

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7201366号
(P7201366)

(45)発行日 令和5年1月10日(2023.1.10)

(24)登録日 令和4年12月26日(2022.12.26)

(51)国際特許分類 F I
G 0 1 N 21/65 (2006.01) G 0 1 N 21/65
G 0 1 N 21/03 (2006.01) G 0 1 N 21/03 Z

請求項の数 8 (全11頁)

(21)出願番号	特願2018-158949(P2018-158949)	(73)特許権者	000155023 株式会社堀場製作所
(22)出願日	平成30年8月28日(2018.8.28)		京都府京都市南区吉祥院宮の東町2番地
(65)公開番号	特開2020-34317(P2020-34317A)	(74)代理人	100121441 弁理士 西村 竜平
(43)公開日	令和2年3月5日(2020.3.5)	(74)代理人	100154704 弁理士 齊藤 真大
審査請求日	令和2年12月22日(2020.12.22)	(74)代理人	100129702 弁理士 上村 喜永
		(72)発明者	中田 靖 京都府京都市南区吉祥院宮の東町2番地 株式会社堀場製作所内
		(72)発明者	磯 瑛司 京都府京都市南区吉祥院宮の東町2番地 株式会社堀場テクノサービス内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 分析方法、分析用セル、及び分析装置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

試料に検査光を照射して得られる透過ラマンスペクトルに基づき、前記試料に含まれる成分を分析する分析方法であって、

前記検査光を内部で拡散する前記試料とは別の光拡散媒体に前記試料を保持させ、その光拡散媒体に前記検査光を照射することで、前記光拡散媒体の内部で前記試料からのラマン散乱光を発生させて、前記試料の透過ラマンスペクトルを得る、分析方法。

【請求項2】

前記試料が粉末状である場合に、前記光拡散媒体に前記粉末状の試料を付着させ、
前記試料が液状である場合に、前記光拡散媒体に前記液状の試料を染み込ませ、
前記粉末状の試料が付着した前記光拡散媒体、又は、前記液状の試料が染み込んだ前記光拡散媒体に前記検査光を照射する、請求項1記載の分析方法。

【請求項3】

前記光拡散媒体が、水又は有機溶媒に不溶な多孔質体からなる、請求項1又は2記載の分析方法。

【請求項4】

前記光拡散媒体がシリカモノリスからなる、請求項3記載の分析方法。

【請求項5】

前記液状の試料が染み込んだ前記光拡散媒体を乾燥させて、前記試料を濃縮させる、請求項2、又は、請求項2を引用する請求項3或いは請求項4のうち何れか一項に記載の分

析方法。

【請求項 6】

試料に検査光を照射して得られる透過ラマンスペクトルに基づき、前記試料に含まれる成分を分析する分析装置に用いられる分析用セルであって、

前記試料を保持するとともに前記検査光を内部で拡散する前記試料とは別の光拡散媒体を含み、前記検査光が照射されることにより、その内部で前記試料からのラマン散乱光が発生する、分析用セル。

【請求項 7】

前記検査光が照射される表面に、前記試料を収容する凹部が形成されている、請求項 6 記載の分析用セル。

【請求項 8】

請求項 6 又は 7 に記載された分析用セルを収容するとともに、透過ラマン光が通過する穴が形成されたセルホルダと、

前記検査光を射出する光源と、

前記セルホルダの穴を通過した前記透過ラマン光を検出する光検出器と、

前記光検出器により検出された透過ラマンスペクトルに基づいて前記試料を分析する分析部とを備えている、分析装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、透過ラマン分光法を用いて試料を分析する分析方法、及びこの分析に用いられるセル及び分析装置に関するものである。

【背景技術】

【0002】

この種の分析装置としては、特許文献 1 に示すように、試料にレーザー光を照射して、試料中で発生するラマン散乱光のうち試料を透過した透過ラマン光を検出し、これにより得られる透過ラマンスペクトルに基づいて成分分析するように構成されたものがある。

【0003】

かかる分析装置は、従来、医薬品錠剤やバルク状の試料の分析に適用されており、具体的な構成としては、底面に試料よりも小さいサイズの穴が空けられた試料ホルダと、試料ホルダの上方に設けられた光源と、試料ホルダの下方に設けられた光検出器とを備え、試料ホルダにセットした試料にレーザー光を照射することで、透過ラマン光が試料ホルダの底面に形成された穴を通過して光検出器に導かれるように構成されている。

