

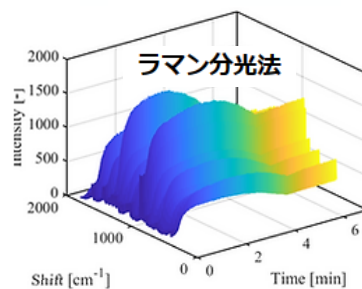
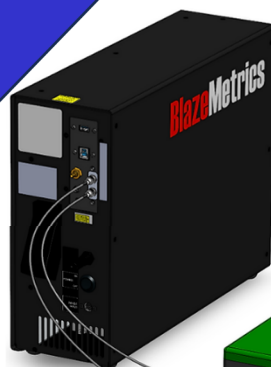
# 1本のプローブで複数のインラインPAT情報を取得 粒子の状態を瞬時に正確に把握

## BlazeMetrics™

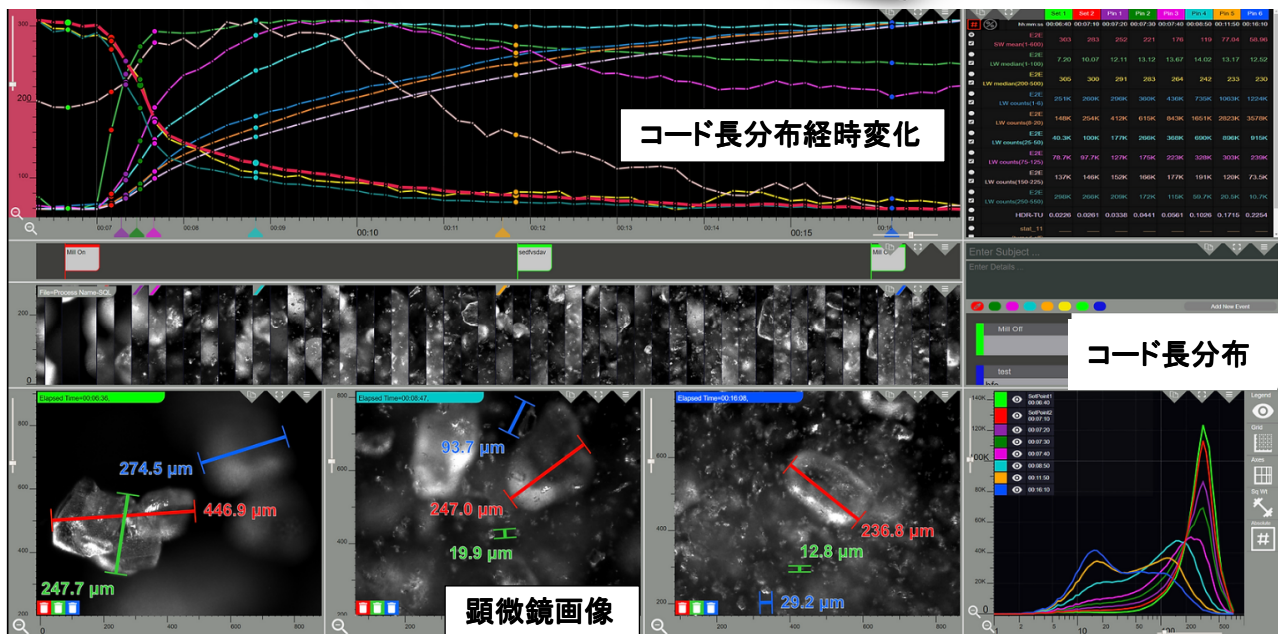
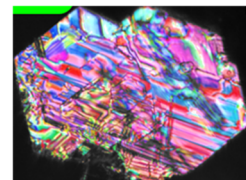
### PAT インライン 粒度分布

