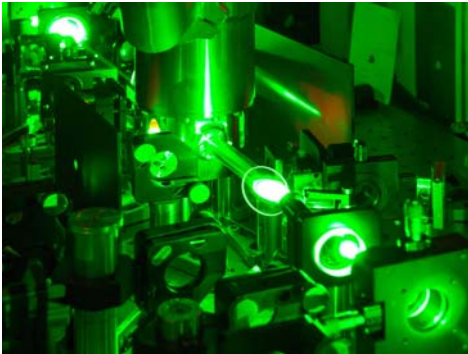


Spektrometria és technológia



Spektrometria

www.oct.bme.hu/anyaglab
 Login: anyag
 Jelszó: raman

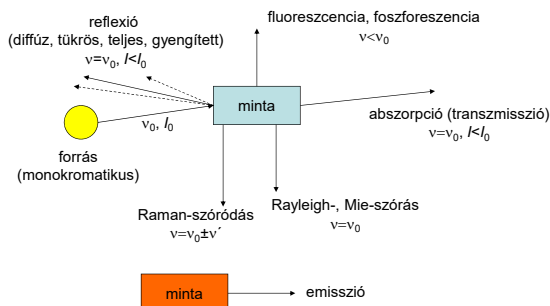
Helye az anyagvizsgálati módszerek között:

komplex, egyszerű, sokoldalúan használható információ

- kémiai, fizikai,
- képalkotás,
- valós időben,
- ipari környezetben,
- távérzékeléssel,
- szabályozásra alkalmas.

Korlátok: nyomnyi szennyezések kimutatása, fekete szín,
 részecskeméret, felületérzékenység

A fény és az anyag kölcsönhatása



A Raman jelenség: Rugalmatlan szóródás

Rugalmatlan szóródás

- Energia átadás a beeső fény és a molekularezgés között
- A kibocsátott fény energiája eltérő ($\lambda_s < \lambda_R$)

Energia

Rayleigh (rugalmas) szóródás Raman (rugalmatlan) szóródás Energia eltérés

Látszólagos szint

Raman jelenség fizikai alapjai

- Kölcsönhatás a beeső foton és a molekula elektromos tere között
 - A beeső ν_i frekvenciával oszcilláló elektromos tér:

$$E_i = E_0 \cos(2\pi\nu_i t)$$
 - A molekulában elektromos dipólust (p) indukál:

$$\vec{p} = \alpha \vec{E}$$
 - Ami arányos a molekula polarizálhatóságával, α
 - Azt fejezi ki, hogy a molekula elektron felhője milyen könnyen deformálható
 - A polarizáció a magok elmozdulását eredményezi

$$q = q_0 \cos(2\pi\nu_R t)$$

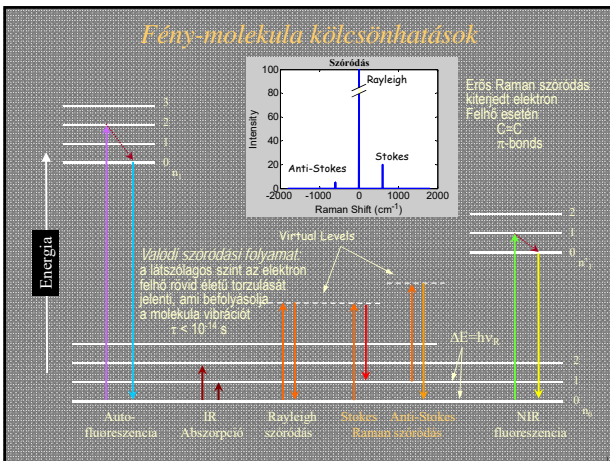
Raman jelenség fizikai alapjai

- Kis változás esetén a polarizálhatóság arányos az elmozdulással

$$\alpha = \alpha_0 + \left(\frac{\partial \alpha}{\partial q} \right)_0 q_0 + \dots$$
- A keletkező dipólus:

$$\vec{p} = \alpha \vec{E} = \alpha_0 E_0 \cos(2\pi\nu_i t) + \frac{1}{2} E_0 q_0 \left(\frac{\partial \alpha}{\partial q} \right)_0 \{ \cos[2\pi(\nu_i + \nu_R)t] + \cos[2\pi(\nu_i - \nu_R)t] \}$$

