

験がある。製剤均一性試験は工程内管理試験として実施し、管理規格値を設定することもよい。

4-2-1 外観・性状

製剤の物理的状態(例えば、固体、液体)、色及び透明度を定性的に規定する。

4-2-2 確認試験

確認試験は、その製剤に極めて特異的である必要があり、分子構造上の特徴やその他の特有の性質に基づいて設定する必要がある。確認試験は定性的なものでもよい。ほとんどの場合、1種類の試験で十分であると考えられるが、製品によっては同一性を確認するために2種類以上の試験(理化学試験、生物学的試験、免疫化学的試験)が必要となる場合もある。

4-2-3 純度と不純物

不純物は、原薬に元々存在する目的物質由来不純物や製造工程由来不純物と同じものか、製剤化中あるいは製剤の保存中に特異的に生成する分解物・変化物のいずれかである。もし不純物が質的にも量的にも原薬中のものと同じである場合は、試験項目として設定する必要はない。新たに不純物が製剤の製造中あるいは保存中に生じる場合には、これらの不純物のレベルを測定し、規格値を設定する必要がある。

4-2-4 力価

バイオ医薬品製剤の規格及び試験方法には、適切な、バリデートされた力価試験が必要である。しかし、適切な力価試験を原薬について設定していれば、製剤の段階での定量的な評価には、代替試験法(理化学的試験法や生物学的試験法)でも十分な場合がある。ただし、そのような設定を行う場合には、その妥当性を示すこと。

4-2-5 物質質量

製剤中の原薬の量は、通例、タンパク質量(質量)で表し、適切な定量法を用いて測定する。製品の製造が力価に基づいて行われる場合には、別途あえて物質質量(タンパク質量)の測定をする必要はない。

4-2-6 その他の一般的試験項目

製剤の機能を評価する上で、物理的性質及び他の品質特性の測定が重要となる場合が多い。このような試験の例としては、pH、浸透圧がある。

4-2-7 特殊な剤形のための追加試験項目

剤形によっては、その特殊性に鑑み、前述の試験項目の他に、試験項目の追加が必要となる場合もあることを考えておく必要がある。

参考文献

- 1) 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の規格及び試験方法の設定(医薬審発第571号 平成13年5月1日)
- 2) 生物由来原料基準(厚生労働省告示第210号 平成15年5月20日)
- 3) 組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析(医薬審第3号 平成10年1月6日)
- 4) 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析(医薬審発第873号 平成12年7月14日)
- 5) 原薬GMPのガイドライン(医薬発第1200号 平成13年11月2日)
- 6) ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価(医薬審発第329号 平成12年2月22日)
- 7) 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にとまなう同等性/同質性評価(医薬審発第0426001号 平成17年4月26日)
- 8) 生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験(医薬審第6号 平成10年1月6日)

4 ICH ガイドライン

川西 徹*

4.1 ICH の歴史

日本・米国・ヨーロッパでは、それぞれの地域で時期は異なるものの、医薬品に関する事件や事故を経験した結果、医薬品は販売開始前に政府による評価・承認が必要であるという同様な認識をもつようになり、それぞれ独自に法制度を整備してきた。特に1960年代から1970年代に、各国で法令やガイドラインが急速に整備され、新医薬品の品質、有効性および安全性についてのデータ報告・評価の体制が整った。

しかし、品質、有効性、安全性を評価するという基本では共通していたものの、承認申請の際の詳細な技術的要件は地域によって異なっていた。一方、この間に、製薬企業は国際的に医薬品の製造・販売を行うようになってきており、新しい医薬品を地域を越えて上市するためには、地域間で異なる規制要件を満たすため、品質、有効性、安全性の評価という同じ目的であるにもかかわらず、時間とコストのかかる重複した試験を数多く行う必要があった。このことは、医薬品開発コスト、さらには健康管理コストの上昇を招くばかりでなく、何よりも必要な患者への安全で有効な新医薬品の供給を妨げる要因となり、各地域の医薬品承認審査の基準の合理化・標準化の必要性が叫ばれるようになった。

このような背景の中で、世界的な規模で医薬品の承認に必要な技術的要件を調和するという動きは1980年代中頃に始まったが、1989年にパリで開催された国際保健機関（WHO）の医薬品規制当局者会議において日・米・EU医薬品規制調和国際会議（ICH）を創設することが決められ、1990年4月、日本、米国、ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体の6者によりICHが発足した。この会議でICHの運営方針を決定するICH運営委員会が作られ、少なくとも年2回の会合を行うとともに、ICH国際会議も2～3年に1回程度行われている。

ICH発足以来、50を超えるガイドラインが合意（調和）に至り、各地域で実施されてきた。新医薬品の品質、有効性、安全性の評価にかかわる技術的なガイドラインだけでなく、最近では承認申請資料の形式、市販後安全性体制などにもその対象は広がっている。またICHに参加していない地域との交流、情報の共有化も進んでいる。

4.2 ICH の組織

ICHは日本、米国、EUの各医薬品規制当局（日本：厚生労働省、米国：食品医薬品庁（FDA）、EU：欧州委員会（EC））および各極の産業界（日本：日本製薬協会（JPMA）、米国：米国製薬

* Toru Kawanishi 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 部長

工業協会 (PhRMA), EU: 欧州製薬団体連合会 (EFPIA) の6者から構成されており, さらに, オブザーバーとして世界保健機構 (WHO), カナダ保健省, 欧州自由貿易連合 (EFTA) が参加している。

ICHでは品質, 有効性, 安全性, あるいは複合領域のトピックごとに各種の専門家が専門家作業部会で協議し, ガイドライン等を作成する。また各局からの代表者によって構成される運営委員会では, 各トピックの進行管理やガイドラインの最終決定等の管理・運営を行う。

4.3 ICH 品質ガイドライン

ICH 国際調和ガイドラインは, 品質, 有効性, 安全性および複合領域の大きく4群に分けられる。以下に品質に関連するガイドラインを簡単に紹介する。個々のガイドラインは医薬品医療機器総合機構のHPに掲載されており (http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html), 調和原文および国内通知のダウンロードが可能である (表1参照)。

4.3.1 新有効成分含有医薬品の品質データ作成に関する技術課題を扱ったガイドライン (化学合成医薬品)

ICH 品質分野ガイドラインの国際調和作業は, 新医薬品申請にあたって必要とされる品質データに関する技術的ガイドラインから開始された。即ち, 安定性試験ガイドライン (Q1), 分析バリデーションガイドライン (Q2), 原薬不純物ガイドライン (Q3A) である。

安定性試験ガイドラインとしてはその後光安定性試験 (Q1B), 新投与経路医薬品への安定性試験の適用 (Q1C), ブラッケンティング法及びマトリキシング法の適用 (Q1D), 長期保存安定性試験からのリテスト期間又は製剤有効期間の外挿 (Q1E) 等が追加され, 整備された。

