

# テラヘルツ分光による医薬結晶の識別技術

テラヘルツ波は分子間の非共有結合と同じエネルギーレベルにあるため、分光技術により分子ネットワークの違いを識別することができます。本稿では、これまで分からなかった医薬結晶の溶解性や吸収性などと深く関係する分子の結び付きを可視化する画期的なテラヘルツ分光技術を紹介します。

あじと かつひろ

味戸 克裕 /キム ジェヨン

うえの ゆうこ

上野 祐子 /ソン ホジン

NTTマイクロシステムインテグレーション研究所

## THz分光技術で分析できる結晶の非共有結合の変化

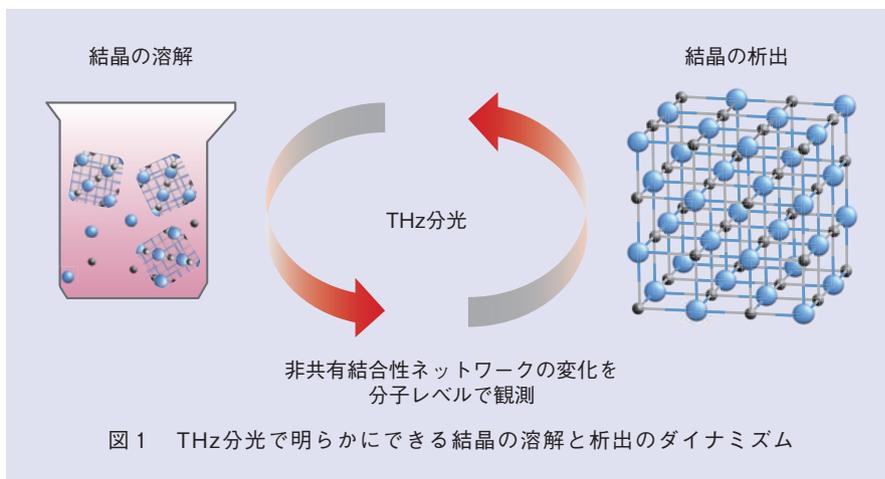
結晶が水へ溶解し、また溶液から結晶を析出させる、このシンプルな結晶と水との反応が医薬結晶では非常に重要です。図1に示すようにテラヘルツ (THz= $10^{12}$  Hz) 分光は非共有結合の変化を分子レベルで明らかにできるため、結晶の溶解や析出のダイナミズムを知ることができます。原薬(薬の分子)を溶液へ抽出し、それを医薬結晶として取り出し、錠剤などの形で薬にします。その医薬結晶が体内で水に溶解しなければ体内に吸収することができないため、薬効は期待できなくなります。より複雑な分子の医薬結晶が年々開発され難溶性の割合は増大しているといわれています。この溶解には結晶の表面での非共有結合性ネットワークが深く関係していると考えられますが、このネットワークはX線回折で得られる結晶の周期的な構造情報ではなく、水素結合やファンデアワールス相互作用など分子間の相互作用に関する情報なので直接観測することは難しいのが現状です。さらに、微粒子のサイズが小さい超微粒子の場合は難しさが増すこととなります。

