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.

 ・ かつひろ

 味戸 克裕 /キム ジェヨン

 かっしっこ

 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=10¹² 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 年々開発され難容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 さが増すことになります.

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^{(1),(2)}.

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⁽³⁾ 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



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 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⁽⁴⁾.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 ℃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.



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⁽⁵⁾. 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. Ajitoand 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. Limwikrant, 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.katsuhiro@lab.ntt.co.jp