

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5150552号
(P5150552)

(45) 発行日 平成25年2月20日(2013.2.20)

(24) 登録日 平成24年12月7日(2012.12.7)

(51) Int.Cl.

F I

GO 1 N 21/35 (2006.01)

GO 1 N 21/35

Z

GO 1 N 21/17 (2006.01)

GO 1 N 21/17

A

GO 1 N 33/15 (2006.01)

GO 1 N 33/15

A

請求項の数 10 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2009-96875 (P2009-96875)
 (22) 出願日 平成21年4月13日(2009.4.13)
 (65) 公開番号 特開2010-249564 (P2010-249564A)
 (43) 公開日 平成22年11月4日(2010.11.4)
 審査請求日 平成23年8月2日(2011.8.2)

(73) 特許権者 000004226
 日本電信電話株式会社
 東京都千代田区大手町二丁目3番1号
 (74) 代理人 100083806
 弁理士 三好 秀和
 (74) 代理人 100129230
 弁理士 工藤 理恵
 (72) 発明者 味戸 克裕
 東京都千代田区大手町二丁目3番1号 日
 本電信電話株式会社内
 (72) 発明者 上野 祐子
 東京都千代田区大手町二丁目3番1号 日
 本電信電話株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 溶解性分光測定方法及び溶解性分光測定装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

有機化合物を含む固体試料を、無機塩を混合した水に浸漬させる第1工程と、
 浸漬された浸漬溶液をアモルファス状態に急速凍結させる第2工程と、
 凍結後の前記浸漬溶液にテラヘルツ波を照射し、前記固体試料の溶解状態を分光イメージングする第3工程と、
 を有することを特徴とする溶解性分光測定方法。

【請求項2】

前記第2工程は、
 水のガラス転移温度に到達するまで前記浸漬溶液を冷却して凍結させることを特徴とする請求項1に記載の溶解性分光測定方法。

10

【請求項3】

前記第2工程は、
 遅くともマイナス0.6 / 秒の速度で前記浸漬溶液を凍結させることを特徴とする請求項1又は2に記載の溶解性分光測定方法。

【請求項4】

前記第3工程は、
 少なくとも3フレーム / 秒の速度で分光イメージングすることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか1項に記載の溶解性分光測定方法。

【請求項5】

20

前記第 3 工程は、

大きくとも 1 mm の空間分解能で分光イメージングすることを特徴とする請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の溶解性分光測定方法。

【請求項 6】

前記固体試料には、

無機塩が含まれることを特徴とする請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の溶解性分光測定方法。

【請求項 7】

前記無機塩は、

水への溶解により、亜鉛、カリウム、カルシウム、クロム、セレン、鉄、銅、ナトリウム、マグネシウム、マンガン、リン、バナジウム、ストロンチウム、アンモニウムのうちいずれかの陽イオンを生じ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、水酸、硫酸、亜硫酸、亜硝酸、炭酸、硝酸、リン酸、ホウ酸のいずれかの陰イオンを生じさせるものであることを特徴とする請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の溶解性分光測定方法。

【請求項 8】

有機化合物を含む固体試料を、無機塩を混合した水に浸漬させる浸漬手段と、

浸漬された浸漬溶液をアモルファス状態に急速凍結させる冷却手段と、

凍結後の前記浸漬溶液にテラヘルツ波を照射し、前記固体試料の溶解状態を分光イメージングする測定手段と、

を有することを特徴とする溶解性分光測定装置。

【請求項 9】

前記冷却手段は、

水のガラス転移温度に到達するまで前記浸漬溶液を冷却して凍結させることを特徴とする請求項 8 に記載の溶解性分光測定装置。

【請求項 10】

前記冷却手段は、

遅くともマイナス 0 . 6 / 秒の速度で前記浸漬溶液を凍結させることを特徴とする請求項 8 又は 9 に記載の溶解性分光測定装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有機化合物を有する物質（固体試料）の溶解状態を分光イメージングする溶解性分光測定方法及び溶解性分光測定装置に関する。