【0004】

この透過ラマン分光法によれば、ラマンスペクトルにおいて高い化学識別能力を有していることから、物理的パラメータの変化（試料の形状など）による影響を受けにくく、しかも非破壊分析が可能であるうえ、分析時間も非常に短い。

【0005】

しかしながら、例えば透光性を有する試料や、撒布した粉末状の試料や、液状の試料など、試料そのものの光散乱効果が弱いと、試料内部で生じるラマン散乱光の強度が試料を透過する検査光の光強度に比べて弱く、得られるラマンスペクトルの S N 比が悪くなるという問題が生じる。

従って、透過ラマン分光法を用いたこれまでの分析は、適用できる試料が限られており、汎用性に欠くという課題がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【文献】特表 2010 - 521662 公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

そこで本発明は、上述した課題を解決すべくなされたものであり、種々の試料に対して透過ラマン分光法を適用できるようにして、透過ラマン分光法による分析の汎用性を向上させることを主たる課題とするものである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

すなわち本発明に係る分析方法は、試料に検査光を照射して得られる透過ラマンスペクトルに基づき、前記試料に含まれる成分を分析する分析方法であって、前記検査光を内部で拡散する光拡散媒体に前記試料を保持させ、その光拡散媒体に前記検査光を照射することで、前記試料の透過ラマンスペクトルを得ることを特徴とする方法である。

10

【 0 0 0 9 】

このような方法によれば、検査光を内部で拡散する光拡散媒体に試料を保持させているので、試料そのものの光散乱効果が弱い場合であっても、光拡散媒体の内部でラマン散乱が発生し、光拡散媒体を透過した透過ラマン光を検出することで、光拡散媒体に保持させた試料を分析することができる。

これにより、種々の試料に対して透過ラマン分光法を適用することが可能となり、透過ラマン分光法による分析の汎用性を向上させることができる。

【 0 0 1 0 】

ところで、従来の透過ラマン分光法による分析において、試料が粉末状である場合は、試料ホルダにセットするために粉末状の試料をバルク状に成型するなどといった前処理が必要であり、試料が液状である場合は、試料ホルダにセットすることすら困難であった。

20

そこで、前記試料が粉末状である場合に、前記光拡散媒体に前記粉末状の試料を付着させ、前記試料が液状である場合に、前記光拡散媒体に前記液状の試料を染み込ませ、前記粉末状の試料が付着した前記光拡散媒体、又は、前記液状の試料が染み込んだ前記光拡散媒体に前記検査光を照射すれば、粉末状の試料や液状の試料を簡単に分析することができ、汎用性の更なる向上を図れる。

【 0 0 1 1 】

前記光拡散媒体が、水又は有機溶媒に不溶な多孔質体からなるものであれば、液状の試料を染み込ませても形状を崩さずに維持するので、これまで難しかった液状の試料の分析に資する。

30

さらに、このような多孔質からなる光拡散媒体であれば、液状の試料を染み込ませても結晶構造が崩れず、光拡散媒体の光物性が変化しないので、例えば同じ光拡散媒体を複数回用いた場合や異なる種類の液状試料を分析する場合において、光拡散媒体に起因したバックグラウンドの変化が小さく、分析結果の再現性や分析精度を向上させることができる。

そのうえ、例えば溶媒中に分散させた粉末状の試料を定量分析する場合、溶媒を多孔質からなる光拡散媒体に染み込ませることで、溶媒中の粉末試料が光拡散媒体の内部や表面に分散されるので、検査光を照射する領域の違いによる定量結果のばらつきを抑えることができ、定量精度の向上を図れる。

【 0 0 1 2 】

前記光拡散媒体がシリカモノリスからなるものであれば、シリカモノリスのラマン散乱光の強度が微弱なので、検出された透過ラマンスペクトルのバックグラウンドノイズを小さくすることができ、試料に由来する透過ラマンスペクトルをきれいに取得することができる。

