

# Tragbare Raman-Spektrometer für die Untersuchung von Polymorphen und die Überwachung polymorpher Umwandlungen

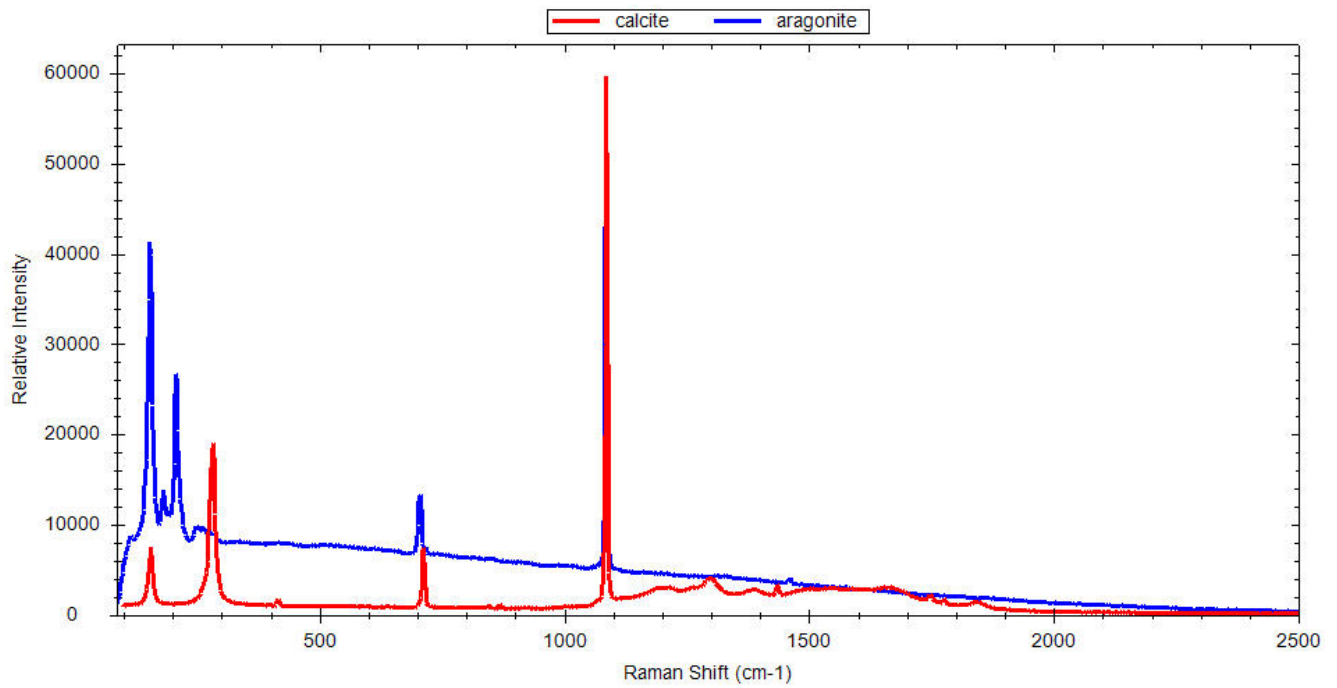
Materialien können in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, was bedeutet, dass ihre Kristallstruktur variieren kann, obwohl sie die gleiche chemische Zusammensetzung haben. Polymorphe existieren sowohl in organischen als auch in anorganischen Materialien, einschließlich Metalloxiden und Silica (Quarz). Unterschiedliche Polymorphe haben unterschiedliche Stabilitäten und können bevorzugt basierend auf dem Kristallisationsprozess gebildet werden. Polymorphismus ist in pharmazeutischen Produkten wichtig, da die Wirksamkeit eines Medikaments aufgrund der Löslichkeit der verschiedenen Kristallformen wesentlich beeinflusst werden kann.

