

プローブ型ラマンによるインドメタシン 多形転移のin situ観察

“攪拌懸濁のまま α/γ の分離と転移進行をリアルタイムに把握”

In situ Monitoring of Indomethacin Polymorphic Transition by Probe Raman

【背景】

インドメタシン(IMC)は代表的な多形医薬品であり、固体状態における結晶多形の安定性は製剤設計および工程制御に直結する。従来の多形評価は粉末X線回折(PXRD)やDSCによって行われるが、動的環境下での転移挙動やスラリー・懸濁状態を非破壊・非接触でリアルタイム観察できない。

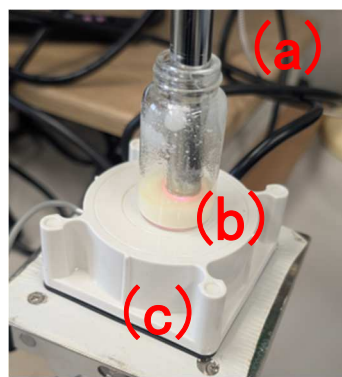
ProbeRamanは、プローブ型光学設計により、攪拌体・懸濁液・スラリーなどの現場系サンプルに直接アクセスし、指紋領域および低波数領域から結晶相を即座に同定できる。本資料では、IMCの $\alpha \rightarrow \gamma$ 固相転移を用いて、多形判別と転移追跡の実例を示す。



Probe Raman



Raman Probe



(a) Raman Probe

(b) 試料
インドメタシン

(c) マグネチック
スターラー

測定の様子

【測定装置】

ProbeRaman

(非接触・光ファイバプローブ方式)

- 785 nm励起 積算 1-5 s / 測定間隔: 3-9 min
- 攪拌条件: gentle stirring(粉碎なし)

Raman Probe

- 材質: SUS 316(ステンレス)
- レンズ: 光学グレード 石英
- 外径: 1/2 インチ
- 長さ: 20 cm

【実験結果と考察】

(1) α 形 vs γ 形 参照スペクトル

- 1600-1750 cm^{-1} のカルボニル領域で α/γ 多形は明瞭に分離可能。
- α 形: 1649 cm^{-1} , γ 形: 1698 cm^{-1} が主要判別指標。Atef et al. (2012)においても固体混合物の定量で多形差が安定に再現。

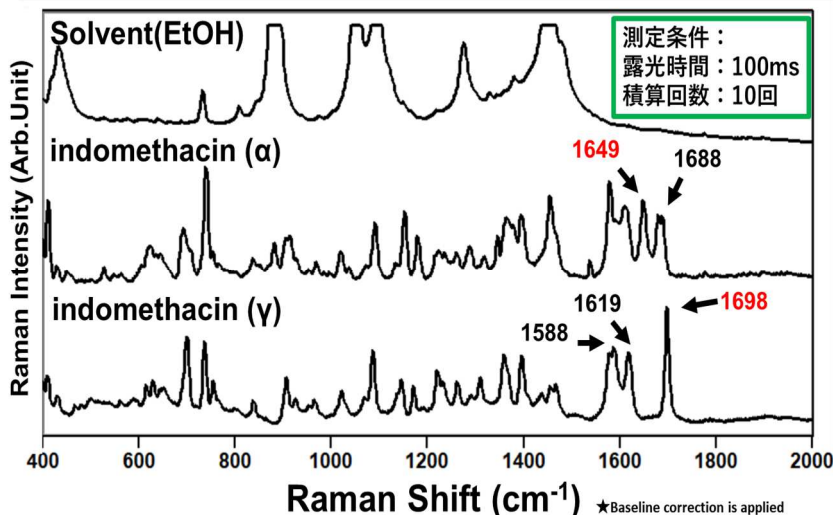
【参考文献】

Atef, E., Chauhan, H., Prasad, D., Kumari, D., & Pidgeon, C. (2012). Quantifying solid-state mixtures of crystalline indomethacin by Raman spectroscopy comparison with thermal analysis. International Scholarly Research Notices, 2012(1), 892806.

