

近赤外分析(NIR)の基本 原理編



近赤外分光分析装置入門者向け技術冊子

近赤外分析計(NIR)の基本 原理編

目次

1. はじめに	2
2. NIR、MIR、ラマン分光分析	3
3. NIR スペクトル領域	5
4 近赤外分析(NIR)の戦略	9
4-1. ラボ分析	9
4-2. アットライン分析	10
4-3. オンライン分析	10
4-4. インライン分析	10
4-5. データレポート	11
4-6. メンテナンス	12



XDS MasterLab アナライザ 1480 万円～

- 拡散透過モードを使っての完全透過測定
- 錠剤、カプセルなどの迅速な非破壊分析
- FDA CFR Part11 準拠

1. はじめに

近赤外分析 (NIR) は、従来の分析法に匹敵する正確さと精度で多成分分析が行える、すばやく（分析時間 20 秒程度）シンプルな非破壊の分析手法です。もう 1 つの優れた特徴として、近赤外分析 (NIR) は危険な化学物質、溶媒、試薬を使用するサンプル前処理が必要ありません。従って NIR は、試薬不要の測定法に分類され、それによりアメリカ合衆国環境保護庁 (EPA) のグリーンケミストリーの取り組みに模範的な分析手法として貢献をしています。NIR で記録されたスペクトルには、サンプル及びその成分に関して、様々な化学的および物理的（粒子径など）情報が含まれています。

しかし、NIR の吸収スペクトルは複雑でブロードなことが多く、通常、特殊な数学的データ解析が必要な NIR の吸収ピークの重なりが多い点に注意が必要です。NIR による物質特定および定性分析（定量分析を行うための前提条件）は、サンプルのスペクトルを既知の物質の基準スペクトルと比較することで行えます。定量分析は、数学的モデル、いわゆる多変量解析（ケモメトリックス）を用いて行います。測定された NIR スペクトルを用いての検量線作成と検証は、統計学的方法を用いて従来分析（一次的）と相関関係を取るため、NIR は二次的な分析メソッドということになります。

NIR は、1960 年代半ばに米農務省 (USDA) によって初めて用いられました。《みつ病》と呼ばれる病気につかり、枯死してしまったリンゴの果実の内側の性質を調べるためです。この NIR 技術の初の応用では、果実の成熟度や糖度まで推定でき、味や食感を間接的に測定できました。NIR はこうして、初期より、農業から食品業界まで、幅広い測定に応用できる、非破壊の迅速な分析手法として広く用いられるようになりました。

製薬および化学業界においても、NIR は 25 年以上前から積極的に導入されています。初期の頃はもっぱら原材料の確認試験に用いられていました。しかし最近では、固体や液体の化学成分を分析して、製品の品質管理や製造工程のインプロセス・モニタリングに役立てることに重点が置かれるようになってきました。原料受入試験の場合、サンプルを受け取ったままの状態で測定し、パターン認識アルゴリズムを用いて、原料の特定と品質確認を行います。インプロセスの測定試験ツールとして、NIR は（統計的回帰手法と連携して）ほぼリアルタイムで化学情報を提供し、乾燥、混合、打錠の工程のほか、主薬の製造プロセスや溶媒の回収システムの制御に役立てられます。

近赤外分析(NIR)には、工業プロセスのモニタリングおよび制御を大きく改善できる可能性があります。最も適切な分析戦略に適用し、確実な NIR メソッドが開発できるようにするには、サンプルの光学的特性、吸収感度および選択性、製造および制御の必要要件を考慮に入れなければなりません。

2. NIR、MIR、ラマン分光分析

分光分析法は、固体及び液体サンプルをサンプル前処理不要（NIR）で、希釈不要（ラマン分光法）で高分解能スペクトルを測定可能で、すばやく正確な情報を得られるという点で優れています。NIR、中赤外分析（MIR）、ラマン分光分析の利点は多数あります（表 1）。

