

研究報告 18

テラヘルツ波透過測定による医薬品錠剤の識別

Discrimination of pharmaceutical tablets by terahertz wave transmission

高木啓多¹、安田良平¹、山本晃司²、福井一俊¹、谷正彦²、
川瀬雅也³、西澤誠治⁴

Keita Takagi¹, Ryouhei Yasuda¹, Kohji Yamamoto², Kazutoshi Fukui¹, Masahiko Tani²,
Seizi Nishizawa⁴, and Masaya Kawase³

¹福井大学工学部電気・電子工学科

*Department of electrical and electronics Engineering, Faculty of Engineering
University of Fukui, 3-9-1 Bunkyo Fukui 910-8507, Japan*

²福井大学遠赤外領域開発研究センター

*Research Center for Development of Far-Infrared Region,
University of Fukui, 3-9-1 Bunkyo, Fukui 910-8507, Japan*

³長浜バイオ大学

*Faculty of Bio-Science, Nagahama Institute of Bio-science and Technology,
1266 Tamura Nagahama, Shiga 526-0829, Japan*

⁴株式会社 先端赤外

*Advanced Infrared Spectroscopy Co. LTD, 3-17-16 Sennin Hachioji Tokyo, 193-0835,
Japan*

Abstract

We examined the feasibility of THz-TDS to recognizing sound-alike medicines to prevent incorrect administration. For molecular solid crystals, such as medicinal drug, sharp absorption lines originating in optical phonons are observed in the THz region. Because phonon modes are dependent on crystal structures, THz absorption lines of crystals are very sensitive to structural changes of the crystal. We show that THz-TDS is a promising method for pharmaceutical application.

1. はじめに

テラヘルツ波は、電波と光波の間、すなわちミリ波と赤外線の間領域に位置し、電波と光波の両方の性質を兼ね備えている光／電磁波である。周波数帯では 0.1 THz から 10 THz の電磁波をさすことが多い。1 テラヘルツ (= 1 THz) は 10^{12} Hz であり、1 THz の電磁波の周期は 1 ps ($= (1 \text{ THz})^{-1}$) で、波長は 0.3 mm (真空中) である。テラヘルツ波の特長として、可視・赤外光が透過しない紙、プラスチック、ビニール、半導体などの非金属や低分子化合物、医薬品を部分的に透過することが挙げられる。このことは可視・赤外光では不透明で内部の状態を検査することが不可能な対象物に対しても、テラヘルツ波を利用することによって内部検査が可能であることを示す。テラヘルツ波のもう一つの特長として、X 線などに比べ光子エネルギーがはるかに小さいため、検査対象物に与える光化学的損傷が非常に小さい。さらに、多くの低分子化合物はテラヘルツ帯において回転、振動のエネルギーをもっている。それらの分子の吸収スペクトルを調べることによって分子の構造やダイナミクスを明らかにすることができる。医薬品^[1]、糖^{[2],[3]}、爆発物^{[4],[5]}、禁止薬物^{[6],[7]}など様々な試薬がテラヘルツ領域にそれぞれ固有の吸収スペクトルを示すため、これらの試薬をテラヘルツ波によって非破壊に検査する応用が検討されている。

そのひとつに医療分野での応用があり、特に医薬品の品質管理への応用が検討されている。テラヘルツ領域の吸収スペクトルが医薬品の結晶多形で相異なることを利用して、テラヘルツ波を用いた医薬品の品質管理が可能であることがこれまでに報告されてきた^{[8],[9]}。本研究では医薬品の処方ミス防止を目的として、テラヘルツ波の透過測定で販売名の似た薬効の異なる医薬品の識別の有用性を確かめることを目的に実験を行った。