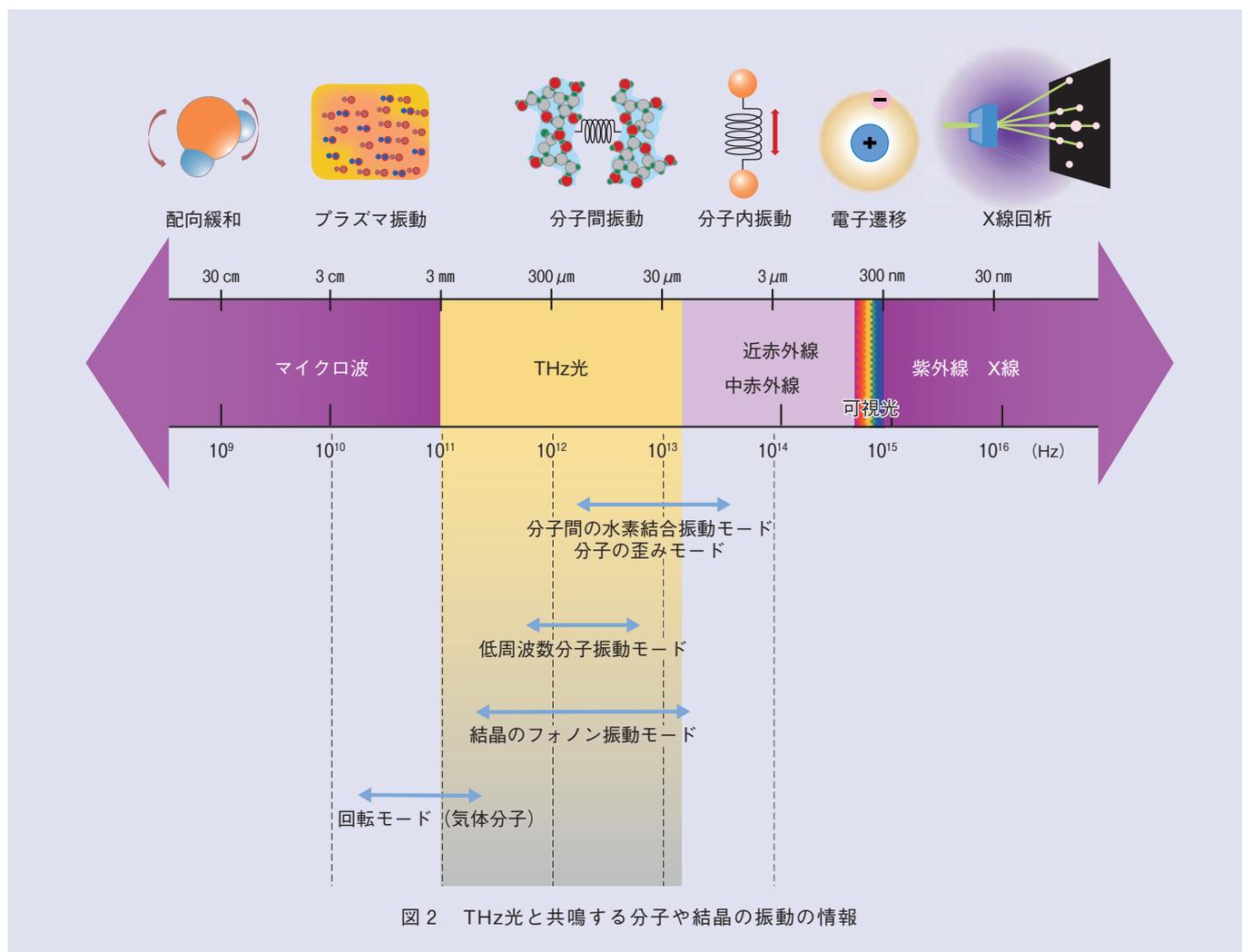
私たちは分子間の非共有結合と同じエネルギー帯のスペクトルを測定できるTHz分光を用いてこの結晶の溶解メカニズムを解明する課題に取り組んでいます。図2に示すようにTHz光は電波と光の間のエネルギーを持ち、それに共鳴する結晶のフォノンモード、分子の低波数の振動モード、気体の回転モードなど分子のさまざまな情報を調べることができます。多くのアミノ酸や糖の結晶では結晶中の分子間の水素結合に共鳴するTHzピークが現れます。THz分光の特長は水溶液中に溶解している生体分子、有機分子結晶、高次構造を持つタンパク分子、二重らせん構造をしているDNAなど、水素結合や生体分子による分子の非共有結合

性ネットワークの情報を得られることです<sup>(1),(2)</sup>。

## TCI分析法

THzの分光スペクトルから得られるピークを2次元あるいは3次元的に可視化するTHz化学イメージング(TCI: Terahertz Chemical Imaging)分析法では一般的なX線イメージングとは異なり、分子ネットワークのスペクトルから分子認識を行います。TCI分析法では分子の分布だけではなく分子の非共有結合性ネットワークを調べる能力を持つため、新しい医療診断や医薬品評価の方法を提供できると考えられます。製造工程の設計、分析、管理を行い、最終的に製品の品質を保証





するシステムのことをProcess Analytical Technology (PAT)と呼び、すでに石油業界や化学業界で導入されていますが、これを医薬品製剤へ導入し品質を向上させるガイダンスがFDA (米国食品医薬品局) から報告されており、THz分光分析法もPATに使われる可能性があり注目されています。TCI分析システムには広い帯域をカバーすることのできるパルス光を用いるTHz時間領域分光 (THz-TDS: Terahertz-Time Domain Spectroscopy) 装置あるいは周波数走引可能な連続光を用いる分光装置<sup>(3)</sup>を使います。