【背景技術】

【0002】

現在、医薬品原薬化合物には結晶多形が存在することが知られている。この結晶多形の分子配列や構造の違いによって溶解性、形態、吸湿性といった化学的、物理的な安定性が異なるため（非特許文献 1、2 参照）、水等への溶解挙動が大きく異なり、医薬品の薬効が結晶多形によって大きく変化することが知られている。そのため、結晶多形の問題は、医薬品開発を行う上で非常に重要なものとなっている。なお、結晶多形とは結晶格子の分子配列や構造に違いのある 2 つ以上の結晶形が存在するものをいう。

【0003】

結晶多形は、通常、粉末 X 線、固体 NMR（Solid-state Nuclear Magnetic Resonance）、示差走査熱計量、フーリエ変換型赤外分光法、近赤外分光法、ラマン分光法等で測定することができる。最近では、テラヘルツ波（0 . 1 ~ 1 0 T H z の電磁波）を用いたテラヘルツ分光法により、結晶多形を容易に把握できることが報告されている（非特許文献 3 参照）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

10

20

30

40

50

【非特許文献 1】「結晶多形の最新技術と応用展開 - 多形現象の基礎からデータベース情報まで -」、シーエムシー出版、2005 年

【非特許文献 2】芦澤一英、「医薬品開発における物性評価の重要性」、日薬理誌、2006 年、vol.127、p.213-216

【非特許文献 3】「テラヘルツ技術総覧、テラヘルツテクノロジーフォーラム編、9 章テラヘルツの利用」、2007 年

【非特許文献 4】味戸克裕、「テラヘルツ分光技術」、N T T 技術ジャーナル、2008 年 12 月、vol.20、No.12、p.33-36

【非特許文献 5】「テラヘルツ技術、8.6 農と食の安心と品質向上」、テラヘルツテクノロジー動向調査委員会、オーム社、2006 年

【非特許文献 6】R.Rungsawang、外 2 名、「Detecting a Sodium Chloride Ion Pair in Ice Using Terahertz Time-domain Spectroscopy」、Anal. Sci., 23., 2007 年、p.917-920

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

上述したように、結晶多形の異なる医薬品原薬の溶解性には差が生じ、医薬品原薬間で薬効が異なることが知られているが、溶解挙動の具体的な違いについては判明していない。その理由は、溶解のレベルが 1 分子レベルからクラスターレベルまでと幅広く、これは水分子との水和状態を調べることに相当し、直接調べることは現状では困難であることに起因している。なお、クラスターとは、数個から 1000 個程度の分子からなる微粒子（塊）のことを指す。

【0006】

一方、この溶解のレベルは体内への吸収率と直接関係するので、薬効を調べる上で重要な因子となっている。結晶多形を調べることが可能な従来のテラヘルツ分光法は、固体状態であれば結晶多形の差を識別できるものの、溶液状態では水の吸収が高いため、テラヘルツ周波数帯での吸収を分光測定することは難しいという問題があった。また、テラヘルツ分光法では分子同士の相互作用を測定しているため、溶解により水和することによって、吸収ピークの検出ができなくなるという問題があった（非特許文献 4 参照）。

【0007】

本発明は、上記を鑑みてなされたものであり、有機化合物を有する物質の溶解状態を確実に分光イメージングする溶解性分光測定方法及び溶解性分光測定装置を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

請求項 1 に記載の本発明は、有機化合物を含む固体試料を、無機塩を混合した水に浸漬させる第 1 工程と、浸漬された浸漬溶液をアモルファス状態に急速凍結させる第 2 工程と、凍結後の前記浸漬溶液にテラヘルツ波を照射し、前記固体試料の溶解状態を分光イメージングする第 3 工程と、を有することを要旨とする。