- ・濁度・結晶多形
- ・結晶成長過程

全てを1本で  
同時把握



偏光顕微鏡



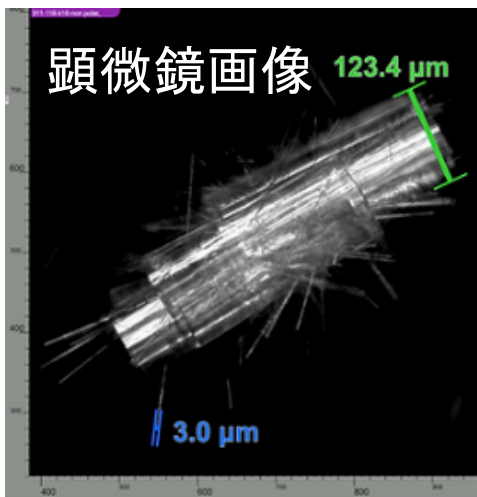
輸入代理店  
株式会社アイビック・リサーチ

TEL:029-875-4739

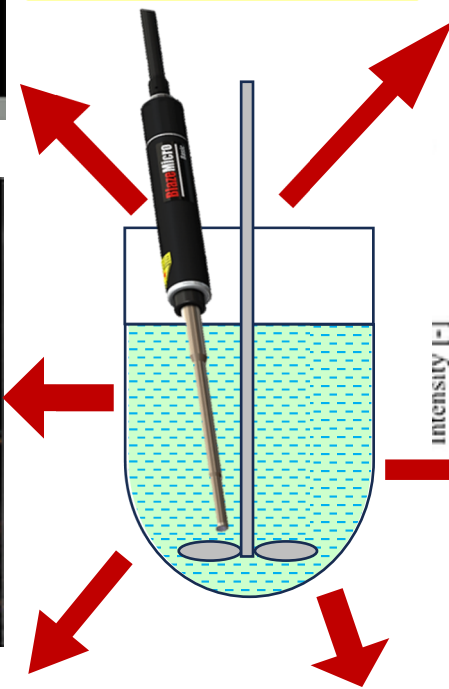
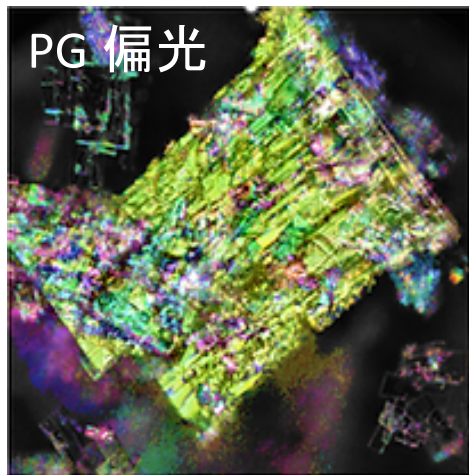
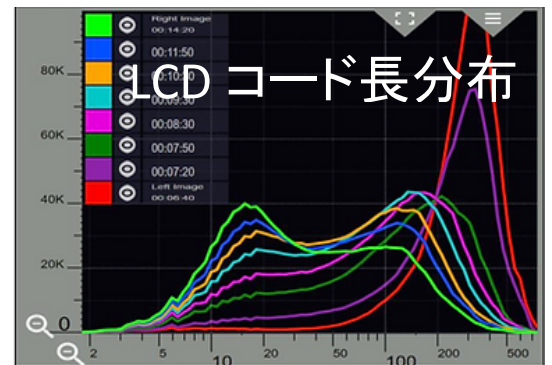
<https://www.ivicres.com/>

# BlazeMetrics™

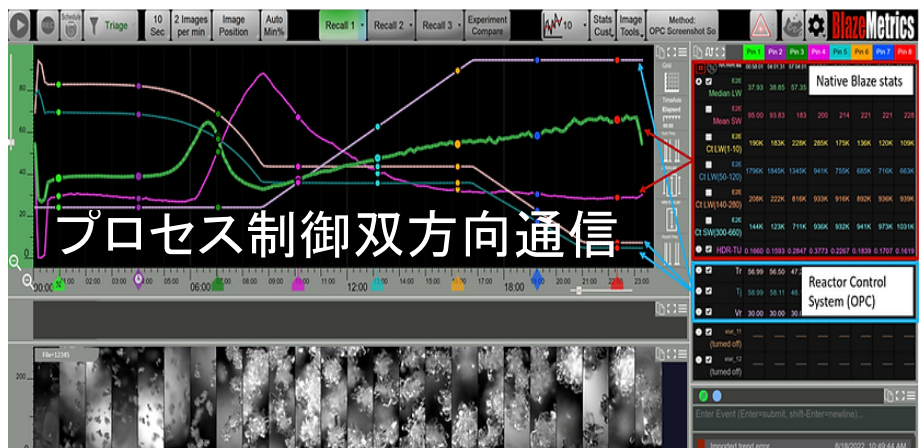
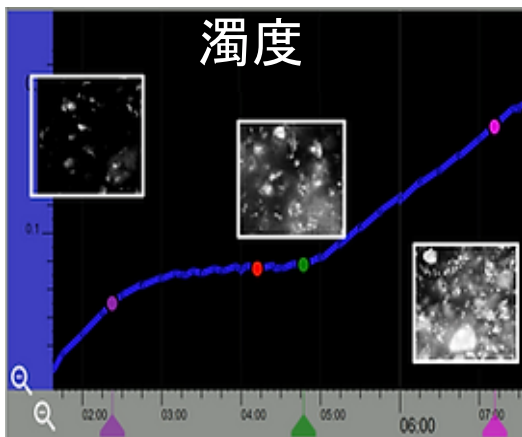
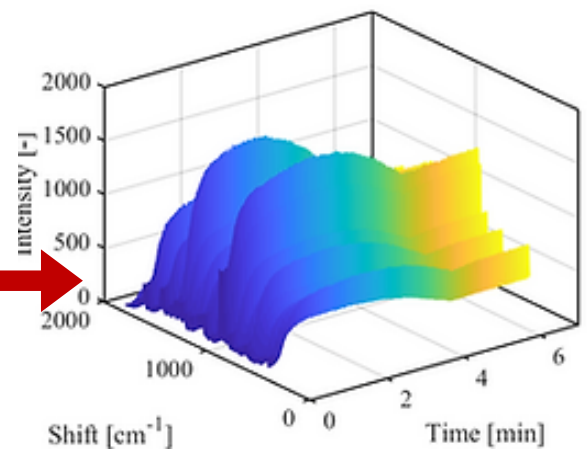
米国Blaze Metrics社はPAT (Process Analytical Technology)の開発、技術革新を35年以上リードしてきた経験豊富な技術者集団です。彼らは1988年にLasentec社を設立しFBRM & PVM法を発表、2001年にメラー・トレド社に買収されFBRM/PVM/FBRM-Raman/C35を開発、2016年にスピンオフしてBlaze Metrics社を設立しました。今日、海外の製薬/化学メーカーでは過去の技術となったFBRM法はその使命を終え、Blaze Metrics社のPATインライン粒度分布計に置き換わりつつあります。この機会に是非、Blaze Metrics製品をご検討ください。