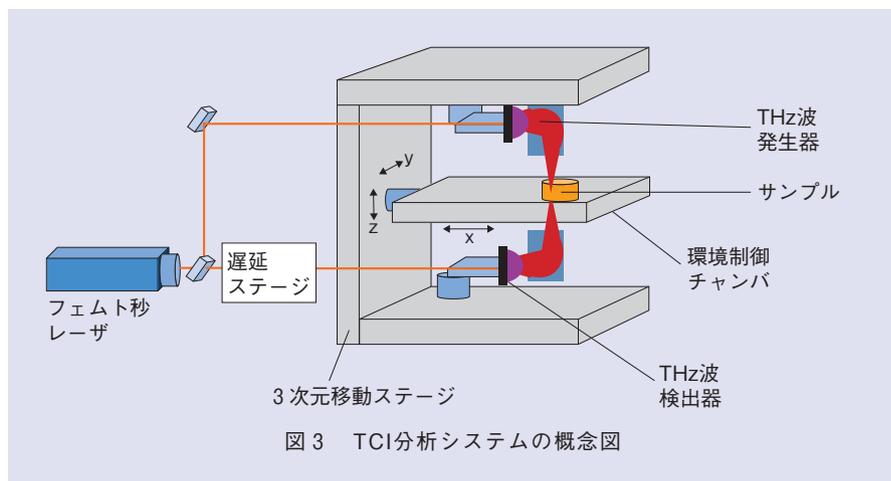


図3は環境制御チャンバを備えたTHz-TDS装置を使ったTCI分析システムの概略図です。超短パルスレーザ

は2つに分岐され、それぞれTHz波発生器とTHz検出器に照射されます。もっとも代表的なTHz波発生器と検出

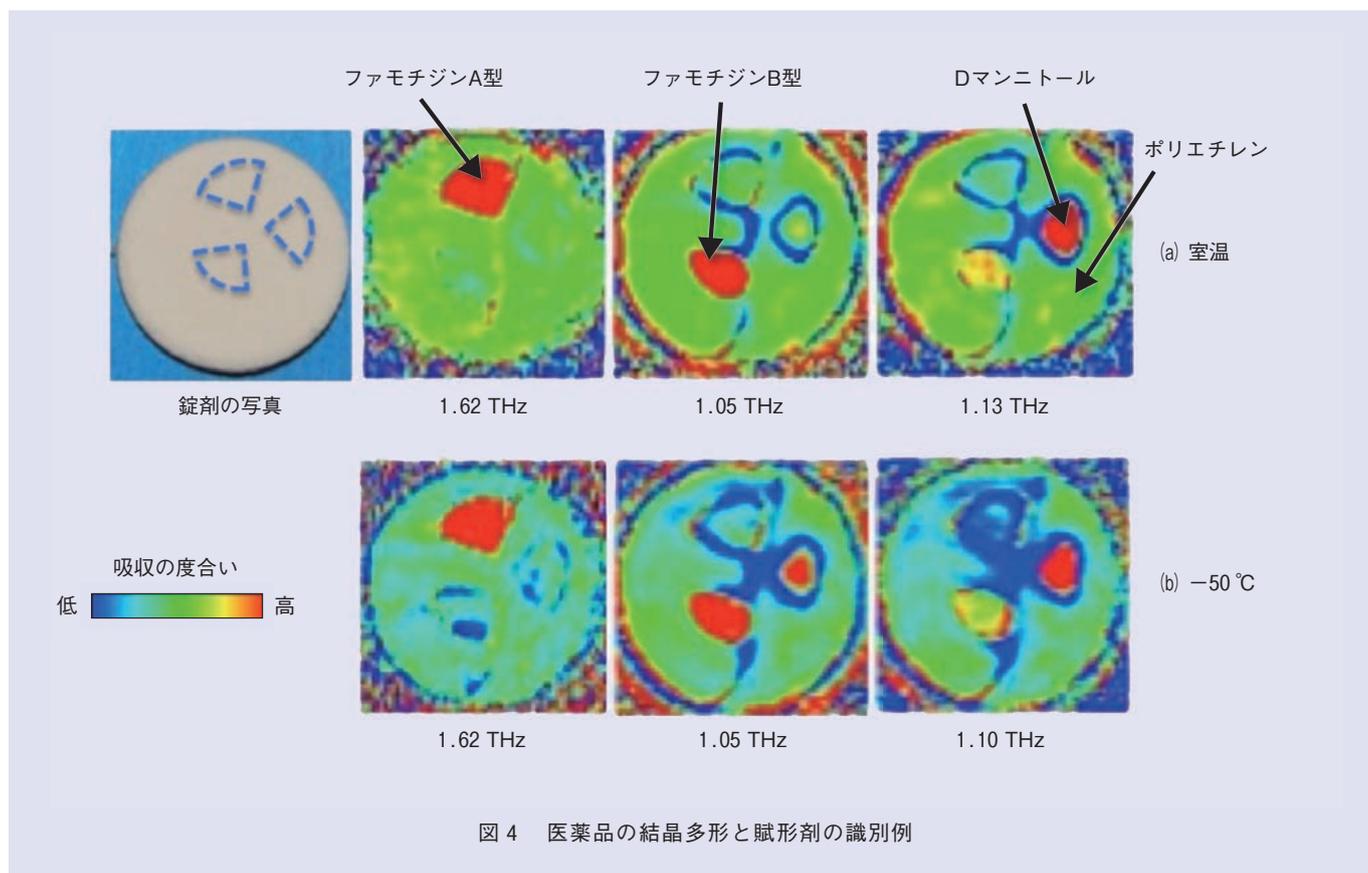


図4 医薬品の結晶多形と賦形剤の識別例

器は光伝導アンテナです。コヒーレントなサブピコ秒THzパルス波は試料に照射され、試料を透過する際にTHzパルス波の電場強度の変化が起きます。周波数領域で光の強度を測定する代わりに、遅延ステージを用いて時間領域でこの電場強度を測定します。繰り返しのTHzパルス波を測定し、フーリエ変換によって強度と位相に変換します。ステージを走査しながらTHzパルス波の波形を測定・記録し、フーリエ変換を用いて周波数ごとのイメージへ変換します。このシステムの特徴はサンプルを環境制御チャンバに保持しながらイメージ測定できることです。環境制御チャンバでは温度や圧力を変えられることができ、これにより結晶内の分子の非共有結合性ネットワークを変化させることが可能です。その結果、多

成分分析、薬効成分 (API: Active Pharmaceutical Ingredient) と賦形剤の識別、水和状態の違いを調べるなどTCI分析法の適用分野が広がります。