【0009】

請求項 2 に記載の本発明は、前記第 2 工程が、水のガラス転移温度に到達するまで前記浸漬溶液を冷却して凍結させることを要旨とする。

【0010】

請求項 3 に記載の本発明は、前記第 2 工程が、遅くともマイナス 0.6 / 秒の速度で前記浸漬溶液を凍結させることを要旨とする。

【0011】

請求項 4 に記載の本発明は、前記第 3 工程が、少なくとも 3 フレーム / 秒の速度で分光イメージングすることを要旨とする。

【0012】

請求項 5 に記載の本発明は、前記第 3 工程が、大きくとも 1 mm の空間分解能で分光イ

10

20

30

40

50

メーキングすることを要旨とする。

【 0 0 1 3 】

請求項 6 に記載の本発明は、前記固体試料には、無機塩が含まれることを要旨とする。

【 0 0 1 4 】

請求項 7 に記載の本発明は、前記無機塩は、水への溶解により、亜鉛、カリウム、カルシウム、クロム、セレン、鉄、銅、ナトリウム、マグネシウム、マンガン、リン、バナジウム、ストロンチウム、アンモニウムのうちいずれかの陽イオンを生じ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、水酸、硫酸、亜硫酸、亜硝酸、炭酸、硝酸、リン酸、ホウ酸のいずれかの陰イオンを生じさせるものであることを要旨とする。

【 0 0 1 5 】

請求項 8 に記載の本発明は、有機化合物を含む固体試料を、無機塩を混合した水に浸漬させる浸漬手段と、浸漬された浸漬溶液をアモルファス状態に急速凍結させる冷却手段と、凍結後の前記浸漬溶液にテラヘルツ波を照射し、前記固体試料の溶解状態を分光イメージングする測定手段と、を有することを要旨とする。

【 0 0 1 6 】

請求項 9 に記載の本発明は、前記冷却手段が、水のガラス転移温度に到達するまで前記浸漬溶液を冷却して凍結させることを要旨とする。

【 0 0 1 7 】

請求項 10 に記載の本発明は、前記冷却手段が、遅くともマイナス 0 . 6 / 秒の速度で前記浸漬溶液を凍結させることを要旨とする。

【発明の効果】

【 0 0 1 8 】

本発明によれば有機化合物を有する物質の溶解状態を確実に分光イメージングする溶解性分光測定方法及び溶解性分光測定装置を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 9 】

【図 1】本実施の形態に係る溶解性分光測定装置の全体構成を示す構成図である。

【図 2】固体試料を溶液に浸漬した際における容器の上面図である。

【図 3】溶解性分光測定装置の処理フローを示すフロー図である。

【図 4】テラヘルツ波による浸漬溶液のイメージ図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 0 】

以下、本発明を実施するための形態について、図面を用いて説明する。

【 0 0 2 1 】

図 1 は、本実施の形態に係る溶解性分光測定装置の全体構成を示す構成図である。この溶解性分光測定装置 1 は、有機化合物を含む固体試料を無機塩を混合した水に浸漬させる容器 10 と、容器 10 を載置して水平方向に駆動させる駆動型固定装置 20 と、容器 10 の浸漬溶液を冷却してアモルファス状態に急速凍結させる冷却装置 30 と、凍結後の浸漬溶液にテラヘルツ波を照射する電磁波発生器 40 と、テラヘルツ波の照射時における固体試料の溶解状態を分光イメージングする電磁波検出器 50 とを備えている。

【 0 0 2 2 】

本発明では、テラヘルツ分光法を利用して有機化合物を含む固体の溶解性について調べるため、水が注ぎ込まれた容器 10 に該固体を浸漬し、その浸漬溶液を凍結させて分光イメージング測定を行う。ここで、その固体とは、アルコール類、フェノール類、アルデヒド類、ケトン類、カルボン酸、エーテル類、エステル類、アミン類、ニトロ化合物、スルホン酸、油脂等の炭化水素である有機物であって、睡眠誘導体として知られるバルビタールや、胃薬のファモチジン錠剤を一例に挙げることができる。溶液状態の場合には固体の水吸収率が高いものの、本発明では、浸漬溶液を凍結させて氷にしているので、溶液状態の場合に比較してその水吸収率を 10 倍以上低下することが可能となり、分光イメージング測定が容易となる。なお、冷凍することによる固体の水吸収率の低下に関する作用効果