Bei der Materialcharakterisierung mittels Raman-Spektroskopie werden durch einen Laser angeregte symmetrische Schwingungen und Rotationen von Molekülen oder Kristallen analysiert, die charakteristisch für die molekularen Bindungen und Kristallstrukturen der Moleküle sind. Aufgrund ihrer hervorragenden spektralen Spezifität ist die Raman-Technologie ein wertvolles Werkzeug zur Unterscheidung verschiedener Polymorphe und kann

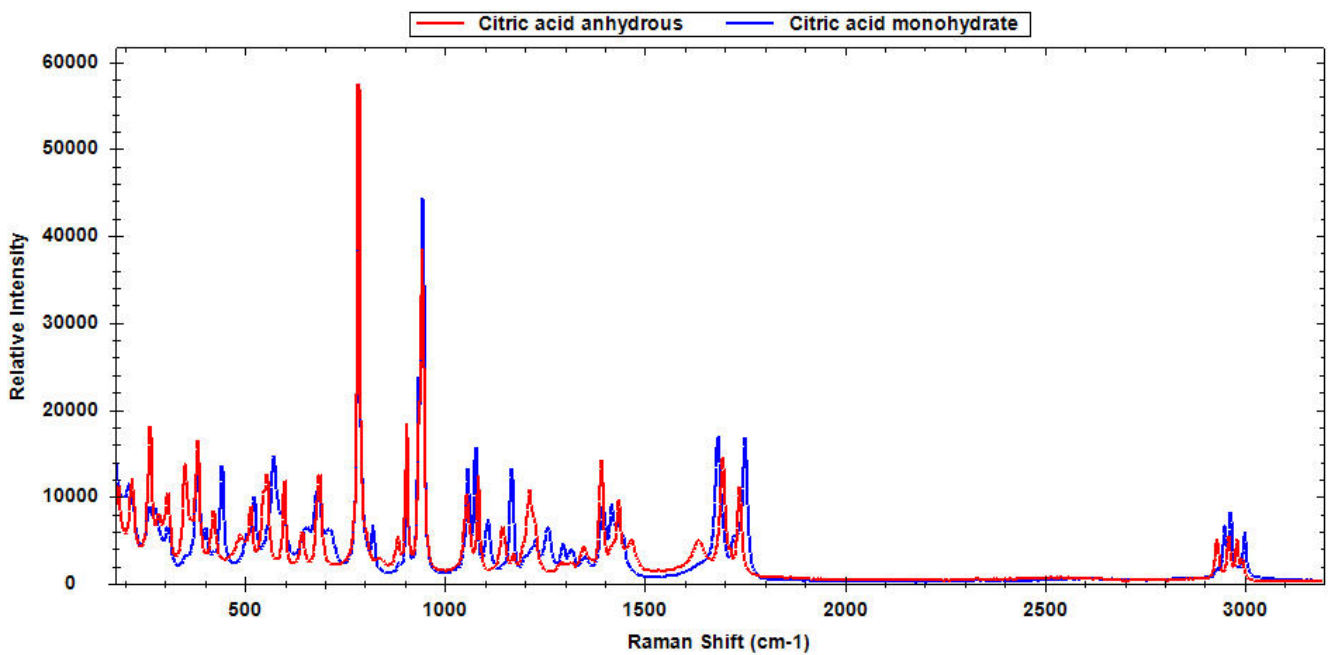
auch zur Untersuchung von Solvatformen sowie zur Kinetik polymorpher Übergänge und Kristallisationsprozesse verwendet werden.<sup>1-4</sup>].

Raman kann für In-situ-Messungen als PAT-Werkzeug (Process Analytical Technology) zur kontinuierlichen Online-Überwachung chemischer Reaktionen sowie polymorpher Transformationen verwendet werden. Tragbare Raman-Systeme sind ein hervorragendes Werkzeug zur schnellen Identifizierung von Polymorphen, die aufgrund der unterschiedlichen Anordnung von Molekülen im Kristall deutliche spektrale Unterschiede aufweisen. Tragbares Raman ist besonders vorteilhaft in der Prozessentwicklung, wo polymorphes Screening, Stabilität und Formation bestimmt werden, aufgrund seines kleinen, kompakten Maßstabs und seiner einfachen Installation und Verwendung.