表 1 : NIR、MIR、およびラマン分光分析の特徴

	ラマン分光法	MIR	NIR
波数	50~4000cm ⁻¹	200~4000cm ⁻¹	4000~12500cm ⁻¹
結合	C-C、C=C、S-Sなどの等核結合	C=O、C-O、C-Fなどの極性結合	C-H、O-H、N-H、S-HなどのHを含む結合
吸収バンドを生じさせるもの	散乱現象	吸収現象（基準振動）	吸収現象（倍音および結合音）
吸収	強	中	弱
吸収バンド	ピーク分離が良く、バンド帰属が容易	ピーク分離が良く、バンド帰属が容易	ピークがブロードでバンドが重なり合って出現
信号強度	中	強	中
定量分析	強度 (I) ~ 濃度	$\log I_0/I \sim$ 濃度 (ランベルト・ベールの法則)	$\log I_0/I \sim$ 濃度 (ランベルト・ベールの法則)
励起条件	分極率 α の変化	双極子モーメント μ の変化	双極子モーメント μ の変化
選択性	高	高	低 (ケモメトリックスが必要)
干渉	幅の広い蛍光ベースライン	水	水、物理特性 (サンプルの大きさ、形状、硬さなど)
粒子径	関係なし	関係あり	関係あり
アットライン、オンライン、インラインへの適合性	良	悪	良
光源	単色 (レーザーVIS/NIR領域)	タンクステンによる白色光	タンクステンによる白色光
サンプル前処理	なし	希釈 (ATR*を除く)	なし

ATR = 全反射測定法

これら 3 つの分光技術はすべて経済的で、定性・定量分析ならびに非侵襲・非破壊分析を行うのに便利です。さらに、試薬不要で、廃棄物もなく、補助的な化学試薬も不要という利点もあります。こうした理由から、分光分析は、工業品の品質管理および製造工程チェックに最適です。ほんのりんアリケーションに対しても、適切な分光技術があります。

とはいって、最も汎用性の高い技術は NIR です。特に、効率のよいケモメトリックス的評価ツールおよびソフトウェアと、光ファイバーが利用できることから、NIR は、学術研究や工業品の品質管理に非常に重要なツールとなっています。NIR を用いると、1 回の測定で複数の項目が計測できます。工程管理の場面では、NIR は、現場で測定ができ、リモートで測定ができる点で優れています—特に、分光計をサンプリングポイントと離れたところに設置できる点が便利です。

NIR は、透明な包装材を通して分析できるため、原材料の品質管理に最適です。光の浸透深度を利用して、大きな物質を分析することも可能です。分子間の水素結合および双極子相互作用により振動エネルギーが変化し、それによって既存の吸収バンドが移動したり、場合によっては新たな吸収バンドが出現したりします。一方、物理的なパラメータ（粒子径、密度、水分含有率）がスペクトルに大きく影響するという事実は、NIR がこうした特徴をとらえるのに最適である理由にもなっています。

NIR は—MIR およびラマン分光法以上に一間接的な、二次的メソッドとなります。情報を得るために、そのスペクトルを、一次メソッドのものあるいはレファレンスと比較しなければなりません。したがって、スペクトルを数学的に解析して、NIR の《推定モデル》を作り、測定対象サンプルの組成を推測します。



NIR XDS SmartProbe アナライザ 1240 万円～
容器内の液体、個体サンプルの直接測定に最適

3. NIR スペクトル領域

電磁波スペクトルにおける NIR 領域は、可視光領域 (700nm または 14285cm^{-1}) の端から赤外線 (IR) 領域 (2500nm または 4000cm^{-1}) の開始点までの領域をいいます。NIR 領域に生じる最も顕著な吸収バンドは、C–H、N–H、O–H、S–H の分子の IR 領域基準振動の倍音及び結合音に関連したものになります (図 1、表 2)。したがって、大半の化学物質およびバイオ化学物質は、定性および定量分析の両目的に利用できる固有の吸収バンドを NIR スペクトル領域にもっています。