10

20

30

40

50

については、非特許文献 5 に記載されている。

【 0 0 2 3 】

ここで、テラヘルツ分光は、分子間の水素結合、ファンデルワール結合、電子相互作用、静電相互作用等の弱い相互作用で形成したクラスターのエネルギーに共鳴する周波数の光及び電磁波に対応しているため、凍結された浸漬溶液が少しでも溶解して水と結びついたときに吸収ピークが消失する場合がある。そこで、本発明では、一種類以上の無機塩類を浸漬溶液に混合してから凍結させるので、吸収ピークの消失を防ぐことが可能となる。

【 0 0 2 4 】

勿論、溶解対象である浸漬溶液の固体に一種類以上の無機塩類が含有されていれば、その含有している無機塩を用いることにより同様の効果を得ることも可能である。しかしながら、分光イメージングの測定対象は様々であり、それら個々の固体について無機塩類の含有の有無について検査することは非効率であるため、少なくとも一種類以上の無機塩を浸漬溶液である水に溶かしておくことにより、吸収ピークの消失をより確実に防止することが可能となる。

【 0 0 2 5 】

なお、浸漬溶液に混合される無機塩、又は固体に含有されているであろう無機塩とは、水への溶解により、亜鉛、カリウム、カルシウム、クロム、セレン、鉄、銅、ナトリウム、マグネシウム、マンガン、リン、バナジウム、ストロンチウム、アンモニウムのうちいずれかの陽イオンを生じ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、水酸、硫酸、亜硫酸、亜硝酸、炭酸、硝酸、リン酸、ホウ酸のいずれかの陰イオンを生じさせるものである。また、このような無機塩類を混合することによる吸収ピークの消失防止に関する作用効果については、非特許文献 6 に記載されている。

【 0 0 2 6 】

ここで、浸漬溶液に混合された無機塩類は、その凍結速度が遅いと無機塩が析出することが知られている。これは、浸漬溶液が冷却されて凍る時に水（真水）が結晶化するためである。そこで、本発明では、冷却装置 30 により、その浸漬溶液を短時間で急速冷凍させるので、真水が結晶化しないようにアモルファス状態で凍結させることが可能となる。

【 0 0 2 7 】

そして、アモルファス状態に急速凍結された浸漬溶液を有する容器 10 を駆動型固定装置 20 に載置し、駆動型固定装置 20 を左右に走査させながら、電磁波発生器 40 により凍結後の浸漬溶液に 0 . 1 ~ 1 0 T H z の周波数帯の電磁波（テラヘルツ波）を照射し、電磁波検出器 50 により照射時における凍結後の浸漬溶液を分光イメージングすることにより、固体の溶解性と分散性に関する測定を行う。なお、電磁波検出器 50 の分光イメージングは、1 秒間に 3 フレーム以上測定することが可能であって、その空間分解能は 1 m m 以下であるものとする。

【 0 0 2 8 】

続いて、本発明の実施例について説明する。なお、本発明は以下の実施例のみに限定されるものではないことをあえて付言しておく。

【実施例 1】

【 0 0 2 9 】

実施例 1 では、有機化合物を含む固体試料としてバルビタール（前述）の錠剤を用い、混合される無機塩については塩化カリウムを用いて測定を行う。最初に、塩化カリウムの濃度が 20 % となるように純水中に溶かして浸漬用の水溶液を生成し、30 × 50 m m からなる長方形の容器 10 に深さ 3 m m となるよう（図 2 参照）、直径 6 m m で厚さ 2 m m のバルビタールの錠剤を浸漬させる（図 3 の S 1 0 1 ）。