40

【 0 0 1 3 】

前記液状の試料が染み込んだ前記光拡散媒体を乾燥させて、前記試料を濃縮させれば、希薄な液状の試料をも測定することができる。

【 0 0 1 4 】

また、本発明に係る分析用セルは、試料に検査光を照射して得られる透過ラマンスペクトルに基づき、前記試料に含まれる成分を分析する分析装置に用いられる分析用セルであって、前記試料が粉末状である場合に当該試料が付着し、前記試料が液状である場合に当

50

該試料が染み込むものであり、前記検査光を内部で拡散する光拡散媒体を含むことを特徴とするものである。

このような分析用セルを用いれば、上述した分析方法と同様に、透過ラマン分光法による分析の汎用性を向上させることができる。

【0015】

前記検査光が照射される表面に、前記試料を収容する凹部が形成されていることが好ましい。

このようなものであれば、分析する試料の分量を一定にすることができ、分析結果の再現性を向上させることができる。

【0016】

また、本発明に係る分析装置は、上述した分析用セルを収容するとともに、透過ラマン光が通過する穴が形成されたセルホルダと、前記検査光を射出する光源と、前記試料ホルダの穴を通過した前記透過ラマン光を検出する光検出器と、前記光検出器により検出された透過ラマンスペクトルに基づいて前記試料を分析する分析部とを備えていることを特徴とするものであり、このような分析装置によっても、透過ラマン分光法による分析の汎用性を向上させることができる。

【発明の効果】

【0017】

以上に述べた本発明によれば、粉末状の試料や液状の試料に対して透過ラマン分光法を適用することができるようになり、透過ラマン分光法による分析の汎用性を向上させることができる。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】本実施形態に係る分析装置の全体構成を示す模式図。

【図2】同実施形態のセルを用いて粉末状の試料を分析する手順を説明するための模式図。

【図3】同実施形態のセルを用いて液状の試料を分析する手順を説明するための模式図。

【図4】本発明に係るセルを用いた実験結果。

【図5】本発明に係るセルを用いた実験結果。

【図6】本発明に係るセルを用いた実験結果。

【図7】その他の実施形態において液状の試料を分析する手順を説明するための模式図。

【図8】その他の実施形態におけるセルの形状を示す模式図。

【発明を実施するための形態】

【0019】

以下に本発明の一実施形態について図面を参照して説明する。

【0020】

本実施形態に係る分析装置100は、例えば医薬品等の試料に含まれる成分を透過ラマン分光法により定性分析や定量分析するものであり、図1に示すように、試料を保持する分析用セルX（以下、セルXという）がセットされるセルホルダ1と、セルXに検査光であるレーザ光を照射する光源2と、検査光を照射されることにより生じた透過ラマン光を分光する分光器3と、分光器3によって分光された透過ラマン光の波長ごとの強度を検出する光検出器4と、該光検出器4の出力信号から、透過ラマンスペクトルデータを取得し、これを分析して試料に含まれる成分の濃度等を算出する情報処理装置5とを備えたものである。

【0021】

セルホルダ1は、例えば有底筒状のものであり、セルXが載置される底面にセルよりも小さな穴hが空いている。この実施形態では、光源2から射出された近赤外レーザ光が、第1光ファイバ61を介してセルXの一方側（表面）から、その略全領域を透過し、この検査光を照射されることにより生じた透過ラマン光が、セルXの他方側（裏面）から、セルホルダ1に形成された穴hを通過して第2光ファイバ62を介して分光器3に導かれるように構成されている。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 2 】

分光器 3 は、例えば、筐体と、筐体内部に配置された 1 又は複数のミラー 3 1 と、回折格子 3 2 とを備えたものであり、第 2 光ファイバ 6 2 を介して筐体内部に導光された透過ラマン光が、ミラー 3 1 で光路を調整されて回折格子 3 2 で分光され、該筐体に取り付けられた光検出器 4 に導かれるように構成されている。そして、光検出器 4 により検出された透過ラマン光の強度を示す光強度信号が、情報処理装置 5 に出力される。

【 0 0 2 3 】

情報処理装置 5 は、CPU、メモリ、ADコンバータなどから構成された電子機器であり、前記メモリの所定領域に格納されたプログラムにしたがってCPUやその周辺機器が協働することによって、透過ラマン光の波長ごとの強度からなる透過ラマンスペクトルを取得するスペクトル取得部や、その透過ラマンスペクトルに基づいて試料に含まれる成分の定量分析（ここでは濃度定量）を行う分析部等の機能を担うように構成されている。

