

特異値分解と数理計画法を用いた多成分混合系スペクトル解析手法

(東京理科大学院・薬¹, 東京理科大学・薬², 国際医療福祉大学・薬³, 大塚電子株式会社⁴)
 ○田中 優太¹, 竹内 一成², 飯島 羽², 八巻 康宏², 黒田 秀樹⁴, 牧野 公子², 島田 洋輔², 後藤 了^{2,3}

Spectroscopic analysis of multi-component mixtures using singular value decomposition and optimization

(Graduate School of Pharmaceutical Science, Tokyo University of Science¹, Faculty of Pharmaceutical Science, Tokyo University of Science², International University of Health and Welfare, Pharmaceutical Department³, Otsuka Electronics Co., Ltd.⁴)

○Tanaka Yuta¹, Takeuchi Issei², Iijima Tsubasa², Yamaki Yasuhiro², Kuroda Hideki⁴, Makino Kimiko², Shimada Yohsuke², Goto Satoru^{2,3}

難溶性薬物であるインドメタシン (IMD) は、サッカリン (SAC) と共結晶を形成して溶解度が改善すると報告されている。これは製剤への応用の可能性を示唆すると共に、人工甘味料としても用いられるサッカリンとの同時摂取により、インドメタシンの薬効が意図せず変化する可能性を示している。

本研究の目的は、IND-SAC 共結晶形成による溶解度変化機構の解明である。また、異なる結晶型やアモルファスと同時に存在する共結晶の解析には非破壊的多成分混合系スペクトル解析手法の開発が必要であり、これによって共結晶製剤の劣化の定量的評価も可能となる。

これまでの研究で、紫外可視吸光スペクトル (UV/Vis)、粉末 X 線回折 (XRPD)、テラヘルツ時間領域スペクトル分光 (THz-TDS) について特異値分解を用いた解析手法を適用し、pH 指示薬の種々の pH における組成変化[1]や、ニフェジピン-ポリビニルピロリドン固体分散体中のニフェジピンの経時的結晶化[2]を追跡した。

本解析手法では、各実験条件で測定した各々のスペクトルデータ (図 1) を縦ベクトル \vec{m}_i とし、横に並べたものをサンプル行列 $M = (\vec{m}_1, \vec{m}_2, \dots, \vec{m}_n)$ としたものに特異値分解を適用し、混成基底行列 Ψ 、特異値行列 Σ 、結合係数行列 Λ の 3 つの行列を得た (式 1)。

$$M = \Psi \Sigma \Lambda^T \quad \dots \text{式 1}$$

行列 M は特異値分解により、3 つの行列に特異値分解を適用すると、各スペクトルデータ \vec{m}_i は特異値分解により、混成基底ベクトル $\vec{\psi}_n$ を共通の基底とする、特異値 σ_n と結合係数 λ_{in} の積の線形結合 (式 2) に分解される。特異値は各基底の情報量の指標で、降順に並ぶ。

$$\vec{m}_i = \vec{\psi}_1 \cdot \sigma_1 \cdot \lambda_{i1} + \vec{\psi}_2 \cdot \sigma_2 \cdot \lambda_{i2} + \dots + \vec{\psi}_n \cdot \sigma_n \cdot \lambda_{in} \quad \dots \text{式 2}$$

特異値分解の計算には C++ 行列計算ライブラリ Eigen を用いた。

特異値分解の結果に、準ニュートン (L-BFGS-B) 法を用いて、予測した濃度推移モデル関数に単成分スペクトルの基底と関数を決定する変数をパラメータとしてフィッティングし、各成分

単独スペクトル (図 2) と、各条件での組成 (図 3) が得られた。L-BFGS-B の計算には Python 科学技術計算ライブラリ SciPy を用いた。

pH 指示薬の UV/Vis への適用[1]では、二成分系であるメチルオレンジと三成分系であるチモールブルーについて、各成分の単独スペクトル、酸解離の平衡定数 pKa、及び各 pH での組成が得られた。