【 0 0 3 0 】

次に、ある程度溶解を進行させるため、バルビタールを浸漬した後に、体温程度である 35 前後で 10 分間程度放置した状態を保つ（S 1 0 2 ）。

【 0 0 3 1 】

その後、冷却装置 30 により、バルビタールの浸漬溶液を 6 分以内で - 196 になるよう凍結させる (S103)。具体的には、液体窒素を用いて、約 - 0.6 / 秒以上の速度で急速に冷却する。凍結時の到達温度は、分子やイオンの移動による揺らぎを防止するため、水のガラス転移温度である - 137 以下が望ましい。

【0032】

最後に、駆動型固定装置 20 により、凍結後の容器 10 を水平方向に走査させながら、電磁波発生器 40 により、凍結後の浸漬溶液に 0.1 ~ 10 THz の周波数帯の電磁波を照射し、電磁波検出器 50 により、照射時における凍結後の浸漬溶液を分光イメージング測定を行い (S104)、バルビタールの錠剤の構成分子の拡散状態を分析する (S105)。

10

【0033】

このような処理により、バルビタールの A 型に相当する 1.5 ~ 1.7 THz の周波数帯の電磁波を容器 10 に照射させた場合に、錠剤 (固体試料) 部分で大きく吸収することが確認された。また、1.9 ~ 2.1 THz の周波数帯の電磁波を用いた場合には、錠剤 (固体試料) の周囲 2 mm 程度に溶解した試料の拡散状態を示すイメージを得ることができた (図 4 参照)。

【実施例 2】

【0034】

実施例 2 では、有機化合物を含む固体試料としてファモチジン錠剤 (前述) を用い、混合される無機塩については塩化ナトリウムを用いて測定を行う。最初に、塩化ナトリウムの濃度が 15 % となるように純水中に溶かして浸漬用の水溶液を生成し、実施例 1 と同様に、30 x 50 mm からなる長方形の容器 10 に深さ 5 mm となるよう、直径 6 mm で厚さ 2 mm のファモチジンの錠剤を浸漬させる。

20

【0035】

次に、ある程度溶解を進行させるため、ファモチジン錠剤を浸漬した後に、体温程度である 35 前後で 5 分間程度放置した状態を保つ。

【0036】

その後、冷却装置 30 により、ファモチジン錠剤の浸漬溶液を 3 分以内で - 196 になるよう凍結させる。具体的には、実施例 1 と同様に、液体窒素を用いて、約 - 1.1 / 秒以上の速度で急速に冷却する。本実施例の場合であっても、水のガラス転移温度である - 137 以下が望ましい。

30

【0037】

最後に、駆動型固定装置 20 により、凍結後の容器 10 を水平方向に走査させながら、電磁波発生器 40 により、凍結後の浸漬溶液に 0.1 ~ 10 THz の周波数帯の電磁波を照射し、電磁波検出器 50 により、照射時における凍結後の浸漬溶液を分光イメージング測定を行い、ファモチジン錠剤の構成分子の拡散状態を分析する。

【0038】

このような処理により、1.9 ~ 2.1 THz の周波数帯の電磁波を照射した場合には、ファモチジン錠剤 (固体試料) の周囲 3 mm 程度に溶解した試料の拡散状態を示すイメージを得ることができた。

40

【0039】

本発明によれば、有機化合物を含む固体試料 (バルビタール錠剤、ファモチジン錠剤等) を無機塩 (塩化カリウム、塩化ナトリウム等) を混合した水に浸漬させるので、固体試料の水吸収率を低下する共に吸収ピークの消失を防止することが可能となり、浸漬された浸漬溶液をアモルファス状態に急速凍結させるので、無機塩が析出を防ぐことが可能となる。また、浸漬溶液中で有機化合物を含む固体試料に含まれる分子と無機塩又は無機塩が溶解して生じたイオンとの間に生じる弱い相互作用エネルギーの共鳴周波数及び吸収強度の変化を観測し、溶解状態を把握することが可能となる。これにより、有機化合物を有する固体の溶解状態を確実に分光イメージングすることができる。

