



Application Note AN-RS-034

ラマン分光計におけるオービタル水平走査スキャン(ORSTM)技術

Safer, more representative sampling with 785 nm Raman

光を効率的に収集する光学システム的能力は、スループットやエテンデュ(Etendue)に大きく影響を受けます。ラマン分光システムは、サンプルが均質であれば、小さなレーザースポットと同程度のアパーチャーで高分解能のスペクトルを収集することができます。しかし、実際はもっと複雑です。混合サンプル中の全成分を同定するためには、より広い面積での測定が必要となります。そのためには、レーザースポットのサイズを大きくして、より広い範囲をカバーすることが求められます。しかしながら、分解能を上げるにはアパーチャーを小さくする必要があり、ラマン光を集めにくくなるため、感度が低下

してしまいます。解決策として小さなアパーチャーを用いて、集光したレーザを試料上で素早く移動(ラスター)させ、試料の広い範囲から情報を収集する手法があります。

メトロームラマン社が開発したオービタル水平走査テクノロジー(ORS™)は、このような原理を応用して開発されたものです。

ORSは、低解像度、低感度、サンプルの劣化といった問題を解決し、サンプルの広い面積を測定するメトロームラマン社独自の技術です。本記事では詳しくさまざまな用途を紹介します。

はじめに

図1は、オービタル水平走査テクノロジーを簡略的に表したものです。これは、集光したレーザービーム

を広い範囲にすばやく移動させる技術です。

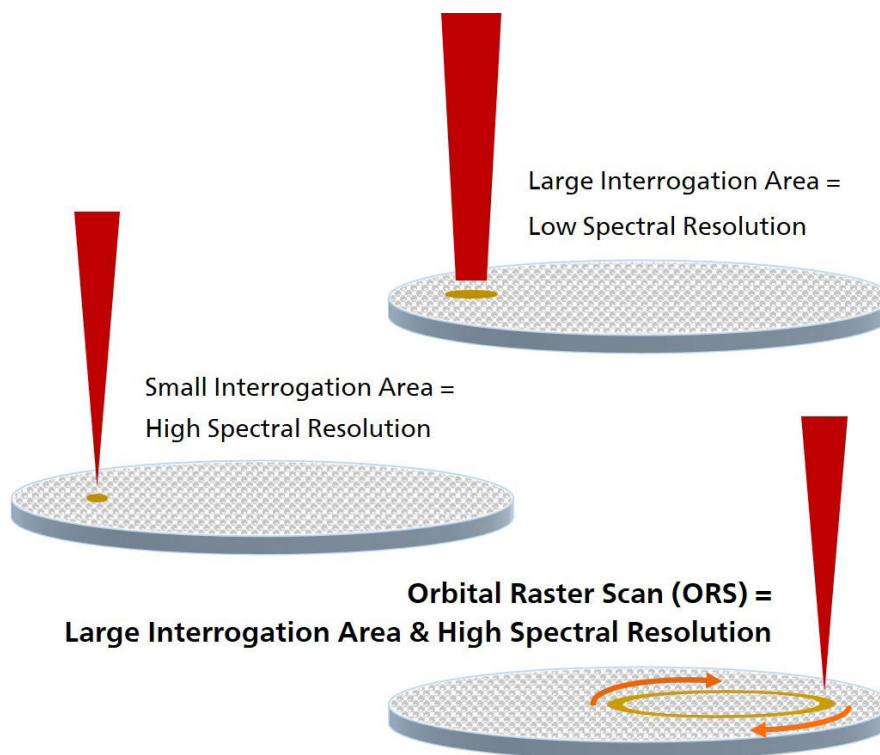


図1. 迅速で高品質のスペクトル収集を可能にするORS

ラマン分光法は、高品質のデータが不可欠なさまざまな用途や業界で使用されています。ORSを備えたメトローム社のMIRA(Metrohm Instant Raman Analyzer)およびMISA(Metrohm Instant SERS