分析バリデーションガイドラインについては, 分析バリデーションの実施項目ガイドライン (Q2A) がまず作成されたが, その後改訂が行われ, 分析バリデーションの実施方法に関するガイドライン (Q2B) が追加され, 完成された。

純度試験ガイドラインでは, 原薬不純物ガイドライン (Q3A) に続いて, 製剤不純物ガイドライン (Q3B) が作成され, さらに医薬品中の残留溶媒ガイドライン (Q3C) が整備された。残留溶媒ガイドラインについては, その後も科学的知見の増加に伴い, 限度値の見直し等が行われている。

このように品質試験に関する特定の技術課題を扱った3群のガイドラインシリーズと平行して, 医薬品品質管理の主要な方策である, 規格及び試験方法に関するガイドライン (Q6A) が作成された。

以上の品質試験の技術的課題に関するガイドラインに引き続くものとして, 今現在, 国際調和作業中の品質ガイドラインに, 国際調和薬局方試験の評価および推奨に関するガイドライン

医薬品のグローバル化と GMP

表 1 ICH 国際調和品質ガイドラインおよびその国内通知一覧

(平成 20 年 9 月 30 日現在)

(1) 安定性試験	
Q1A (R2)	安定性試験ガイドライン (平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知): "Stability Testing of New Drug Substances and Products"
Q1B	新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン (平成 9 年 5 月 28 日 薬審第 422 号 厚生省薬務局審査課長通知): "Stability Testing, Photostability Testing of New Drug Substances and Products"
Q1C	新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドライン (平成 9 年 5 月 28 日 薬審第 425 号 厚生省薬務局審査課長通知): "Stability Testing for New Dosages Forms"
Q1D	原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用 (平成 14 年 7 月 31 日 医薬審発第 0731004 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知): "Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products"
Q1E	安定性データの評価に関するガイドライン (平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知): "Evaluation of Stability Data"
Q1F	「候区域 III 及び IV における承認申請のための安定性試験成績に関するガイドライン」の廃止 (平成 18 年 7 月 3 日 薬食審査発第 0703001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知): "Explanatory Note on the Withdrawal of ICH Q1F for the ICH Website"
(2) 分析バリデーション	
Q2 (R1)	Q2A 分析法バリデーションに関するテキスト (実施項目) (平成 7 年 7 月 20 日 薬審第 755 号 厚生省薬務局審査課長通知, 平成 9 年 10 月 28 日 医薬審第 338 号 一部改正)
Q2B	分析法バリデーションに関するテキスト (実施方法) (平成 9 年 10 月 28 日 医薬審第 338 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知): "Validation of Analytical Procedure: Methodology: Text and Methodology"
(3) 不純物の試験	
Q3A (R2)	新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン (平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発第 1216001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知) 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの一部改定 (平成 18 年 12 月 4 日 薬食審査発第 1204001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知): "Impurities in New Drug Substances"
Q3B (R2)	新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン (平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発第 0624001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知) 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの一部改定 (平成 18 年 7 月 3 日 薬食審査発第 0703004 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知): "Impurities in New Drug Products"
Q3C (R3)	Q3C 医薬品の残留溶媒ガイドライン (平成 10 年 3 月 30 日 医薬審第 307 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)
Q3C (M)	医薬品の残留溶媒ガイドライン N-メチルピロリドン (N-Methylpyrrolidone) の PDE 値について/テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran) の PDE 値について (平成 14 年 12 月 25 日 医薬審発第 1225006 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知): "Impurities: Guideline for Residual Solvents" 医薬品残留溶媒の限度値について (平成 14 年 12 月 3 日 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡)
(4) 生物製品の品質	
Q5A (R1)	ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価 (平成 12 年 2 月 22 日 医薬審第 329 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知): "Viral Safety Evaluation on Biotechnology Products Development from Cell Lines of Human or Animal Origin"
Q5B	組換え DNA を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析 (平成 10 年 1 月 6 日 医薬審第 3 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知): "Quality of Biotechnological Products analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products"

(続く)

(続き)

- Q5C 生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の安定性試験 (平成10年1月6日 医薬審第6号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知): "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of biotechnological/Biological Products"
- Q5D 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析 (平成12年7月14日 医薬審第873号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知): "Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products"
- Q5E 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の規格および試験方法の設定 (平成17年4月26日 薬食審査発第0426001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知): "Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process."
-
- (5) 規格及び試験方法
- Q6A 新医薬品の規格及び試験方法の設定 (平成13年5月1日 医薬審発第568号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知): "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"
- Q6B 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の規格及び試験方法の設定 (平成13年5月1日 医薬審発第571号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知): "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products"
-
- (6) GMP (医薬品の製造管理および品質管理に関する基準)
- Q7 原薬GMPのガイドライン (平成13年11月2日 医薬発第1200号 厚生労働省医薬局長通知): "Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical ingredients"
-
- (7) 製剤開発
- Q8 製剤開発に関するガイドライン (平成18年9月1日 薬食審査発第0901001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知): "Pharmaceutical Development"
- Q8 Annex ICH Q8 Annex: 製剤開発付属書: "Q8-Annex Pharmaceutical Development" (平成20年9月現在ステップ2)
-
- (8) 品質リスクマネジメント
- Q9 品質リスクマネジメントに関するガイドライン (平成18年9月1日 薬食審査発第0901004号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長、薬食監麻発第0901005号 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長): "Quality Risk Management"
- 品質リスクマネジメント ICHQ9 ブリーフィング・バック: "Quality Risk Management ICH Q9 Briefing Pack"
-
- (9) 医薬品品質システム
- Q10 医薬品品質システムに関するガイドライン (国内通知準備中): "Pharmaceutical Quality System" (Step 4 at June 4, 2008)
-
- (10) 薬局方国際調和の評価関係
- Q4B 国際調和薬局方一般試験法の評価および推奨: "Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions" (Step 4 at November 1, 2007)
- Q4B-Annex 1 強熱残分試験法: "Residue on ignition/Sulphate Ash General Chapter" (Step 4 at November 1, 2007)
- Q4B-Annex 2 注射剤の採取容量試験法: "Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for use in the ICH region on Test for Extractable volume of Parenteral Preparations General Chapter" (Step 4 at June 5, 2008)
- Q4B-Annex 3 注射剤の不溶性微粒子試験法: "Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for use in the ICH Regions on Test for Particulate Contamination: Sub-Visible Particles General Chapter" (Step 4 at June 5, 2008)

(続く)

(続き)

Q4B-Annex 4 非無菌製品の微生物学的試験: "Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Microbial Examination of Non-Sterile Products General Chapter" (Step 2)

Q4B-Annex 5 崩壊試験法: "Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Disintegration Test General Chapter" (Step 2)

(1) 承認申請書に添付すべき国際共通化資料 (コモン・テクニカル・ドキュメント)

新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について (平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第 899 号 平成 13 年 6 月 21 日 厚生労働省医薬局審査管理課長): 「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の一部改正について (平成 15 年 7 月 1 日 薬食審発第 0701004 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

M4 別紙 1: 医薬品の承認申請のための国際共通化資料コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) の構成: "Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use"