Rayleigh szórás
Stokes Raman
Anti-Stokes Raman



Raman frekvenciák

- A hullámszámokban [cm^{-1}], kifejezett frekvenciák az átmenetek energiáival arányosak:

$$\tilde{\nu} = \frac{E}{hc} = \frac{\nu}{c} = \frac{1}{\lambda}$$

$$E = h\nu$$

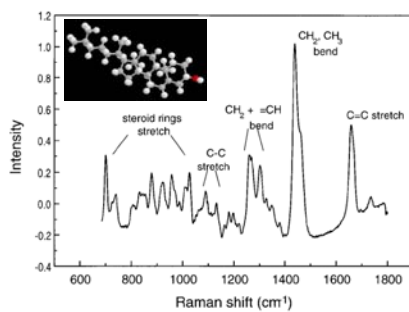
$$c = \lambda\nu$$

- A Raman frekvenciák függetlenek a gerjesztő hullámhossztól.

– A hullámszámok és a gerjesztő frekvencia viszonya:

$$\tilde{\nu}_R = \frac{1}{\lambda_i} - \frac{1}{\lambda_R}$$

A koleszterin Raman Spektruma



PAT (Process Analytical Technology) megvalósítása

Többváltozós adatgyűjtő és adatelemző módszerek
Fejlett szoftvercsomagok, kísérletek megtervezése, nyers adatok gyűjtése és statisztikai feldolgozása

Folyamat analitikai kémiai eszközök
Valós idejű detektálásra alkalmas analitikai eszközök: spektroszkópiai ill. optikai módszerek, érzékeny szondák, szenzorok


Szabályozás, folyamatos fejlesztés, tudásközpontú management eszközök
Számítógépes adatbázis az elvégzett folyamatokról, így a meglévő tudással a folyamatok egyre precízebb szabályozása válik lehetővé

Valós idejű
Analízis, Szabályozás, Fejlesztés

Történeti áttekintés


- 2002 aug. **Manufacturing Practise)**
- 2002 FD. **Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance**
 - Az m
 - Cé
- 2003 nov. **illetése**
- 2004 Gui **for Innovative d Quality**
Pharmac **Assuranc**

Egy rend gyártásho minőség



ethető, szabályozható gyártásközi anyagok kminőség biztosítása.

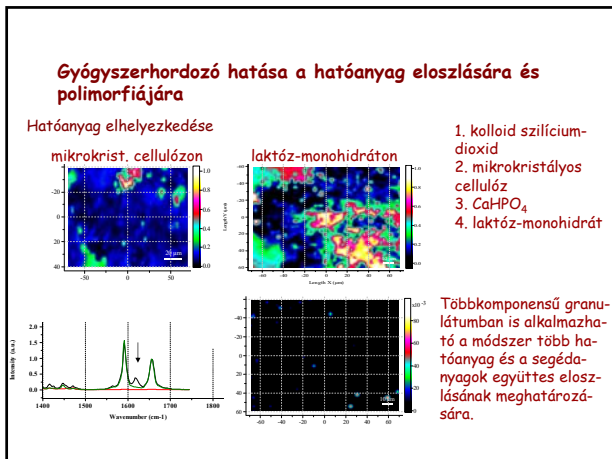
PAT (Process Analytical Technology) megvalósítása