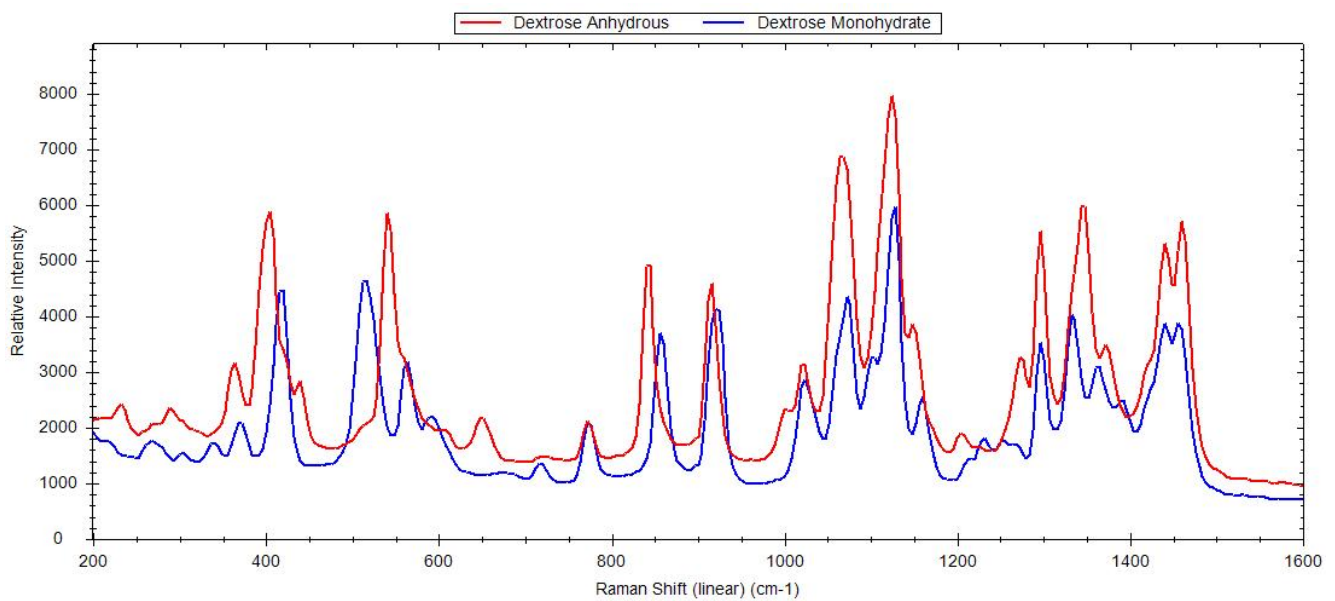
Die Raman-Spektren mehrerer Polymorphe sind in gezeigt **Abbildungen 1-3** um zu veranschaulichen, wie unterschiedlich die Raman-Spektren für diese polymorphen Paare sind: Calciumcarbonat (Aragonit und Calcit), Zitronensäure und Dextrose.



**Abbildung 1** Raman-Spektren von zwei Polymorphen von Calciumcarbonat: Calcit und Aragonit



**Abbildung 2** Raman-Spektren von Zitronensäure-Polymorphen



**Abbildung 3** Raman-Spektren von wasserfreier Dextrose und Dextrosemonohydrat

## EXPERIMENT

In dieser Arbeit wird die Leistungsfähigkeit von portablen Raman als Prozessüberwachungstool anhand der Verwendung von i-Raman Plus von B&W Tek gezeigt. Die Messungen wurden mit dem tragbaren i-Raman Plus durchgeführt, das mit einem empfindlichen TE-gekühlten rückverdünnten CCD sowie einem patentierten CleanLaze®-Laser ausgestattet war, der bei 785 nm mit einer maximalen Ausgangsleistung von 300 mW angeregt wurde und den Spektralbereich von 175-3200  $\text{cm}^{-1}$  abdeckte<sup>1</sup>. Eine Raman-Sonde mit langem Schaft in Laborqualität wird über der Probenoberfläche in einem Arbeitsabstand von 5 mm positioniert, so dass der Laser gut als Punkt fokussiert ist. Die Daten

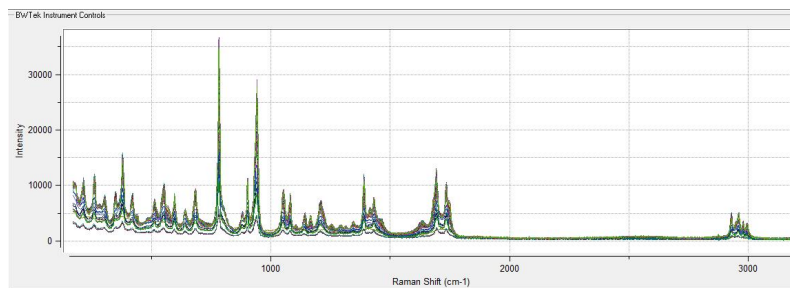
wurden mit einer Erfassungszeit von 15-30 Sekunden mit 300 mW Laserleistung gesammelt.

