報 文

テラヘルツ帯電磁波を活用した医薬品・有機膜の 非破壊非接触品質分析

鈴木 大地^{1,2}, 河野 行雄^{*1}

医薬品や工業用材料等の製造業界において製品の安全性・信頼性への要求は年々増加しており、そのために高い品質を保証する検査手法の開発・導入が重要課題の一つとして認識されている。そこで本研究では、工程内検査における新規の非破壊・非接触分析手法としてテラヘルツ帯 (THz, 10^{12} Hz) 電磁波による分析手法を活用し、医薬品・有機膜等の品質分析を行った。THz 帯電磁波特有の有機物に対する適度な透過性や指紋スペクトルを利用することで、可視光での画像解析や赤外分光といった既存の分析手法では難しい、パッケージ内の医薬品の分子同定や有機膜の膜厚評価、多層有機膜内部におけるサブミリスケールの欠損や髪の毛・化学薬品混入の検査といった品質分析を実証した。本技術は医薬品・有機膜をはじめとする様々な製品における高い品質を保証する分析技術であるといえ、製造業界における新規な検査手法としての実用化が期待される。

1 緒 言

近年、医薬品や航空機・自動車用部品といった高い安全性を求められる業界において、品質を取り巻く環境は変化してきており、製品の高い品質を保証するために従来の最終検査だけでなく、工程内検査の必要性が一段と増してきている¹⁾。このことは我が国だけでなく、日米欧医薬品規制調和国際会議で合意された ICH-Q10 (品質システム) ガイドラインや、国際標準化機構で策定された ISO 9000 シリーズ (品質マネジメントシステム) においても、工程内検査は製品品質を保証するための要素の一つであると定義されており、国際的な立場での対応が盛んに進められている^{2),3)}。

製造品の品質劣化を引き起こすリスク因子には、材料の変形及び破損、金属片や髪の毛といった製造過程における異物の混入、偽造原料・原薬等の混入、有害微生物の繁殖など、多岐に渡る要因が存在するため、リスク因子にあわせた適切な検査手法を導入する必要がある。このようなニーズに応えるため、工程内検査に適する様々な検査技術が開発されており、可視光での画像処理による破損検査技術^{4),5)}、近赤外分光法による造粒工程の膜質評価技術^{6)~8)}、X 線透過測定による内部検査等^{9),10)}が幅広い領域にて実用化され、製品の信頼性向上に不可欠な技術となっている。

以上のように、製造過程における工程内非破壊分析技術ならびに品質評価技術の開発・導入が、製造業界におけるメインピックの一つとして挙げられている。

このような背景を受け、著者らはテラヘルツ (THz) 帯電磁波を活用した非破壊検査手法の確立に取り組んでいる。THz 波はマイクロ波のように物質に対する高い透過率を持ち、かつ赤外光のように物質固有の吸収スペクトルを観測できるといった特徴を有する。そのため、THz 帯電磁波を用いたイメージングは、製品の内部に渡る空間情報及び材質情報を得ることが可能な強力な分析手法として注目を集めており、THz イメージングの実用化に向け光源・検出器の開発^{11)~13)}やイメージング応用の研究例^{14)~16)}が報告されている。

本研究では、製造業界における非破壊・非接触分析手法としての THz イメージング技術の導入を目的とし、THz 帯電磁波を活用した医薬品や有機膜等における欠損・混入物検査等の品質分析を実施した。THz 帯電磁波特有の有機物に対する適度な透過性や指紋スペクトルを利用することで、超音波や可視光による画像解析等、他の分析手法では難しい、パッケージ内医薬品の物質同定や有機膜の膜厚評価、多層有機膜内部におけるサブミリスケールの欠損や髪の毛・化学薬品混入の検査といった品質分析を達成した。本技術は医薬品をはじめとする様々な業界における工程内検査の強力な分析手法として実用化が期待できることから、今回これらの成果について報告する。