プローブ1本で  
同時に5機能+α  
しかも  
粒子速度  
の影響なし



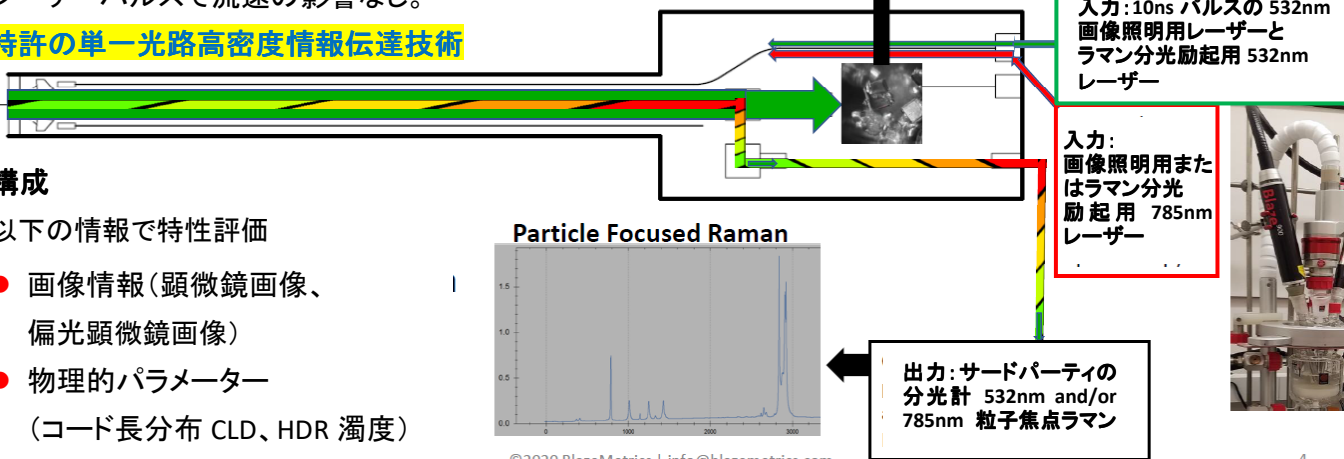
## ラマン分光法



## 測定原理 シングルプローブ – ベストインクラスの PAT 情報 – 同時取得

- 高解像度、高ダイナミックレンジ(HDR) の 14 ビット画像から、顕微鏡画像、粒度分布、濁度、偏光顕微鏡画像を生成
- 画像撮影(42-84 枚/秒)、10ns のレーザーパルスで流速の影響なし。

### 特許の単一光路高密度情報伝達技術



### 構成

以下の情報で特性評価

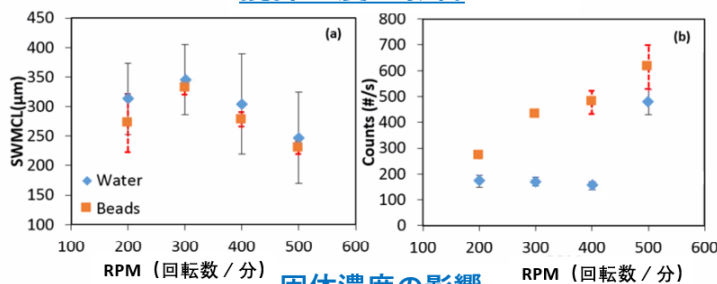
- 画像情報 (顕微鏡画像、偏光顕微鏡画像)
- 物理的パラメーター (コード長分布 CLD、HDR 濁度)
- 粒子焦点(PF)ラマン