10

【 0 0 2 4 】

しかして、本実施形態の分析装置 1 0 0 は、例えば透光性を有する固体試料や、粉末状（粉体や顆粒）や、液状（液体、ジェル状、ゼリー状、高粘度物質など）の試料を分析可能とするものであり、これらの試料を保持するセル X に特徴がある。なお、セル X は、試料とは別に予め準備されたものであり、上述したように検査光が照射される照射面（表面）と、透過ラマン光が射出する射出面（裏面）とを有するものである。

【 0 0 2 5 】

このセル X は、検査光たるレーザー光を拡散させる光拡散媒体を含むものであり、レーザー光を照射すると、内部で光散乱が起こるように構成されている。ここでは、セルの全体が光拡散媒体からなり、例えば水や有機溶媒に不溶な多孔質体からなる。

20

【 0 0 2 6 】

より具体的に説明すると、ここでのセル X は、レーザー光を照射した際に発生する透過ラマン光の強度が比較的低い材質からなり、例えば全体が SiO_2 から形成された、或いは、 SiO_2 を主成分とした網目構造を有するものであり、所謂シリカモノリスと称されるものである。なお、多孔質体からなるセル X としては、必ずしも網目構造を有している必要はなく、液体が通過可能な孔が形成されていれば良い。

【 0 0 2 7 】

また、セル X の形状は、上述したセルホルダ 1 の底面に形成された穴 h よりも大きければ特に限定されるものではなく、ここでは例えば直径 8 mm、高さ 4 mm の円柱状であるが、角柱状、ブロック状、紙状、板状、球状、綿状、紐状など形状や大きさは適宜変更して構わない。

30

【 0 0 2 8 】

次に、粉末状や液状の試料を分析するうえでのセル X の使用方法について説明する。

【 0 0 2 9 】

まず、粉末状の試料を分析する場合、図 2 に示すように、光拡散媒体からなるセル X に粉末状の試料を擦り込ませたり、撒いたりして、セル X に試料を付着させる。この際、例えば粉末状の試料を圧縮成型させる際などに用いられる結合剤などは使わず、粉末状の試料をそのままセル X に付着させる。なお、粉末状の試料に別の材料を混ぜ合わせたうえで、セル X に付着させても構わない。

40

【 0 0 3 0 】

そして、試料が付着した面にレーザー光を照射させるべく、その面がセルホルダ 1 の底面の逆を向くように（例えば上向き）、セル X をセルホルダ 1 にセットする。なお、試料が付着した面をセルホルダ 1 の底面に対向させるようにセットしても良い。

【 0 0 3 1 】

これにより、セル X に付着した試料に検査光が照射されるとともに、その検査光がセル X の内部で散乱してラマン散乱光が発生するので、そのうちのセルホルダ 1 に形成された穴 h を通過した透過ラマン光を検出することで、透過ラマン分光法による試料の分析が可能となる。

50

【 0 0 3 2 】

一方、液状の試料を分析する場合、図 3 に示すように、光拡散媒体からなるセル X に液状の試料を滴下したり、液状の試料に浸したりして、セル X に試料を染み込ませる。この際、液状の試料とは別の材料を混ぜることなく、液状の試料をそのままセル X に染み込ませる。なお、液状の試料に別の材料を混ぜ合わせたうえで、それをセル X に染み込ませても構わない。

【 0 0 3 3 】

そして、試料が滴下された面や浸された面にレーザ光が照射させるべく、その面がセルホルダ 1 の底面の逆を向くように（例えば上向き）、セル X をセルホルダ 1 にセットする。なお、試料が滴下された面をセルホルダ 1 の底面に対向させるようにセットしても良い。

10

【 0 0 3 4 】

これにより、セル X に染み込んだ試料に検査光が照射されるとともに、その検査光がセル X の内部で散乱してラマン散乱光が発生するので、そのうちのセルホルダ 1 に形成された穴 h を通過した透過ラマン光を検出することができ、透過ラマン分光法による試料の分析が可能となる。

【 0 0 3 5 】

[実施例]