* E-mail: kawano@ee.e.titech.ac.jp

¹ 東京工業大学科学技術創成研究院未来産業技術研究所工学院電気電子系: 152-8552 東京都目黒区大岡山 2-12-1

² 日本学術振興会: 102-0083 東京都千代田区麹町 5-3-1

2 分析手法

本研究では、医薬品・有機膜の分析手法としてテラヘルツ時間領域分光法 (Terahertz Time-Domain Spectroscopy: THz-TDS) を用いた。THz パルス波をサンプルに入射させたのち、サンプルからの透過 THz 光を時間分解計測し、その時間波形をフーリエ変換することによって THz 帯の吸光スペクトル特性を算出する。周波数帯域 0.5~7 THz のパルス光源を使用して、周波数分解能 3.8 GHz でスペクトル測定を行った。また、1 画素あたり 256 回の平均化処理 (1 画素あたりの処理時間が約 4 秒) を行うことで S/N 比を向上させている。イメージングでは、測定対象を二軸に移動させ、各地点で得られた吸光特性を統合することで、測定対象の 2 次元 THz 吸収像を計測した (最大で 1 万画素)。

3 医薬品分析

THz 帯を用いた分光測定の特徴として、大きな質量を持つ高分子同士の分子間振動や分子の回転緩和といったサブピコ~ピコ秒の周期を持つ運動のダイナミクスが分析できることが挙げられる。本研究では医薬品の品質保証検査に資することを目的とし、医薬品ごとの THz 帯における指紋スペクトルを分析することで、医薬品の偽造検査や異種錠剤・金属・非金属物質の混入検査を行った。

3.1 測定医薬品

現在、病院等で一般的に処方されており、消化器系を対象とする医薬品である下記 5 種 (括弧内は薬効分類) について測定を行った。

(a) プチルスコポラミン臭化物 (鎮^{けい}痙^{けい}剤)、(b) ラクトミン (整腸剤)、(c) レバミピド (消化性潰瘍用剤)、(d) ファモチジン (消化性潰瘍用剤)、(e) メトクロプラミド (消化器機能異常治療剤)。

各医薬品については測定の S/N 比を上げるため、数 100 μm 厚まで薄膜化し測定を行った。

3.2 医薬品ごとの THz スペクトル分析

Fig. 1a に医薬品ごとの THz 吸収スペクトル分析結果を示す。0.5~4.5 THz における吸光特性から、プチルスコポラミン臭化物は 1.36 THz に吸光ピークを、ラクトミンでは 1.13 THz 及び 1.61 THz に吸光ピークを持つことが示されており、医薬品ごとに異なる周波数位置に吸光ピークを示すことがわかる。加えて、ファモチジンとメトクロプラミドの混合物の吸光ピークを見ると、それぞれの医薬品が持つ吸光ピークを重ね合わせた吸光特性を示している。この吸光ピークは主に医薬品の構成分子における分子間振動等に起因する THz 帯特有のものであり、物質固有の吸収を

示すことから指紋スペクトルと呼ばれる。この指紋スペクトルを測定することで、可視光による画像検査では判別が難しい医薬品の偽造防止検査や品質検査が可能となる。

3.3 医薬品の品質検査

前項で取得した医薬品の指紋スペクトルを元に、非破壊・非接触での品質検査 (医薬品同定・異物混入) を実施した。Fig. 1b に、測定した医薬品群 (厚さ 10 μm のポリエチレンフィルムで梱包) の写真と、THz-TDS によって取得した THz 吸収像を示す。両医薬品とも白色の錠剤であるため写真からはこの医薬品の構成物質を同定することはできないが、各周波数帯での THz 像を測定することで、この医薬品がファモチジン (右錠剤: 2.28 THz で強い吸光) とメトクロプラミド (左錠剤: 1.36 THz 及び 2.55 THz で強い吸光) で構成されていることや、両医薬品が混在している部分 (画像中央: 2.28 THz 及び 1.36 THz の両方で強い吸光) があること、両医薬品ともコーティング剤 (0.96 THz で強い吸光) が塗布されていることといった医薬品の品質が分析できる。加えて、THz 帯の特徴である材質ごとの吸光度特性の違いを活かすことで、金属片 (全周波数帯で強い吸光) やテープ等の非金属 (4 THz 以上の高周波数帯でだんだん吸光が強くなる) といった、医薬品の製造過程で混入する可能性のある異物の検知も同時に行うことができる。また、THz 帯電磁波の特徴である数 100 μm という長い波長により、汚れやゴミといった波長よりも小さなスケールでの不均一さに影響されず検査が行える、また、梱包材に対する高い透過率を利用することで、これらの医薬品が封筒やプラスチックケース等のパッケージ内に梱包された状態にあっても品質検査が行えるという長所も有している。以上の結果より、医薬品の非破壊・非接触品質検査に THz 計測が有用であることが示された。