Citronensäure, ein bekannter Lebensmittelzusatzstoff, wird hier als Modellsystem ausgewählt, um den Polymorphismus basierend auf zwei seiner festen Kristallphasen zu untersuchen: Monohydrat und wasserfrei, die bei unterschiedlichen Temperaturen aus Wasser kristallisieren [4]. Citronensäuremonohydrat und wasserfreie Citronensäure wurden von Sigma-Aldrich bezogen. Der Übergang von der Monohydratform in die wasserfreie wurde durch Erhitzen des festen Pulvers von Raumtemperatur auf 80°C durchgeführt.

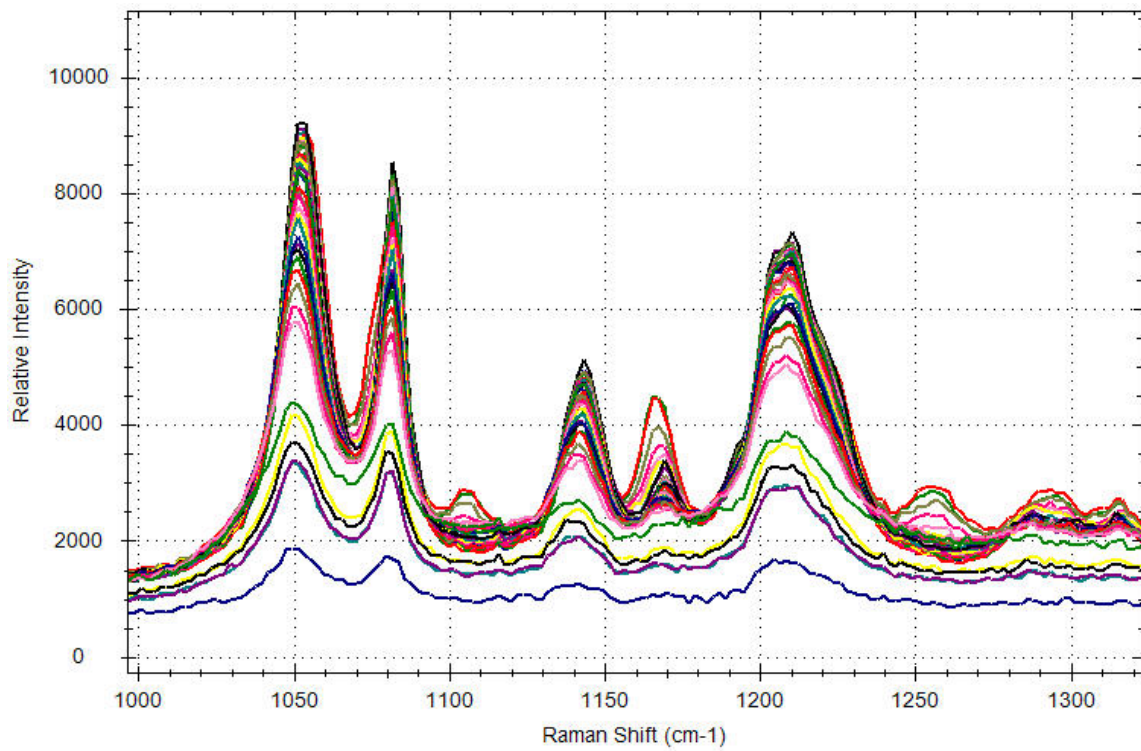
Die Echtzeitüberwachung und Trendanalyse des

polymorphen Übergangs von Zitronensäure erfolgte mit der Software BWSP-21pt11 von B&W Tek. Dies ermöglicht eine kontinuierliche Datenerfassung und Trendanalyse basierend auf sich entwickelnden PCA-Scores, chemometrischen Modellen oder Datentrends. Da das Interesse hier darin besteht, den Übergang zu verfolgen (und nicht die Menge der Formen im System während dieses Prozesses zu quantifizieren), haben wir den Trend des Verschwindens des Monohydrat-Peaks bei  $1108\text{ cm}^{-1}$  verwendet und Bildung der wasserfreien Form mit der Intensitätsänderung des neuen Peaks bei  $1146\text{ cm}^{-1}$ . Es gibt andere Peaks, die für die Monohydratform spezifisch sind, einschließlich bei