PAT には、FBRM による憶測より、Blaze による明確な判断が適切です

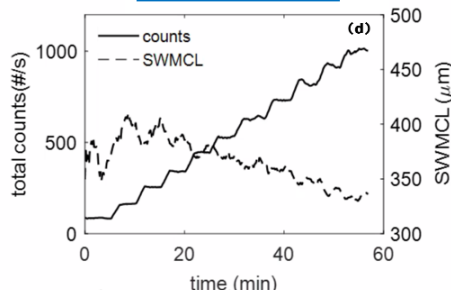
## FBRM データ 堅牢性の検証：理想粒子(ガラスビーズ)による実験結果

( FDA 医薬品評価研究センター医薬品品質局 IFPAC 3-March-2021 発表 )

### 攪拌速度の影響



### 固体濃度の影響



Acevedo, D. CrystEngComm. 2021 (Advance Article). <https://doi.org/10.1039/D0CE01388A>

FBRMは、評価した固形分濃度範囲において、攪拌速度と固形物濃度に影響を受けます。

(a) 水のみと (ビーズ+水) で同様のSWMCL傾向

(b) 回転数に対するカウントの直線的な増加

(d) 300mlの水に1gの球状ガラスビーズを5分ごとにトータル10gまで添加した。総カウント数は増加し、SWMCLは減少した。

FBRM は、粒子の形状の影響を受けます。

測定されたコード長を球形粒子として計算するため、針状結晶など球形以外の形状では正しい値は示しません。

SWMCL: Square weighted mean chord length (面積加重平均コード長)

$$SWMCL = \frac{\sum_{i=1}^k n_i M_i^3}{\sum_{i=1}^k n_i M_i^2}$$

$n_i$  = counts in an individual measurement channel

$M_i$  = the midpoint length of an individual channel

$k$  = the upper channel number

## シングルプローブの利点

Blazeの特許の単一光路高密度情報伝達技術は、複数の分析情報が同じ光路を同時に利用できるため、1本のプローブで同時に複数の測定ができます。

- 取付けは1ポートのため、導入時間とメンテナンスを削減し、堅牢なシステムを構築できます。
- 1本のプローブのため、プローブのバツフル板効果や放熱板効果の影響を最小にできます。
- 複数の測定技術を統合して情報を改善します。例えば、画像から得られた粒度分布(CLD)トレンドを顕微鏡画像で説明、Blaze HDR濁度を利用してラマンの強度(Y軸)を補正し遷移の識別向上、顕微鏡画像でウィンドウの清浄度の検証などができます。
- 1本のプローブで複数測定のため、少量サンプルのフロー合成等の測定を可能にします。
- 顕微鏡画像と組み合わせることにより、材料の状態から測定ゾーン、ファウリング(内壁等への付着)、粒子形状、多相、多形等の判断のための正確な情報を取得できます。
- 正確な情報により意思決定が速くなり、プロセス開発時間が短縮されます。すなわち、プロセスの理解がより良くより速くなると、実験の回数を削減できソリューションがより早まります。
- トータルコストの削減: 導入コスト、運用コスト、保守コストの削減になります。

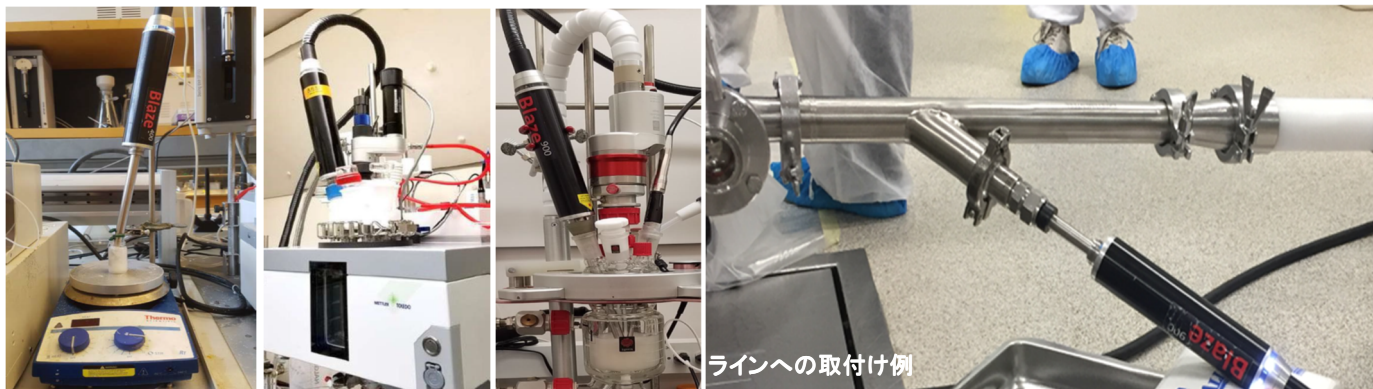
## Blaze PAT の適用例

### 1) 低分子

- 反応工程の最適化検討とプロセス制御
- 晶析条件の検討と結晶化工程のモニタリング
- 製剤工程(造粒、粉碎、流動層)の検討とモニタリング
- APIの溶出に関する研究
- 粉体の混合度、偏析度、凝集度の確認
- 電池製造工程のスラリーの粒度管理
- エマルジョンの液滴サイズの管理