4 有機膜分析

近年、製造業界では自動車業界を含む多くの分野でプラスチック材料の適用が進むことが予想されている。これらプラスチック材料では、複数の機能を一つの材料に持たせるため、多層膜構造にすることがしばしばある。このような複合構造では、欠損や異物の混入が生じやすいため、安全性確保のためこれらの非接触・非破壊検知技術が注目を集めている。本項では、有機膜の品質保証検査に資することを目的とし、THz 帯の透過特性を利用して有機膜表面及び内部に発生した欠損・異物混入等の検知を行ったため紹介する。分析に際して、本研究では主に下記の二つの手法を併用した。

(a) 材料の形状が変化する部分で電磁波が回折し、直進方向の強度が減衰することを利用した分析手法。

(b) 材料の構成分子に起因する電磁波共鳴吸収 (指紋ス

Fig. 1 THz fingerprint spectra and non-invasive inspection of medical drugs

(a) THz absorption spectra of scopolamine butylbromide, lactomin, rebamipide, famotidine, metoclopramide, and mixture of famotidine and metoclopramide. The arrows indicate the absorption peaks in the fingerprint spectra. (b) Non-invasive inspection of medical drugs. In contrast to the visible light image (left), the THz images (right) enable us to clearly distinguish the contents based on absorption peaks (0.96 THz for coating agent, 2.28 THz for famotidine, and 1.36, 2.55 THz for metoclopramide). Additionally, the results visualized the contaminations of a metal and a polymer (scotch tape), in which the THz signals appeared in all frequency range for the metal, and above 4 THz for the scotch tape.

ペクトル) や、電磁波の伝播遅延を利用した分析手法。

有機膜の欠損といった形状に関する分析は (a) を、有機膜内に混入した不純物の同定や膜厚評価といった材質に関する分析は (b) を手法として用いた。

4.1 測定材料

有機膜として広く利用されているポリエチレンテレフタレート (PET) フィルム及びアクリル板を分析対象の材料として用いた。品質検査の分析手法で広く用いられている可視光や赤外光と THz 光を比較すると、有機膜の THz 帯に対する吸光度は低いため、入射した THz 光のほとんどが透過する。そのため、有機膜が厚膜や多層構造になっていても内部に発生した欠損や異物混入等の品質を分析することができる。本研究では有機膜の表面及び内部にクラック

(貫通・非貫通)、気泡 (ボイド) を持つ 0.25 ~ 11 mm 厚の様々な単層・多層フィルムを準備し、測定を実施した。

4.2 有機膜の品質検査

4.2.1 欠損検査 THz 帯の透過特性を利用して、単一有機膜における欠損検査を実施した。有機膜の THz 帯に対する吸光度は低いため、入射した THz 光はほとんどが透過する。しかしながら有機膜内に欠損が存在する場合、欠損部の縁で THz 光が回折し、結果として検出器に到達する THz 光の強度が減衰する (見かけ上、高い吸光度を示す)。この特性を用いることで、貫通・非貫通問わず有機膜に存在する欠損を非破壊で観測することができる (Fig. 2a)。なお、この時の空間解像度は、回折限界により入射光の波長程度 (周波数 1 THz で波長 300 μm) に制限される。その

Fig. 2 Non-destructive quality inspection of polymer films with THz imaging

(a) THz imaging of cracks and scratches of the polymer film. (b) Quality inspection of cracks and contaminations inside the multi-layer polymer film. By utilizing the relatively high THz transmission through the polymer and the wave diffraction at the edges of objects, we successfully identified, in a non-destructive manner, cracks and metal/non-metal contaminations in the polymer films. The spatial imaging resolution primarily depends on the wavelength of THz waves.