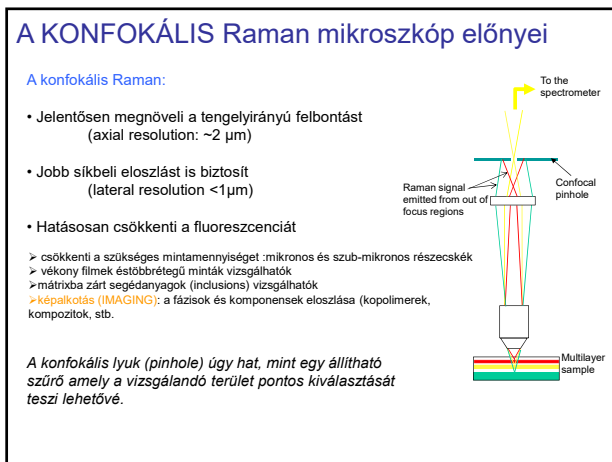


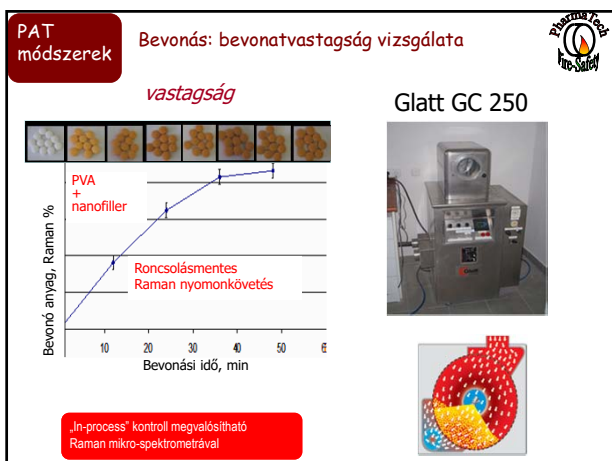
Méréstechnikai módszerek:

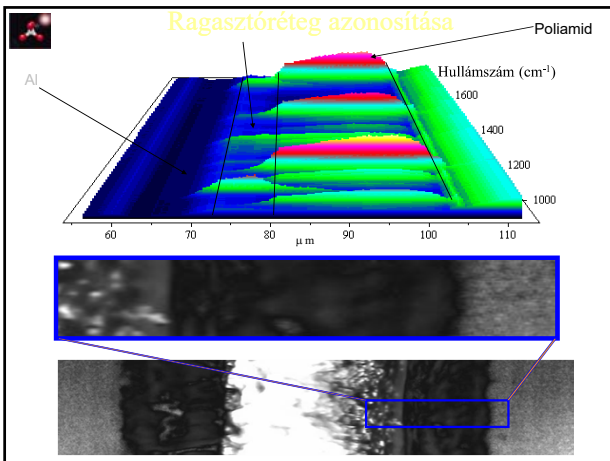
- Off-line: gyártás idejétől és helyétől elszeparált vizsgálat
- At-line: folyamat közeli analitikai vizsgálat
- On-line: cirkuláltatott minta vizsgálata
- In-line: folyamat valós idejű vizsgálata zavarás nélkül

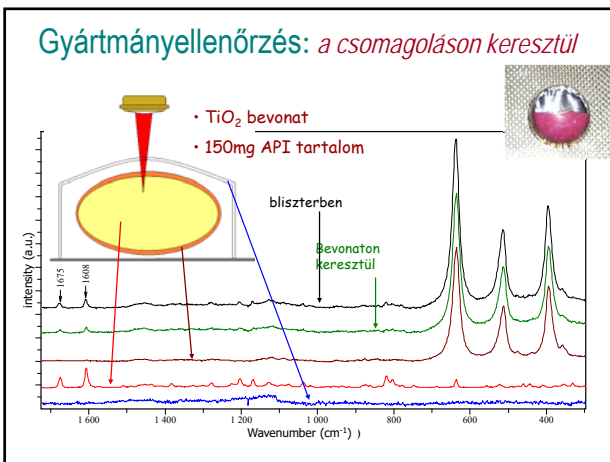
invazív és nem invazív

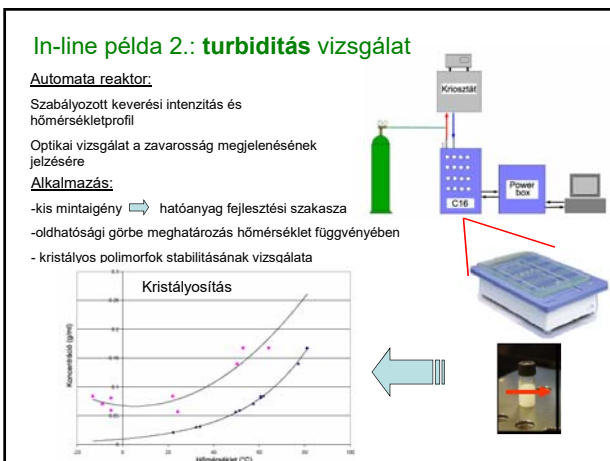












In-line példa 3.: Ultrahang spektroszkópia

- Pl. kristályosítás, anyagszerkezetvizsgálat
- A közeg megváltoztatja a hullám terjedését
- Oldat összenyomhatóságának (kompresszibilitásának) becslése a szuszpenzióban mért akusztikus sebesség alapján