### TCI分析システムによる医薬結晶の識別

TCI分析システムによる医薬品の結晶多形と賦形剤の識別の例を図4に示します<sup>(4)</sup>。結晶多形は同じ分子で構成されながら分子のつながり方が異なるもので、溶解性など化学的性質の違いから薬の効き目が大きく異なります。また、錠剤をつくるときは医薬結晶を固めるために薬効を示さない添加剤物質であるセルロースや糖などの賦形剤を用いますが、賦形剤自身のTHz帯の吸収を持つ場合が多いため、その識別が課題となります。胃薬

の成分であるファモチジンは溶解性の低いA型と高いB型との主に2つの結晶多形があります。溶解性の高いB型のみが薬効を示すといわれています。この2つの結晶多形は全く異なるTHzスペクトルを示すため識別は容易ですが、賦形剤との識別は困難な場合が多く、このテスト錠剤の例ではDマンニトールとファモチジンB型のピークが非常に近い所にあり、図4(a)の室温のイメージでは識別ができません。しかし、環境制御チャンバ内の温度を-50 °Cの低温にすると図4(b)に示すとおりファモチジンA型、ファモチジンB型、Dマンニトールの3種を分離できることが分かりました。これは温度の変化に対してそれぞれの結晶の分子間の距離など構造の変化に違いがあるためです。