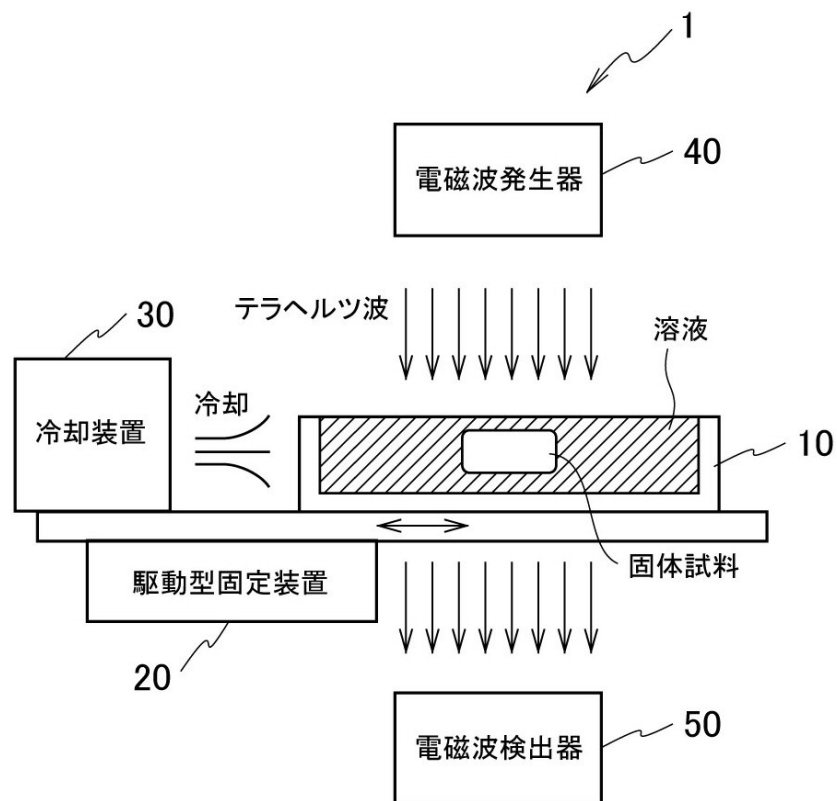
【符号の説明】

50

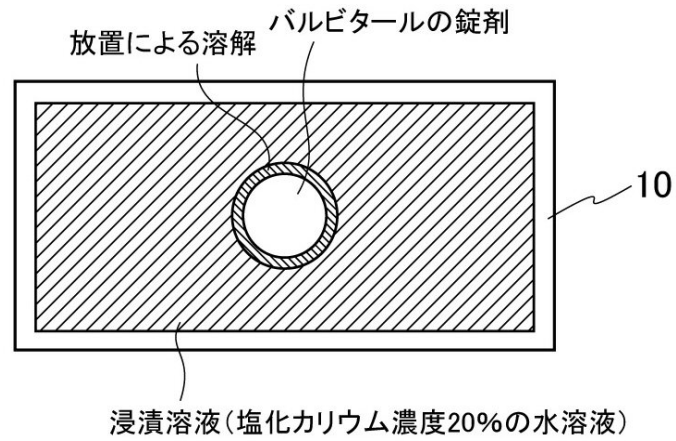
【 0 0 4 0 】

- 1 ... 溶解性分光測定装置
- 1 0 ... 容器 (浸漬手段)
- 2 0 ... 駆動型固定装置
- 3 0 ... 冷却装置 (冷却手段)
- 4 0 ... 電磁波発生器 (測定手段)
- 5 0 ... 電磁波検出器 (測定手段)
- S 1 0 1 ~ S 1 0 5 ... ステップ