次に、本発明に係るセル X を用いた実験結果について説明する。

【 0 0 3 6 】

セル X としては、シリカモノリスと同じ構成成分であるシリカゲル粉末を円柱状に圧縮成型したもの（セル X 1）と、ろ紙を適当な大きさに切ったもの（セル X 2）を用いた。なお、シリカゲル粉末を円柱状に圧縮成型したセル X 1 は、上述したシリカモノリスからなるセル X を用いた場合に得られる実験結果と同等の実験結果が得られるものとして用いている。また、ろ紙からなるセル X 2 は、液体が染み込むものであり、ここでは多孔質体とする。

20

試料としては、アセチルサリチル酸をエタノール、アセトン、及び水に溶解した溶液を準備した。

【 0 0 3 7 】

まず、試料を保持していない状態におけるセル X 1 及びセル X 2 の透過ラマンスペクトルを測定した。その結果が、図 4 に示すスペクトルである。

30

この測定結果から、ろ紙を用いたセル X 2 よりもシリカゲルを用いたセル X 1 の方が、バックグラウンドが低く特異ピークが少ないことが分かる。

【 0 0 3 8 】

次に、上述した溶液を滴下した後のセル X 1 及びセル X 2 の透過ラマンスペクトルを測定した。その結果が、図 5 に示すスペクトルである。

この測定結果から、セル X 1 及びセル X 2 の両測定結果にも、 750 cm^{-1} や 1610 cm^{-1} にアセチルサリチル酸のラマンバンドピーク（図中の点線で囲われたピーク）が確認された。

【 0 0 3 9 】

続いて、試料を保持していない状態の図 4 に示す透過ラマンスペクトル（ブランク）を、試料を滴下した後の図 5 に示す透過ラマンスペクトルから差し引いた試料スペクトルを図 6 に示す。

40

この試料スペクトルから、セル X 1 及びセル X 2 のいずれを用いた場合においても、 750 cm^{-1} や 1610 cm^{-1} に現れているアセチルサリチル酸のラマンバンドピーク（図中の点線で囲われたピーク）が現れていることが分かる。

【 0 0 4 0 】

このように、粉末状の試料を付着させたり、液状の試料を染み込ませた光拡散媒体からなるセル X に検査光を照射することで、光拡散媒体によってセル X の内部でラマン散乱光が発生するので、セル X を透過した透過ラマン光を検出することで、粉末状の試料や液状の試料を分析することができるようになる。これにより、透過ラマン分光法による分析の

50

汎用性を向上させることができる。

【0041】

また、セルXが水又は有機溶媒に不溶な多孔質体からなるので、液状の試料を分析するにあたり、セルXが崩れず形状を維持したままセルホルダ1にセットすることができ、これまで難しかった液状の試料をも簡単な作業で分析することが可能となる。

さらに、セルXが水や有機溶媒に不溶な多孔質からなるので、液状の試料を染み込ませてもセルXの結晶構造が崩れず、光拡散媒体の光物性が変化しない。これにより、同じセルXを複数回用いた場合における分析結果の再現性を向上させることができる。

そのうえ、例えば溶媒中に分散させた粉末状の試料を定量分析する場合、溶媒を多孔質からなるセルXに染み込ませることで、溶媒中の粉末試料が光拡散媒体の内部や表面に分散されるので、検査光を照射する領域の違いによる定量結果のばらつきを抑えることができ、定量精度の向上を図れる。

【0042】

加えて、ラマン散乱光の強度が微弱なシリカモノリスからセルを形成してあるので、試料を保持したセルから検出された透過ラマンスペクトルのバックグラウンドノイズが小さく、試料に由来する透過ラマンスペクトルをきれいに取得することができ、分析精度の向上を図れる。

【0043】

なお、本発明は前記各実施形態に限られるものではない。

【0044】

例えば、液状の試料を分析する場合、図7に示すように、試料を染み込ませたセルXを乾燥させても良い。具体的には、シャーレ等の容器Zに液状の試料を入れておき、その試料にセルを浸した状態で、容器Zの周りから例えばヒータ等により加熱する。

これにより、セルXに染み込んだ液状の試料が乾燥して濃縮されるので、濃度の薄い液状の試料を分析する場合に資する。

【0045】

また、セルXの形状としては、図8に示すように、検査光が照射される表面に、試料を収容する凹部Xaが形成されたものであっても良い。この凹部Xaは、セルXの表面において検査光が照射される領域に形成されており、形状は例えば円錐状、円柱状、角柱状など、適宜変更して構わない。