M4Q 別紙 3: 医薬品の承認申請のための国際共通化資料 (コモン・テクニカル・ドキュメント) CTD - 品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン: "The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: MODULE 2: Quality of Overall Summary (QOS); MODULE 3: Quality"

M4Q に関する Q&A

CTD- 品質に関する文書の作成要領に関するガイドラインに対する Q&A (平成 13 年 10 月 22 日 事務連絡 厚生労働省医薬局審査管理課): "Q&A on the CTD-Quality Guideline"

CTD- 品質に関する文書 Q&A/記載箇所に関する事項 (平成 15 年 11 月 15 日 事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課): Common "Technical Document-Quality Question and Answers/Location Issues"

(Q4B) がある。

これは Q6A ガイドライン作成の過程で、医薬品の規格及び試験法の国際調和を実効あるものとするために極めて重要と指摘された、薬局方一般試験法 (含量均一性試験法、重量偏差試験法、溶出試験法、崩壊試験法、微生物限度試験法、不溶性微粒子試験法、注射剤の採取容量試験法、強熱残分試験法、着色度及び澄明度試験法、無菌試験法、エンドトキシン試験法) の国際調和に関連するガイドラインである。局方試験法の国際調和は薬局方検討会議 (PDG) が行っているが、各局方に取り込まれた後、各極の規制当局が受入なければ実効あるものとならない。

そこで、PDG で国際調和され局方に取り込まれた試験法を、ICH の Q4B 専門家が順次評価、確認し、必要に応じて PDG が調整を行った上で、3 極の規制当局が相互受入する上で考慮すべき事項をまとめるというものである。Q4B ガイドライン本体は Q4B の専門家会議の運営方針、評価方法等を記したものであるが、現在国際調和一般試験法個々 (強熱残分試験法、注射剤の採取容量試験法、注射剤の不溶性微粒子試験法等) について検討し、その結果を補遺 (Annex) としてまとめ、順次追加している。

4.3.2 新有効成分含有医薬品の品質データ作成に関する技術課題を扱ったガイドライン（生物薬品）

生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源製品）では、遺伝子組換え製品の生産に用いる遺伝子発現構成体の分析（Q5B）、生物薬品の製造用細胞に関するガイドライン（Q5D）、生物薬品の安定性試験ガイドライン（Q5C）、生物薬品のウィルス安全性評価ガイドライン（Q5A）の各ガイドラインが作成され、これらに引き続いて、生物薬品の規格及び試験方法ガイドライン（Q6B）が作成された。

以上の生物薬品の開発過程における特定の課題を対象とした技術的ガイドラインに引き続き、製造工程の変更の際に実施すべき同等性／同質性評価に関するガイドライン（Q5E）が作成された。

4.3.3 医薬品の製造管理に関するガイドライン

上記の医薬品品質データ作成に関する技術ガイドラインとともに、化学合成医薬品および生物薬品を適用対象として、医薬品の製造施設、および製造管理を扱った医薬品原薬 GMP ガイドライン（Q7A）が作成された。

4.3.4 新医薬品の承認申請にあたって添付すべき国際共通化資料に関するガイドライン

医薬品の承認申請にあたっての技術的要件と同様に、承認申請にあたって添付すべき資料が国際間で異なっていることが、地域を超えた医薬品の迅速な普及の障害の一因であることが指摘されていたため、ICH では承認申請に添付すべき国際共通化資料（コモンテクニカルドキュメント：CTD）に関するガイドラインの作成が行われた。これは品質データのみならず、非臨床、臨床データについても同様に作成されたが、品質については「CTD-品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン（M4Q）」が作成され、概要資料（モジュール2）、品質に関する文書（モジュール3）の作成にあたって、記載すべき項目とその配列順序が示された。

4.4 新しいICH 品質ガイドライン—医薬品のライフサイクル全般にわたる品質管理システム構築をめざして—

ICH 品質分野の国際調和活動では、上記のように医薬品開発あるいは新医薬品の承認申請に関する技術課題に関するガイドライン、および新医薬品の製造販売承認申請に際して添付資料として提出すべきCTDの国際調和が一段落した。そこで、その後に続くべき新たな医薬品品質関連のテーマが検討され、2003年7月のブラッセル会議 GMP ワークショップにおいて、「製造科学とリスク管理手法を統合したアプローチによる、医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用する新しい品質管理システムの構築」が提案され、品質の中心テーマとして取り上げること三極は合意した。その後この合意に従い、「製剤開発に関するガイドライン（Q8）」、「

品質リスク管理に関するガイドライン (Q9) および「医薬品品質システムに関するガイドライン (Q10)」が国際調和され、現在さらに「Q8-R 製剤開発ガイドライン付属書」の国際調和作業が行われている。続いてこの方向で「原薬の製造方法に関するガイドライン (Q11)」がテーマとして取り上げられた。

このような新しい品質システム構築が提唱された背景としては、米国FDAの医薬品品質管理についての危機意識があるものと思われる。即ち医薬品は製造開発企業にとって工業製品であるが、通常ヒトの体内に投与され健康に直接的に係わるがゆえに、歴史的に極めて厳しい規制が行われてきた。そのため、医薬品の開発製造コストが高騰し、承認までの時間も延長し、医薬品開発は困難なものとなりつつある。また一度開発、承認されても、品質の向上あるいは製造コストの改善等を目指した製法変更にあたっては、規制当局による承認あるいは届出が科せられ、実施までに時間、経費がかかる。そのため製造方法の変更を避ける傾向にあり、工業製品の中でも製造管理は旧態依然のシステムで行われていることが少なくない。

一方規制側からみると、製法変更に関する承認審査、あるいはGMP査察のために大きなリソースが必要とされるため、規制コストの増大を招いている。このような問題を解決するために、医薬品の開発・品質管理に製造科学と品質リスク管理の考えを導入し、品質管理システムを近代化させる必要がある。このようなFDAの方向は、巨大化、グローバル化の方向にある先進的医薬品開発企業との利害とも一致し、ICHにおいても推進すべきテーマとしてクローズアップされたものと考えられる。

4.4.1 Q8 製剤開発に関するガイドライン

Q8 ガイドラインは、製品および製造工程の開発に際してとられたアプローチを説明するための国際共通化資料 (CTD) の第3部3.2.P2項「製剤開発の経過」の項で推奨される記載内容に関するガイドラインとして作成されたものである。しかし本ガイドラインは上記の新しい開発手法の実践を推奨するものである。すなわち、承認申請者は、製剤開発において「経験に基づく (旧来の) アプローチ (『最小限のアプローチ approach at a minimum』、あるいは「基本的アプローチ basement approach」と表現されている)」、あるいは「より体系的な (新しい) アプローチ」のどちらでも選択できるということは三極間で合意された見解であり、後者のアプローチの選択は義務的なものではないが、本ガイドラインでは記述のほぼ100%を後者のアプローチの説明に割いている。

