

Einfache Erfassung von Phasen und strukturelle Eigenschaften

Niederfrequente Raman-Spektroskopie im THz-Bereich für Pharmawirkstoffe

Montag, 6. Juli 2020



Erweiterung der Raman-Spektroskopie mit Hilfe einfach zu bedienender Module und Instrumente im Niederfrequenzbereich zur Analyse von pharmazeutischen Wirkstoffen, Bilder: Coherent

Raman-Spektroskopie ist ein weit verbreitetes analytisches Verfahren zur Identifikation von chemischen Verbindungen, Gemischen und chemischen Reaktionen. Dieser Frequenzbereich wird auch als der „chemische Fingerprint“ bezeichnet. Dieser Artikel beschäftigt sich mit der Erweiterung der Raman-Spektroskopie mit Hilfe einfach zu bedienender Module und Instrumente im Niederfrequenzbereich. THz-Raman-Spektroskopie ermöglicht Analysen in der strukturellen Fingerprint-Region. Chemische und pharmazeutische

Industrie können hiervon erheblich profitieren.

Raman Basics – die inelastische Streuung von (Laser-)Licht

Raman-Spektroskopie nutzt die inelastische Lichtstreuung in einer Substanz, wobei die Energie des eingestrahnten Lichts mit den Schwingungen der Moleküle wechselwirkt. Das gestreute Licht kann mit einem Raman-Spektrometer detektiert werden und repräsentiert einen „chemischen Fingerprint“ der Substanz. Mit dieser spektralen Information kann das Material charakterisiert werden.

Bei der Verwendung einer monochromatischen Lichtquelle kann das Raman-Spektrum auch zur Analyse der schmalbandigen Molekülschwingungen nahe der Anregungsfrequenz genutzt werden.

Raman-Spektroskopie nutzt sichtbares Licht und ermöglicht damit die Probennahme durch optische Fenster, Messung mittels Glasfasern oder die Integration in optische Mikroskope. Raman-Streustrahlung hat jedoch eine geringe Signalstärke und daher hohe Anforderungen an das Signal-Rauschverhältnis (S/R). Daher ist eine leistungsstarke Laser-Lichtquelle erforderlich.

Die vergangenen Jahrzehnte zeigen stetiges Wachstum der Raman-Spektroskopie und -Mikroskopie. Verschiedene neue Technologien wie Festkörperlaser, moderne Linien- und Kantenfilter waren die Wegbereiter. Kompakte Raman-Spektrometer und -Mikroskope haben effiziente Fertigung und Forschung ermöglicht.

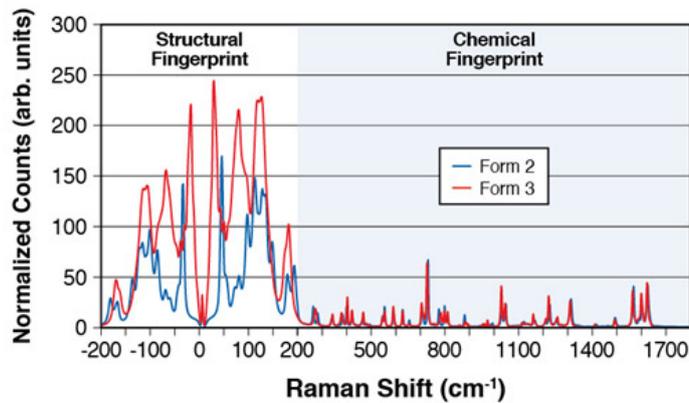


Abb 1.: THz-Raman-Spektrum von 2 Versionen eines pharmazeutischen Wirkstoffes. Die konventionelle Raman-Analyse ergibt chemische Fingerprint-Daten (blauer Bereich) wobei die Differenzierung der Form schwierig ist. Durch die Erweiterung des Raman-Bereiches in die THz-Region (weißer Bereich) zeigt der strukturelle Fingerprint bei wesentlich größerer Signalstärke bessere charakteristische Differenzierung

Dadurch wurde es möglich, auch Ramanspektren in der Nähe der Anregungsstrahlung zu messen. Diese Niederfrequenten Raman-Techniken (THz-Raman) benötigen wesentlich effizientere Filter zur Unterdrückung von Störstrahlung. Mit Hilfe besserer Laser- und Filtertechnik lässt sich dieser interessante Bereich des Raman-Spektrums erschließen. Dies bezeichnet man als den strukturellen Fingerprint –Bereich.

Beispiele: THz-Raman Module und Anwendungen

Das Interesse an „chemischem Fingerprint“- Raman in der Analysetechnik wird durch einfach zu bedienender Instrumente gefördert. Das gilt auch für die noch junge THz-Raman Technik. Eine Vielzahl von Raman-Anwendungen profitieren von chemischer und struktureller Information. Daher können kostengünstige THz-Raman Module problemlos in bestehende Raman-Spektrometer Experiment integriert werden (Abb.2). Alternativ können diese Module mit einen eigenen Spektrometer als Standalone-Gerät arbeiten.

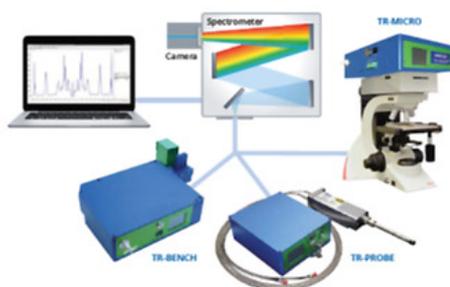


Abb.2: Eine wirtschaftliche Methode zur Nutzung von THz-Raman Anwendungen ist die Integration als add-on Modul für ein bestehendes Raman-Spektrometer und Mikroskop.