Off-line lézerdiffrakció vs. Ultrahang spektroszkópia

Off-line lézerdiffrakciós és Ultrahang spektroszkópos adatok korrelálnak

In-line példa 4. : ATR-UV/Vis spektrometria

- ATR UV/Vis szonda + spektrométer
- zafír ATR kristály
- optikai szál 220-1100nm tartományban
- UV fény néhány behatolás a mintába csupán néhány µm

$$d_p = \frac{\lambda}{2n_1 \left[\sin^2 \theta - \left(\frac{n_2}{n_1} \right)^2 \right]^{1/2}}$$

csak oldatfázis azonosítás

Abszorbancia értékek hőmérsékletfüggése
-Pontos koncentráció meghatározás a hőmérséklet függvényében
-Kalibráció HPLC-vel kombinálva

T csökkenés iránya

In-line ATR-UV/Vis spektrometria

Túlteltettség szabályozása:

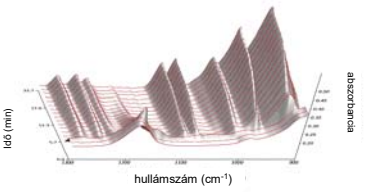

- Hűtéses kristályosításban szabályozott hűtés profil alkalmazása (egyszerű mérés)
- Vagy**
- Túlteltítés nyomon követése a koncentráció detektálásán keresztül

Ha $S > S_{max}$ akkor T ↓
Ha $S < S_{min}$ akkor T ↑

Kristályosítás, túlteltetés mértékének kontrolálása UV/Vis abszorbancia értékek alapján, visszacsatolós szabályozással

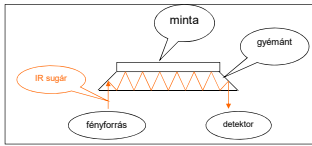
Alacsony túlteltetés, nagy kristályok!

In-line ATR FT-IR spektrometria

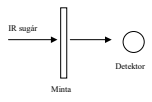
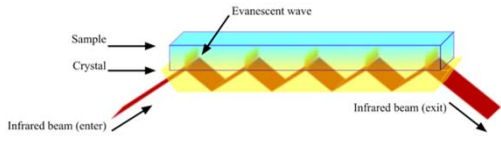
Működési elv:

- Gyémánt mérőfej
- Csillapított totálreflexió (ATR elv)
- Idő függvényében változó spektrum
→ állapotfelület
- Komponensek koncentráció lefutása
- Egy-egy minta IR spektruma is felvehető



In-line FT-IR spektrometria


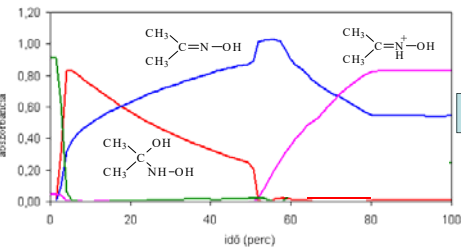
- Szilárd fázis:
 - Mintaelőkészítéssel: transzmissziós üzemmódban
 - pasztilla (KBr, CsI, polietilén)
 - Nujolos szuszpenzió
 - Film
 - Mintaelőkészítés nélkül: reflexiós technikák, mikroszkop

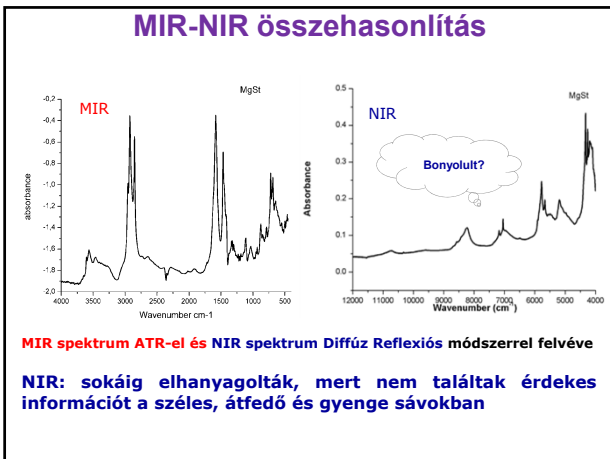
Belső reflexió (ATR)
(Attenuated Total Reflection = gyengített teljes reflexió)