この体系的アプローチは一般には Quality by Design (QbD) アプローチと呼ばれている。このガイドラインにおいて「より体系的なアプローチ」の意味するところは、環境要因、工程上の要因、原材料、品質特性といった工程上の重要な要素を確認し、これら要素が医薬品の性能や品質へ及ぼす影響をリスクアセスメント手法を用いて解析、その結果に基づいて品質管理システム

を構築するアプローチと表現できる。このアプローチのメリットは、最終製品の規格試験による品質保証を、製剤設計や工程の設計、検証及び工程管理による品質保証に置き換えることにより、リアルタイムの出荷を可能とすること、さらには、製造管理においてその変動範囲では製品の品質特性の一定性が保証される“デザインスペース”を取り入れることにより、規制上の製法変更の手続きの弾力的な運用を可能とすることにある。

その際、製品の品質特性を近赤外やラマン分光あるいはイメージングによってリアルタイムにモニタリングする分析手法（Process Analytical Technology (PAT)）は、品質を保证する上で重要な製造段階をモニターするための分析手法となり、これらの手法を活用すれば、最終製品のロット試験なしにリアルタイムの出荷を実現させる強力なツールとなりうる。したがって、PATはQbDアプローチを実現させるために極めて有力な技術と位置づけられる（注：PATについては、製造分析技術というより広い意味をもつ用語として用いられる場合もある）。

4.4.2 Q8 製剤開発ガイドライン付属書

Q8ガイドラインは、QbDアプローチという新しい製剤開発・品質管理手法を提案する先進的／先導的ガイドラインであるが、文書の中で用いているQbDアプローチ、デザインスペースなどの新しい用語／概念について、定義や具体例について誰しもが同じ理解に至っていないと思われた。そのため、次のステップとして経口固形製剤、注射剤、経口服液剤について、「最小限アプローチ」および「体系的アプローチ（QbDアプローチ）」について具体例を検討して新しいアプローチを実現してゆくという方向で、まずは経口固形製剤に関するQ8の補足的ガイドライン作成が開始された。しかし付属書の方向は、QbDアプローチの中でも、規制上の弾力性を持たせるうえで要となる概念であるデザインスペースの定義、設定方法に議論の焦点が移り、ステップ2ガイドラインはデザインスペースについての概念の明確化、設定の考え方、CTD中の記載方法に記述の相当部分が割かれている。

4.4.3 Q9 品質リスクマネジメントに関するガイドライン

Q8-Q10品質ガイドラインは、リスクマネジメントを利用した新しい医薬品開発・品質管理システムの採用を提唱するガイドライン群であるが、中でもQ9は製薬業界および規制当局がツールとして適用できる品質リスクマネジメントに関するガイドラインである。リスクマネジメントは、リスクアセスメント、リスクコントロール、リスクコミュニケーション、リスクレビューの4つの要素からなるが、製剤・工程開発から製造、製造・品質管理に至る様々な段階で適用する機会があることが示されている。Q9ガイドラインは既にステップ4ガイドラインとして合意が得られているが、説明用資料日本語版も公開されており（<http://www.pmda.go.jp/ich/quality%20risk%20management.htm>）、総合機構ホームページからガイドラインと同様にダウンロードが可能である。

4.4.4 Q10 医薬品品質管理システムに関するガイドライン

Q10 は国際標準化機構 (ISO) を基にした品質システムについて記したものであるが、内容的には GMP を包含し、ICH Q8 および Q9 を補完するもので、医薬品の製品研究開発から製造・品質管理全般を包括的に管理し、さらに医薬品の継続的改善を推進するための取り組みを示した製薬企業に向けたガイドラインである。GMP に包含されていない経営者・管理者の責任、製品開発と生産工場との技術・知識の共有などに係る指針をも含んでいる。ただし、現行の GMP 要件以外の付加的な要件の遵守は必須とされているわけではない。適用範囲としては、研究開発企業、後発品企業、原薬製造メーカー、バイオテク応用医薬品メーカー、小企業から大企業まで幅広く適用され、製品ライフサイクルに関しては、新規製品のみならず既存製品にも適用される。

4.4.5 新しい品質ガイドライン群のインパクト

Q8-Q10 に象徴される新しい品質システムガイドラインは、従来の ICH 品質ガイドラインと異なり、多くの部分は承認申請の必須要件として提案されたものではなく、医薬品品質確保の新しいアプローチとして提示されたものである。しかしながら、製薬メーカーが今後欧米に承認申請する医薬品の場合は、この新しい医薬品開発・品質管理のアプローチをとることが強く推奨される方向にあると予想される。また欧米の規制下で製造された原薬を調達し、製剤化してわが国で販売する製薬企業にとっても、すぐに影響が現れると考えられる。

これら新しい品質ガイドラインによって推進される新しい医薬品開発・品質管理システムは、数多くの患者を対象とし、生産量も多く、息の長い医薬品においてはその品質確保、品質の向上に資する所甚大であり、患者にとっても好ましい医薬品開発・品質管理の方向と考えられる。しかし一方では、稀少疾病薬のように生産量が少なく、生産規模の小さい医薬品にまでこの開発手法を採用することは、開発コストの増大、引いてはこの種の医薬品開発を困難なものとし、患者の不利益を招くことになりかねない。またこのような開発・品質管理手法をとることは規模の小さい企業にとっては困難であり、多様な医薬品開発の目を摘む恐れがあるとも考えられる。したがって、QbD 的アプローチということばで表現されている新しい医薬品開発・品質管理システムは、対象とされる医薬品の特性に応じて選択されるべきものとする。

ただし、Q8 ガイドラインで対照的な概念として示されている、「経験に基づく (旧来の) アプローチ」と「より体系的な (新しい) アプローチ」は、医薬品の開発・品質管理のアプローチとしては二者択一のものではない。また Q9, Q10 ガイドラインの内容は、Q8 の議論でいう、「旧来のアプローチ」においても有用な内容のものであり、現実的には、個々の医薬品の特性に応じて、総体として中間的なアプローチがとられるものと思われる。

4.5 ICHにおける品質ガイドラインの今後

Q8-Q10については、インプリメンテーションを円滑にすすめるために作業グループを立ち上げ、事例の集約およびQ&A作成を1-2年の内に行い、ガイドラインの実際の運用の準備が進められている。ICH品質関連でQ8-Q10に引き続く新しいテーマとしては、Q8の原薬バージョンにあたる原薬製法ガイドラインであるQ11ドラフト作成が開始された。このガイドラインは化学合成医薬品に加え、バイオテク応用医薬品を適用対象とするものであるが、Q8と同じくQbD的アプローチを推奨する方向でドラフト作成作業が行われている。

このように現在国際調和対象となっているICH品質ガイドラインのテーマは、品質試験に関する技術的ガイドラインから、品質管理システム全体を対象としたものになっている。これら新しい品質ガイドラインは、医薬品の品質管理を大きく変革させる契機となるかもしれない。とはいえ、デザインスペースなど共通理解が得られていないと思われる内容もあり、適用にあたっては、事例研究も行いながら、共通理解を深めることが必要であろう。

