

THz-Raman[®] Spectroscopy Probe

The “Structural Fingerprint” of Raman



THz-Raman[®] TR-Probe

アクリル製小型造粒器

Yoshihara Ichiro Technical Professional
Office, Tokyo, Japan

TR-Probe接続事例（1）

混合/造粒中の主薬結晶形の分析・評価

本機を造粒・混合器に取り付け、造粒中の医薬品有効成分（API）の結晶変化をリアルタイムで観察したり、有効成分、添加剤または滑沢剤などの医薬品構成成分の混合状態の均一性を低波数領域のラマンスペクトルで分析・評価することが可能です。（*）

Fukui, K., Suzuki, Y., Haneishi, K., Titapiwatanakun, V., Hisada, H., Koide, T., & Fukami, T. (2020). Monitoring of Crystalline Transition During Wet Granulation Process Using Probe Type Low-frequency Raman Spectrometer. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences (TJPS)*.



THz-Raman[®]
TR-Probe

加熱ステージ

TR-Probe接続事例（2）

原薬の結晶形形成メカニズムの研究

原薬の結晶多形や共結晶の生成メカニズムは加熱、粉碎などの条件によって異なることが知られている。

（*）生成や安定性の評価を低波数ラマンプローブと加熱ステージの組み合わせることにより、試料と取り出すことが不要でリアルタイムにラマンスペクトルを測定することが可能となります。

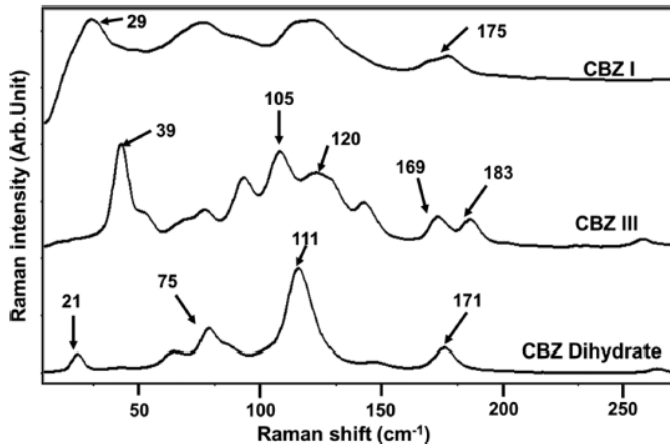
（*）Guérain, Mathieu, et al. "Polymorphism and stability of ibuprofen/nicotinamide cocrystal: The effect of the crystalline synthesis method." *International Journal of Pharmaceutics* 584 (2020): 119454.

カルバマゼピンの結晶転移モニタリング

【実験の概要】

晶析反応は有効成分の品質に大きな影響を与える重要な精製製造工程のひとつです。結晶化プロセスにおいては、結晶性化合物の品質を一定に保つために、サンプリングを必要としないリアルタイムモニタリングは有効な分析手法の1つです。本実験では、プローブ型低波数領域ラマンプローブ (TH-Raman® Probe) を用いて医薬品有効成分の結晶転移をリアルタイムモニタリングしました。

この実験では、カルバマゼピン (CBZ) をモデルの医薬品有効成分として使用し、最初にカルバマゼピンを加熱次に溶媒を添加しその後は冷却し常温を保持しました。この間の容器中の結晶転移を低波数領域ラマンプローブを挿入した状態リアルタイム測定を実施しました。

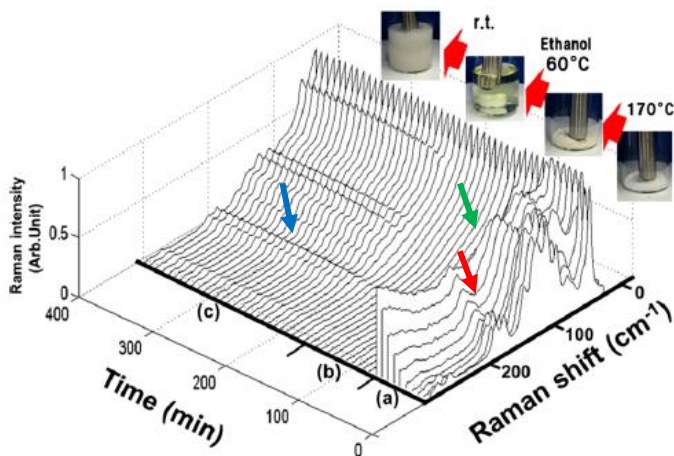


CBZの低波数領域のラマンスペクトル

【CBZの低波数領域のラマンスペクトル】

低波数領域ラマン分光法で得られたラマンスペクトル (左) を用いれば、カルバマゼピンのI形では29と175 cm⁻¹, III形では39, 105, 120, 169そして183cm⁻¹、2水和物では21, 75, 111, および171 cm⁻¹付近にピークが認められ、カルバマゼピンの結晶多形のスペクトル間には明確な違いを観察することができました。

Reprinted with permission from Inoue, M., Hisada, H., Koide, T., Carriere, J., Heyler, R., & Fukami, T. (2017). In situ monitoring of crystalline transformation of carbamazepine using probe type low frequency Raman spectroscopy. *Organic Process Research & Development*, 21, 262-265. Copyright © 2017, American Chemical Society



CBZの低波数領域のラマンスペクトルの変化

【CBZの低波数領域ラマンスペクトルの変化】

カルバマゼピンIII形を170°Cに加熱すると、カルバマゼピンI形に特異的なピークが時間の経過とともに175cm⁻¹に現れました。(朱矢印) その後の加熱とエタノールの添加によって、カルバマゼピンI形のピークは消失しました。(緑矢印) 室温まで冷却するとカルバマゼピンIII形に特異的なピークが168や183cm⁻¹などに確認することができました。(青矢印)

以上の結果によりカルバマゼピンI形は175cm⁻¹やIII形は169cm⁻¹などに現れ、さらに非晶質はピークが現れないなど低波数領域の特異的なピークを使えば有効成分を反応容器からサンプリングせずに結晶転移を分析・評価することが可能であることが分かりました。

Reprinted with permission from Inoue, M., Hisada, H., Koide, T., Carriere, J., Heyler, R., & Fukami, T. (2017). In situ monitoring of crystalline transformation of carbamazepine using probe type low frequency Raman spectroscopy. *Organic Process Research & Development*, 21, 262-265. Copyright © 2017, American Chemical Society