ため、赤外領域に向かい周波数を高くしていくと解像度は向上するが、反面入射光の透過率が減衰しS/N比が劣化してしまうため、厚膜材料の分析が難しくなる。一方、マイクロ波領域に向かい周波数を低くしていくと透過率が上昇し、より厚い材料まで分析可能となるが、解像度は数cm程度まで劣化してしまい、微細な破損の分析ができなくなってしまう。これらの特徴から、測定対象の吸光特性や欠損の大きさに合わせて適切に周波数を選択することが、正しい分析を行うためには大切である。

次に有機膜の積層化工程で多層有機膜の内部に発生した欠損や異物混入の検査を実施した。Fig. 2bに測定結果を示す。THz帯の透過特性を利用することで、可視光や赤外光では判別の難しい多層有機膜内部の欠損や非金属物質（髪の毛等）の混入といった品質劣化が分析できている。これらの結果はTHz帯特有の分析結果であり、THzイメージングが多層有機膜の品質検査に有力な手法の一つとなり得ることがわかる。

4・2・2 混入物分析 次にTHz帯の指紋スペクトルを利用した多層有機膜内部の気泡（ボイド）検査及び混入物分析を実施した。欠損・破損のような大きな形状変化を伴う測定対象と異なり、ボイドの縁では入射光が微弱にしか回折しないため、前項のような回折を利用した分析は適用できない。しかしながら、3項にて前述の通り、THz領域

の周波数帯には固体・液体・気体問わず多くの物質の指紋スペクトルが存在する。そのため、ボイド内部に含まれる物質に起因するTHzスペクトルを分析することで、有機膜内のボイド検査や、ボイドに含まれるガス（湿気や有毒ガス等）の分析、製造過程で混入する可能性のある溶液（例えば、コンデンサ製造時における電解液等）の漏洩検査が可能となることを示唆している。

Fig. 3に乾燥気泡、高湿度気泡、エタノールを含んだ有機膜のスペクトル分析結果及び、各周波数帯でのTHz吸収画像を示す。得られたTHz画像を比較すると、ボイドの縁では回折が微弱なため、Fig. 2のような測定対象の縁での強い回折信号は観測されない（実験の都合上、エタノールのみ毛細管現象によってボイドの縁で液化しているため、縁で強い回折信号が見えている）が、代わりに、ボイド内部の分子ダイナミクスに起因する吸光信号を分析することで、ボイドの存在を観測することができる。加えて、ボイド部分での指紋スペクトルを比較することで、1.03 THz、1.66 THz及び2.44 THzで強い吸光ピークを示す部分は水滴（強度は湿度に依存）、0.85 THz、1.03 THz及び1.66 THzで強い吸光ピークを示す部分はエタノールであると特定でき、ボイド内部の物質分析が可能となる（Fig. 3c下図においてエタノールの縁では全周波数において強い吸光特性を示しているが、これは回折による透過率減少であるので、

Fig. 3 Analysis of the contents inside the voids of the polymer film

(a) Schematic view of the polymer films used and photographic image of (i) (b) THz absorption spectra of three types of polymer samples. The difference in the THz absorbance allowed us to identify contents inside the voids. (c) Non-contact inspection of the contents inside the voids of the polymer film. Here dry air, humid air, and ethanol were clearly distinguished from the obtained THz spectroscopic images. The apparently high THz absorption at the edge of ethanol originates from the wave diffraction (not from the absorption spectrum of ethanol).

エタノール分子由来の吸光特性ではないことに留意する必要がある)。

4・2・3 膜厚評価 最後に, THz-TDS にて得られた THz パルス波の時間波形を元に有機膜の膜厚評価を実施した。媒質中を伝搬する電磁波の速度は, 媒質の誘電率と透磁率によって変化するという特性がある。そのため, 有機膜を透過した THz パルス波が検出器に到達する時間は, 有機膜の厚さ (THz 波が有機膜を伝搬する距離) に依存して遅くなる。この特性は, 遅延時間を分析することで媒質の屈折率や厚さを計測できることを示唆している。