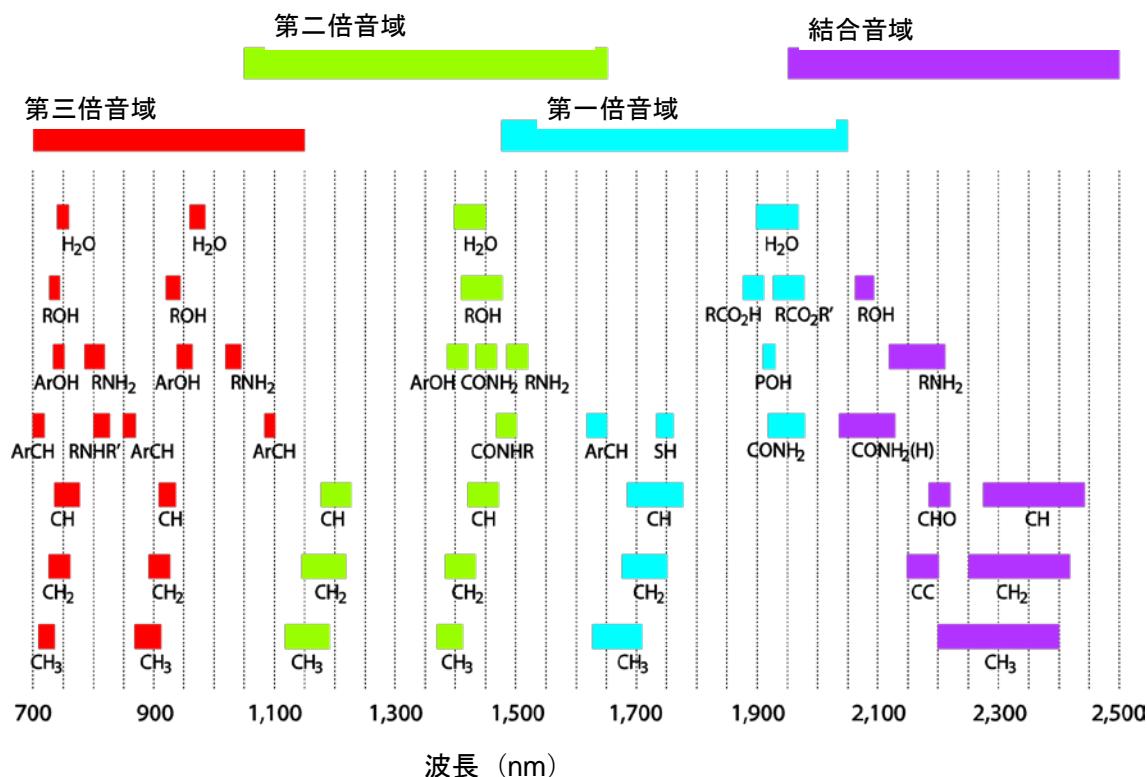


図 1：主な吸収バンドと顕著な近赤外領域の関連ピークポジション。大半の化学物質及びバイオ化学物質は、定性および定量分析に利用できる固有の吸収を示す。

表 2 : 有機化合物および硫黄化合物の近赤外 (NIR) 領域吸収バンドの波長 (nm) と波数 (cm⁻¹)

波長 [nm]	波数 [cm ⁻¹]	帰属
2200–2450	4545–4082	C–H 伸縮振動の結合音
2000–2200	5000–4545	N–H 伸縮振動の結合音 ; O–H 伸縮振動の結合音
1730–1760	5780–5682	S–H 伸縮振動の第一倍音
1650–1800	6061–5556	C–H 伸縮振動の第一倍音
1400–1500	7143–6667	N–H 伸縮振動の第一倍音 ; O–H 伸縮振動の第一倍音
1300–1420	7692–7042	C–H 伸縮振動の結合音
1100–1225	9091–8163	C–H 伸縮振動の第二倍音
950–1100	10526–9091	N–H 伸縮振動の第二倍音 ; O–H 伸縮振動の第二倍音
850–950	11765–10526	C–H 伸縮振動の第三倍音
775–850	12903–11765	N–H 伸縮振動の第三倍音

出典 : B.H. Stuart, *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications* (2004)

