

前方散乱ラマン分光法の有用性の評価 ハードウェア，原理編

Forward Scattering Raman spectroscopy Principle and Technique

緒言

錠剤の主薬や添加剤の分散状態を可視化する顕微ラマン分光法⁽¹⁾や医療用医薬品の原材料の確認試験に用いられている携帯型ラマン装置などが知られている⁽²⁾。近年細胞培養におけるグルコースなどの培地成分や乳酸などの代謝物のモニタリングにプローブ型ラマン分光計が使われるようになってきた。⁽³⁾ラマンプローブの種類を交換することにより製剤の含量均一性評価⁽⁴⁾，造粒⁽⁵⁾や低波数領域のラマンスペクトルの取得が可能となり精度の高い結晶多形の分析⁽⁶⁾など医薬品研究や種々の製造工程の分析・評価が可能となった。

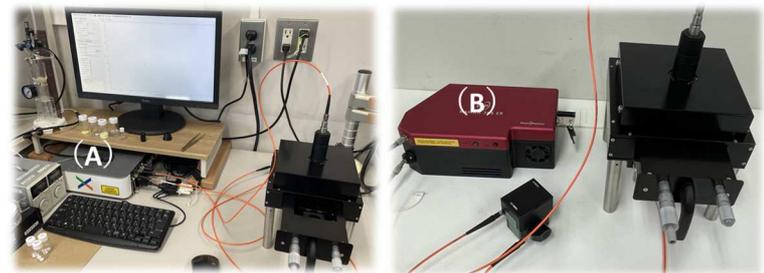
そこで，本研究では既存のラマン分光計に新たに開発した前方散乱（透過）ユニットを接続し，モデル製剤を用いて，前方散乱ユニットの実用性と有用性を示した。

実験に用いた装置および測定条件

ラマン分光計にALL-IN-ONE® (Marqmetrix, Seattle, USA) に前方散乱ユニット (株式会社堀場製作所 京都) をファイバーで接続している。(Fig.1 A, B) 測定条件には，スペクトル分解能は 6cm^{-1} ，励起レーザー波長は785nm，積算回数は1回，露光時間は3秒を採用した。試料は標準で装備されている試料台へ設置するだけで，試料の位置調整や高さ調整などは不要であり，同社では本研究で使用した錠剤やカプセル以外のガラス容器入り試料や粉体試料など異なる剤型への対応可能なホルダーも準備している。なお本実験にMarqmetrix社製ALL-IN-ONE®へ前方散乱ユニットを接続し試料測定を実施したが (Fig.2 A)，励起レーザーとラマン散乱光用のファイバー接続ポートを有するラマン分光計 (例えばWasatch Photonics社製ラマン分光計, Fig.2 B) であれば機種を問わず当該ユニットを接続して利用することが可能である。



Fig. 1



【ラマン分光計との接続事例】

- (A) Marqmetrix "All-IN-ONE"
- (B) Wasatch Photonics "WP Raman Spectrometer"