2. テラヘルツ時間領域分光装置

テラヘルツ時間領域分光装置^{[10],[11]}(以下 THz-TDS とする)の基本的な装置構造を図 1 に示す。ファイバーレーザーからのフェムト秒パルスレーザー光をビームスプリッターで 2 つに分割し、それぞれテラヘルツ波の発生と検出に用いる。テラヘルツ波の発生に用いるフェムト秒パルスレーザー光は、光伝導アンテナの電極ギャップに集光照射される。この時、電極に印加する電圧を周期的に変調させて、発生するテラヘルツ波を周期的に変化させ、ロックインアンプにチョッピング周波数の参照信号を供給する。光伝導アンテナからの THz 波放射光束はエミッタ側の光学系を通過して試料位置に集光照射され、試料から透過した THz 波放射光束はディテクタ側の光学系を通過してテラヘルツ波検出素子に集光される。電極間に流れた電流をカレントアンプで 10^7 V/A で増幅した後、ロックインアンプに入力する。入力信号はエミッタに印加した変調電圧と同期した参照信号で位相検波され、THz 波放射光の電場信号を得る。遅延ステージによって 2 つのフェムト秒パルス光の相対的遅延時間軸を刻み、各遅延時間で逐次強度を読み取ること

でテラヘルツ波電場の時系列信号を得る。得られた時系列信号および、そのフーリエ変換後の振幅スペクトルと位相スペクトルをそれぞれ図 2、図 3 に示す。振幅スペクトルから吸光スペクトル、位相スペクトルから屈折率スペクトルの情報が得られる。

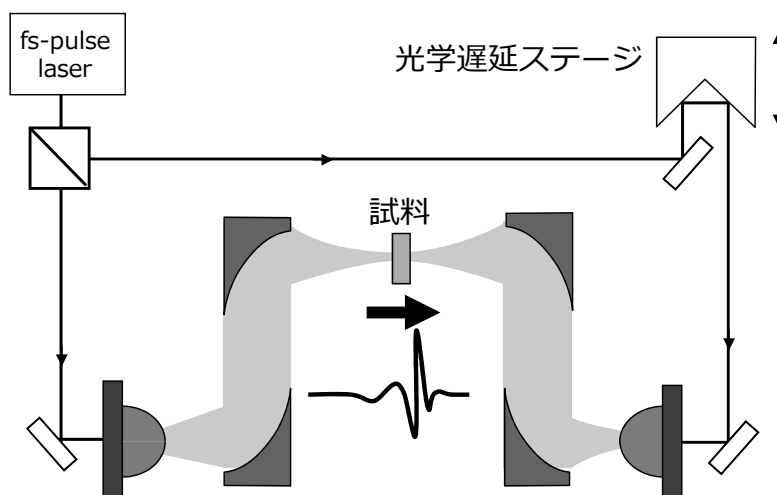


図 1 テラヘルツ時間領域分光装置の概略図 (PC : 光伝導アンテナ)