通常、NIR 吸収バンド強度は対応する中赤外 (IR) 吸収バンドの基準振動強度より 10~100 倍弱くなります。強度が弱くなるこの NIR 吸収の性質は、スラリーや懸濁液、ペースト、粉末など、吸収が強く光拡散性の高い分析サンプルでも直接分析が可能となるため、実際には分析の利点となります。また NIR 吸収バンドは非常に幅が広く (バンド幅 50~100nm)、ピークの重なりが強いのが特徴です。長波長域で起こる NIR 吸収バンドは、短波長側で起こる吸収バンドより、吸収強度が強く、シャープで、よりピーク分離し易くなります。(図 2)。

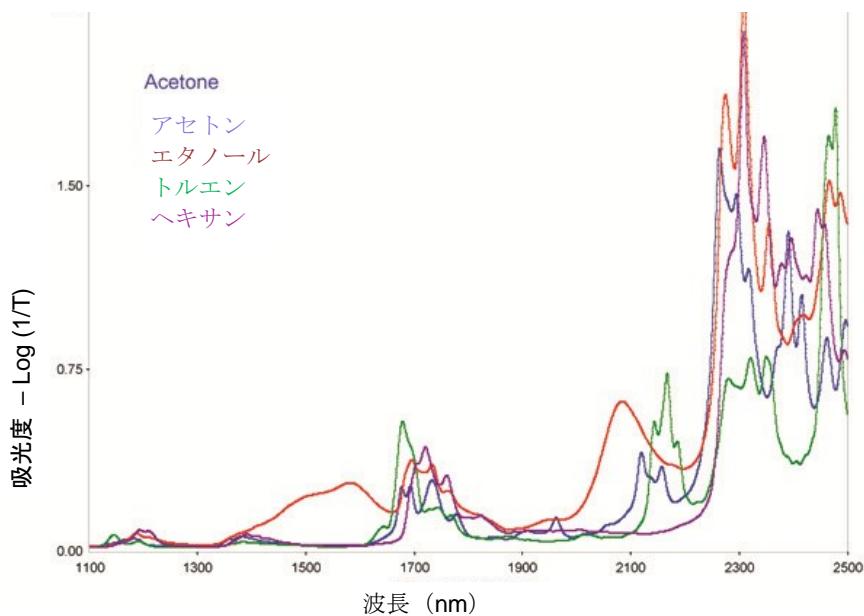


図 2：主な溶媒の NIR (1100~2500nm) 拡散反射 ($\log(1/T)$) スペクトル

NIR スペクトルには、測定サンプルの化学的組成に関する情報だけでなく、サンプルに関する物理的情報も含まれています。たとえば、粒子径の差によりベースライン補正が起こることがあります。粒子が粗くなるほど光が散乱されやすくなり、吸光度が上がります（図 3）。