Wide-Ranging Molecular Mobilities of Water in Active Pharmaceutical Ingredient (API) Hydrates as Determined by NMR Relaxation Times

SUMIE YOSHIOKA, YUKIO ASO, TSUTOMU OSAKO, TORU KAWANISHI

National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

Received 10 October 2007; revised 27 November 2007; accepted 28 November 2007

Published online 6 February 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/jps.21294

ABSTRACT: In order to examine the possibility of determining the molecular mobility of hydration water in active pharmaceutical ingredient (API) hydrates by NMR relaxation measurement, spin–spin relaxation and spin–lattice relaxation were measured for the 11 API hydrates listed in the Japanese Pharmacopeia using pulsed ^1H -NMR. For hydration water that has relatively high mobility and shows Lorentzian decay, molecular mobility as determined by spin–spin relaxation time (T_2) was correlated with ease of evaporation under both nonisothermal and isothermal conditions, as determined by DSC and water vapor sorption isotherm analysis, respectively. Thus, T_2 may be considered a useful parameter which indicates the molecular mobility of hydration water. In contrast, for hydration water that has low mobility and shows Gaussian decay, T_2 was found not to correlate with ease of evaporation under nonisothermal conditions, which suggests that in this case, the molecular mobility of hydration water was too low to be determined by T_2 . A wide range of water mobilities was found among API hydrates, from low mobility that could not be evaluated by NMR relaxation time, such as that of the water molecules in pipemidic acid hydrate, to high mobility that could be evaluated by this method, such as that of the water molecules in ceftazidime hydrate.

© 2008 Wiley-Liss, Inc. and the American Pharmacists Association *J Pharm Sci* 97:4258–4268, 2008
Keywords: NMR relaxation time; dynamics; hydrate; DSC; water vapor sorption isotherm

INTRODUCTION

Correlations between chemical stability and molecular mobility have been demonstrated for various amorphous pharmaceuticals in the solid state.¹ Furthermore, the chemical stability of active pharmaceutical ingredient (API) hydrates is suggested to be correlated with the molecular mobility of water of hydration present in the crystalline structure.^{2,3}

Water molecules in API hydrates exhibit a variety of physical states,^{4,5} suggesting a range of molecular mobilities; water molecules incorporated into rigid crystalline structures may have low molecular mobility, whereas less rigid structures contain water molecules with greater mobility. Hydration water plays an important role in determining the physical characteristics—such as solubility⁶ and flowability—of the API hydrate. Therefore, an understanding of the physical properties of hydration water, such as molecular mobility, is critical in the formulation of API hydrates.

The molecular mobility of water in solids may be determined by various methods, such as dielectric relaxation spectroscopy⁷ and FT-Raman

Correspondence to: Sumie Yoshioka (Telephone: 81-3-3700-8547; Fax: 81-3-3707-6950; E-mail: yoshioka@nihs.go.jp)
Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 97, 4258–4268 (2008)
© 2008 Wiley-Liss, Inc. and the American Pharmacists Association

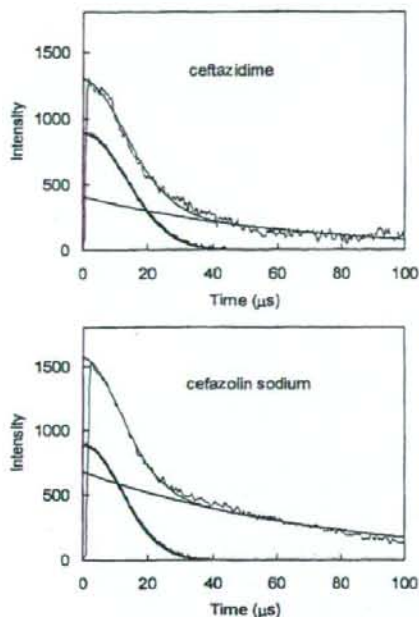


Figure 1. Free induction decay for ceftazidime and cefazolin sodium hydrates.

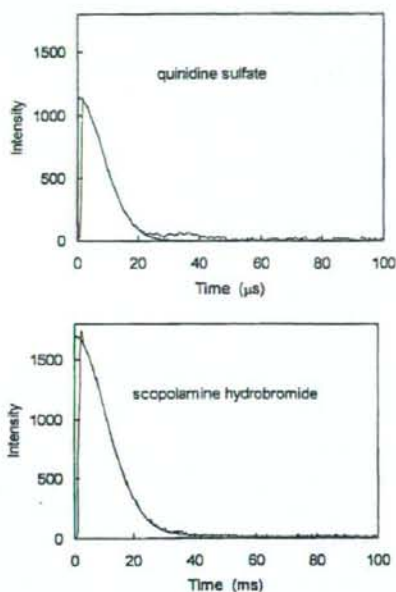


Figure 2. Free induction decay for quinidine sulfate and scopolamine hydrobromide hydrates.

spectroscopy.⁶ NMR is also utilized to determine the molecular mobility of water in the solid state,⁹ and to examine the various mechanisms by which solids interact with water.^{10,11} However, there have been few studies in which the molecular mobility of water in API hydrates was determined using NMR. This may be because ¹H-NMR, even high resolution ¹H-NMR, cannot separate the

peaks of the water protons from those of the protons in other components, which prevents specific determination of water mobility. Although the preparation of API hydrate samples using ¹⁷O-labeled water allows to specifically determine the mobility of the water molecules by ¹⁷O-NMR, unaffected by the other components, this approach requires high cost and much labor.

Table 1. Water Content of API Hydrates

API Hydrate	Number of H ₂ O per Molecule Specified in JP	Number of H ₂ O per Molecule Determined by KF	Spin-Spin Relaxation of H ₂ O
Cefazolin sodium	5	4.67	Lorentzian
Ceftazidime	5	5.04	Lorentzian
Amoxicillin	3	2.94	Lorentzian
Ampicillin	3	2.96	Lorentzian
Berberine Chloride	Not specified	2.67	Gaussian
Quinine hydrochloride	2	1.31	Gaussian
Scopolamine hydrobromide	3	2.32	Gaussian
Saccharin sodium	2	1.15	Gaussian
Pipemidic acid	3	2.9	Gaussian
Sulpyrine	1	0.98	Gaussian
Quinidine sulfate	2	1.95	Gaussian

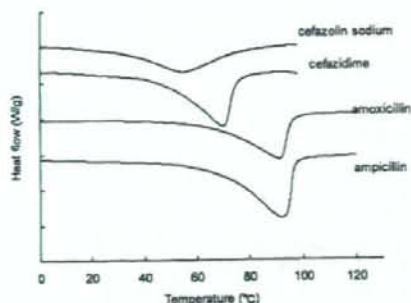


Figure 3. DSC thermograms for four antibiotic hydrates.

Thus, determination of the molecular mobility of hydration water in API hydrates using NMR holds some challenges.