Fig. 2

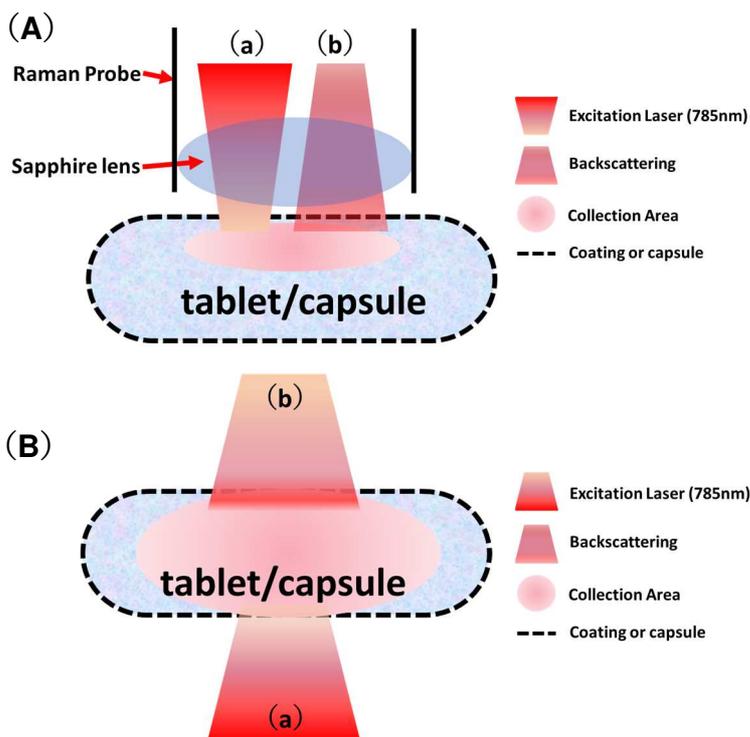


Fig. 3

前方散乱と後方散乱

Fig. 3に後方散乱 (A) と前方散乱 (B) の概略図を示す。多くのラマン測定の場合，この後方散乱を採用している。励起レーザー (a) はサファイアレンズで集光されて試料へ照射され，試料から発せられた散乱光 (b) は再びサファイアレンズを通過して検出器へと導かれる。一方前方散乱においては試料の底から励起レーザーは試料内部全体へ照射され，錠剤内部でレーザー照射が繰り返され，試料からの散乱光 (b) は検出へと導かれる。

後方散乱は試料表面近傍に施工されているコーティング剤の影響を強く受ける欠点がある。一方前方散乱においてはラマンスペクトルを非常に広いの範囲にわたって測定することができるという利点もあるが，散乱強度は後方散乱と比較して減衰するという欠点もある。⁽⁷⁾

前方散乱ユニットへの試料の設置

前方散乱ユニットへの試料設置状態をFig. 3に示す。ユニット全体をFig. 3 (A)に、(B)に試料を試料ホルダーに設置した様子を示す。測定する試料は錠剤、カプセルなどの固体試料は破壊せず、そのままの状態を試料ホルダーに設置することが可能。液体試料はガラスバイアルなどの容器に液体試料を充填し試料ホルダーに設置することで測定が可能となる。

測定事例 錠剤の前方/後方散乱 スペクトル比較

本研究では、コーティングを施した錠剤をモデル製剤とし、前方散乱(透過)ラマン分光法を用いて、錠剤のコーティングによる表面干渉を軽減し成分を精度よく知ることが可能なことを示す。なお、本カタログでは結果のみ紹介し、次号で本研究の詳細については明らかにする。実験に用いたモデル錠剤の形状と処方Table 1に示す。



EXCEDRIN MIGRAINE®

(有効成分として)

○アセトアミノフェン：Acetaminophen

○アスピリン：Aspirin

○カフェイン：Caffeine

(フィルムコーティング原料として)

○酸化チタン：TiO₂

Table 1

錠剤を分割し、内部を後方散乱で測定した測定した結果をFig. 4. (a)に示し、分割せず、そのままの状態を前方散乱で測定した結果をFig. 4(b)に示す。

(a)と(b)両方のスペクトルに1191と1606cm⁻¹には錠剤成分の1つであるアスピリン由来のピークを認め(8)、1560cm⁻¹にはアセトアミノフェン由来のピークを認めるなど(9)、内部を後方散乱測定したスペクトルと形状が酷似していることがわかった。

