

テラヘルツケミカルイメージングを用いた医薬品の品質特性の解析

[1] 組織

代表者：坂本 知昭

(国立医薬品食品衛生研究所)

対応者：佐々木 哲朗

(静岡大学電子工学研究所)

[2] 研究経過

ケミカルイメージングは、錠剤における有効成分の分布などの重要な品質特性を解析するための視覚化分析技術の1つであるが、イメージを構成する画素の視覚化情報は分光スペクトルにより得られるため、適切なスペクトル解析を行うことは視覚化情報の精度を上げるために不可欠である。イメージング技術は赤外、近赤外、ラマン分光などにおいて活用されているが、主にフォノン振動を検出するテラヘルツ (THz) 分光では、多形などの違いでピークシフトやスペクトルの変化が生じるため、化学組成が同じであってもスペクトルが異なることがある。この分光学的特性は、スペクトル解析などを難しくする一方で、医薬品成分の結晶構造の違いを鋭敏に検出する利点を持ち、製剤における有効成分の結晶形の識別、異なる原料により製した偽造医薬品の識別、また品質劣化などの不良医薬品の識別などへの活用が期待されている。

本プロジェクトでは、製薬・化学分野における THz 分光・イメージング技術の産業応用研究の一環として、THz スペクトルの特性を生かしたイメージング手法の開発を行っている。本

研究では、酸化チタン (IV) がもつ光触媒効果が及ぼす医薬用化合物の分解作用について、THz スペクトルの変化を調べ、錠剤中の有効成分の光触媒分解現象のイメージング計測の可能性を検討することを目的として研究を行った。

(2-1) 研究方法

シプロフロキサシン一水和物塩酸塩 (CPFX.HCl.H₂O) にアナターゼ型酸化チタン (IV) (以下、TiO₂とする) を加えた混合物またはCPFX.HCl.H₂Oを水に溶解して酸化チタン (IV) を懸濁させた後の風乾物について、紫外線 (波長 254nm) の照射前後のTHzスペクトルを取得し、波形を比較した。差周波テラヘルツ発振器、低振動数ラマン分光器を用いて混合物または風乾物の測定を行うことにより、フォノン振動領域の光触媒による影響を評価した。また赤外分光法、粉末X線回折装置及びDSCを用いて物性値とスペクトルとの関連性も併せて評価した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

CPFX.HCl.H₂OとTiO₂との混合物 (以下、混合物とする)、ならびにそのUV照射物では、THzスペクトルに差は認められなかった。CPFX.HCl.H₂Oの水溶解後の乾燥物 (水再結晶物) から得たTHzスペクトルは、再結晶前のものと比べて2~3 THzに観察されるピークのブロード化が観察され、2.5 THz及び2.8THz付近

のピークは消失した。この結果から、再結晶により結晶構造が変化した可能性が示唆された。一方、ラマンスペクトルでは、2級アミン (N-H 伸縮振動) 由来の 3427cm^{-1} のラマンシフトが再結晶により約 12cm^{-1} 高波数側にシフトしたものの、 $4000\text{cm}^{-1}\sim 200\text{cm}^{-1}$ の範囲において、酷似するスペクトルパターンを示した。この結果について、再結晶によりもたらされたわずかな結晶構造の変化をTHzスペクトルにより明確に検出できることを示すものと考えている。

CPF \cdot HCl \cdot H $_2$ O水溶液のTiO $_2$ 懸濁液の風乾物 (以下、風乾物とする) へのUV照射前後のTHzスペクトルの比較では、UV照射前のTHzスペクトルについては、2 THz \sim 3 THz付近において水再結晶時に観察された2.5 THz付近のピークにおいて、ピーク強度が更に小さくなるなどの変化が観察された。TiO $_2$ を添加していない試料では、UVの照射前後でTHzスペクトルのパターン及びピーク強度に変化は観察されないことから、TiO $_2$ がスペクトルの変化に寄与しているものと考えられた。また、混合物においては、UV照射による変化が観察されないことから、風乾物においては、TiO $_2$ 粒子表面で再結晶したCPF \cdot HCl \cdot H $_2$ OがUV照射による酸化チタンの光触媒作用によって分解したことを強く示唆していると考えている。これらの成果について、赤外分光法、粉末X線回折法及びDSC法などの測定結果と併せて詳細を検討することが今後の課題として残されている。

(3-2) 波及効果と発展性など

本プロジェクトにより、TiO $_2$ がもつ光触媒効果によるCPF \cdot HCl \cdot H $_2$ Oの分解をTHz分光法で検出することができた。ラマン分光法では、分解によりわずかなスペクトルの変化しか観察されなかったが、THz分光法を用いることで、

明確にスペクトルの違いを識別することが可能であり、医薬品の劣化現象を鋭敏に検出できることを示唆する結果であった。本プロジェクトによる成果を、今後、THzケミカルイメージング技術へ応用することにより、医薬品の品質劣化の可視化が可能となり、製剤の開発段階における品質特性の評価に活用するだけでなく、工程における製造品質の確保や予測不能なリスク発生時におけるトラブルシューティングにも適用可能であることが示された。

[4] 成果資料

誌上発表

該当なし。

学会等発表

- 1) Sakamoto, T., Sasaki, T., Katori, N., Goda Y., Analysis of Diffusion Process of Pseudo-polymorphism Conversion from Theophylline Monohydrate to the Anhydride in a Tablet by using a Terahertz Chemical Imaging System, The Second International Symposium on Frontiers in THz Technology (FTT 2015), Hamamatsu (2015.8)
- 2) 坂本知昭, 佐々木哲朗, 香取典子, 合田幸広, 高感度テラヘルツCWケミカルイメージングシステムによる錠剤中薬物の分布計測, 日本分析化学会第64年会, 福岡市(2015.9)
- 3) 坂本知昭, 佐々木哲朗, 香取典子, 合田幸広, 紫外線照射による酸化チタン (IV) のフォノン振動の変化, 第76回応用物理学会秋季学術講演会, 名古屋市 (2015.9)

出張報告

氏 名：坂本 知昭

所 属：国立医薬品食品衛生研究所

期 間：12月17日～18日、1月21日～22日

用務先：静岡大学電子工学研究所

用務内容：研究打合せ及び測定

主たる対応者：佐々木 哲朗

平成27年12月17日～18日及び平成28年1月21日～22日の計4日間、静岡大学電子工学研究所で測定及び研究打合せを行った。主に、佐々木特任教授が構築するテラヘルツ分光器及びイメージング機を用いてデータの取得を行った。また、今後の研究の進め方について、取得したデータを用いて議論を行った。