

結晶性医薬品のテラヘルツ吸収スペクトルの第一原理計算

澤田 啓介

技術開発企画部

要 旨 テラヘルツ分光によって得られる吸収スペクトルは、水素結合や分子間相互作用に関連した分子間振動を含む分子全体にわたる振動を反映しており、ピークの帰属が複雑かつ難解である事が多い。本稿では、分子性結晶から成る医薬品のテラヘルツ分光スペクトルに対して、第一原理計算を用いて詳細に振動モードを解析した事例を紹介する。

1. はじめに

テラヘルツ波は 0.1 ~ 10 THz 付近の周波数帯域に存在する電磁波であり、テラヘルツ領域の周波数は分子間振動や格子振動等に対応し、分子の周辺環境を鋭敏に反映する。この性質を利用したテラヘルツ分光により、水素結合、ファンデルワールス力等によって周期的に配列した分子性結晶の構造解析等が可能となる。

テラヘルツ分光の産業的応用例の一つとして医薬品の開発及び品質管理が挙げられる。医薬品の多くは分子が結晶化した状態で製造され、その内の約 80%が結晶構造の多形性を示す事が知られている¹⁾。この多形性により薬の溶解性や効能が異なり、体内動態に大きな影響を及ぼすため、医薬品の製造工程での品質管理及び高い安全性確保の観点から、結晶構造の判別が重要となっている。テラヘルツ分光は指紋スペクトルと呼ばれる物質に特有なスペクトルをもたらす。これにより同一の化学組成で結晶構造の異なる試料に対してそれぞれ異なる吸収スペクトルが得られる。また、テラヘルツ分光では分子構造や分子間相互作用に基づいて構造解析が出来るため、結晶構造だけでなく結晶性の低い系にも有効である。尚且つ、透過性の高いテラヘルツ波を利用した分光法のため、製剤のまま非破壊にて測定が可能である。このため、テラヘルツ分光は医薬品の結晶多形判別に有効な分析手法として活用が

期待されている^{2),3)}。

結晶構造により医薬品の溶解度や効能に違いが生じる原因を探るため、テラヘルツ分光によって得られた吸収スペクトルのピークを帰属し、結晶構造と振動状態の関係性を明らかにする事は重要である。しかしながら、テラヘルツ吸収スペクトルは分子間振動や格子振動を反映しており、分子全体にわたる振動状態となるため、ピークの帰属が困難な場合が多い。そこで、テラヘルツ領域におけるピークを帰属する手法として、第一原理計算によるシミュレーション解析が有効である。第一原理計算を用いる事で、系の 3N 次元(N: 系内の原子数)全ての基準振動に対する振動数と基準座標を算出する事が出来る。また各振動状態の振動モードを可視化する事で、それぞれの吸収ピークがどのような振動をしているか解析する事が出来る。

本稿では、医薬品として用いられる分子性結晶に対して第一原理計算を用いて、テラヘルツ領域の吸収スペクトルを計算した。また計算された吸収スペクトルのメインピークの振動モードを詳細に解析した。

2. 計算方法

3 次元周期固体の電子状態計算プログラム Quantum ESPRESSO⁴⁾を用いて、密度汎関数法^{5),6)}及び密度汎関数摂動法⁷⁾に基づく第一原理計算を行った。結晶中の分子間相互作用を適切に取り扱うため van der Waals 密