

インラインラマン分光法を用いた攪拌速度が定量モデルに与える影響の評価

Evaluation of the effect of agitation rate on a quantitative model using in-line Raman spectroscopy

実験の目的

プロセスの逸脱を特定することや製品の品質の維持を保証するため、さらに所望する物質を確実に得るためにはプロセスの最適化が求められる。温度⁽¹⁾、攪拌速度⁽²⁾、溶媒の種類⁽³⁾などのプロセスの条件によって物質の粒子の形態、結晶形などの目的物の物性や結晶転移の速度^(1-2, 4)が異なることが知られている。リアルタイム測定により分析時間の短縮とオペレーターへのフィードバックの高速化が可能となる。また、プロセスからサンプリングする要件を回避し、生産作業員や分析測定者などが危険な試薬にさらされる可能性を回避し、測定者への暴露汚染を最小限に抑えることも可能である。ラマン分光法により目的物の結晶形や濃度をリアルタイムでの測定が可能⁽⁵⁾なことが知られている。そこで、本稿では反応系内への挿入可能なラマンプローブを搭載したラマン分光計を用いて、濃度の異なるスラリー液をモデルとして、プロセスのパラメータの1つである攪拌速度に着目し、異なる攪拌速度で各濃度のモデルのラマンスペクトルから検量線を構築し、攪拌速度が検量線精度に与える影響を分析し評価をおこなった。

実験に用いた試料および装置

1.0g, 1.5g, 2.0g, 2.5gそして3.0gのアセトアミノフェンをそれぞれを50mlのエタノールに充填したスラリー液をモデルとした。(Fig. 1) 測定のイメージをFig. 2に示す。攪拌速度は150と300rpmを選択した。測定に用いたプローブ型ラマン分光計、仕様をFig. 3とTable 1に示す。

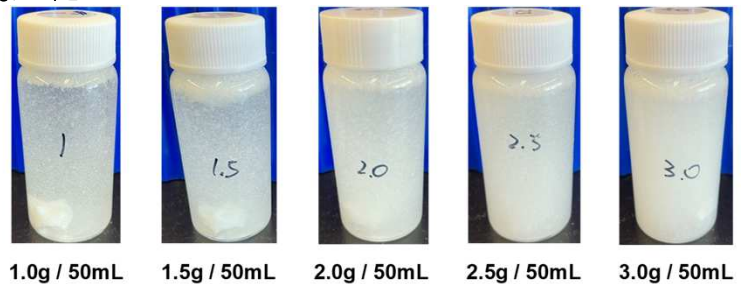


Fig. 1

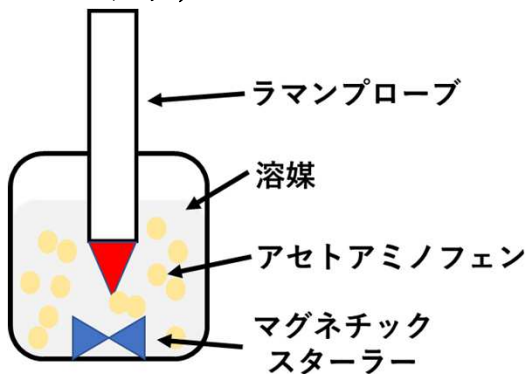


Fig. 2

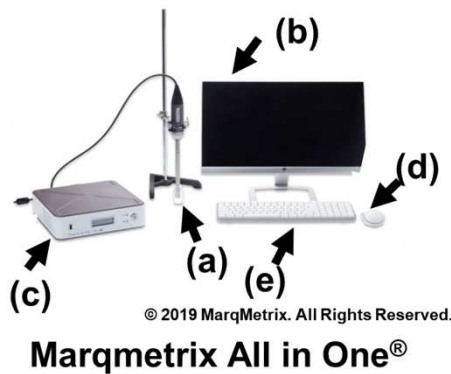


Fig. 3

励起レーザー波長	785 nm
レーザー出力	5~450 mW (可変)
測定可能波数範囲	100~3200 cm^{-1}
スペクトル分解能	6 cm^{-1} (測定領域平均値)
サイズ (分光器)	高さ: 7.7 cm
コンピュータ内蔵	幅: 25 cm 奥行: 25 cm 100-240 VAC
消費電力	50/60 Hz, 1.5 A
レーザー出力規格	Class 3B laser device Reputed to the FDA
検出器	2-Stage TE Cooled CCD