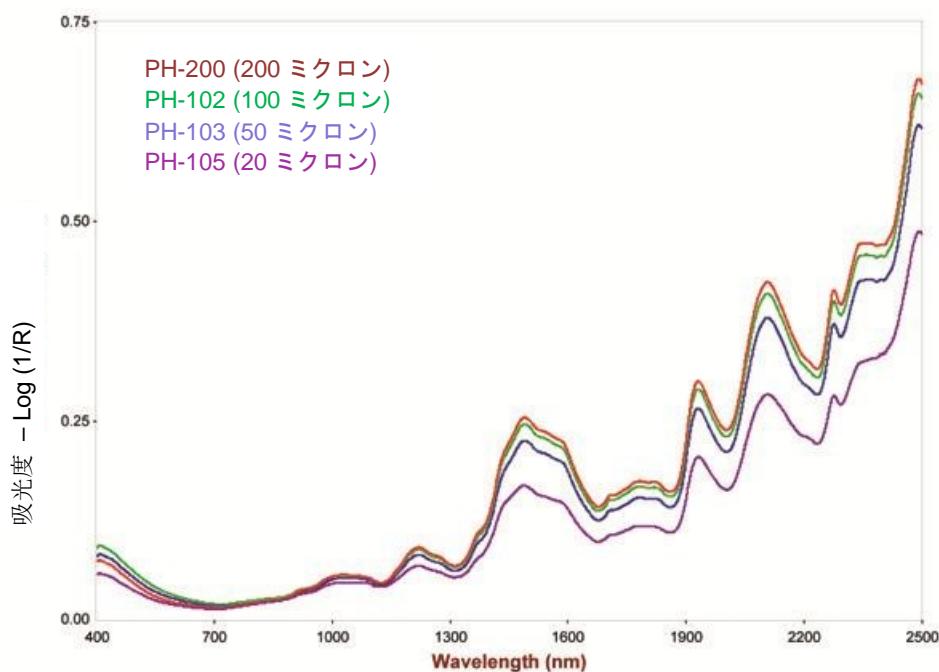


図 3：粒子径の異なる様々なグレードの結晶セルロース (Avicel™) の可視光 (400~700nm) および NIR (700~2500nm) の拡散反射 ($\log(1/R)$) スペクトル。粒子径が大きくなるにつれて、光の散乱および吸収が変化することにより、ベースラインも上がる。

NIR スペクトル領域では、波長が長くなるにつれて、光の散乱係数および吸光度が上がり、吸収ピークの重なりと光の浸透深度が低くなります（図 4）。したがって、分析に使用する最適なスペクトル領域は、NIR 領域のスペクトル特性と、要求される分析精度、サンプリングの必要要件（ラボ、アットライン、プロセス）、およびサンプルの物理特性を考慮して決定されます。たとえば、吸収ピークが他の成分のピークとうまく分離しない成分、または低濃度で存在する成分を測定する場合は、より短い光路長または浅い浸透深度を使用する必要があるため、長波長域であるほど優位になります。

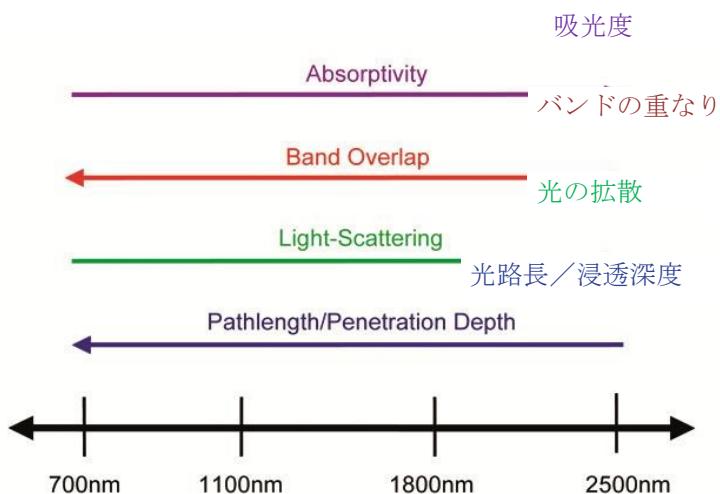


図 4 : NIR スペクトル領域の様々な波長の化学特性および物理特性。NIR 分析を行うのに最適な測定モードとスペクトル領域を決定する際には、これらの特性を考慮する必要がある。



Mira M-3 ハンドヘルドラマンスペクトロメータ
560 万円～
現場での原料確認試験を数秒で実行

4 近赤外分析(NIR)の戦略

近年の NIR 分析計は、ラボやアットラインに設置したり、あるいはプロセスストリームや乾燥機、成形機、リアクターに直接組み込んだりすることができます。最終的には最も適切な NIR 測定モードと NIR アナライザの設置場所は、サンプルの光学特性、必要とされる分析サンプルの選択性および感度、プロセスの稼働時間、およびモニタリングならびに制御の必要頻度等の各要件によって決まります（図 9）。