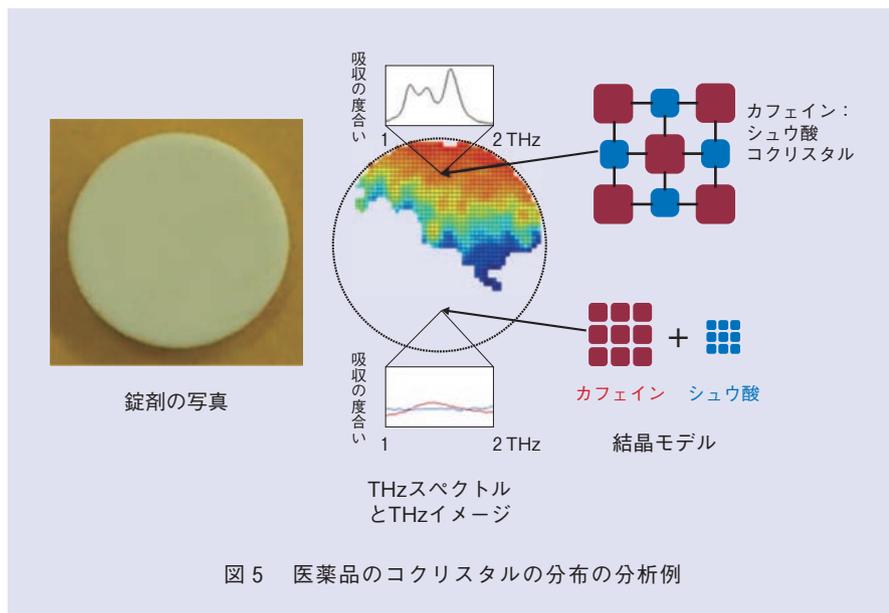


図5 医薬品のコクリスタルの分布の分析例

### 医薬品のコクリスタルの分布の分析

医薬品のコクリスタルの分布の分析例を図5に示します<sup>(5)</sup>。コクリスタル化のメリットとして、単一化合物の結晶では得られない機能や物性を発現できます。特に溶解度の改善は、経口吸収性や製剤選択に対する制限を緩和できることから、創薬の探索研究において非常に重要です。TCI分析法は、水素結合などの分子間・分子内相互作用によってその構造が安定化している医薬品コクリスタルの分析においても、コクリスタルとそれを構成する原薬、および添加剤を非常に明瞭に識別可能であり、新規な分析手法として注目されています。この例では、覚醒作用を有する難溶性のカフェインに、添加剤として易溶性のシュウ酸を用いたコクリスタルを合成し、成分分布が不均一な錠剤モデルを作成して、TCIシステムによるコクリスタルの分布分析を行いました。ポリエチレン粉末と混合してテスト錠剤を作製したところ、THzスペクトルの比較か

らカフェインまたはシュウ酸の単一化合物の結晶については吸収がほとんどないのに対して、カフェイン:シュウ酸コクリスタルは特に低温で強い吸収ピークを示し、コクリスタルとそれを構成するAPI、および添加剤が明瞭に識別可能なことが分かりました。さらに、コクリスタルに特徴的な吸収ピークを用いたTCI分析により成分分布が不均一な錠剤モデル中のコクリスタル分布が2次元イメージとして可視化できることが分かりました。

### 今後の展開

THz分光やTCI分析の分野はまだシステムの価格も高く一般には広まっていませんが、THzのエネルギー帯でしか分からない、分子の非共有結合ネットワークの違いを識別することができます。そのためこれまで分からなかった医薬結晶の溶解性や吸収性などと深く関係する分子の結び付きを可視化する画期的な技術、さらにはガン等の早期病理診断技術として、今後さらに発展することが期待されます。

### 参考文献

- (1) 味戸・上野・ソン：“テラヘルツ化学イメージングによる医薬分子の可視化,” NTT技術ジャーナル, Vol.23, No.12, pp.34-38, 2011.
- (2) K. Ajito and Y. Ueno: “THz Chemical Imaging for Biological Applications,” IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol., Vol.1, No.1, pp.293-300, 2011.
- (3) J.-Y. Kim, H.-J. Song, K. Ajito, M.Yaita, and N. Kukutsu: “Continuous-Wave THz Homodyne Spectroscopy and Imaging System With Electro-Optical Phase Modulation for High Dynamic Range,” IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol., Vol.3, No.2, pp.158-164, 2013.
- (4) K. Ajito, Y. Ueno, H.-J. Song, J.-Y. Kim, E. Tamechika, N. Kukutsu, W. Limwikanant, K. Yamamoto, and K. Moribe: “Terahertz Chemical Imaging of a Multicomponent Tablet in Pharmaceutical Applications,” ECS Trans., Vol.50, No.12, pp.109-116, 2012.
- (5) D. M. Charron, K. Ajito, J.-Y. Kim, and Y. Ueno: “Chemical Mapping of Pharmaceutical Cocrystals Using Terahertz Spectroscopic Imaging,” Analytical Chemistry, Vol.85, No.4, pp.1980-1984, 2013.



(左から) 味戸 克裕/ 上野 祐子/  
キム ジェヨン/ ソン ホジン

THz分光はこれまで観察できなかった分子ネットワークを識別できるため、医薬結晶の溶解性の本質、つまり結晶の表面で起こる医薬分子の溶解という現象が結晶のどのような構造と関係しているかが分かる可能性があり、新しい医薬品の設計に役立つと期待されます。

### ◆問い合わせ先

NTTマイクロシステムインテグレーション研究所  
スマートデバイス研究部  
光マイクロ波応用システム研究グループ  
TEL 046-240-3565  
FAX 046-240-4041  
E-mail ajito.katsuhiko@lab.ntt.co.jp