Table 1

測定条件および解析

すべてのスラリー液の測定には同じ測定条件を用いた。スペクトル測定には励起レーザー波長が785nmを搭載したAll IN One[®] (Marqmetrix Inc. WA U.S.A.)を用い、スペクトル分解能は6 cm^{-1} 、露光時間は2秒で積算回数は2回とした。測定結果のばらつきはCCD検出器の量子効率の高い1301~1353 cm^{-1} 領域にある1324 cm^{-1} のピーク強度を用いて評価した。(Fig. 4) Grams AIとIQバージョン9.3 (Thermo Fisher Scientific Inc. MA U.S.A.)にを使用して検量線を得た。解析領域は700~900 cm^{-1} でバリデーションにLeaveOneOutを採用し解析アルゴリズムにPLS1を用いた。

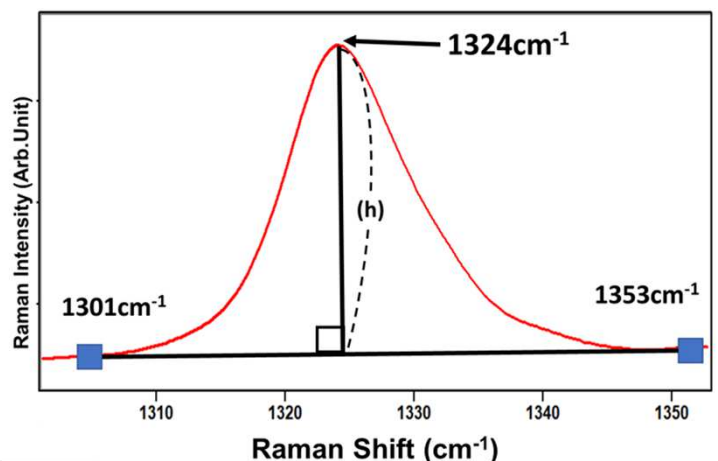


Fig. 4

結果と考察

①ピーク強度、濃度と攪拌速度の関係

濃度1.0g/50mlのスラリー液を150と300rpmで攪拌しながら測定したラマンスペクトルをFig. 5 a, bに示し、3.0g/50mlのスラリー溶液を同様の攪拌条件で測定したラマンスペクトルをFig. 6 a, bに示す。攪拌速度が150rpmの場合にピーク強度のばらつきを示すCV値は0.01~0.32で、一方300rpmの場合は0.02~0.04であり、早い回転速度の時には各濃度におけるピーク強度のばらつきの幅が小さいことが分かった。(Table 2)

攪拌速度違いによるピーク強度のばらつき (攪拌速度 150,300rpm 1.0g / 50mL)

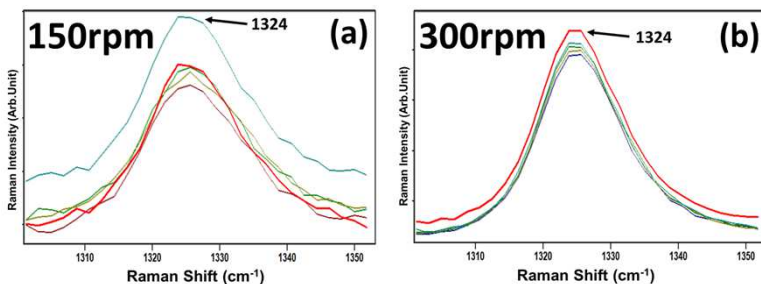


Fig. 5

(攪拌速度 150,300rpm 3.0g / 50mL)

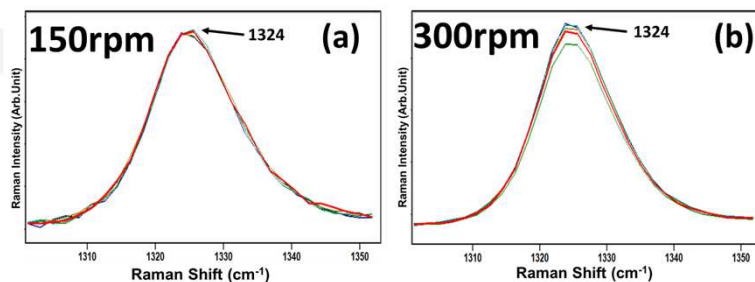


Fig. 6

Table 2
検量線の比較
(攪拌速度 150, 300rpm)