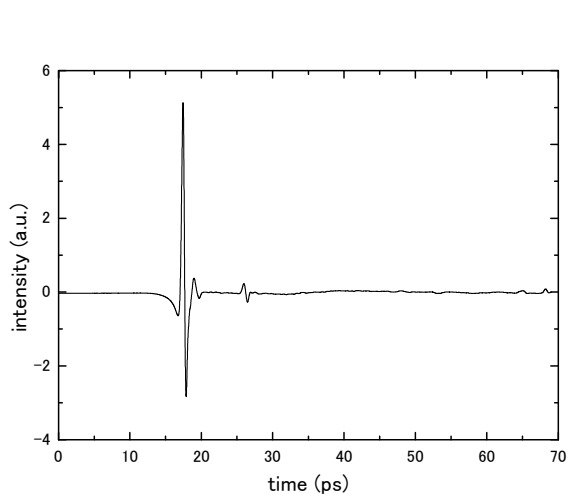


図 2 典型的なテラヘルツ波の時系列信号

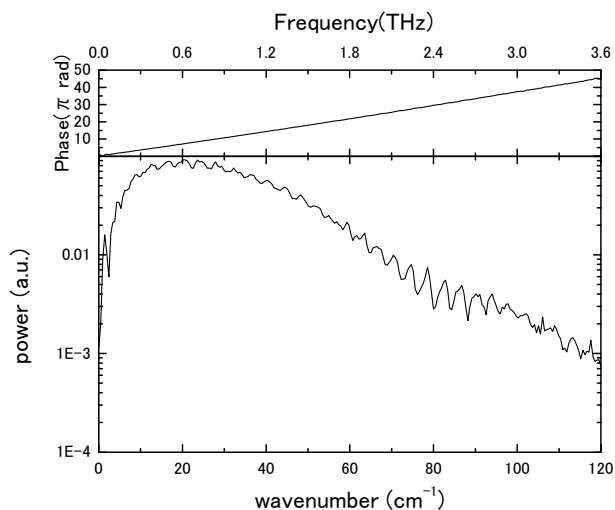


図 3 テラヘルツ波の振幅及び位相スペクトル

3. 販売名の似た医薬品の識別

吸収スペクトルを用いて販売名の似た医薬品錠剤ペアの識別を行った。測定には、直径 4 mm の穴が横に 2 つ空いた試料板を用い、片方に錠剤を付け、もう片方をリファレンスとして用いた。試料の前に開口径を 2mm 程に絞ったアイリスを置き、テラヘルツ波を照射している。なお、試料板は自動ステージに設置し、プログラムにより試料位

置を制御できるようにした。スキャン回数は 10 回で、錠剤とリファレンス各点 10 回交互測定し（合計 20 回）、そのデータを平均化し吸収スペクトルを算出した。