Analyzer)の機能を、薬局方、原料の同一性確認、SERS(表面増強ラマン散乱)の三つの観点から紹介します。

ORSを使用した代表的な製薬サンプルの測定例

欧州薬局方(Ph.Eur, EP)は、医薬品や原材料の製造、品質管理、およびそれらの検査に使用される機器に関する基準です。ラマン分光計は、使い勝手がよく、迅速で非破壊測定が可能であるため、医薬品の品質管理に使用される例が増えてきました。新たに改訂された章(Ph.Eur.2.2.48 Raman Spectroscopy)では、ORSについても言及されています[1]。

«When using Raman spectroscopy [...] care must be taken to ensure that the measurement is representative. This can be achieved by, for example rotation of the sample, performing multiple measurements on different preparations of the sample, using orbital raster scanning (ORS) [...]» [1]

医薬品は、賦形剤と医薬品有効成分(API)から形成され、徹底した混合比でつくります。ほとんどのラマンシステムのビーム径は小さいため(40-200 μm)、錠剤の粒子径が小さい(平均36-39 μm)ときは、どの範囲をサンプリングするか問題になることがあります

ます[2]。ORSを搭載したMIRAおよびMISAは、直径2000 μm の円周上にレーザーを均一照射し、非常に短時間で広い領域を調べ、1回のスキャンで全成分を測定することができます。



サンプル非破壊とORS

785 nm励起レーザーと大きいエテンデュの特許取得済み「フリースペース」スペクトログラフ設計の組み合わせにより、MIRAおよびMISAのシステムは、低いレーザー出力で高分解能のスペクトルを収集します。例えば、785 nmレーザーを搭載したMIRAとMISAでは良好なラマンの散乱ピークを取得

するには出力は50 mW以下で十分ですが、1064 nmレーザーのラマンシステムでは長波長による低いS/N比とラマン散乱の減少を補正するために420 $\pm$ 30 mWの高出力が必要になります。低出力レーザーとORSの組み合わせは、高濃度着色物質や揮発性物質のような熱に繊細な物質の分析に最適です。