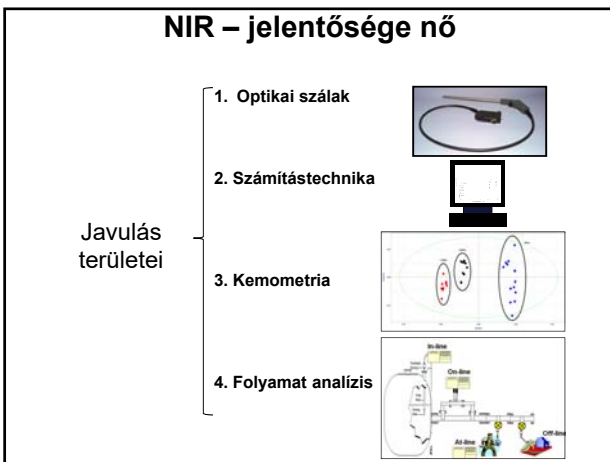
In-line FT-IR spektrometria

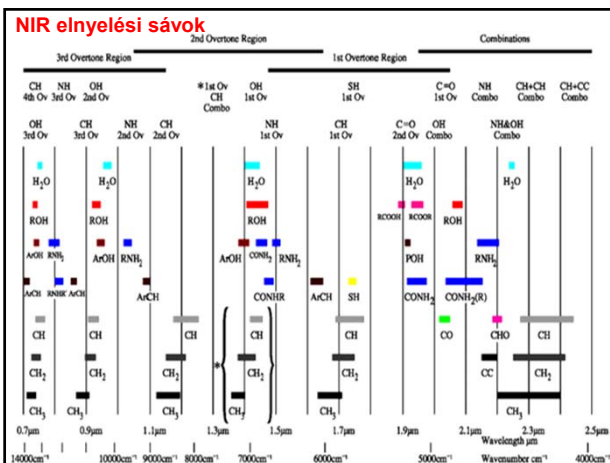
Homogén fázisú reakció vizsgálata

$$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 + \text{H}_2\text{N}-\text{OH} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{C}(\text{OH})(\text{NH}-\text{OH})\text{CH}_3 \xrightarrow{-\text{H}_2\text{O}} \text{CH}_3\text{C}(\text{N}=\text{OH})\text{CH}_3$$



Reakcióköörülmény optimalizálás

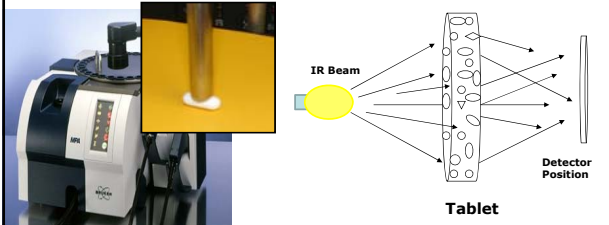




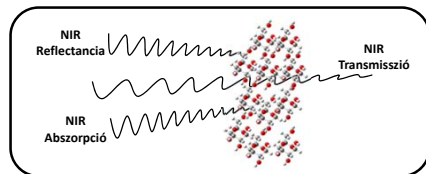


NIR Abszorpció - Felhangok

- Molekulák meghatározott diszkrét energia szintjei.
- Az átmenet az alapállapotról a következő szintre a felhang, amit a NIR tartományban vizsgálunk.
- A NIR sávok kombinációi a C-H, N-H alapvető rezgések felhangjainak és az O-H kötéseknak.
- 10 – 100 X gyengébb intenzitás mint az alapvető mid-IR sávoké.

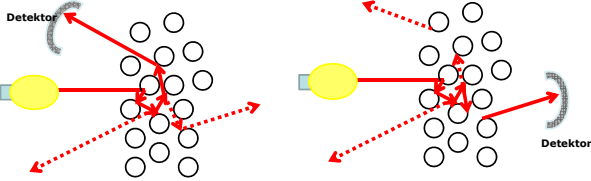


NIR reflexió vs. NIR transzmisszió



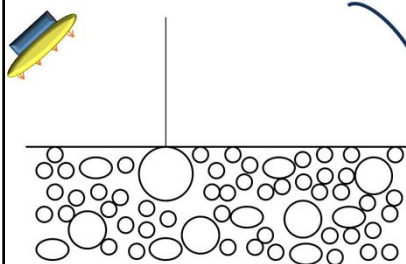
NIR Reflektancia

NIR Transzmisszió (NIT)



Diffúz Reflektancia

A reflektanciát akkor nevezik diffúznak:
ha a reflektált fény szöge független a beesési szögtől



A spektrumot befolyásolja:

A minta részecskemérete.