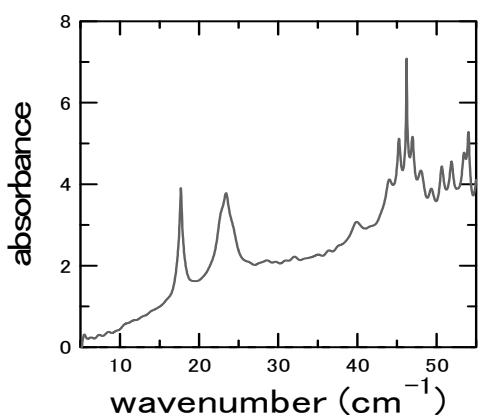


図3 ザイロリックの吸収スペクトル

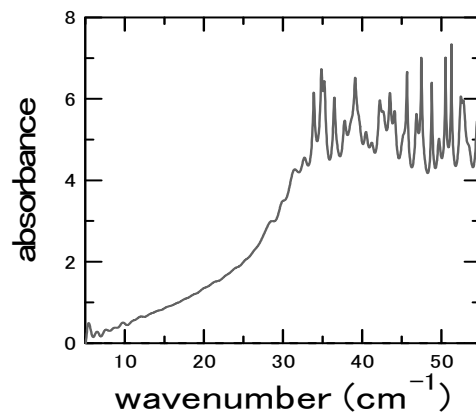


図4 ザンタックの吸収スペクトル

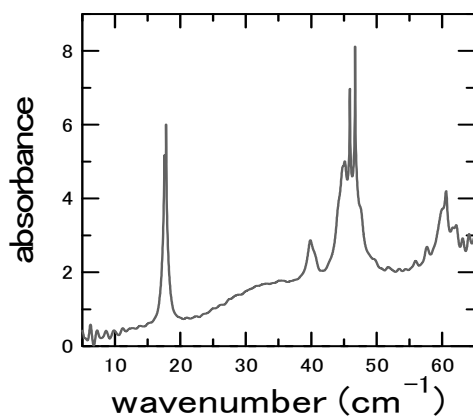


図5 アマリールの吸収スペクトル

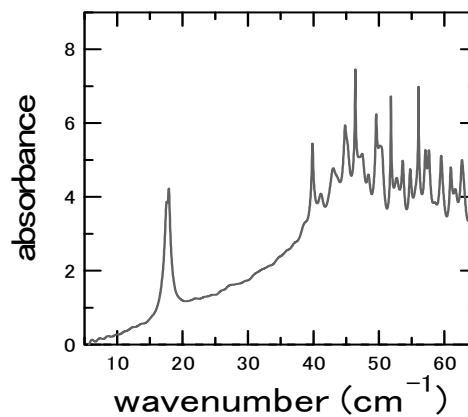


図6 アルマールの吸収スペクトル

図3から図6に販売名の似た医薬品ペアの吸収スペクトルを示す。図3、図4にそれぞれザイロリック、ザンタックの吸収スペクトルを示す。ザイロリックは高血圧症薬、ザンタックは胃潰瘍薬である。ザイロリックには 17 cm^{-1} 、 40 cm^{-1} 、 45 cm^{-1} に賦形剤である乳糖によるピークと 23 cm^{-1} に医薬品成分による固有のピークがある。それに対し、ザンタックにはピークが存在しない。この医薬品ペアはピーク位置のテラヘルツスペクトルパターンによって識別が可能である。図5、図6にそれぞれアマリール、アルマールの吸収スペクトルを示す。アマリールは2型糖尿病薬、アルマールは狭心症薬である。アマリールには 17 cm^{-1} 、 40 cm^{-1} 、 45 cm^{-1} 、 60 cm^{-1} に乳糖によるピークが存在する。アルマールにも 17 cm^{-1} 、 40 cm^{-1} に乳糖によるピークが存在するが、アマリールに比べ吸収が大きく 40 cm^{-1} 以降の乳糖によるピークがノイズに埋もれて観測されていない。この医薬品ペアは吸収強度の違いによって識別が可能である。このよう

に、医薬品を吸収スペクトルのピーク位置と吸収強度の違いの2つの識別パターンにより識別を行うことができることが分かった。なお、ピーク位置はローレンツ関数によるフィティングより導出している。

4. 評価実験

実験結果の精度を確認するため、同一錠剤に対する測定ごとの吸収スペクトルのバラつき誤差と、医薬品錠剤のサンプルごとの吸収スペクトルのバラつき誤差、さらに、医薬品錠剤へのテラヘルツ波照射位置依存性の評価をし、医薬品錠剤の識別の可能性を詳細に検討した。今回、乳糖のピークが観測されたムコソルバン錠剤と、乳糖およびその他の成分のピークが観測されたザイロリック、錠剤間で測定した吸収スペクトルにバラつきが見られたテグレトールを対象に実験を行った。

4-1. 同一錠剤に対する測定ごとの吸収スペクトルのバラつき誤差の評価

試料板の設置方法による誤差と試料板への試料の設置による誤差を検討した。まず、試料板の設置方法による誤差に関して、ムコソルバン錠剤を付けた試料板を3回付け外し測定した結果から(図7)、試料板の設置方法による誤差はほぼないことが分かった。次に試料板への試料のとりつけ誤差に関して、ムコソルバン錠剤を試料板にとりつけた後、THz-TDS測定を5回行った結果(図8)、試料板への試料の設置による誤差は、ピーク位置は 0.1 cm^{-1} 以内、吸光度は最大1程度であった。ピーク位置に関して誤差はほぼない。吸収強度による識別は吸光度の違い2以上で行っているが、吸光度で1程度の誤差は、識別をする上で問題となりうる。

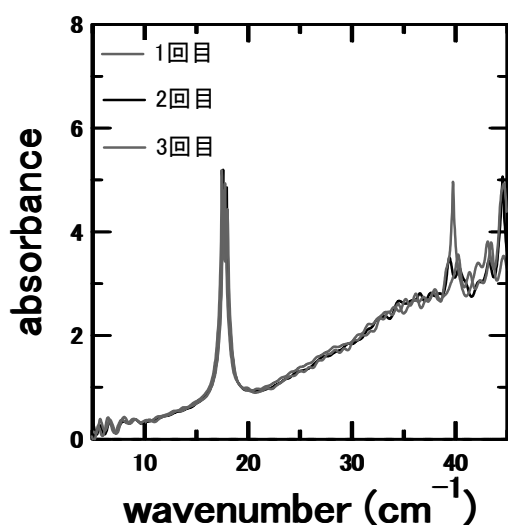


図7 試料板設置による誤差(ムコソルバン)