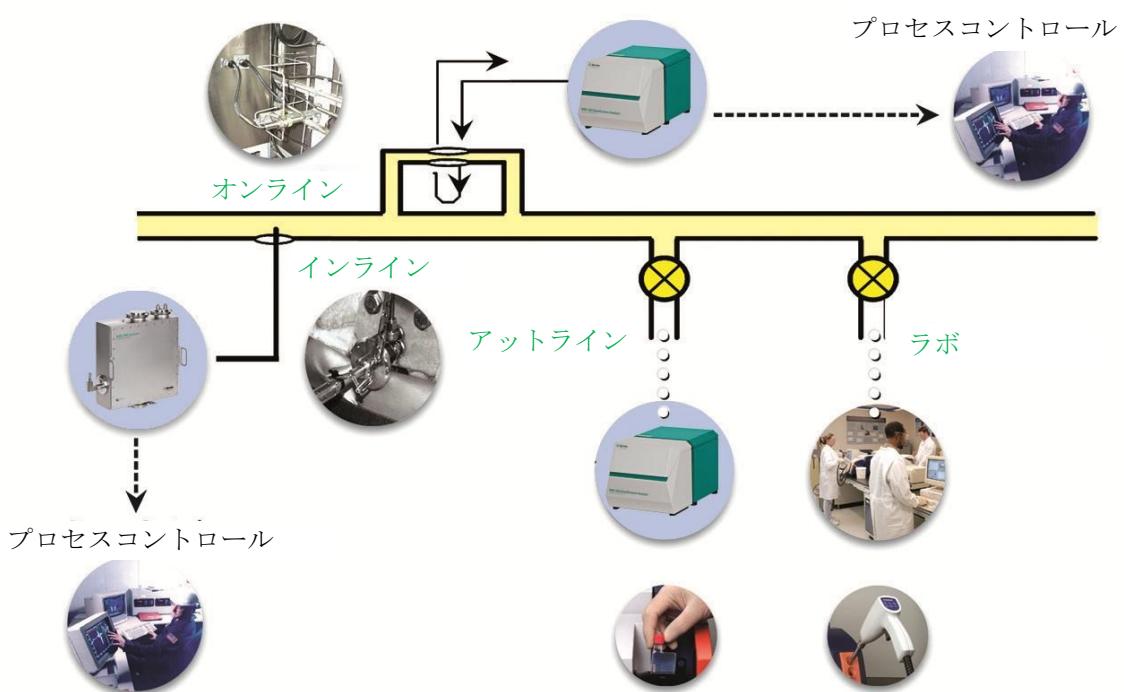


図 9 : NIR ストラテジー (戦略)。プロセスのモニタリングならびに制御の必要要件、および測定パフォーマンスによって最適な戦略が決まる。

4-1. ラボ分析

化学メーカーなどの分析センターに設置されたラボ用 NIR アナライザは、原材料検査からインプロセス分析、最終製品の出荷検査まで複数の製造工程をサポート可能です。反射、透過の両測定が可能な構成であれば、原材料、工業用原料、配合材料、プロセスサンプル、廃液、最終製品の分析が行えるので、最大の分析自由度が実現できます。ラボ分析では人によるサンプリングを必要とするため、結果が出るまでには最大 1 時間を要することもありますが、NIR 分析なら 1 分未満で分析可能です。この分析戦略は、パイロットプラント／規

模を拡大したプラントのサポートや、プロセスにかかる時間が長くプロセス情報がそれほど頻繁に必要でないプロセスの測定、時間のかかる分析テクニックを省略できるプロセスの測定について、最も有効です。

4-2. アットライン分析

アットライン分析では、NIR アナライザをプロセスストリームの近くに設置します。このアナライザ構成は、固体製剤錠剤の透過測定などの特定のサンプルタイプの分析に限定されます。アットライン分析では人によるサンプリングを必要とするため、アナライザは IP55-NEMA12 などの等級レベルを満たしていかなければなりません。分析結果は 5 分以内に出ますので、この戦略は、プロセスマニタリングおよびプロセスコントロールとより製造工程に近いところの分析に適しています。

4-3. オンライン分析

オンライン分析は、プロセス NIR アナライザがサンプルループに直接、プローブなどを接続し、化学反応の透過測定などの連続的な分析を行います。NIR スペクトル測定は、サンプルがフローセルを通過していくなかで、サンプルの連続したフローに対して測定を行います。サイドストリーム（バイパス）は、加熱、filtration、脱気といったサンプルのコンディショニングや、メンテナンスの実施時に便利で、分析対象の校正サンプルのチェック等を可能にします。しかも、これが全てメインプロセスの流れを止めずに行えます。オンライン分析戦略は、分析対象とする液体に対してほぼリアルタイムで（10 秒内で結果取得）無人化の分析が行える、最適な分析法と言えます。オンライン分析はスケールアップ時のクローズドループのモニタリング及びプロセスコントロール、製造工程のモニタリングに適しています。

