、分解要因別の反応速度論的解析を行うことができる。

第5図 ビタミンD誘導体各種分解物の液体クロマトグラム

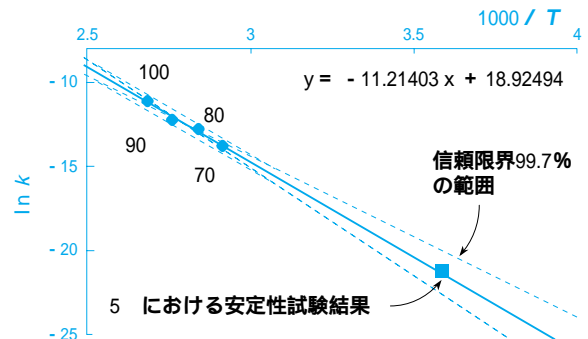


6. 熱分析による安定性予測法の正確さ

予測値の正確さを確認するために、抗生物質原薬の安定性の異なるロットAおよびロットBについて熱分析による安定性予測を行った。

各種雰囲気下で分解させたところ、加水分解することが判ったため、加湿窒素雰囲気下で反応速度論的解析を行った。第6図は、ロットAのアレニウス・プロットである。5 で実施した3年間の安定性試験の実測値は回帰直線上にあることが判る。更に、反応速度論的解析の結果から、5 で3年間保存した場合の残存率を予測し、安定性試験の結果と比較したところ、ロットAは予測値 97.06% に対して安定性試験結果 97.85% であり、ロットBは予測値 95.37% に対して安定性試験結果 94.43% であった。

第6図 抗生物質原薬(ロットA)の加水分解アレニウス・プロット



どちらのロットも実際の安定性試験結果と一致する値が得られ、本法は高い正確さを有することが判る。

おわりに

熱分析による安定性予測法は、1測定当たり最少1mgで行えるよう設計したこともあり、安定性を予測するまでに要する試料量は、約20mgと微量である。従って、製造量が少ない開発初期からでも安定性の予測実験をすることができる。解析に要する期間は約2週間であり、従来6ヵ月間を要した予備試験と同等以上の正確さ・精度で予測することができる。操作は熱分析とクロマトグラフ分析であり簡便である。

本法は、当初、原薬を解析対象として開発したが、中間体や原料、更には農薬、防疫薬にも適用できる高い汎用性を有する。安定性試験のオプションとして、希望する期間安定に保存できる条件を提案するといった利用も考えられる。

本技術が多くの方のお役に立つ日が来ることを望む。

引用文献

- 1) 上田 洋一：特開2000-074809
- 2) 宮嶋 孝一郎：医薬品の開発, 第15巻, 廣川書店 (1989)
- 3) 美濃部 正夫ら：特開平07-146262
- 4) 中村 信隆ら：特開平08-145918