However, it is possible to determine the molecular mobility of hydration water in API hydrates by spin-spin relaxation measurement, if the spin-spin relaxation time (T_2) of the water protons is significantly different from that of the API protons. Furthermore, the spin-lattice relaxation time (T_1) of the water protons may be a useful indicator of water mobility, if the ratio of water protons to API protons is sufficiently large, or if the water protons have a correlation time (τ_c) corresponding to the T_1 minimum, such that the T_1 of the water proton is sensitively reflected in the measured T_1 value without being affected by spin diffusion between the water and the API protons. Moreover, even if the ratio of water protons to API protons is not particularly large, and even if water proton does not have a τ_c corresponding to the T_1 minimum, it

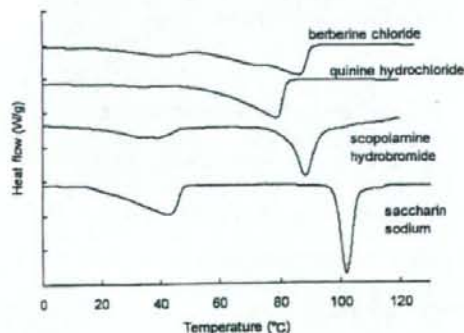


Figure 4. DSC thermograms for API hydrates showing two endothermic peaks.

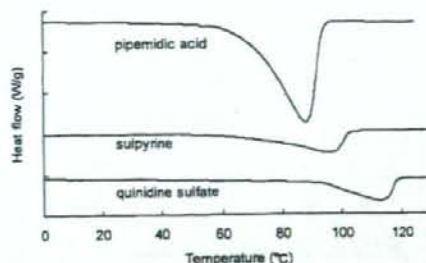


Figure 5. DSC thermograms for API hydrates showing a single endothermic peak.

may be possible to compare the molecular mobility of hydration water in API hydrates based on measured T_1 values, if both of the T_1 of the API proton and the ratio of water protons to API protons are similar for all of the API hydrates compared.

The purpose of this study was to examine the possibility of determining the molecular mobility of hydration water in API hydrates by NMR relaxation measurement. Spin-lattice relaxation, which reflects motions of MHz order, and spin-spin relaxation, which reflects slower motions, were measured for the 11 API hydrates listed in the Japanese Pharmacopeia (JP) using pulsed $^1\text{H-NMR}$, which allows more simplified measurements than high-resolution $^1\text{H-NMR}$. Furthermore, the ease of evaporation of the hydration water was determined under nonisothermal and isothermal conditions using DSC and water vapor sorption isotherm analysis, respectively, and the relationship between the ease of evaporation and the measured values of T_1 and T_2 was examined.

EXPERIMENTAL

Materials

Cefazolin sodium, ceftazidime, amoxicillin, ampicillin, scopolamine hydrobromide, pipemidic acid, quinidine sulfate hydrates were purchased from Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO), and berberine chloride, quinine hydrochloride, saccharin sodium, sulpyrine and di-sodium hydrogen phosphate $12\text{H}_2\text{O}$ were purchased from Wako Pure Chemical Ind. Ltd. (Osaka, Japan), and di-sodium hydrogen phosphate $2\text{H}_2\text{O}$ was from Merck (Darmstadt, Germany).

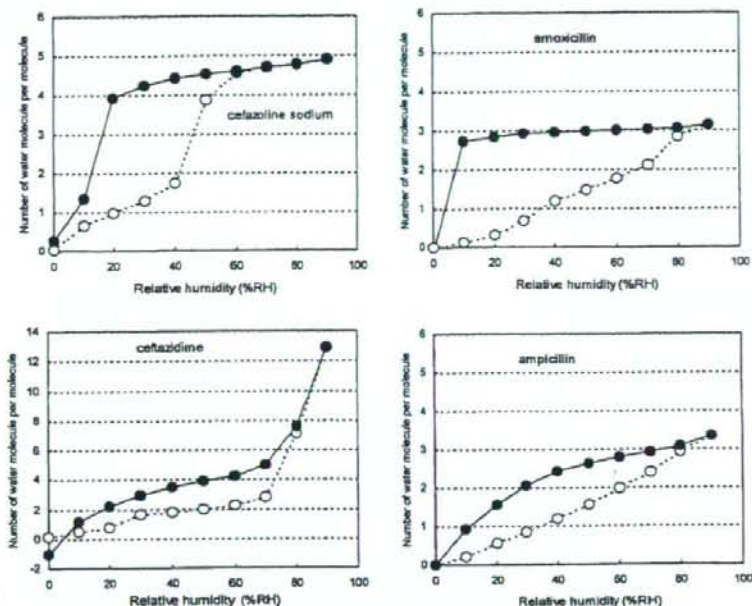


Figure 6. Water sorption isotherms for four antibiotic hydrates.

NMR Relaxation Times

The free induction decay (FID) of protons in API hydrates was obtained using a pulsed NMR spectrometer (25 MHz, JNM-MU25, JEOL, Tokyo, Japan). FID was obtained at 10, 20, 30, and 40°C. The 90° pulses were 2 μs in duration. The "solid echo," with an echo delay of 10 μs, was used in the detection stage of all measurements, in order to overcome the effects of the dead-time.¹² Measurement was repeated four times with a recycling time over five times of the T_1 value measured as described below.

The FID signals obtained between 2.6 and 100 μs that showed only Gaussian-type decay were fitted to Eq. (1) to calculate the T_2 of proton. FID signals obtained for quinidine sulfate and pipemidic acid hydrates showed a small diversion from Gaussian behavior (beat signal) in the final stage of relaxation, suggesting Abragam-type relaxation.¹³ However, T_2 was calculated according to Eq. (1) for the purpose of comparison among API hydrates. The FID signals that show both Gaussian and Lorentzian decay patterns were fitted to Eq. (2)

representing the summation of the Gaussian and Lorentzian equations.

$$I(t) = I_0 \exp\left[-\left(\frac{t}{T_2}\right)^2\right] \quad (1)$$

$$I(t) = I_0 \left[P_G \exp\left(-\left(\frac{t}{T_{2(G)}}\right)^2\right) + P_L \exp\left(-\frac{t}{T_{2(L)}}\right) \right] \quad (2)$$

where $I(t)$ and I_0 are signal intensity at time t and time 0. $T_{2(G)}$ and $T_{2(L)}$ are T_2 for Gaussian decay and Lorentzian decay, respectively, and P_G and P_L are the proportion of protons that show Gaussian decay and Lorentzian decay, respectively.

