

プローブ型ラマン分光法による インドメタシン α/γ 混合多形系の 定量評価

— 試料不均一性がモデル設計を支配する —

【背景】

本検討では、プローブ型ラマン分光法を用いて、インドメタシン α/γ 混合系における定量評価を行い、モデル設計が定量精度に与える影響について検討した。混合多形系では、結晶外形や分散状態の違いに起因する試料の不均一性が避けられず、局所測定ではその影響が定量結果に反映される可能性がある。そこで、本検討では刻み幅の異なる複数のモデルを構築し、混合比評価における挙動を比較した。本結果から、定量精度は装置性能の優劣ではなく、目的とする精度や濃度域に応じたモデル設計に強く依存することが示唆された。

【測定装置】



Probe Raman

励起レーザー波長	785 nm
測定可能領域 (1) (指紋領域)	270 ~ 2410 cm^{-1}
測定可能領域 (2) (低波数領域) *	-90 ~ 2050 cm^{-1}
ピーク分解能	8 cm^{-1} (平均)
検出器冷却温度	-5°C
レーザー出力	500 mW (最大)
外寸	297 x 210 x 87 mm (A4サイズ同等)
重量	5 kg

(*) Coherent社808nmレーザー搭載のTR-Probe (オプション)
接続時



Raman Probe

【実験に用いた試料と測定条件】

- インドメタシン α 形結晶および γ 形結晶を試料として使用。
- 結晶外形の差を考慮し、メノウ乳鉢を用いて粒径を揃える目的で軽度粉砕。
- 所定の混合比となるよう秤量後、バイアル容器中で振動式ミキサーにより混合。
- 混合試料を用い、プローブ型ラマン分光法により測定を実施。
- 露光時間: 2秒 積算: 2回

- 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



α 形結晶

γ 形結晶

性状確認(結晶外形)

α 形結晶(針状晶癖)

細長い結晶外形を有し、粉砕後は微細化しやすく、嵩高い粉末となる傾向を示した。

γ 形結晶(板状晶癖)

平板状から塊状の結晶外形を有し、粉砕後も比較的粒子が保持され、緻密な粉末として観察された。



α 形結晶



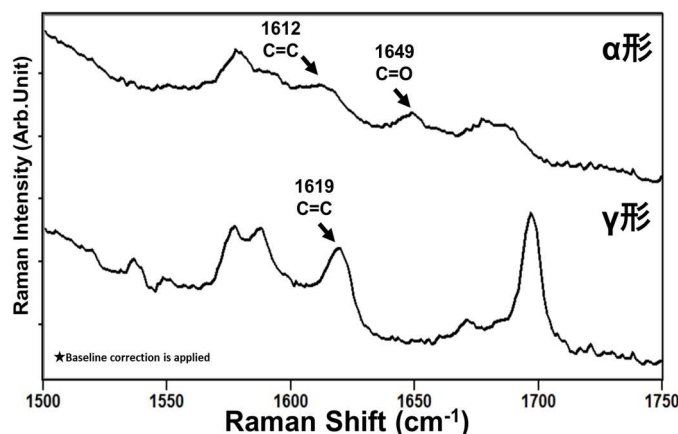
γ 形結晶

【結果と考察】

(1) インドメタシン α 形, γ 形ラマンスペクトル

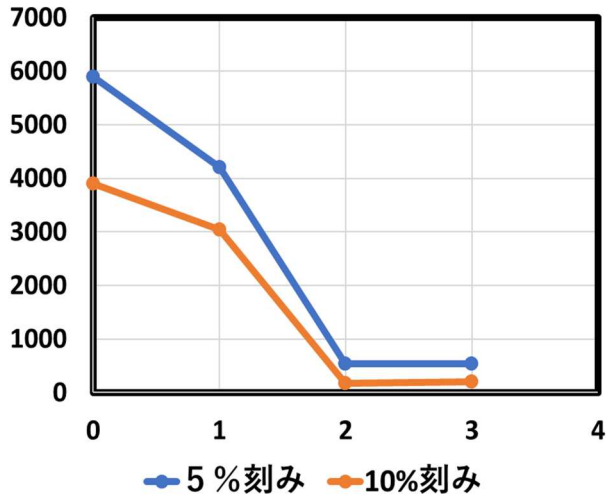
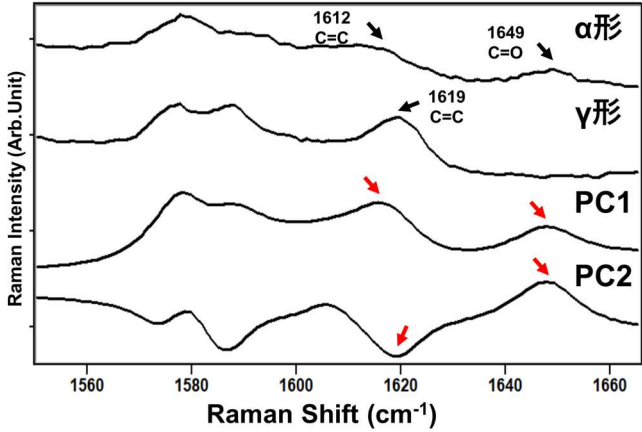
インドメタシン α 形および γ 形では、1600 cm^{-1} 付近の C=C 振動および 1650-1700 cm^{-1} 領域の C=O 伸縮振動に明確な差異が認められた。これらのピーク位置および強度差は結晶構造の違いを反映しており、両多形を識別可能な指標となる。