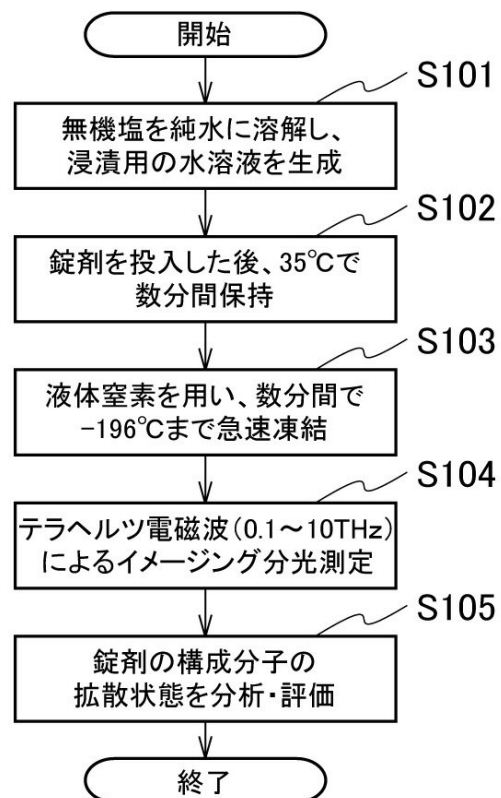
【 図 1 】



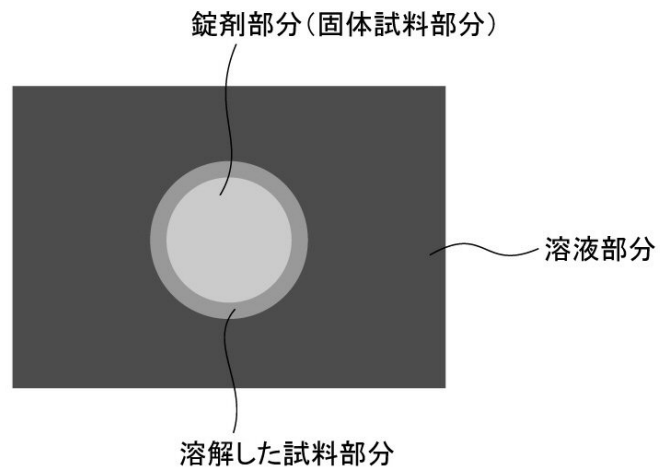
【図 2】



【図 3】



【図 4】



フロントページの続き

- (72)発明者 芳賀 恒之
東京都千代田区大手町二丁目3番1号 日本電信電話株式会社内
- (72)発明者 久々津 直哉
東京都千代田区大手町二丁目3番1号 日本電信電話株式会社内
- (72)発明者 永妻 忠夫
大阪府吹田市桃山台2-7-D14-207

審査官 遠藤 孝徳

- (56)参考文献 特開2002-241286(JP,A)
特開2006-84423(JP,A)
特開2009-63331(JP,A)
特開2009-58310(JP,A)
特開2009-74807(JP,A)
特表2003-518617(JP,A)
特表2005-517925(JP,A)
特開2006-145512(JP,A)
特開2006-275975(JP,A)
国際公開第2008/093647(WO,A1)
国際公開第2008/093067(WO,A1)
RUNGSANG R, et.al., Detecting a Sodium Chloride Ion Pair in Ice Using Terahertz Time-domain Spectroscopy, ANALYTICAL SCIENCES, 日本, 2007年 7月, VOL. 23, pp.917-920
伊藤祐美子, 「テラヘルツ技術総覧」, 日本, (有)エヌジーティー, 2007年11月29日, 第1版、第1刷, p. 627-633
芦澤一英, “医薬品開発における物性評価の重要性”, 日本薬理学雑誌, 日本, (社)日本薬理学会編集部, 2006年 3月 1日, 第127巻、第3号, p. 213-216
テラヘルツテクノロジー動向調査委員会, 「テラヘルツ技術」, 日本, 株式会社オーム社, 2006年 5月10日, 第1版、第1刷, p. 127-134
味戸克裕/上野祐子/芳賀恒之/久々津直哉, “テラヘルツ分光技術”, NTT技術ジャーナル, 日本, 2008年12月, 第20巻、第12号, p. 33-36

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/17 - 21/61
G01N 33/00 - 33/46
JSTPlus(JDreamII)
JST7580(JDreamII)