Fig. 4 に有機膜の膜厚を変えた際の THz パルス光の時間波形を, Table 1 に有機膜の膜厚及び気泡の有無に対する遅延時間を示す。実験結果から, 膜厚に比例して THz パルス光の検出器までの到達時間が遅くなっていることがわかる。また, 同一膜厚の場合, 有機膜内に欠損部分 (主に空気で構成されている) があるほど, THz 光が有機膜を伝搬する距離が短くなるため, 遅延時間は減少する。これらの結果は, 有機膜内部では誘電率の分だけ THz パルス光の伝搬速度が減少し THz パルス光が膜内部を通過する時間が長くなるという現象に由来する。この特性を活かし, 有機

Fig. 4 Time-domain THz signals of the polymer film upon THz pulse irradiation for different thicknesses

Because the speed of the electromagnetic wave depends on the refractive index of materials, the signal of the THz wave propagated through the polymer film was delayed in time. On this basis, we evaluated the film thickness by measuring the delay time.

膜を透過した THz パルス光の遅延時間を分析することで、有機膜の膜厚及び気泡の大きさを評価することが可能となる。

なお、本有機膜は高周波帯ほど THz 光をよく吸収する特性を有しているため、膜厚が厚くなるほど高周波成分が透過しにくく、低周波成分だけが透過するようになる。その結果として、膜厚が厚くなるにつれて、低周波成分のみが残った（時間周期が長い）THz パルス光が観測される。このように、通過した THz パルス光の波形を観測することで、材料が持つ吸収特性を評価することも可能である。

5 結 言

本研究では、材料分析の新手法として期待される THz 計測を用いて医薬品や有機膜等の品質検査を実施した。THz 帯電磁波特有の有機物に対する適度に高い透過率や指紋スペクトルを利用することで、超音波や可視光による画像解析等、他の分析手法では難しい、医薬品の分子同定や多層有機膜内部におけるサブミリスケールの欠損検査等の品質検査を達成した。

近年、医薬品や工業用材料に対する安全性・信頼性の需要は年々増加してきており、これら製品の非破壊・非接触分析手法の開発・導入は国際的に大きな注目を集めている。本研究成果である THz 空間・時間・周波数分解計測を用いた医薬品・有機膜等の分析は、既存の分析手法では難しい構成分子の同定や多層有機膜内部の欠損検査、髪の毛等の非金属物質の混入検査を可能にする強力な分析手法であり、安心・安全な製品の供給に貢献することが期待される。

Table 1 Time delay of THz signals through polymer films with different thicknesses

Film thickness [mm]	Crack [mm]	Delay time [ps]
Background (No sample)	None	0 (Reference)
0.25	None	1
5	None	12.19
5	0.25	11.99
5	1	11.12
11	None	24.7

The thicker polymer film and/or the existence of cracks (air) in the film result in the delay of the THz pulse propagation. These features enable to estimate the film thickness and the crack size.

著者らは今後も引き続き、THz 計測による薬品検査や有機材料の組成判定といった分析手法の開発を行い、THz イメージングの実用化を推進していく予定である。いくつかの開発項目の中で、測定時間の高速化や測定装置の小型化、様々な表面形状を持つ試料への適用は必須の課題である。著者らは最近、測定環境や対象を限定しないフレキシブルな THz カメラを開発した¹⁷⁾。THz 分光により得られたスペクトル情報を元に連続波光源とフレキシブル THz カメラを用いることにより、全方位からの高速 THz 画像検査が可能となっており、THz 計測の応用範囲を広げることが期待できる。

謝 辞

本研究は、JST 未来社会創造事業、JST 地域産学バリュープログラム、JST 産学共創基礎基盤研究プログラム、JST センターオブイノベーションプログラム、JSPS 科研費 (JP17K19026, JP17H02730, JP16H00798, JP16H00906, JP16J09937)、村田財団研究助成、「東工大の星」による支援の元に遂行された。