### 2) 高分子

- バイオリアクターのセルのモニタリング
- 清澄度のモニタリング
- 異物の検出
- プロテインの溶解析出のコントロール
- プロテインの凝集のモニタリング



## プローブの選択

プローブは顕微鏡の対物レンズを交換するように脱着交換出来ます。  
注) プローブはシリーズ間では交換できません。



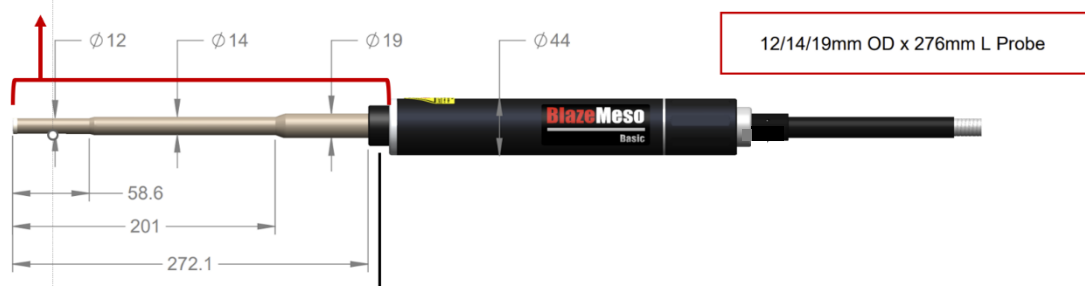
### Blaze のプローブには用途あわせて選べる 3 種類のシリーズがあります

- 1) Lab シリーズ (標準的な適用サイズ: 5 ml ~ 50 L 容器、直径 1.1 mm ~ 400 mm のプロセスライン)
- 2) Pilot-Production シリーズ (標準的な適用サイズ: 20 L 以上容器、直径 400 mm 以上のプロセスライン)
- 3) ATEX 防爆 Pilot-Production シリーズ (仕様は要相談)

の 3 シリーズがあります。各シリーズ内でプローブは取り外し可能で交換可能です (プローブはシリーズ間で交換できません)。ATEX の防爆環境には特別な要件があります。

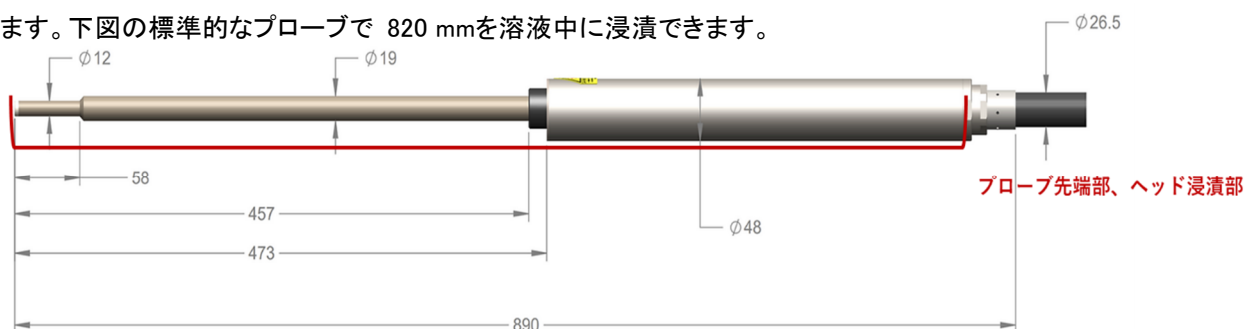
#### 1) Lab シリーズ

軽量で、頻りに交換しやすいように作られています。下図の標準的なプローブで 276 mm を溶液中に浸漬できます。浸漬部



#### 2) Pilot-Production シリーズ

より堅牢になるように作られており、冷却と防水機能が強化されており、プローブ交換の頻度が少なくなるように設計されています。下図の標準的なプローブで 820 mm を溶液中に浸漬できます。



#### 3) ATEX 防爆 Pilot-Production シリーズ

Blaze Explosion Proof (ATEX) プローブは、内部で ATEX ゾーン 0 に評価されている反応器またはパイプラインの内部に設置できます。Blaze ベーシックの場合、容器またはパイプラインの外側の領域は ATEX ゾーン 1 に評価できます。Blaze プラットフォームの場合、外部周囲エリアは ATEX ゾーン 2 に評価されます。Blaze 本体箱は ATEX ゾーン 2 に評価されます。BlazeATEX/防爆システムについては、常に機能を拡張していますのでお問い合わせください。