ラマンによるポリスチレンの同定

プラスチックボールペンのラマン分析において、1064 nmレーザーと785 nmレーザー(MIRA XTR DS)のラマンシステムを比較すると、低出力レーザ

ーとORSを組み合わせた場合の利点がよくわかります(図2)。

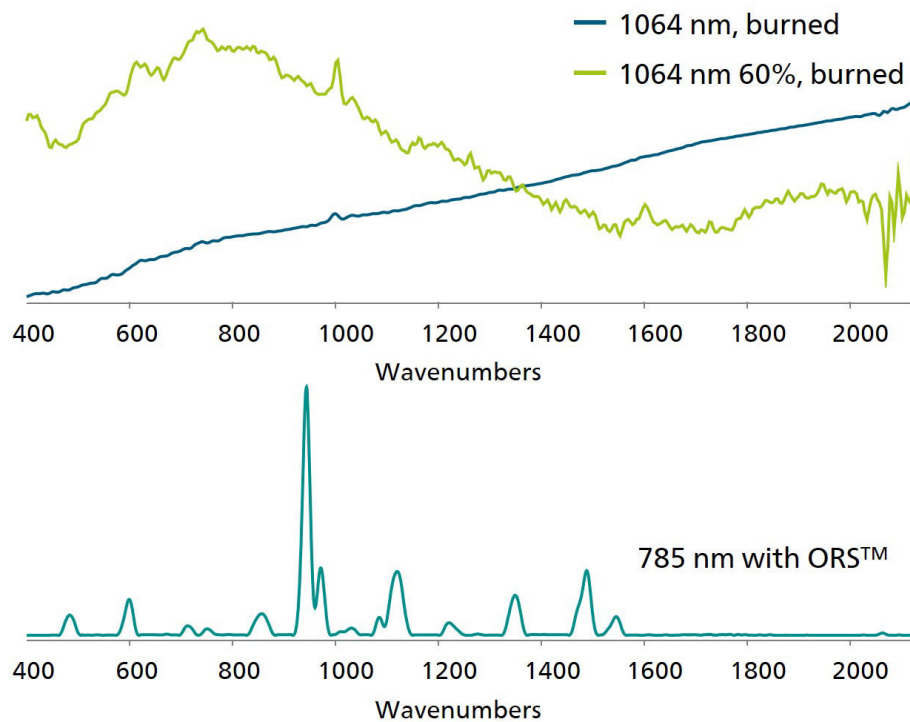


図2. 1064 nmと785 nmシステムで灰色のプラスチックペンから得られたラマンスペクトルの比較

図3の左のクレーターは、出力100%の1064 nmレーザーで試料を測定したときにできたものです。出力60%のレーザーで行った2回目のテストでも同じ

結果が得られ(図3の右)、どちらのテストでも試料を同定することはできませんでした。



図3. 1064 nmレーザーと785 nmレーザー(MIRA XTR DS)で測定した灰色のプラスチックペン

MIRA XTR DSは、サンプルに損傷を与えることなく高品質のデータを収集し、HQI=0.91でプラスチックをポリスチレンとして同定しました。これは、サ

ンプルスペクトルとライブラリスペクトルの間に高い相関関係があることを示しています。

ラマンによるポリフェニレンエーテル(PPE)の同定

MIRAを使用してサンプルを非破壊で同定した二つ

目の事例を図4に示します。

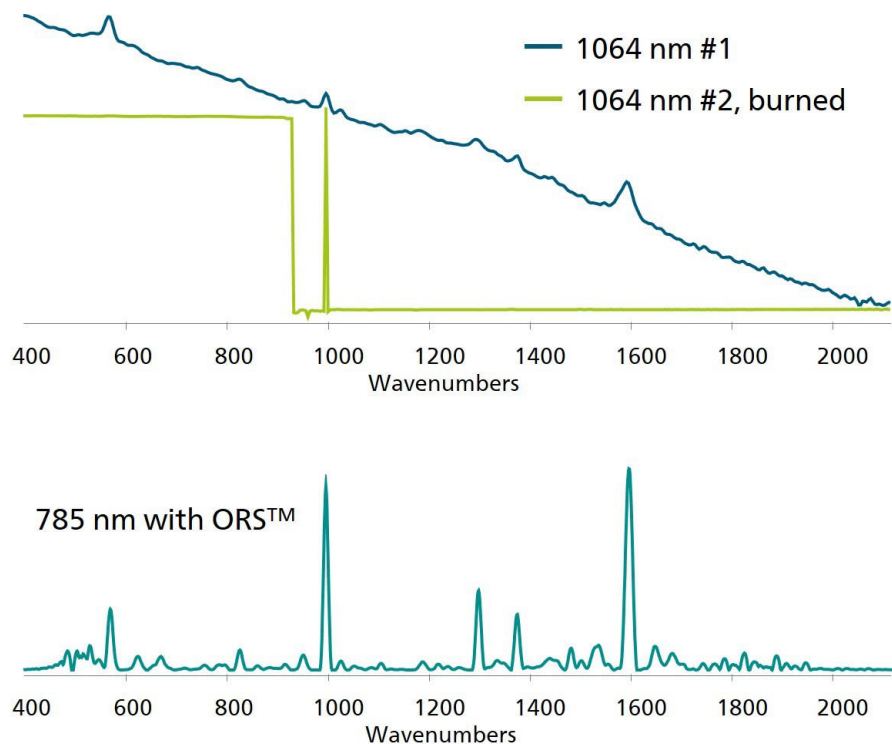