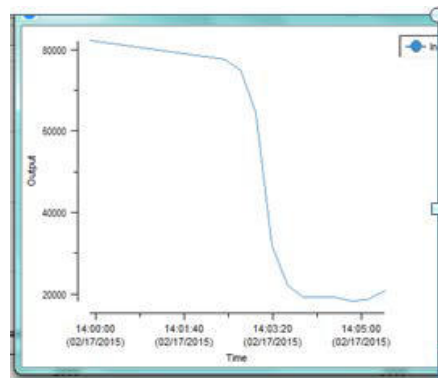
$442, 820, 1167, 1260$  und  $2950\text{ cm}^{-1}$  und für die wasserfreie Form bei  $1635, 2932$  und  $2982\text{ cm}^{-1}$  die leicht verwendet werden könnten, um den Übergang zu trenden. Dargestellt ist eine Überlagerung von Spektren, die kontinuierlich aufgenommen wurden, während die Temperatur auf  $80\text{ °C}$  erhöht wurde **Abbildung 4**. In der erweiterten Ansicht wird der verwendete Spektralbereich z Peak-Trending, die spektralen Änderungen beim Phasenübergang sind ersichtlich in **Abbildung 5**. Der Trend des Verschwindens des Monohydrat-Peaks, der während der Datenerfassung in Echtzeit generiert wurde, ist angegeben **Abbildung 6**.



**Abbildung 4** Überlagerung von Raman-Spektren, die alle 15 Sekunden während des Temperaturanstiegs gesammelt wurden, um den Übergang von Monohydrat zu wasserfreier Zitronensäure zu induzieren



**Abbildung 5** Erweiterte Ansicht von Raman-Spektren, die während des Zitronensäure-Phasenübergangs gesammelt wurden

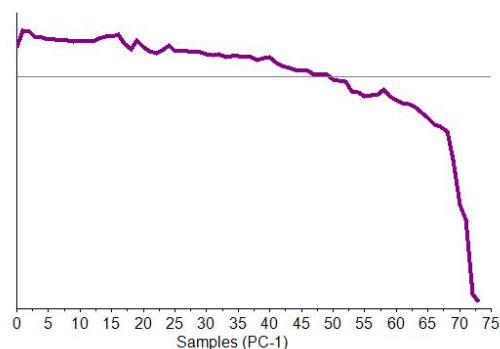


**Abbildung 6** Trend der Raman-Peakfläche von 1108 cm-1 Zitronensäure-Monohydrat, während der Temperaturerhöhung von Raumtemperatur auf 80 °C

## FAZIT

Da die spektralen Änderungen im Zusammenhang mit dem Wechsel vom Monohydrat zur wasserfreien Zitronensäure nicht auf diskrete Änderungen beschränkt sind, kann ein ganzheitlicherer Ansatz mit multivariater Datenanalyse, der die systematischen spektralen Änderungen mit dem Temperaturanstieg widerspiegelt, mit der Hauptkomponentenanalyse erfasst werden (PCA). Unter Verwendung der PCA-Analyse über den gesamten Spektralbereich wird

festgestellt, dass die erste Hauptkomponente 90 % der Datenvarianz im Verlauf der 75 gesammelten Spektren erklärt. Ein Linienplot der Punktzahl von PC-1 vs. Probenspektrum zeigt den gleichen Trend, wie man ihn sieht, wenn man einem einzelnen Peak folgt, und spiegelt Änderungen über das Raman-Spektrum mit der Umwandlung des Monohydrats in die wasserfreie Form wider. **Abbildung 7** zeigt den Plot der PC-1-Scores.



**Abbildung 7** PC-1-Bewertungsdiagramm aus der PCA-Analyse des gesamten Spektralbereichs von 75 Spektren, die während des Temperaturexperiments gesammelt wurden

Hier zeigen wir einige Beispiele für den Wert der Raman-Spektroskopie zur Überwachung und Identifizierung verschiedener Polymorphe. Wir verwendeten das tragbare i-Raman Plus mit BWSP-21pt11-Software zur kontinuierlichen Überwachung

und Trenddarstellung des Übergangs von Monohydrat zu wasserfreier Zitronensäure, wobei alle 15 Sekunden Spektren erfasst wurden, wenn die Temperatur erhöht wurde.

## REFERENZEN

1. E. Schmidt und G. Dent, Modern Raman Spectroscopy – A Practical Approach, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ, 2005.
2. J. Huang und M. Dalí, J. Pharm. und Biomedical Anal. 86(2013) 92-99.
3. M. Steindl et al., Chem. Eng. und Processing 44(2005) 471–475.
4. A. Caillet, F. Puell, G. Févotte, Chem. Eng. und Processing 47(2008) 377-382.