**それぞれのシリーズには、視野の異なる下記4タイプのプローブがあります**

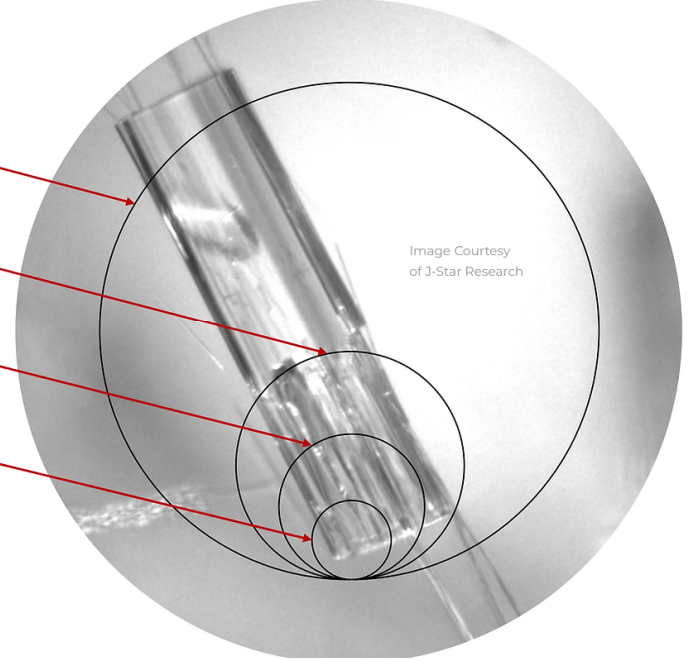
シリーズ内で異なる視野のプローブをお求めになれば、お客様でプローブ交換可能です。  
視野によって粒径を測定できる範囲が異なります。

**Milli:** 視野  $\phi$  4.4 mm

**Micro:** 視野  $\phi$  900  $\mu$ m  
低分子結晶化の標準ツール

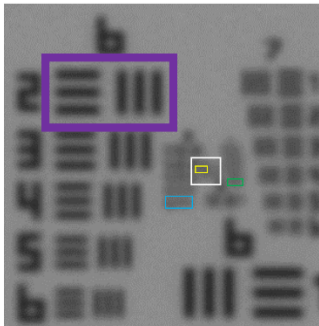
**Meso+:** 視野  $\phi$  400  $\mu$ m

**Meso:** 視野  $\phi$  230  $\mu$ m



対象の粒子のサイズから視野を選択します。

## Milli

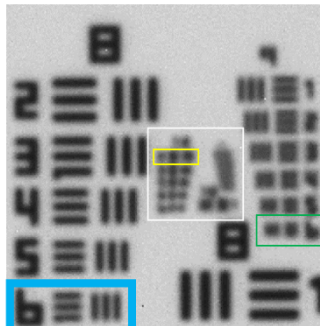


紫枠の中の黒線 6.2  $\mu$ m

粒子構造 < 1.4mm ~ 2.2mm までの変化を測定

- < 6 $\mu$ m 解像度
- 2.2 $\mu$ m 検出
- 4.54 ピクセル/10 $\mu$ m 分解能

## Micro

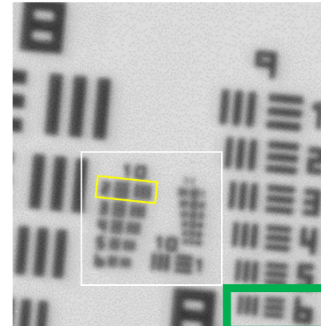


青枠の中の黒線 1  $\mu$ m

粒子構造 < 330 $\mu$ m ~ 660 $\mu$ m までの変化を測定

- < 1 $\mu$ m 解像度
- 400 nm 検出
- 2.15ピクセル/ $\mu$ m 分解能

## Meso+

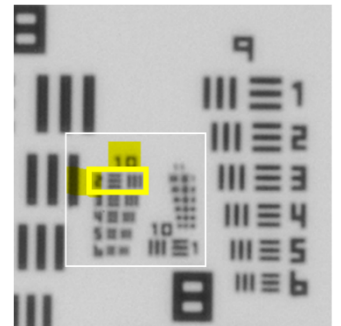


緑色の枠内の線 0.54  $\mu$ m

粒子構造 < 60 $\mu$ m ~ 130 $\mu$ m までの変化を測定

- 600 nm 解像度
- 200 nm 検出
- 5ピクセル/ $\mu$ m 分解能

## Meso



黄色枠内の線 0.43  $\mu$ m

粒子構造 < 30 $\mu$ m ~ 70 $\mu$ m までの変化を測定

- 400 nm 解像度
- 133 nm 検出
- 7.78ピクセル/ $\mu$ m 分解能

注) 現在、全ての BlazePAT システムは、14bit(黒から白まで 16,384 階調)でデータを取得しています。

モニター等では、上記の可視画像は 8bit(256 階調)に制限されています。

派生する解析はすべて 14bit をベースにしています。

各プローブには“ベーシック”とラマン分光が追加できる“プラットフォーム”の 2 種類があります

## ベーシック

- 14 ビット HDR インプロセス顕微鏡法
- 14 ビット HDR 濁度
- 画像解析による CLD (弦長分布)
- 分解能やプローブ寸法の変更に対応する交換可能なプローブ (取り外し可能) システム
- オールインワンの特許取得済みプローブ光学システム
- PG 偏光顕微鏡 (現在、Meso+ および Micro のみのオプションです)