Illeszkedési sűrűség és a komprimáltság.

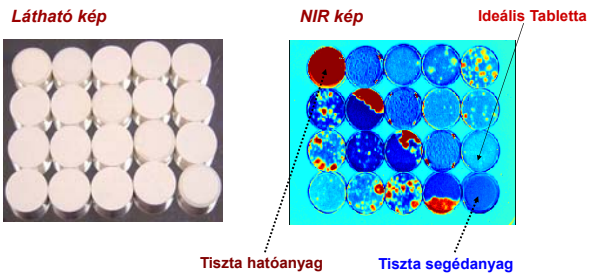
Refraktív index.

A minta kristályformái.

A minta
❖ abszorpciós koefficiense.

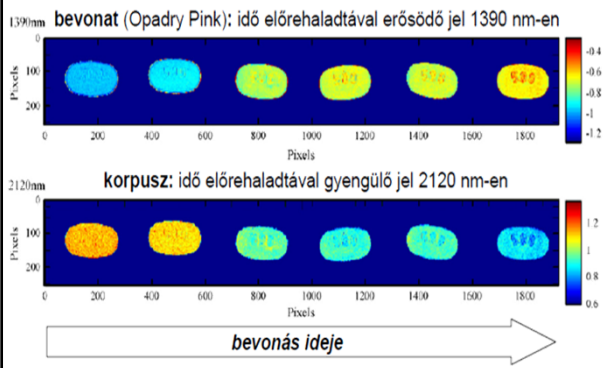
❖ A felületi jellemzők.

Spekroszkópiai képalkotás:



- "Új módszer" a gyártási eljárásban
- Minden tabletta analízise

NIR bevonási technológia ellenőrzés



In-line NIR spektrometria

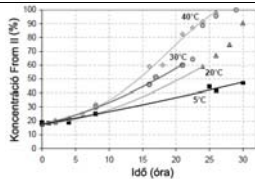
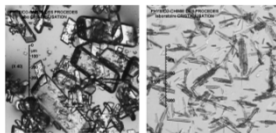
Oldószerkövetítéses polimorf átalakulás:

SaC modellanyag

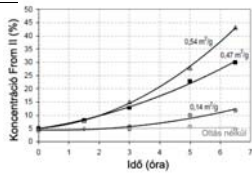
-Form I, Form II (termodinamikailag stabil), amorf forma

-izoterm átkristályosítás acetoneban

-oltás 10% Form II módosulattal



-Polimorf átalakulás T függő
-Nagy eltérés a kiindulási Form II koncentrációban ?



-Polimorf átalakulás sebessége változik az oltókristály méretének változtatásával
-Oltás nélkül az átalakulás nem indul meg

A NIR előnyei

- Mintaelőkészítés nem szükséges → csökken az analízis ideje.

Nincs anyagvesztés és reagensszükséglet (nem-destruktív vizsgálat).



Online folyamatellenőrzés

A NIR előnyei

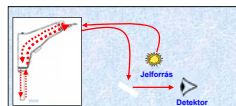
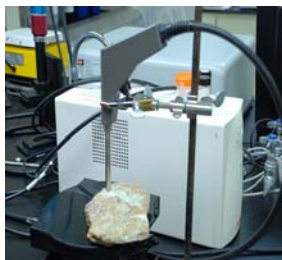
- A spektrum nem-invazív módon vehető fel.



Teljesen nem-invazív vér- glükózsztint vizsgálat NIR-rel

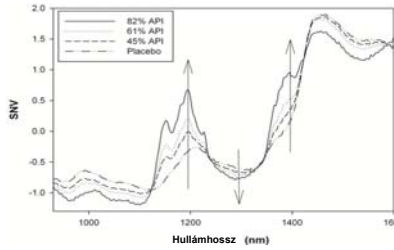
A NIR előnyei

- Távérzékelés lehetséges (veszélyes anyagok vizsgálatára előnyös).