## CONTACT

Metrohm Schweiz AG  
Industriestrasse 13  
4800 Zofingen

info@metrohm.ch

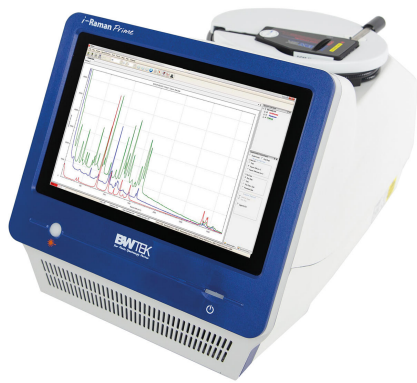
## KONFIGURATION



### i-Raman Plus 785S Tragbares Raman-Spektrometer

Das i-Raman<sup>®</sup> Plus 785S ist Bestandteil unserer preisgekrönten Serie der i-Raman tragbaren Raman-Spektrometer mit unserer innovativen intelligenten Spektromerertechnologie. Dieses tragbare Raman-Spektrometer nutzt einen CCD-Array-Detektor mit hoher Quanteneffizienz, TE-Kühlung sowie hohem Dynamikbereich und liefert so eine hervorragende Leistung mit geringem Rauschen, selbst bei Integrationszeiten von bis zu 30 Minuten. Somit können auch schwache Raman-Signale gemessen werden.

Das i-Raman Plus 785S verfügt über die einzigartige Kombination aus einem breiten Spektralbereich und einer hohen Auflösung mit Konfigurationen, die Messungen von  $65\text{ cm}^{-1}$  bis  $3350\text{ cm}^{-1}$  ermöglichen. Die kleine Grundfläche des Systems, die leichte Bauweise und der geringe Energieverbrauch sorgen überall für die Möglichkeit, Raman-Analysen auf Forschungsniveau durchzuführen. Das i-Raman Plus ist mit einer faseroptischen Sonde zur leichten Probennahme ausgestattet und kann mit einem Küvettenhalter, einem Videomikroskop, einem XYZ-Verschiebetisch mit Sondenhalter sowie unserer unternehmenseigenen multivariaten Analysesoftware BWIQ<sup>®</sup> und der Identifikationssoftware BWID<sup>®</sup> verwendet werden. Mit dem i-Raman Plus haben Sie immer eine hochpräzise Raman-Lösung für qualitative und quantitative Analysen zur Hand.



### i-Raman Prime 785S Tragbares Raman-Spektrometer

Das i-Raman<sup>®</sup> Prime 785S ist ein rauscharmes und vollständig integriertes Raman-System mit hohem Durchsatz, eingebautem Tablet-PC und einer Lichtleiter-Probensonde. Dieses tragbare Raman-Spektrometer nutzt einen CCD-Array-Detektor mit hoher Quanteneffizienz, TE-Tiefkühlung (-25 °C) sowie hohem Dynamikbereich und bietet so die Möglichkeit für Raman-Analysen auf Forschungsniveau, einschliesslich Quantifizierung und Identifikation in Echtzeit. Der hohe Durchsatz liefert Raman-Spektren mit hervorragendem Signal-Rausch-Verhältnis und ermöglicht damit die Messung schneller Prozesse sowie selbst schwächster Raman-Signale, sodass feine Probenunterschiede erkannt werden.

Das i-Raman Prime 785S verfügt neben seiner mobilen Bauweise über die einzigartige Kombination aus einem breiten Spektralbereich ( $150 \text{ cm}^{-1}$  bis  $3350 \text{ cm}^{-1}$ ) und einer hohen Auflösung ( $< 8 \text{ cm}^{-1}$ ). Das i-Raman Prime kann mit einem Akku betrieben werden und ist dadurch einfach zu transportieren. So können egal an welchem Ort hochpräzise sowie qualitativ und quantitativ hochwertige Raman-Analysen auf Forschungsniveau durchgeführt werden. Das System ist für den Einsatz mit unserer STRaman<sup>®</sup>-Technologie für Analysen durch nicht-transparente Verpackungen optimiert.



### Tauchschaft für tragbare Raman-Geräte

Optionaler Tauchschaft für die Raman-Sonden BAC100/BAC102 mit einer Anregungswellenlänge von 532 nm oder 785 nm. Verfügt über einen 76,2 mm langen Körper aus 316L Edelstahl mit einem Aussendurchmesser von 12,0 mm und einem Quarzglasfenster, das mit einem O-Ring aus perfluoriertem Kautschuk abgedichtet ist. Arbeitsabstand 5,0 mm in Luft. Bei -55 °C bis 200 °C einsetzbar. Die Dichtung ist bei niedrigem Druck ( $< 1 \text{ bar}$ ) flüssigkeitsdicht.