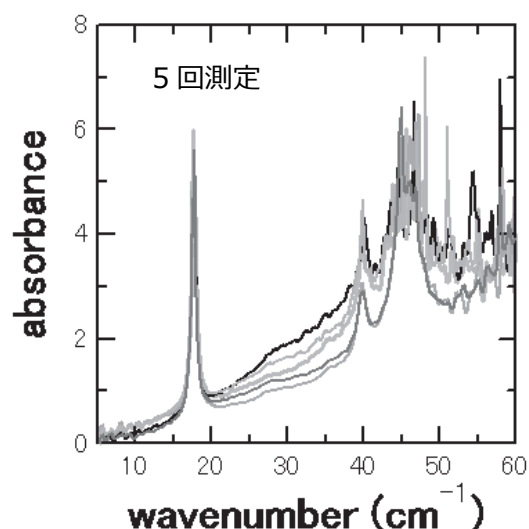


図8 試料設置による誤差(ムコソルバン)

4-2. 医薬品錠剤のサンプルごとの吸収スペクトルのバラつき誤差の評価

各医薬品に対して、それぞれ3つの錠剤をサンプルリング測定した。ザイロリック錠剤の結果（図9）では、各医薬品錠剤においてピーク位置の誤差は 0.1 cm^{-1} 以内で、吸光度の誤差は0.5以内であり、各医薬品を識別する上で十分な再現性があることが分かった。ピーク位置に関しては精度高く再現している。吸光度がバラつくのは試料の付け方によるテラヘルツ波の伝播ロスが原因だと考えられる。他の錠剤に対しても、同程度の再現性がある。

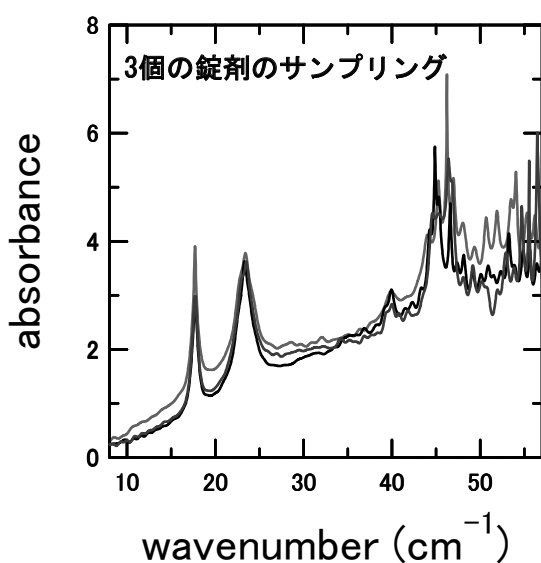


図9 ザイロリックの吸収スペクトル

4-3 医薬品錠剤へのテラヘルツ波照射位置依存性の評価

テグレート錠剤はテラヘルツ吸収スペクトルの再現がとれなかったため、テラヘルツ波が錠剤を照射する（透過する）位置と吸収スペクトルの相関について、テグレート錠剤の吸光度によるマッピング測定を行い、詳細に検討した。

テグレート錠剤は図10のように真ん中にライン状の溝がある。測定範囲は縦横11 mm、測定間隔は1 mm 間隔と0.5 mm 間隔で行った。各点のスキャン回数は20回である。医薬品の前に直径1~2 mm のアイリスを置きテラヘルツ波を絞って照射した。吸収のピークがある 30 cm^{-1} 付近の吸光度の平均値を使ってマッピングを行った。

図11にマッピング図と各点における吸収スペクトルを示す。マッピング図を見ると真ん中付近の吸収がライン状に強く、テグレート錠剤のマッピング図は形状と相関がある。各点での吸収スペクトルを見ると、真ん中の一番吸収の強い点（①）、真ん中の吸収が少し弱い点（②）、真ん中下の吸収が弱い点（③）で、異なる3種類の吸収スペクトルが観測され、ライン状の溝部分は①や②のように吸収スペクトルがバラついたので、平らな部分はどこも③と同じ吸収スペクトルでありバラつきが小さかった。これらのことから、異なる錠剤間で吸収スペクトルがバラついていたのは、テグレート

の形状に起因するアーティファクトである可能性が高い。このように、測定ごとの吸収スペクトルのバラつきと錠剤の形状に依存性があることが分かった。これは、テラヘルツ波を医薬品錠剤の識別や管理へ応用する上で大きな問題であり、このような問題点を克服することは、現実の応用を目指す上で重要である。