図4. 1064 nmおよび785 nmシステムで着色PPEを測定したときに得られたラマンスペクトルの比較

1064 nmレーザーを使用した一回目の実験では、いくつかの同定可能なラマンピークがありますが、低解像度のスペクトルといえます。二回目の実験は、

試料が焦げ(図5)、同定可能なスペクトルは得られませんでした。



図5. 1064nmシステムではサンプルが焦げ、MIRA XTR DSではポリフェニレンエーテル (PPE) として識別された例

これらの結果は、低出力の785 nmレーザーとORSによって同定可能なピークが得られたことを示します。

次の事例では、ORSによる広いエリアの測定が不均一試料の測定結果を改善する点に焦点を当てていきます。

ORSとP-SERS基板のサンプリング

P-SERSは、ナノ粒子が堆積した紙ベースの基板であり、ラマン散乱ピークを増強し、微量分析物を高感

度で検出します。P-SERSは、ORSを搭載し、レーザー波長が785 nmであるMISAで分析ができます。



銀と金のコロイドから調製したインクを紙基板に印刷することで、紙繊維上にナノ粒子が不均一に分布

します[3]。このSEM画像を図6に示します。

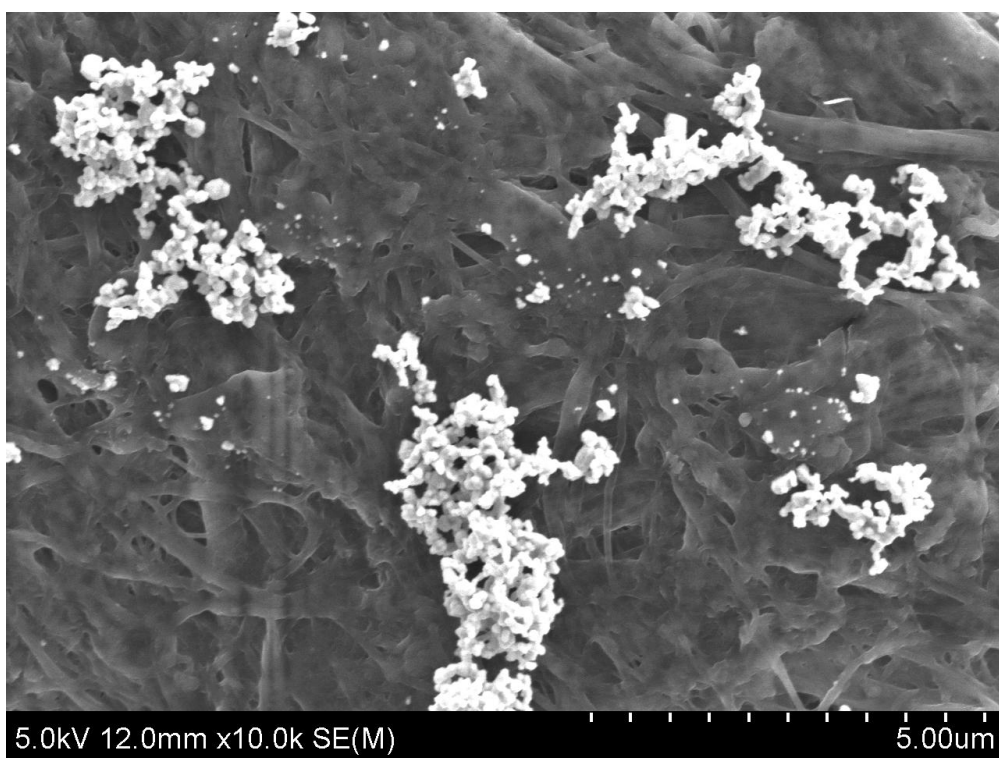
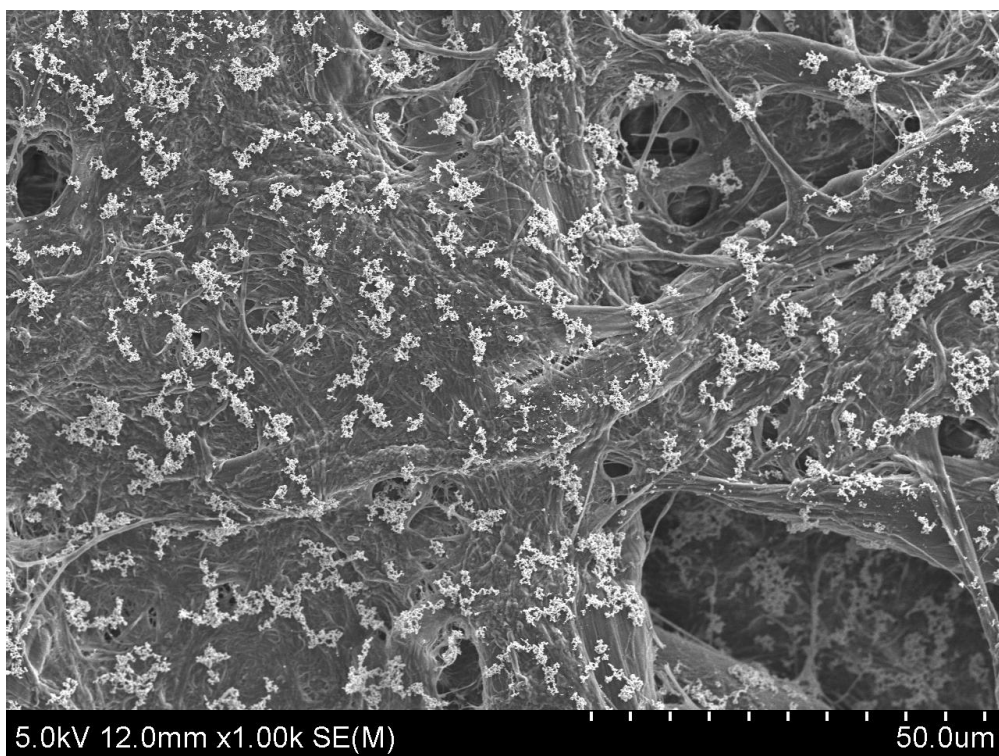