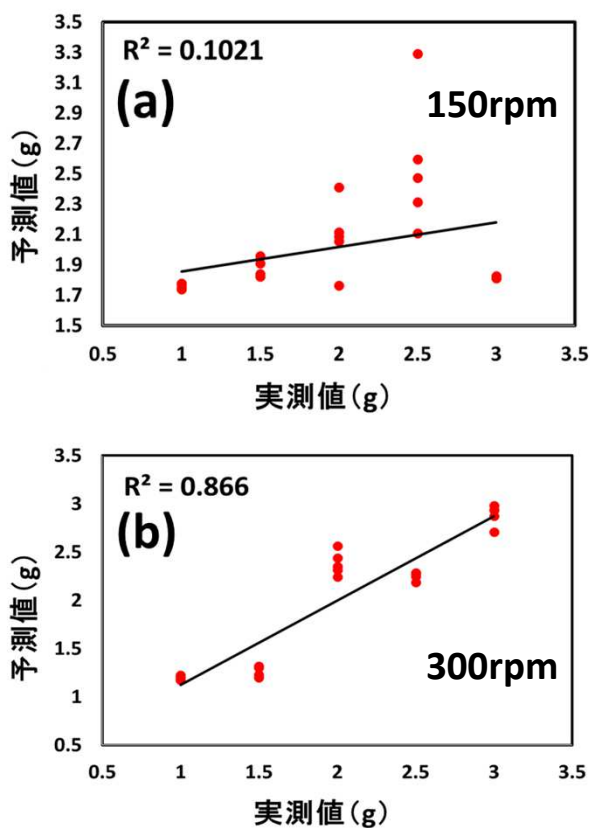


Fig. 7

②検量線の比較

異なる攪拌速度で得られたラマンスペクトルから検量線を構築した。(Fig. 7 a, b) PLS1解析から得られた検量線のR²値は150rpmでは0.1021で、300rpmでは0.866を示し、予測値と実測値の残差が両回転数で得られた検量線の間で大きな差異を認めた。この傾向はピーク強度のばらつきと同様であった。

まとめ

- 1) ラマン分光法はプロセスの最適化ツールとして利用できる可能性を示した。
- 2) 攪拌速度を変更した結果、検量線のR²値が異なることが分かった。結晶転移や晶析反応時の定量測定の際、攪拌速度が測定結果や精度に影響を与えることが示唆された。

謝辞 本研究は明治薬科大学 分子製剤学研究室の院生や学部生の方々にご協力をいただきました。ここに深謝いたします。

【参考文献】

- (1) Karashima, M.; Kimoto, K.; Kojima, T.; Ikeda, Y. Rational Polymorph Screening Based on Slow Cooling Crystallization of Poorly Soluble Mebendazole. *J. Cryst. Growth* 2014, 390, 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2013.12.014>.
- (2) Tumuluri, V. S.; Kemper, M. S.; Sheri, A.; Choi, S. R.; Lewis, I. R.; Avery, M. A.; Avery, B. A. Use of Raman Spectroscopy to Characterize Hydrogenation Reactions. *Org. Process Res. Dev.* 2006, 10 (5), 927–933. <https://doi.org/10.1021/op0600355>.
- (3) Inoue, M.; Hisada, H.; Koide, T.; Carriere, J.; Heyler, R.; Fukami, T. In Situ Monitoring of Crystalline Transformation of Carbamazepine Using Probe-Type Low-Frequency Raman Spectroscopy. *Org. Process Res. Dev.* 2017, 21 (2), 262–265. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00329>.
- (4) Luo, X.; Song, X.; Cao, Y.; Song, L.; Bu, X. Investigation of Calcium Carbonate Synthesized by Steamed Ammonia Liquid Waste without Use of Additives. *RSC Adv.* 2020, 10 (13), 7976–7986. <https://doi.org/10.1039/c9ra10460g>.
- (5) Wong, S. W.; Georgakis, C.; Botsaris, G. D.; Saranteas, K.; & Bakale, R. Online Estimation of Diastereomer Composition Using Raman: Differentiation in High and Low Slurry Density Partial Least Square Models. Annual Meeting San Francisco, CA; 2006.

【日本国内販売代理店】

デモ、価格などの詳細お問い合わせは
株式会社テックアナリシス
〒572-0020 大阪府寝屋川市田井西町18-10
電話/FAX 072-380-6245

メールアドレス：hisada@tekanalysis.jp
ホームページ：http://tekanalysis.jp/
携帯電話番号：090 4037 2065