【Reference】 Hédoux, A., Guinet, Y., Capet, F., Paccou, L., & Descamps, M. (2008). Evidence for a high-density amorphous form in indomethacin from Raman scattering investigations. Physical Review B—Condensed Matter and Materials Physics, 77(9), 094205.

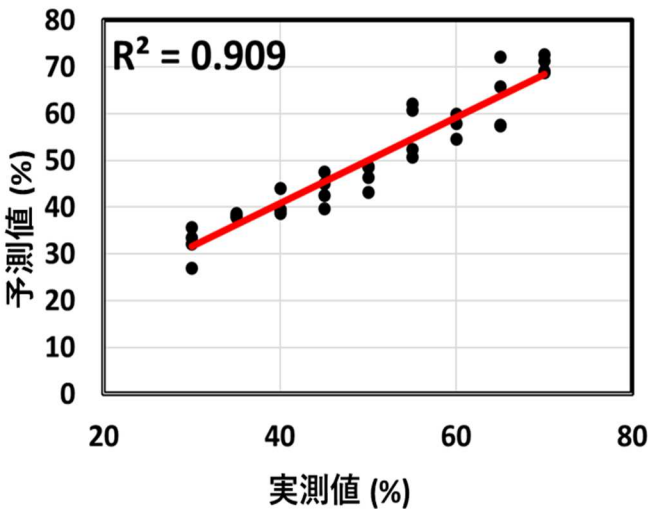


(2) 結晶形差の確認とPLS Loadingの解釈

インドメタシン α 形と γ 形では、 1600 cm^{-1} 付近(C=C)および $1650\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ 付近(C=O)に結晶形に依存したスペクトル差が認められた。PLS の Loading(PC1, PC2)にも同領域の特徴が現れ、含量差および結晶形差が、モデル内の主要な変動要因として取り込まれていることが確認された。



(Fig. 1)



(Fig. 2)

	R ² 値	SEC	SECV
5%刻み	0.909	3.8	4.1
10%刻み	0.955	3	3.5

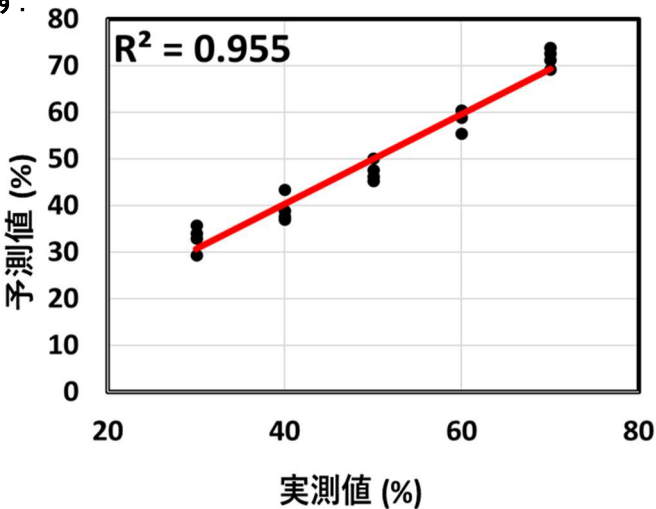
(Table 1)

SEC(標準誤差)

SECは、モデルが作成に用いたデータにどれだけ良く当てはまっているかを示す指標です。

SECV(交差検定標準誤差)

SECVは、モデルが未知データに対してどの程度信頼して使えるかを示す指標です。



(Fig. 3)

(3) 因子数依存性(PRESS)と定量性能指標(R², SEC, SECV)

因子数に対する PRESS を比較すると、10%刻みモデルは Factor 1→2 の段階で PRESS が大きく低下した(Fig. 1)。定量性能は $R^2=0.955$, $SEC=3$, $SECV=3.5$ を示し(Fig. 3 Table 1), 5%刻み($R^2=0.909$)と比較して良好であった(Fig. 2)ことから、刻み条件の違いが因子数依存性および定量性能に反映されることが示された。

まとめ

- 不均一混合系では、局所測定により定量値のばらつきが生じる。
- 定量精度は測定条件ではなくモデル設計に強く依存する。
- 要求精度および濃度域に応じたモデル選択が重要である。