The T_1 of proton in API hydrates was determined at 30°C by the inversion recovery method. T_1 was calculated according to Eq. (3).

$$I(t) = I_0 \left(1 - 2 \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) \right) \quad (3)$$

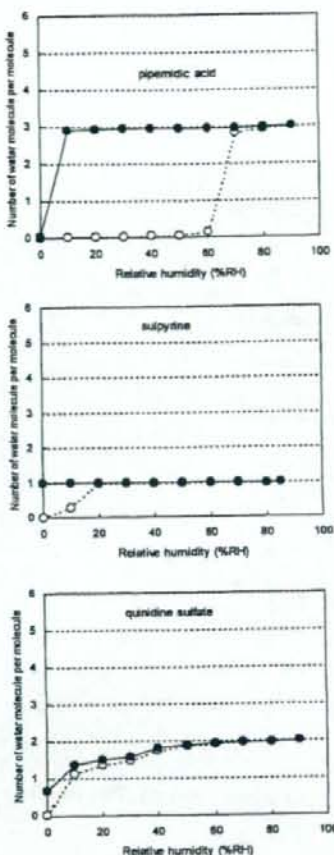


Figure 7. Water sorption isotherms for API hydrates showing a single endothermic peak in DSC thermogram.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Modulated temperature DSC experiments were performed using a commercial system (2920; TA Instruments, New Castle, DE) attached to a refrigerated cooling accessory. The conditions were as follows: modulation period of 100 s, a modulation amplitude of $\pm 0.5^\circ\text{C}$, and an underlying heating rate of $1^\circ\text{C}/\text{min}$. Temperature calibration was performed using indium. Samples (approximately 10 mg) were put in a pan without a lid. Nitrogen gas was flowed at 30 mL/min.

Water Sorption Isotherm

Water sorption isotherms were measured gravimetrically at 25°C using the automated sorption analyzer from VTI Corp. (Hiialeah, FL). Prior to water sorption and desorption, samples were dried at 60°C and reduced pressure, until the partial vapor pressure became less than 0.0. Equilibrium water content was measured at ascending partial vapor pressures ranging from 0.10 to 0.95, then at descending partial vapor pressures ranging from 0.95 to 0.00 in steps of 0.10 or 0.05. Equilibrium was regarded to have been achieved once the change in sample weight was less than 0.001 mg over 10 min. The limit duration for measurement at a partial vapor pressure was 10 h for scopolamine hydrobromide and 5 h for the others.

RESULTS

NMR Relaxation Times

Figures 1 and 2 show representative examples of the time courses of spin-spin relaxation observed for the 11 API hydrates. Of the four antibiotic hydrates, all exhibited both Gaussian-type decay and Lorentzian decay, as exemplified by ceftazidime and cefazolin sodium hydrates (Fig. 1). The other seven API hydrates exhibited only Gaussian-type decay, as exemplified by quinidine sulfate and scopolamine hydrobromide hydrates (Fig. 2).

In order to calculate the proportion of water protons to API protons, which is required to obtain the T_2 of the water protons by curve-fitting of decay patterns, the number of water molecules per API hydrate molecule was measured by the Karl Fischer method. The results are shown in Table 1, in which the values specified in the JP are also noted for the purpose of comparison. The measured water contents were consistent with those specified in the JP for pipemidic acid, sulpyrine, and quinidine sulfate hydrates, as well as all antibiotic hydrates except for cefazolin sodium hydrate. In contrast, quinine hydrochloride, scopolamine hydrobromide, and saccharin sodium hydrates showed smaller water contents than those specified in the JP.

The time courses of spin-spin relaxation showing both Gaussian decay and Lorentzian decay observed for the four antibiotic hydrates were well fitted to Eq. (2) using the proportion of water protons calculated from the measured water

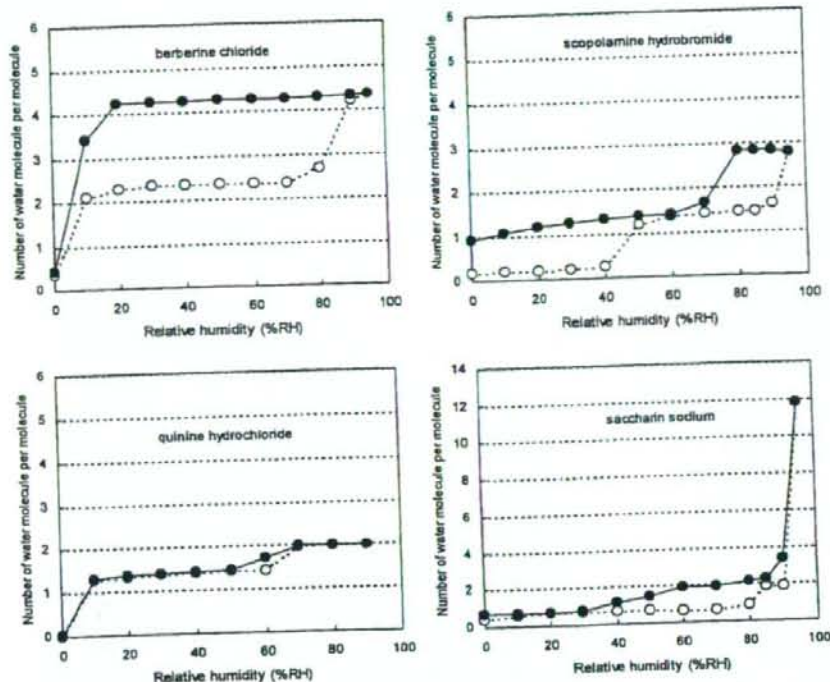


Figure 8. Water sorption isotherms for API hydrates showing two endothermic peaks in DSC thermogram.

content, as shown by the regression curve in Figure 1. Therefore, all of the water protons in the molecule are considered to show Lorentzian decay, and the Gaussian decay is attributed to the drug protons. The T_2 of the Lorentzian decay was calculated according to Eq. (2), and the results will be discussed below. For cefazolin sodium hydrate, better curve-fitting was obtained by regression analysis using a slightly larger value for the proportion of water protons than that calculated from the measured water content. This suggests that a small number of the drug protons exhibit Lorentzian decay; however, it is possible that the water content of the sample used for NMR measurement was different from that of the sample used for Karl Fischer measurements.

The seven API hydrates other than the antibiotic hydrates did not exhibit Lorentzian decay, indicating that all water protons and drug protons in the molecule showed Gaussian decay. The T_2 of the water protons was calculated according to Eq. (1), assuming that the T_2 of the drug protons is

similar to that of the water protons. The results will be discussed below.

DSC Thermograms

Figures 3–5 show DSC thermograms measured for the 11 API hydrates. The four antibiotic hydrates, which exhibited Lorentzian decay upon spin-spin relaxation, showed a single endothermic peak due to water evaporation, as shown in Figure 3. In contrast, the API hydrates that did not exhibit Lorentzian decay showed two endothermic peaks (Fig. 4), or one peak (Fig. 5).

The temperature at which an endothermic peak due to water evaporation is observed may be considered to represent the ease of evaporation of hydration water under nonisothermal conditions. The onset temperature was determined as a parameter for approximate comparison of ease of evaporation among the API hydrates, along with ease of evaporation under isothermal conditions as

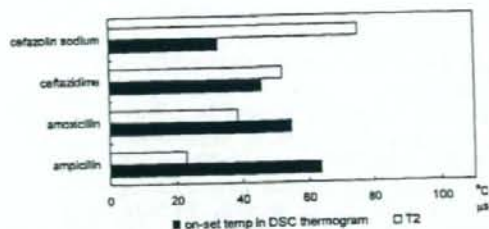


Figure 9. Correlation between onset temperature and T_2 for four antibiotic hydrates.

determined by water vapor sorption analysis. Onset temperature is known to depend on various factors, such as the heating rate, the shapes of the pan and lid, the surface area of the sample, and the flow rate of nitrogen gas. In this study, controllable factors such as the heating rate and the flow rate of nitrogen gas were kept constant, and a pan without a lid was used. The onset temperatures obtained will be discussed below.