4-4. インライン分析

インライン分析は、プロセス NIR アナライザと光ファイバー、プロセスストリーム容器に直接取り付けられたプローブヘッド（ステンレス製など）を直接接続して、連続的な分析を行います。その機器構成はサンプルの性状や測定のモードにより決まります（例えば、乾燥機内の粉体サンプルは拡散反射測定）。サンプルラインへのプローブヘッド等の直接取付け

はハードウェア的には最小限で済みますが、メンテナンスを行うにはプロセスを一度停止しないと行えないというデメリットがあります。また、液体の透過測定では、液体サンプルの粘性や速度などの流体力学的な要素から狭い光路長のプローブを用いることができない等の制約があり、インライン分析の採用が困難になる場合があります。インライン分析はほぼリアルタイム（測定時間 10 秒以下）で連続のサンプル分析が可能ですので、無人化分析としては最適であると言えます。またインライン分析はスケールアップの際のクローズドループの計測、製造工程のモニタリングに最適な手法と言えると思います。

4-5. データレポート

ラボ分析およびアットライン分析の場合、測定結果は通常、手入力もしくは結果ログでレポート（プリント）されます。プロセス NIR アナライザは通常、DSC（分散制御システム）もしくは PLC（プロセスロジック制御）システムに直接インターフェイス接続されます。計測結果は、アナログのカレントループ、デジタルの I/O モジュール、Modbus や OPC といったデジタルの通信プロトコルを用いて伝送することもできます（図 10）。

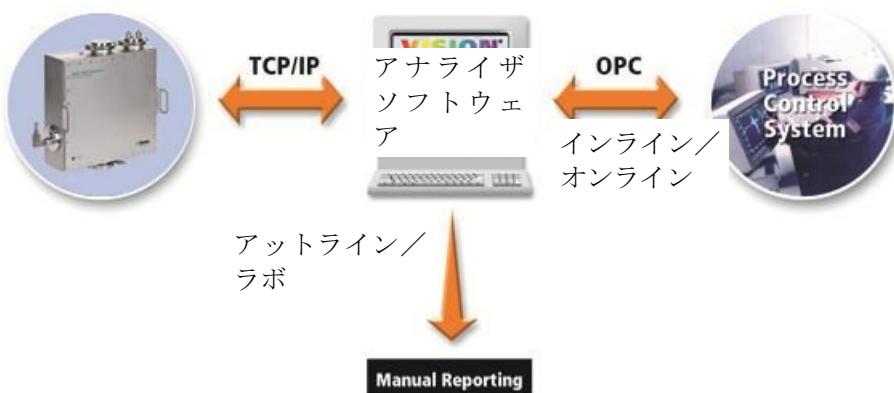


図 10 : NIR 測定結果およびデータのレポートおよび通信。ラボおよびアットライン分析ではマニュアルレポート、オンライン／インライン分析では統合されたクローズドループ通信。

4-6. メンテナンス

時間の経過、原材料の変化、プロセスの改良、その他《未知の》ファクターにより、NIR メソッドのパフォーマンスを確認しなければならなくなることがあります。また、システムが正常に動作しなくなることもあります。その場合、プロセスおよびアライザの測定値をモニターして、NIR 測定結果を確認し、NIR アライザが正しく機能しているかどうかを通常のサンプルテスト（分析）で確認しなければなりません。

「NIR スペクトロスコピーモノグラフ」より抜粋



メトロームジャパン株式会社

本社 〒143-0006
東京都大田区平和島 6-1-1
東京流通センター アネックス 9F
TEL 03-4571-1745 (スペクトロスコピ一部)
FAX 03-3766-2080
大阪支店 〒541-0047
大阪市中央区淡路町 3-1-9
淡路町ダイビル 5 階 502C
TEL 050-4561-3140 FAX 06-6232-2312
e-mail metrohm.jp@metrohm.jp



NIR DS2500 アライザ 880 万円～

- 原料の受け入れ検査や製造工程の品質管理向け
- 拡散反射モードを使って測定
- 製造現場でのルーチン分析に最適