## プラットフォーム

- ベーシックに含まれるすべてのテクノロジー
- **粒子焦点ラマン 532nm or/and 785nm**
- 532nm と 785nm を使用する場合のスプリッターオプション
- 顕微鏡照明用ラマンとラマン分光の同時又は交互使用プログラム
- 現在の標準的なラマン システムの安全性を大幅に上回るラマン安全システム



右図はプラットフォームを使用して、ラマン分光器

を接続した例。サードパーティのラマン分光装置

を接続します。通常、励起用の 532 nm と

785 nm のレーザーはBlaze本体から生成し、

励起光は接続したラマン分光器でスペクトル

解析されます。外付けラマン分光器は単独

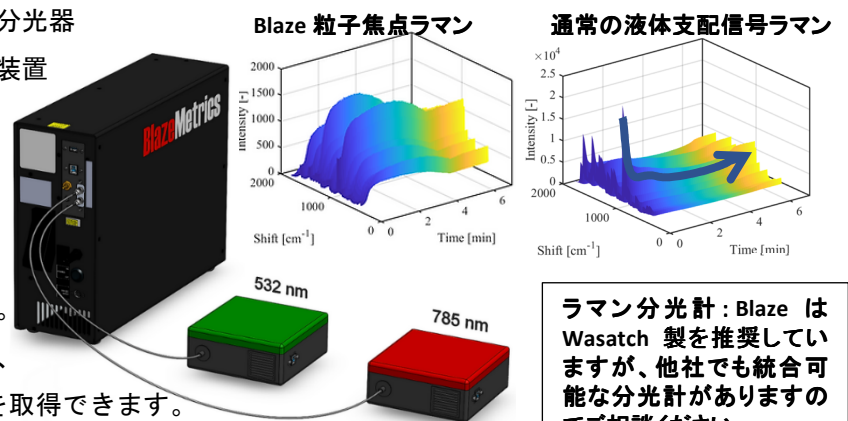
でも通常のラマン分光器として使用可能です。

通常のラマンでは溶液信号に支配されますが、

Blazeの粒子焦点ラマンは固体のラマン分光を取得できます。

右のグラフは、粒子焦点ラマンは結晶が成長するとともに信号が増加しますが、

通常のボールプローブによる液体信号が支配するラマン分光では、粒子が増加するにつれ信号が減少します。



ラマン分光計: Blaze は Wasatch 製を推奨していますが、他社でも統合可能な分光計がありますのでご相談ください。

顕微鏡画像照明は 1M レーザー(532nm)と 3B レーザー(785nm)から選択できます

### 1M レーザー(532 nm)

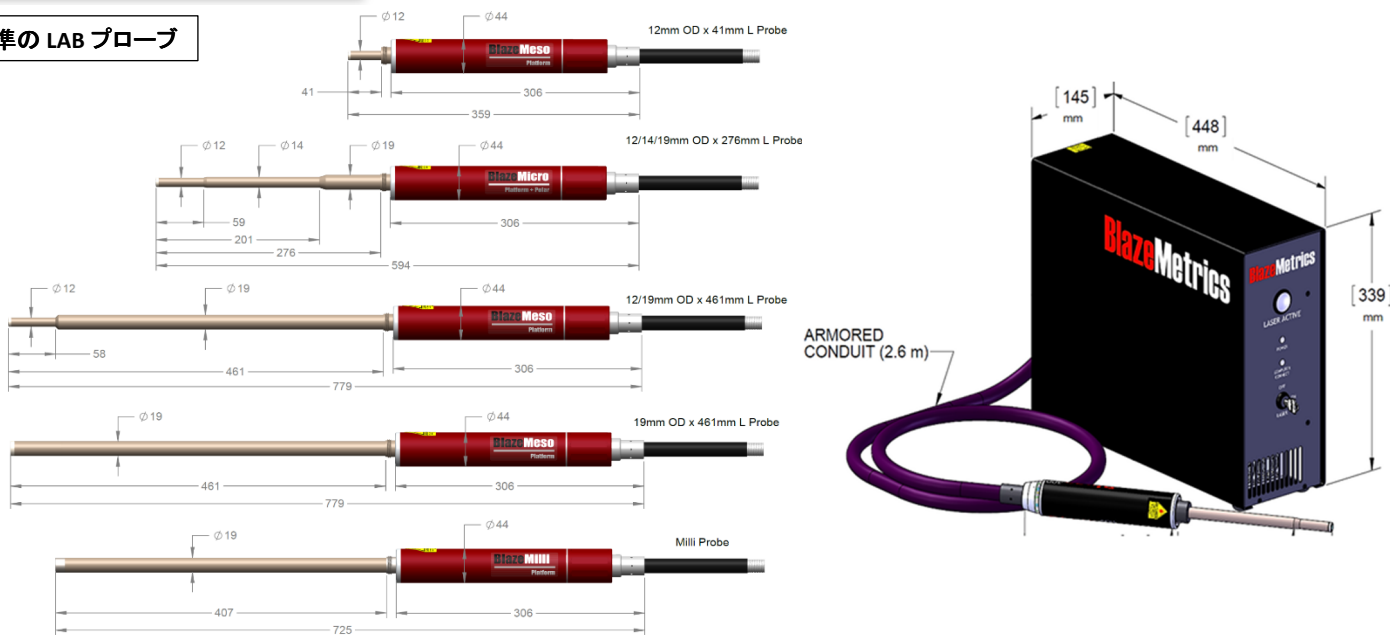
非危険物とみなされる緑色レーザーです。通常の Blaze 顕微鏡ツールに使用され、安全基準はクラス 1M と評価されています。拡大鏡、双眼鏡、望遠鏡などの光学補助具で集光すると、危険が増大しますので、直接見ないようにします。