Water Vapor Sorption Isotherm

Figures 6–8 show water sorption isotherms observed for the four antibiotic hydrates, the other three API hydrates that exhibited a single endothermic peak due to water evaporation, and the four API hydrates that exhibited two peaks due to water evaporation, respectively. The y-axis represents the number of water molecules per API hydrate molecule, calculated from the water content measured by the Karl Fischer method, assuming that all water molecules present in the sample were evaporated during the drying process

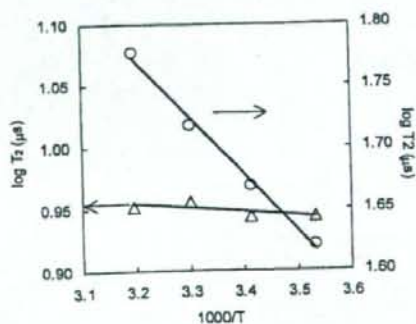


Figure 10. Temperature dependence of T_2 for ceftazidime (circle) and pipemidic acid (triangle) hydrates.

(60°C, reduced pressure) prior to the sorption and desorption processes.

The water sorption isotherms (Fig. 6) observed for the four antibiotic hydrates, which exhibited Lorentzian decay upon spin–spin relaxation, indicate that during the desorption process, the water content decreased with decreasing humidity in the range 90–0% RH, with a significant slope in the water content versus humidity plot.

Among the three API hydrates that did not exhibit Lorentzian decay and showed a single endothermic peak due to water evaporation, pipemidic acid and sulpyrine hydrates gave water desorption isotherms in which the water content was constant over a wide humidity range, as shown in Figure 7. Quinidine sulfate also showed a flat line in the water content versus humidity plot, though it was observed only at high humidities.

The water desorption isotherms observed for the other four API hydrates (except berberine chloride), which did not exhibit Lorentzian decay and showed two endothermic peaks due to water evaporation, indicated that the water content remained approximately constant at two levels (Fig. 8).

DISCUSSION

The molecular mobility of hydration water in API hydrates was found to vary over a wide range; some, such as ceftazidime hydrate, contain hydration water that shows Lorentzian decay upon spin–spin relaxation, while others contain hydration water that shows Gaussian decay.

Hydration Water Showing Lorentzian Decay

All of the water molecules present in the four antibiotic hydrates were found to exhibit Lorentzian decay, because the proportion of Lorentzian decay was consistent with the proportion of water protons calculated from the water content measured by the Karl Fischer method (Fig. 1). The finding that the water molecules in the antibiotic hydrates showed Lorentzian decay rather than Gaussian decay suggests that water molecules are held in voids in the crystal, rather than being firmly trapped in the crystal lattice. These water molecules may evaporate through channels formed in the interior of the crystal.¹⁴ Hydration water that requires more energy to be released

may exhibit a higher onset temperature of the endothermic peak due to water evaporation in DSC.

The T_2 values determined based on Lorentzian decay is related with τ_c by Eq. (4), such that a smaller value of T_2 represents a larger τ_c (lower mobility).

$$\frac{1}{T_2} = \frac{\gamma^4 \hbar^2 I(I+1)}{5r^6} \left(3\tau_c + \frac{5\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{2\tau_c}{1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2} \right) \quad (4)$$

where γ , ω_0 , I , r , and \hbar are the gyromagnetic ratio, resonance frequency, spin quantum number, spin distance, and the Planck's constant divided by 2π .

As shown in Figure 9, T_2 increased as the onset temperature (Fig. 3) decreased, indicating that hydration water which evaporates at lower temperatures has greater molecular mobility as determined by T_2 . This correlation between T_2 and the ease of evaporation under nonisothermal conditions may be explained by assuming that hydration water with a greater T_2 (higher mobility) can escape through channels at a lower temperature.

In order to gain further insight into the correlation between ease of evaporation and the molecular mobility of the hydration water, the ease of evaporation under isothermal conditions was evaluated by water sorption isotherm measurement. Each of the four antibiotic hydrates exhibited a desorption isotherm showing decreases in water content associated with decreases in humidity (Fig. 6). As discussed below, the crystal form of ampicillin hydrate appeared to be altered during the drying process prior to the measurement of water sorption isotherms. Therefore, the isotherm obtained for

ampicillin could not be compared with the NMR and DSC data. However, such detrimental effect of predrying was not observed for the other three antibiotic hydrates. The negative water content observed after the desorption process for ceftazidime may be due to chemical degradation occurred under high-humidity conditions or incomplete evaporation of hydration water during predrying. Compared to amoxicillin hydrate, cefazolin sodium hydrate, which has a larger T_2 value, exhibited a greater slope in its water content versus humidity plot. Furthermore, cefazolin sodium exhibited rapid dehydration when humidity was decreased below 20% RH, whereas amoxicillin did not exhibit rapid dehydration until humidity was decreased below 10% RH. These findings suggest that the ease of evaporation of hydration water under isothermal conditions is correlated with molecular mobility as determined by T_2 , which supports the conclusion obtained based on DSC measurement. For ampicillin, the slope of the water content versus humidity plot was greater than that of amoxicillin hydrate despite its lower molecular mobility as determined by T_2 and higher onset temperature. This suggests that the drying conditions prior to the sorption and desorption processes were inadequate, which may result in destruction of the crystalline structure. Thus, the isotherm obtained for ampicillin could not be compared with the NMR and DSC data.

As exemplified by ceftazidime hydrate (Fig. 10), T_2 increased significantly with increasing temperature, indicating that T_2 reflects the increases in molecular mobility associated with increases in temperature. Thus, molecular mobility can be considered to correlate with T_2 . As shown in Figure 11, antibiotic hydrates with smaller T_2

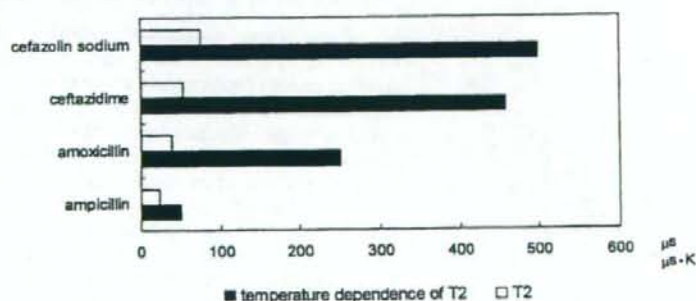


Figure 11. Correlation between T_2 and temperature dependence of T_2 for four antibiotic hydrates.