図6. p-SERSにおける銀ナノ粒子の分布

ORSあり/なしの測定データを比較することで、p-SERSを使用した際のORSの優位性がよくわかります。BPE [1,2-Bis(4-pyridyl) ethylene]を溶媒に溶かし

、P-SERSストリップの印刷部分に直接滴下しました。このストリップをMISAでORSありとORSなしで5回ずつ測定を行い、分析しました(図7)。

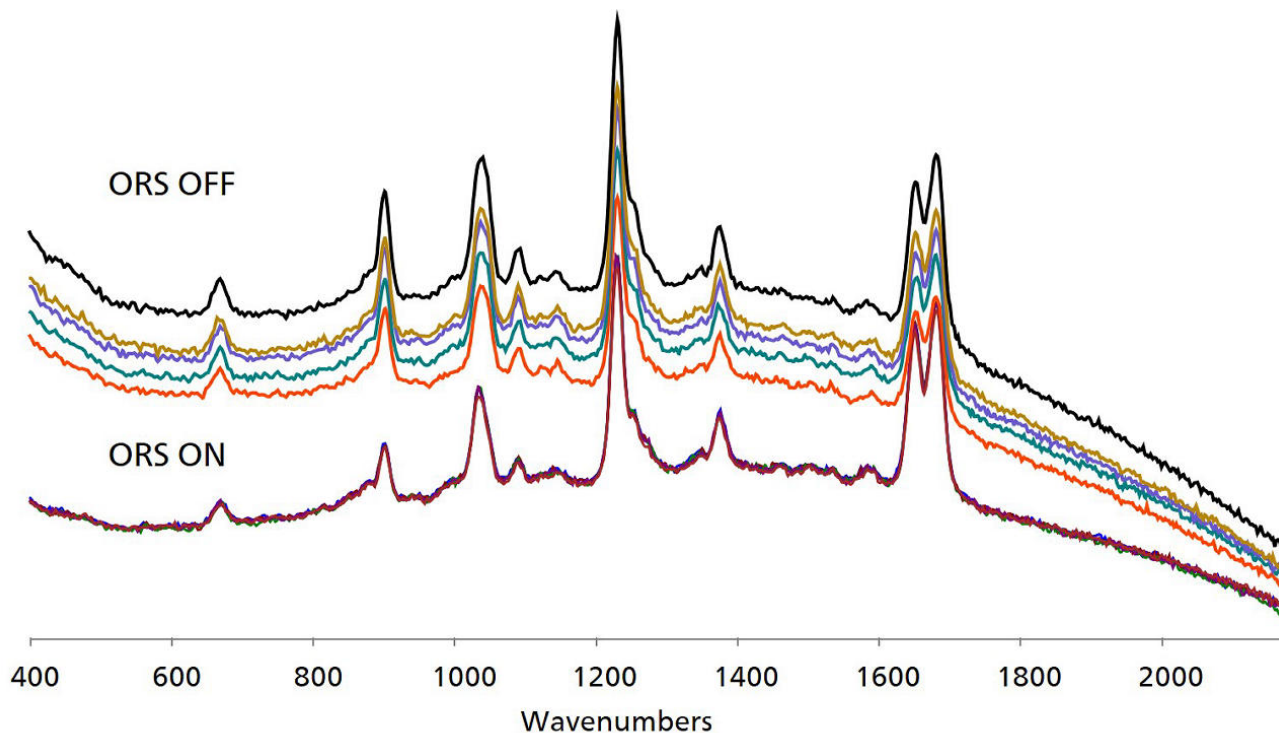


図7. ORSなし（上）とあり（下）で測定したSERSデータ

図7に示すORSあり、なしのスペクトルの各セットは、どちらもBPEのラマン散乱ピークを持っていますが、スペクトルの安定性はORSありの方が高いことがわかります。ORSありは一度の測定で多数のシグナルスポットを平均化し、スペクトルを取得します。そのため不均一な表面の試料でも図7に示すよ