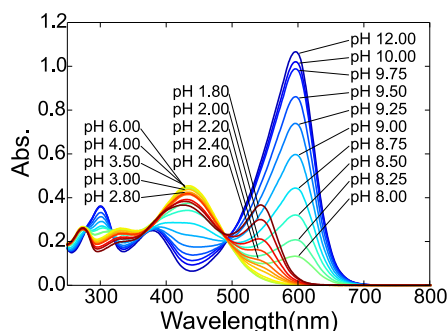


図 1. チモールブルー(TB)の UV/Vis スペクトル

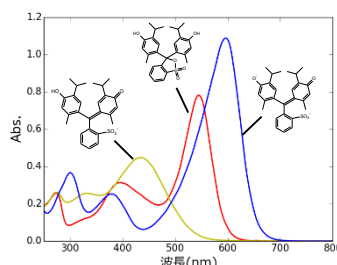


図 2. TB の各成分単独スペクトル

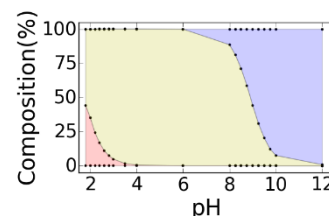


図 3. TB の各 pH における組成

ニフェジピン-ポリビニルピロリドン固体分散体の XRPD と THz-TDS への適用[2]では、アモルファス状のニフェジピンが、時間経過により結晶化 (結晶 A) する過程で、別の結晶型 (結晶 B) を経由することがわかった。また、モデル関数へのフィッティングにより、反応速度定数と活性化エネルギーが得られた。XRPD と THz-TDS の結果はおおむね一致した。

当日は、アセトン蒸発法で得た IND-SAC の共結晶と、IND 単独結晶、SAC 単独結晶の混合系について、フーリエ変換赤外分光 (FT-IR) と XRPD に本解析法を適用し解析を試みた結果を発表する。共結晶と 2 種の単独結晶のスペクトルを分離することで、FT-IR による分子間相互作用の詳細な分析が可能となることが期待できる。

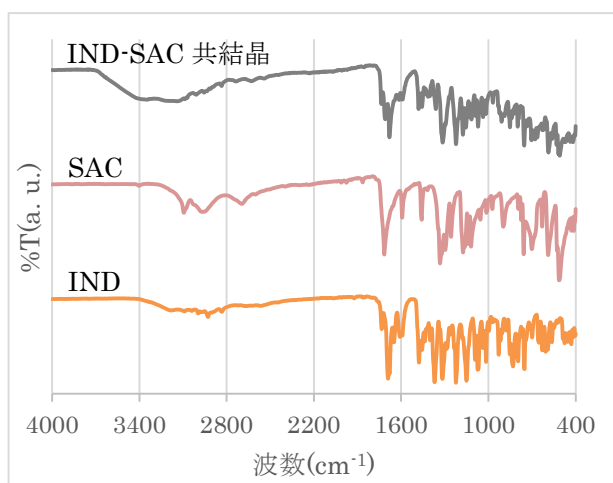


図 4. IND、SAC 混合系の FT-IR

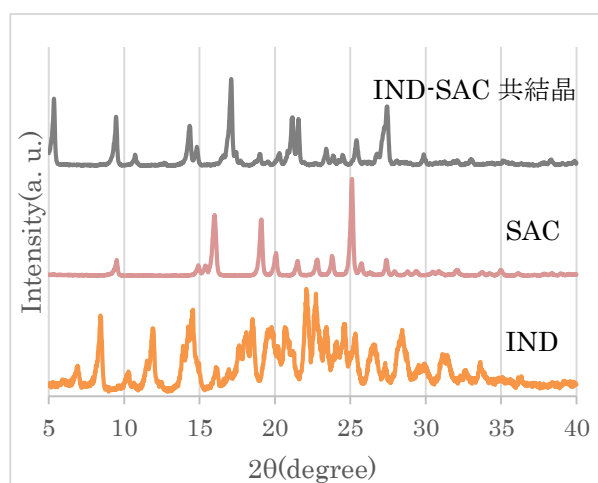


図 5. IND、SAC 混合系の XRPD

[1] 田中、飯島、岡山、島田、後藤、第 7 回 分子科学討論会 2013 京都。

[2] 田中、竹内、飯島、八巻、黒田、牧野、島田、後藤、第 8 回 分子科学討論会 2014 東広島。