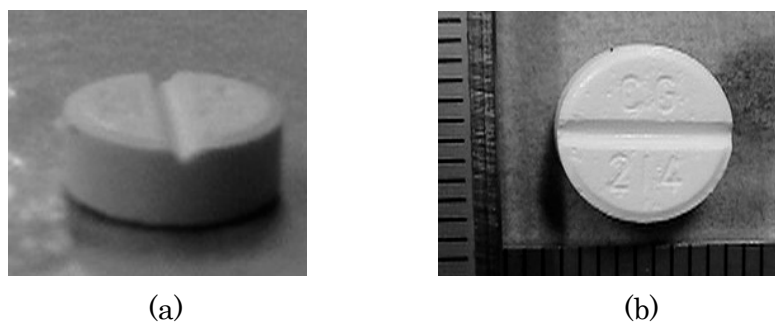


図 10 テグレトール錠剤。(a)横から見たときの形状と(b)上から見たときの形状。

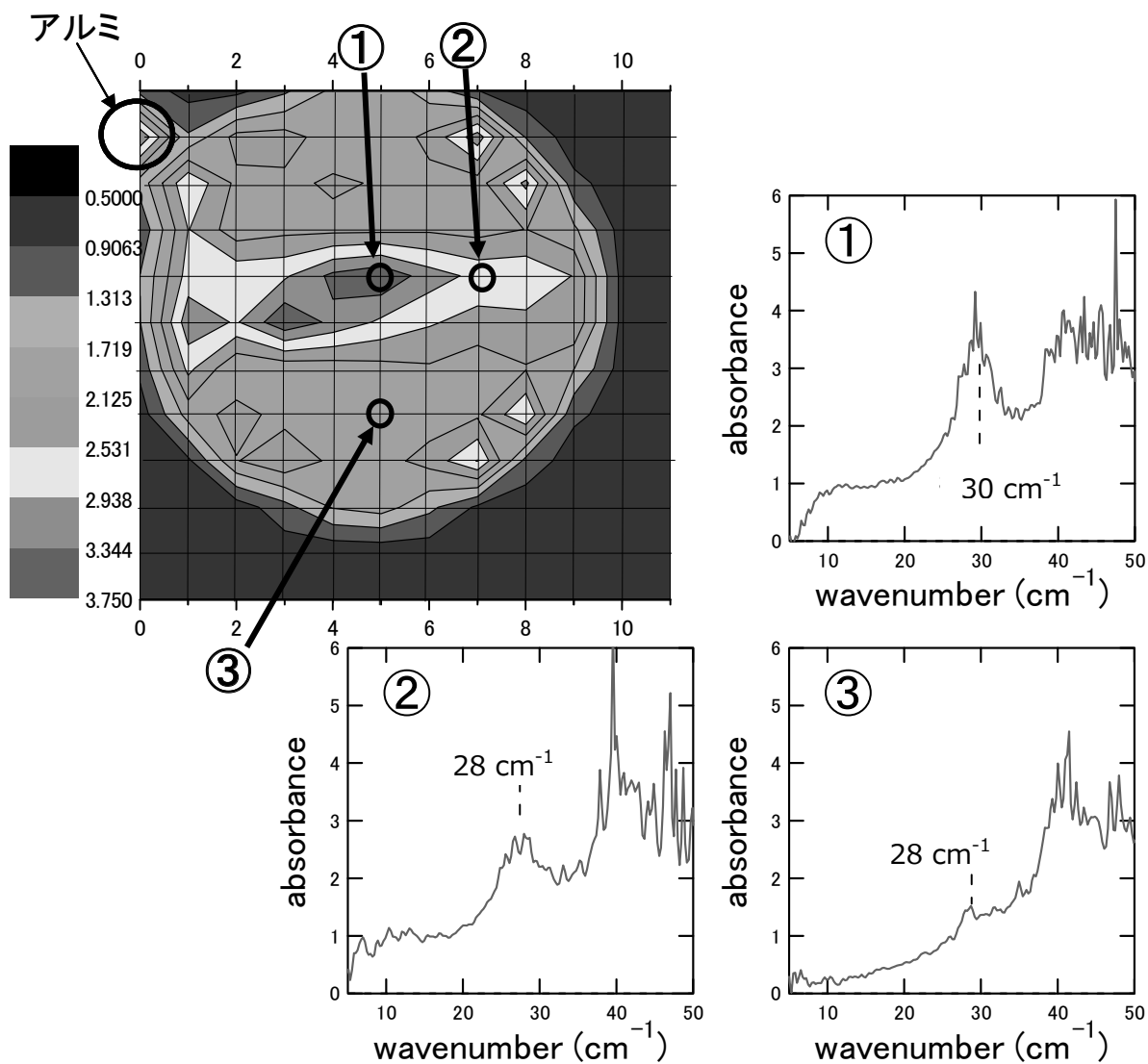


図 11 テグレトール錠剤のテラヘルツ吸光度マッピング図と、各点での吸収スペクトル

5. まとめ

本研究ではテラヘルツ波の透過測定を用いた販売名の似た薬効の異なる医薬品の識別の有用性を確かめることを目的に実験を行い、各医薬品ペアを吸収スペクトルにより識別することに成功した。識別は、ピーク位置の違いと吸収強度の違いによる二つの識別パターンにより行うことができた。さらに、再現性を確認するため、同一錠剤に対する測定ごとの吸収スペクトルのバラつきと、医薬品錠剤のサンプルごとの吸収スペクトルのバラつきを評価し、識別の有用性を示した。

吸収スペクトルがバラつくテグレート錠剤のマッピング測定を行い、医薬品錠剤へのテラヘルツ波照射位置依存性を評価した。測定ごとの吸収スペクトルのバラつきと錠剤の形状に相関があることを明らかにし、テラヘルツ波を医薬品錠剤の識別や管理へ応用するときの問題点を明らかにした。今後は、テグレートのライン状の溝部分で吸収スペクトルがバラつく要因をつきとめ、現実の応用へ向けた解決方法を探る必要がある。

6. 参考文献

- [1] P. F. Taday, I. V. Bradley, D. D. Arnone, M. Pepper, *J. Pharm. Sci.* **92**, 831 (2003).
- [2] T. M. Korter and D. F. Plusquellic, *Chem. Phys. Lett.* **385**, 45 (2004).
- [3] M. Walther, B. M. Fischer, and P. Uhd Jepsen, *Chem. Phys.* **288**, 261 (2003).