【実験】

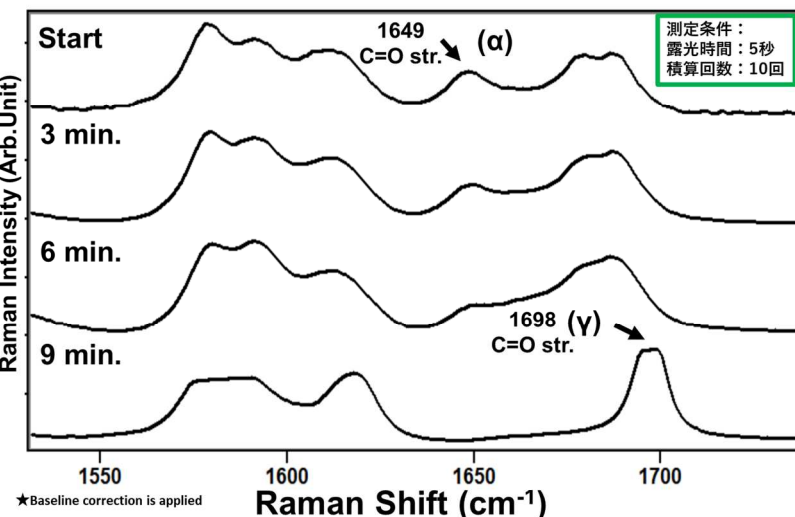
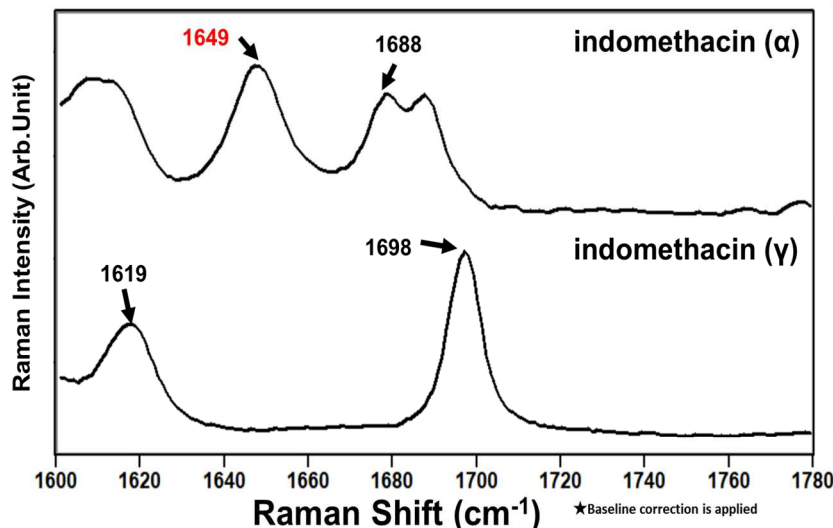
試料溶媒中にIMC γ 相懸濁を調製。

- ProbeRamanの測定窓を液面直下に配置し、攪拌状態でスペクトル取得。
- 測定中に α 相結晶種を投入し、以後のスペクトル変化を経時取得。
- α 相の特徴ピーク(指紋領域)および格子振動(指紋領域)の変化を評価した。
- PXRDは参照比較としてのみ使用(プローブ測定の前補強ではない)。



(2) α 形, γ 形参照スペクトル(拡大)

- α 形: 1649 cm^{-1} (C=O stretch)、
- γ 形: 1698 cm^{-1} が最も識別力の高い指標.
- $1619 / 1688\text{ cm}^{-1}$ ピークは結晶格子配置に依存し多形固有の振動模様を形成.
- 溶媒・添加剤の影響を受けにくく、攪拌中でも安定に判別可能.

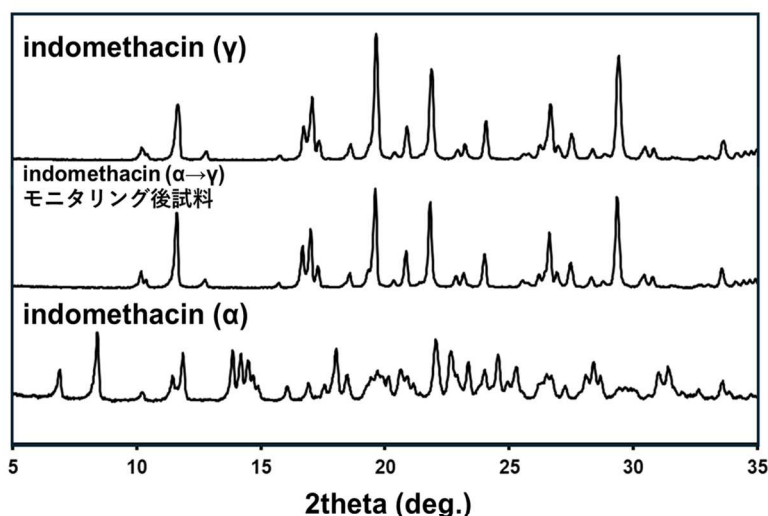


(3) リアルタイム観測

- Start: 1649 cm^{-1} (α) 優勢、分子間二量体に由来するC=O結合配置.
- 3-6 min: α ピーク減衰 + 1698 cm^{-1} (γ) 出現、核生成→成長開始.
- 9 min: 1698 cm^{-1} 優勢、 γ 結晶格子への再配列が完了.
- XRPD/DSCでは追従困難な“転移途中”を直接可視化.
- 攪拌懸濁のまま無調製で観察できる点が、製剤研究・プロセス研究で決定的優位.

(4) PXRDデータで検証

- モニタリング後試料のPXRDは γ 型と一致し、主要ピーク位置が完全に重なる.
- α 型の特徴ピークは消失し、 1698 cm^{-1} Raman優勢時点の固相状態と整合.
- in situ Raman → ex situ PXRDで $\alpha \rightarrow \gamma$ 転移を二重に検証し、結果の確実性を補強.



【小括】

- モニタリング後試料のPXRDパターンは γ 型参照と主要ピークが一致.
- α 型に特徴的な回折ピークは消失し、固相状態は γ 優勢.
- PXRDにより $\alpha \rightarrow \gamma$ 転移のエンドポイントを明確に確認
- PXRDはエンドポイントの確証に限定し、転移経路そのものはRamanでしか捉えられない.

【まとめ】

in situ Ramanで転移進行(途中)を直接観察し、ex situ PXRDで最終相を確証することで、多形転移の全体像を立体的に把握できる。攪拌懸濁のまま測定できるため、従来の調製依存型手法では捉えにくい結晶転移を運用条件下で評価可能.

- PXRD = 最終固相を点で見る
- Raman = 転移・核生成・競争成長を線で見える