このようなセルXを用いれば、分析する試料の分量を一定にすることができ、分析結果の再現性を向上させることができる。

また、凹部XaがセルXの表面において検査光が照射される領域に形成されているので、例えば粉末状の試料を検査光の照射領域に集めることができる。

【0046】

前記実施形態の図2、3では、本発明に係るセルXを粉末状の試料や液状の試料の分析に適用する場合について説明したが、例えば溶媒中に分散させた粉末試料の分析や、複数種類の液体を含む例えばエマルジョン等の分析においても、本発明に係るセルXを用いることができる。

さらに、例えば透明な固体試料の分析においても、本発明に係るセルXを用いることができ、この場合はセルXの表面に固体試料を保持させれば良い。

【0047】

さらに、上述したセルは、シリカモノリスやシリカゲル粉末を圧縮成型したものであったが、成分は必ずしもSiO₂が主成分である必要はない。また、セルXは、必ずしも網目構造を有するものである必要はなく、例えば多数の粒状の光拡散媒体を容器に収容させたものなどであっても良い。

【0048】

その他、本発明の趣旨に反しない限りにおいて様々な実施形態の変形や組み合わせを行っても構わない。

【符号の説明】

10

20

30

40

50

【 0 0 4 9 】

1 0 0 . . . 分析装置

X . . . セル

1 . . . セルホルダ

h . . . 穴

2 . . . 光源

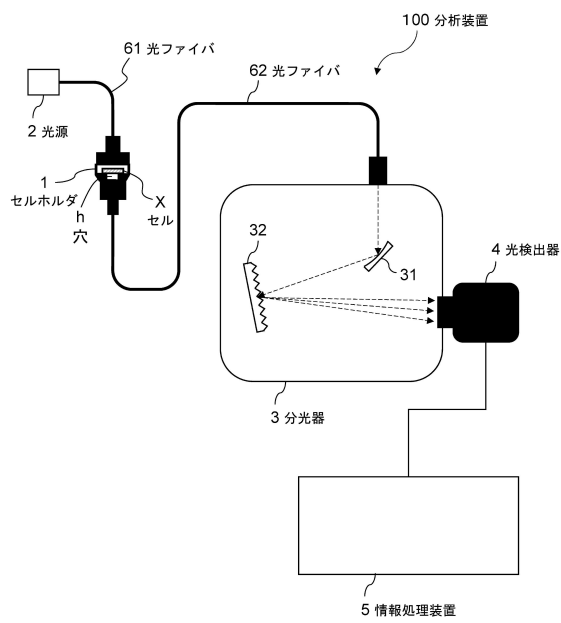
3 . . . 分光器

4 . . . 光検出器

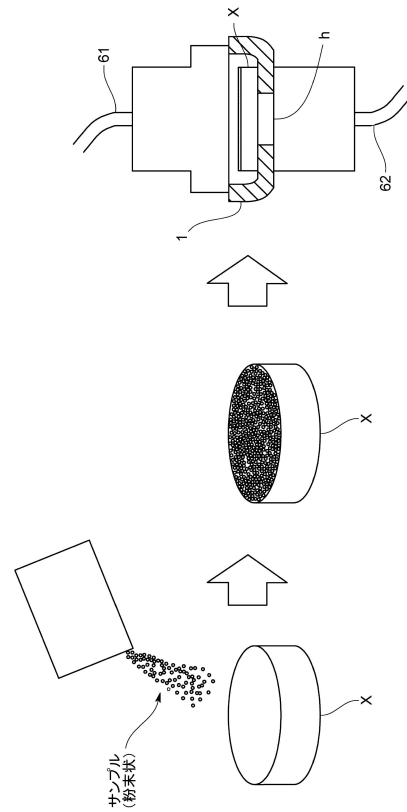
5 . . . 情報処理装置

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