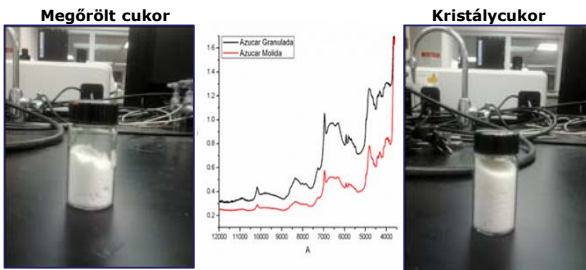
A NIR előnyei

- A NIR lehetővé teszi, egy kalibrációs modell felállítását amellyel a koncentrációk valós időben meghatározhatók pl. egy gyógyszergyártási folyamatban.

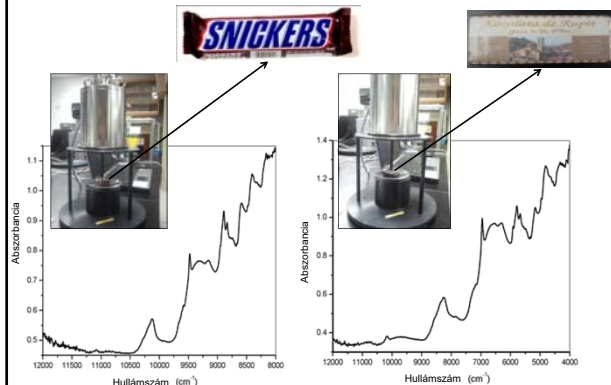


A NIR előnyei

- Széleskörű alkalmazási lehetőség (fizikai és kémiai), és olyan összefüggések megfigyelése, ami más módon nem lehetséges.



Alkalmazási példa



A NIR alkalmazása gyógyszeripari analízisre

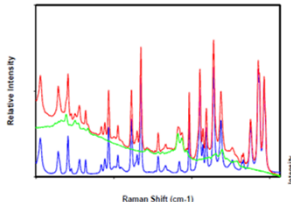
- A nyersanyagok és végtermékek azonosítása és minősítése.
- A víztartalom meghatározása.
- A részecskeméret meghatározása.
- Hatóanyag tartalom meghatározása porkeverékekben, tablettákban.
- Keverék egységes összetételének vizsgálata (in-line monitoring)
- Filmbevonat vastagságának mérése.
- Polimorf változások kimutatása és kvantitatív meghatározása gyógyszergyártás során.

A NIR hátrányai

- Átfedő sávok (combination), nehéz interpretálni.
- Sokszor nagyon kis különbségek a spektrumok között.
- Nyomnyi komponensek kimutatására általában nem alkalmas.

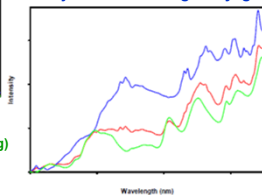
Raman ↔ NIR

Raman: éles jelek főként a hatóanyagból






Avicel por (cellulóz segédanyag)
Acetaminofen hatóanyag (API)

NIR: jelek főként a segédanyagból



**Az alapperendezések összehasonlítása
RAMAN, MIR, és NIR spektrometria esetében**

Nincs mintaelőkészítés	Mintaelőkészítés szükséges <small>(kivéve ATR)</small>	Nincs mintaelőkészítés
Kis mintatérfogat (μL) Vagy mintavastagság (μm)		Nagy mintavastagság <small>(akár cm)</small>
Száloptika		
Kvarc Könnyű-szál optika ($> 100 \text{ m}$)	Kalkogenid vagy AgCl Könnyű-szál optika ($< 10 \text{ m}$)	Kvarc Könnyű-szál optika ($> 100 \text{ m}$)

**Az alapperendezések összehasonlítása
RAMAN, MIR, és NIR spektrometria esetében**





A spektrumfelvétel módja		
AT-line/In-line érzékelők	ATR-szenzor	Transzmisszió, transzlektió, diffúz-reflexiós szenzor
A berendezés kialakítása		
NIR-Raman (FD) VIS-Raman (CCD)	FT-IR	Grating, FT-NIR, AOTF, Diódasor, szűrő