- [4] K. Yamamoto, M. Yamaguchi, F. Miyamaru, M. Tani, M. Hangyo, T. Ikeda, A. Matsushita, K. Koide, M. Tatsuno and Y. Minami, *Jpn J. Appl. Phys.* **43**, L414-L417 (2004).
- [5] T. Ikeda, A. Matsushita, M. Tatsuno, Y. Minami, M. Yamaguchi, K. Yamamoto, M. Tani, and M. Hangyo, "Investigation of Inflammable Liquids by Terahertz Spectroscopy," *Appl. Phys. Lett.*, **87**, 034105 (2005).
- [6] K. Kawase, Y. Ogawa, Y. Watanabe, and H. Inoue, *Optics Express*, **11**, 2549 (2003).
- [7] K. Kawase, *Optics & Photonics News*, October Issue, p.34 (2004).
- [8] V. Wu, et al. : *Pharmazie*, **55**, 508 (2000).
- [9] M. Kawase, T. Saito, M. Ogawa, H. Uejima, Y. Hatsuda, S. Kawanishi, Y. Hirotsu, M. Myotoku, K. Ikeda, H. Konishi, I. Iga, J. Yamakawa, S. Nishizawa, K. Yamamoto, and M. Tani, *Analytical Sciences*, **27**, 209 (2011).
- [10] 阪井清美著 テラヘルツ時間領域分光法 分光研究 第50巻 第6号 (2001).
- [11] テラヘルツテクノロジーフォーラム編 テラヘルツ技術総覧 (2007).