### 3B レーザー(785 nm)

近赤外線レーザーでこの波長の一般的なラマンシステムはクラス 3B と評価されています。3B は、直接光線による即時の皮膚への危険性と、直接見た場合の即時の目の危険性があります。顕微鏡用高出力 3B 照明の利点は、より暗い粒子を観察できることです。

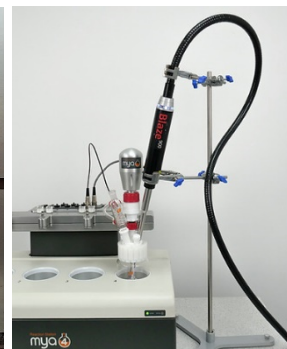
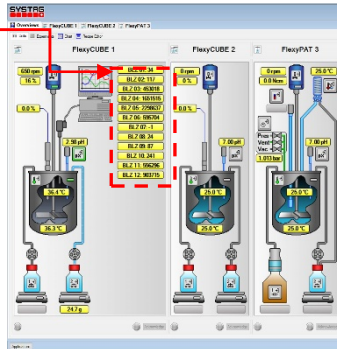
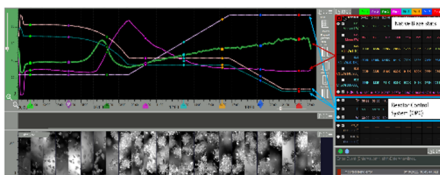
## 一般的な仕様

### 標準の LAB プローブ



プローブのサイズ／材質のカスタマイズが可能、フローラインやフロー合成に使用できます。

- 粒子速度と速度変化: 20m/秒まで測定結果に影響しません。
- プローブの長さは標準の他にカスタマイズ可能(適切に配置するため): 長さは、サイズ、固形分、形状、粘度、システムを変更する際の再現性のために重要です。
- 接液部の動作温度範囲: -10~100°C (-10°Cには結露防止用N<sub>2</sub>パージが必要、その他の温度範囲は要相談)
- 接液部の動作停止時温度範囲: -10~131°C(設置状態で洗浄滅菌可能、その他の温度範囲は要相談)
- 最高圧力: 6バール(22バールまでカスタマイズ可能)
- 接液材料: サファイア、ハステロイC276 / C22、金、ニッケル、EPDMまたはKalrez Oring(材料のカスタマイズ可能)
- コンジット(プローブと本体間の導管、上の写真参照)の長さ: 2.6m、4.2m、または7.6m、カスタマイズ可能。
- コンピューター/ソフトウェア: Blaze Acquisition and ReviewはWindowsで実行されます。専用コンピューターは画像分析と速度を提供しますが、多くの場合リアクター制御ソフトウェアと同じコンピューターで実行されます。Blaze Officeはi5以降のPC用に提供されており、画質はモニターによって異なります。
- Blazeまたはお客様が用意したレーザー光源と分光計を統合可能。Blaze本体から生成するの532nm/785nmレーザーはラマンの定格に準拠しています。
- 反応合成システムとの統合: CFR21 PT 11準拠双方向OPCオープンプロトコル通信により、PerceptiveAPC、iControl、Systag、Radleys、SYRRIS、Chemglass等のリアクターソフトウェアにデータをインポートして、プロセス制御を行うことが可能です。



輸入代理店

株式会社アイビック・リサーチ

〒300-1222 茨城県牛久市南2-7-67

TEL:029-875-4739

<https://www.ivicres.com/>