うな鮮明なスペクトルが得られます。ORSありのSERSシグナル強度のばらつき(5スペクトルセットの標準偏差=1.4%)は、ORSなし(標準偏差=10%)よりも大幅に小さく、試料から安定したデータを得る上でORSの能力の高さが確認されました。

結論

すべてのメトローム社製ラマン分光計はORSを搭載しており、搭載していないラマン分光計に比べて三つの大きな利点が挙げられます。

1. **非破壊でのサンプル分析:**レーザースポットが同じ場所に留まることがなく、試料が焦げるリスクが低い。

2. **不均一な試料でも再現性のある分析:**サンプルの広い範囲からデータを収集する。
3. **高品質のスペクトルデータ:**照射スポットが小さく、解像度も高い。

参考文献

[1] European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 10th Edition | EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines <https://pheur.edqm.eu/home> (accessed 2021-11-08). [2] Smith, C. J.; Stephens, J. D.; Hancock, B. C.; Vahdat, A. S.; Cetinkaya, C. Acoustic Assessment of Mean Grain Size in

Pharmaceutical Compacts. *Int. J. Pharm.* **2011**, 419 (1–2), 137–146. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.07.032> [3] Yu, W. W.; White, I. M. Inkjet Printed Surface Enhanced Raman Spectroscopy Array on Cellulose Paper. *Anal. Chem.* **2010**, 82 (23), 9626–9630. <https://doi.org/10.1021/ac102475k>



CONTACT

メトロームジャパン株式会社
143-0006 東京都大田区平和島6-1-1
null 東京流通センター アネックス9階

metrohm.jp@metrohm.jp

装置構成



MIRA P Advanced

Metrohm Instant Raman Analyzer (MIRA) Pは、迅速な非破壊的計測および薬品有効成分や賦形剤などの様々な物質の検査に使用できる、高性能な携帯型ラマン分光計です。サイズはコンパクトですが、MIRA Pは非常に堅固で、弊社独自の軌道ラスタースキャン技術 (Orbital Raster Scan Technologie, ORS) を備えた作業効率の高い分光技術構造を有しています。MIRA PはFDA規則 21 CFR Part 11の要件を満たしています。

Advanced Packageには、物質を直接、またはオリジナル容器で分析することが可能なアタッチメントレンズ (レーザークラス3b)、およびガラスバイアル中のサンプル分析のためのバイアルホルダーアタッチメント (レーザークラス1) が含まれています。



MISA Advanced

Metrohm Instant SERS Analyzer (MISA) は、微量レベルでの違法物質、食品添加物、および食品汚染物質の迅速な検出 / 同定のための高性能な携帯可能分析システムです。MISAは、Metrohm 独自の軌道ラスタースキャン技術 (Orbital Raster Scan Technologie, ORS) を備えた高効率の分光器を有しています。これは省スペースで、より長いバッテリー寿命を持ち、現場やラボでの移動式用途にも完璧に適しています。MISA ではフレキシブルなサンプル採取を可能にする、レーザークラス1の様々なアタッチメントをご利用いただけます。アナライザーはBluetoothまたはUSBコネクタを介して操作可能です。

MISA Advanced パッケージは、ユーザーにMetrohmのナノ粒子溶液とP-SERSストリップを用いたSERS分析を可能にするコンプリートパッケージです。

MISA Advanced パッケージには、MISAバイアルアタッチメント、P-SERSアタッチメント、ASTM校正標準、USBミニケーブル、USB電源装置、ならびにMISA装置を操作するためのMISA Calソフトウェアが含まれます。装置と付属品を安全に保管するための頑丈な保護ケースも同梱されています。