Diese Module haben ihren eigenen stabilisierten Laser und einen Signalstrahlengang mit integrierten Filtern. So kann ein Modul als Tischgerät mit einem optionalen Küvettenhalter oder mit einer robusten Messspitze aus Stahl mit einer Kugellinse für Analytik oder Qualitätskontrolle ausgestattet werden. Zusammen mit einem Mikroskop, lassen sich Messungen mit $<10\mu\text{m}$ Auflösung durchführen. Auch Untersuchungen an Tabletten sind möglich(siehe Abb.4).

Was sind die Anwendungen? Strukturelle Informationen von Molekülen (etwa der Kristallisationsgrad vs. amorphen Phasen, die Anteile von flüssigem und festem Material, das Verhältnis von verschiedenen kristallinen Formen) sind in der chemischen und pharmazeutischen Prozess- und Qualitätskontrolle sehr bedeutend. Medikamente - wie Paracetamol - können in unterschiedlichen Formen kristallisieren (Polymorphie) wobei jede Form unterschiedlich vom Körper aufgenommen wird und die effektive Dosierung beeinflusst. THz-Raman ermöglicht auch den Nachweis von Co-Kristallen (Abb. 3).

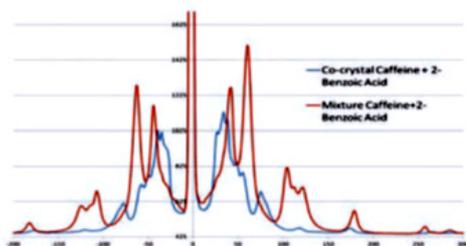


Abb. 3: Das THz- Raman Spektrum zeigt klar erkennbar die Verschiebung der spektralen Maxima, die bei der Bildung von Co-Kristallen in einer Mischung von Coffein und 2-Bezoessäure eintritt.

Spezielle Analysenverfahren - Vollautomatischer Mikrotiterplattenleser für die Pharmazie

Spezielle Analysenverfahren können eindrücklich die Stärke des THz-Konzeptes zeigen. Eine für die Arzneimittelentwicklung besonders wichtige Anwendung dieser analytischen Instrumente ist das Hochdurchsatz-Screening (HTS-High Throughput-Screening). Mit der sich weltweit ausbreitenden Covid-19 Pandemie ist schnellere Forschung zur Wirksamkeit neuer und existierender Medikamente mehr als je zuvor von zentraler Bedeutung. Hier werden häufig Mikrotiterplatten (well plates) eingesetzt, in denen mehr als 1000 Wirkstoffkombinationen gleichzeitig untersucht werden können. Die Kombination von konventioneller und THz-Raman-Spektroskopie liefert hier schnelle und verlässliche Messergebnisse über chemische Kompositionen und Molekularstruktur.

Coherent fertigt für diese Anwendung ein eigenständiges spezielles Raman-Instrument, das Well-Plate System (WPS). Damit kann das gesamte Raman-Spektrum für Standard Well-Plates automatisch erfasst werden. Auflösungen von wenigen μm sind möglich. (Abb.4). Der Laser im Raman-Spektrometer des WPS ist linear polarisiert, polarisierte Mikroskop-Bilder können mit der räumlichen Darstellung der Raman-Daten kombiniert werden.

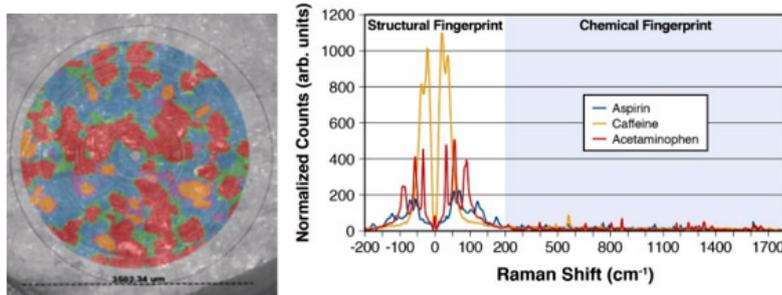


Abb. 4: Mapping einer Excedrin-Tablette mit 27.000 spektralen Datenpunkten, gemessen über einen Durchmesser von 3,5 mm der Tablette in 9 min. Das Raman-Bild zeigt die verschiedenen Komponenten und wurde zur Visualisierung über das polarisierte Lichtmikroskopbild gelegt. Die Spektren rechts demonstrieren die Signalunterschiede in der „Strukturellen Fingerprint“-Region.

Zusammenfassung

Ein neues analytisches Verfahren, das THz-Raman, revolutioniert die Effizienz und Zuverlässigkeit in der Materialcharakterisierung durch eine einzige, schnelle und zerstörungsfreie Messung. Die Erweiterung des Raman-Spektrums in den Niederfrequenzbereich ermöglicht direkte Beobachtung und Differenzierung wesentlicher struktureller Materialeigenschaften gleichzeitig mit den Ergebnissen der konventionellen (höherfrequenten) chemischen Fingerprint-Region.

Autor:

Dr. Matthias Schulze

Coherent

Email: → matthias.schulze@coherent.com

Telefon: +49 30 30100786

Presse / Marketing Communications:

Petra Wallenta

Coherent

Email: → petra.wallenta@coherent.com

→ www.coherent.de

(Co-Autoren: Dr. Peter Vogt, James Carriere, Coherent)