文 献

- 1) T. Sakamoto : *Abstracts of The Annual Meeting of the Spectroscopical Society of Japan*, 25 (2017).
- 2) P. Janos : *WHO Drug Information*, **22**, 177 (2008).
- 3) R. Shillarege, I. S. Bhandari, J. K. Chaar, M. J. Halliday, B. K. Ray, M. Y. Wong : *IEEE T. Software Eng.*, **18**, 943 (1992).
- 4) E. Grosso, A. Lagorio, M. Tistarelli : *Mach. Vision. Appl.*, **22**, 269 (2011).
- 5) S. Cubero, N. Aleixos, E. Molto, J. Gomez-Sanchis, J. Blasco : *Food. Bioproc. Tech.*, **4**, 487 (2011).
- 6) Y. W. Wu, S. Q. Sun, Q. Zhou, H. W. Leung : *J. Pharmaceut. Biomed.*, **46**, 498 (2008).
- 7) T. Ozaawa, M. Yokoyama, T. Hosono, T. Nagato, K. Tahara, H. Takeuchi : *Int. J. Pharm.*, **458**, 9 (2013).
- 8) M. Ito, T. Suzuki, N. Wakiyama, H. Teramoto, E. Yonemochi, K. Terada : *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 868 (2011).
- 9) R. P. Haff, N. Toyofuku : *Sens. & Instrumen. Food Qual.*, **2**, 262 (2008).
- 10) G. Ayalew, N. M. Holden, P. M. Grace, S. M. Ward :

- Comput. Electron. Agr.*, **42**, 1 (2004).
- 11) R. Kohler, A. Tredicucci, F. Beltram, H. E. Beere, E. H. Linfield, A. G. Davies, D. A. Ritchie, R. C. Iotti, F. Rossi : *Nature*, **417**, 156 (2002).
- 12) X. He, N. Fujimura, J. M. Lloyd, K. J. Erickson, A. A. Talin, Q. Zhang, W. Gao, Q. Jiang, Y. Kawano, R. H. Hauge, F. Leonard, J. Kono : *Nano Lett.*, **14**, 3953 (2014).
- 13) T. Iguchi, T. Sugaya, Y. Kawano : *Appl. Phys. Lett.*, **110**, 151105 (2017).
- 14) Y. K. Lee, S. W. Choi, S. T. Han, D. H. Woo, H. S. Chun : *J. Food Protect.*, **75**, 179 (2012).
- 15) K. Kawase, Y. Ogawa, Y. Watanabe, H. Inoue : *Opt. Exp.*, **11**, 2549 (2003).
- 16) F. Ospald, W. Zouaghi, R. Beigang, C. Matheis, J. Jonuscheit, B. Recur, J. P. Guillet, P. Mounaix, W. Vleugels, P. V. Bosom, L. V. Gonzalez, I. Lopez, R. M. Edo, Y. Sternberg, M. Vandewal : *Opt. Eng.*, **53**, 031208 (2013).
- 17) D. Suzuki, S. Oda, Y. Kawano : *Nat. Photon.*, **10**, 809 (2016).

Terahertz Imaging and Spectroscopy as a Tool for Non-destructive and Non-contact Quality Inspections of Medical Drugs and Polymer Films

Daichi SUZUKI^{1,2} and Yukio KAWANO^{*1}

^{*} E-mail : kawano@ee.e.titech.ac.jp

¹ Laboratory for Future Interdisciplinary Research of Science and Technology, Tokyo Institute of Technology, 2-12-1, Ookayama, Meguro-ku, Tokyo 152-8552

² Research Fellow of Japan Society for the Promotion of Science, 5-3-1, Kojimachi, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0083

(Received July 26, 2017; Accepted October 2, 2017)

The development of non-destructive quality inspection methods has been increasingly attracting much attention to ensure the reliability and safety of products, especially in the fields of medicine and materials engineering. In this work, we used terahertz (THz) imaging and spectroscopy as a novel analysis method for in-process quality inspections of medical drugs and polymers. By utilizing advantageous features of THz waves, such as relatively high transmission through objects and THz fingerprint spectra of polymers, we demonstrated non-destructive and non-contact quality inspections, such as the identification of mixtures of medical drugs, the detection of cracks and organic/inorganic contaminations inside multi-layer polymer films, and the evaluation of polymer film thickness. These results indicate that the inspection method based on THz technology can be powerfully used as a quality assurance system.

Keywords: terahertz imaging; terahertz spectroscopy; non-destructive inspection; in-process inspection.