10

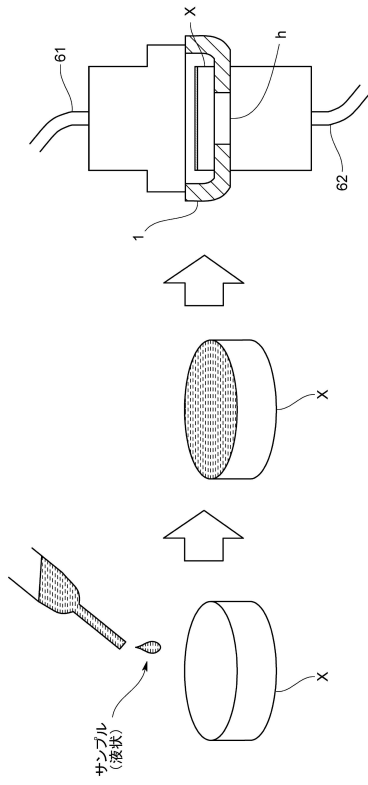
20

30

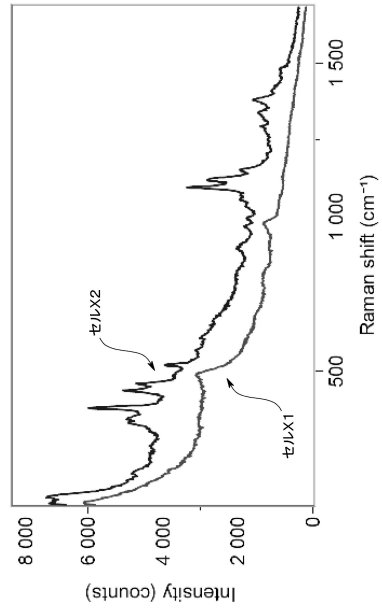
40

50

【図3】



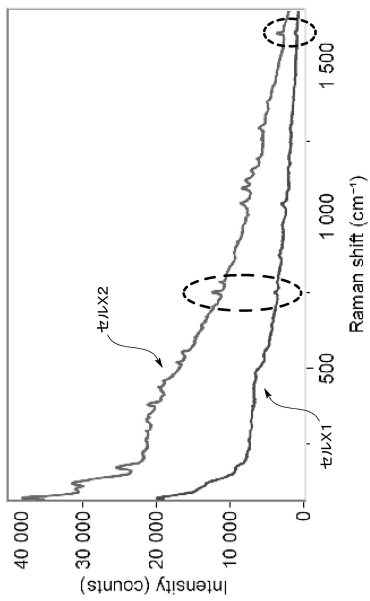
【図4】



10

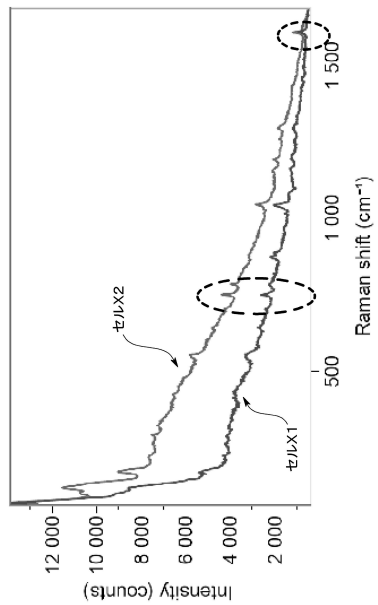
20

【図5】



30

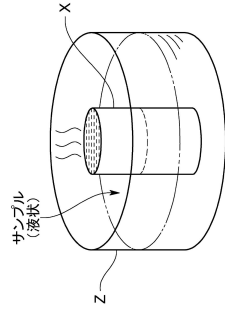
【図6】



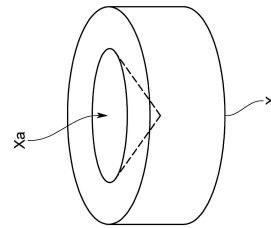
40

50

【図 7】



【図 8】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

審査官 横尾 雅一

- (56)参考文献 特表2010-521662(JP,A)
特開2006-038506(JP,A)
特開2017-062269(JP,A)
特開2017-032454(JP,A)
特開2009-075134(JP,A)
特開2014-235043(JP,A)
米国特許出願公開第2010/0110425(US,A1)
特開2010-175251(JP,A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
G01N 21/00 - G01N 21/83
G01J 3/00 - G01J 4/04
G01J 7/00 - G01J 9/04
G01K 1/00 - G01K 19/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)