まとめ

(1) 分光計のファイバー接続ポートに前方散乱ユニット接続しラマンスペクトルの測定を簡単に測定でき、汎用性が高く、市場への広まりが期待される結果となった。

(2) 錠剤の測定結果から、前方散乱を使えば、フィルムコーティングの影響を軽減し、さらに広範囲に成分の情報を得られることが明らかになった。

謝辞 前方散乱ユニットを貸与くださった株式会社堀場製作所 東京セールオフィスの廣瀬侑太郎氏に深謝いたします。

モデル製剤の準備やスペクトル測定のご支援をいただきました明治薬科大学 分子製剤研究室の深水教授と学生諸君に深謝いたします。

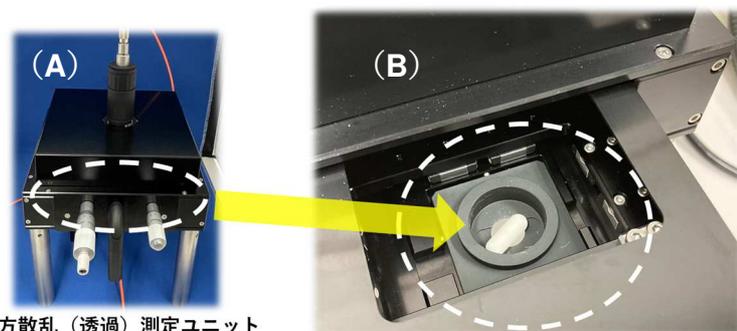
【日本国内販売代理店】

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



前方散乱(透過)測定ユニット全体像

前方散乱(透過)測定ユニット拡大像

- (A) 試料設置台(引き出し型)
- (B) 試料ホルダー
- (C) 試料(試料形態に応じた形状あり)

Fig. 3

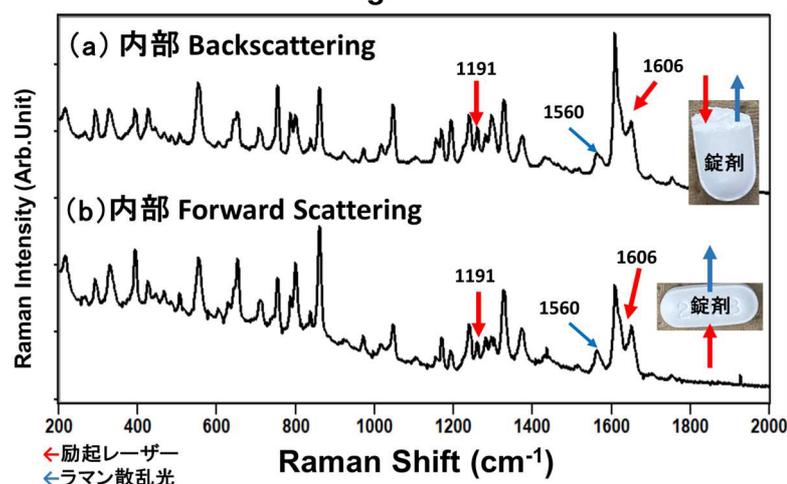


Fig. 4

【参考文献】

- (1) Hisada, H., Okayama, A., Hoshino, T., Carriere, J., Koide, T., Yamamoto, Y., & Fukami, T. (2020). Determining the distribution of active pharmaceutical ingredients in combination tablets using near IR and low-frequency Raman spectroscopy imaging. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 68(2), 155-160.
- (2) Assi, S. (2013). Raw material identification using dual laser handheld Raman spectroscopy. *European Pharmaceutical Review*, 18(5), 25-31.
- (3) Kozma, B., Hirsch, E., Gergely, S., Párta, L., Pataki, H., & Salgó, A. (2017). On-line prediction of the glucose concentration of CHO cell cultivations by NIR and Raman spectroscopy: comparative scalability test with a shake flask model system. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 145, 346-355.
- (4) Paudel, A., Rajjada, D., & Rantanen, J. (2015). Raman spectroscopy in pharmaceutical product design. *Advanced drug delivery reviews*, 89, 3-20.
- (5) Nomura, K., Titapiwatanakun, V., Hisada, H., Koide, T., & Fukami, T. (2020). In situ monitoring of the crystalline state of active pharmaceutical ingredients during high-shear wet granulation using a low-frequency Raman probe. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 147, 1-9.
- (6) Larkin, P. J., Dabros, M., Sarsfield, B., Chan, E., Carriere, J. T., & Smith, B. C. (2014). Polymorph characterization of active pharmaceutical ingredients (APIs) using low-frequency Raman spectroscopy. *Applied spectroscopy*, 68(7), 758-776.
- (7) 佐々木芳朗, & 仁科雄一郎. (1984). 表面・界面の光散乱分光. *分光研究*, 33(1), 3-14.
- (8) Muthuselvi, C., Dhavachitra, M., & Pandiarajan, S. (2016). Growth and characterization of aspirin crystal in the phosphoric acid medium. *J. Chem. Pharm. Res.*, 8, 804-814.
- (9) Shimamura, R., Koide, T., Hisada, H., Inoue, M., Fukami, T., Katori, N., & Goda, Y. (2019). Pharmaceutical quantification with univariate analysis using transmission Raman spectroscopy. *Drug Development and Industrial Pharmacy*.

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