

公開文献における Agilent 8700 LDIR ケミカルイメージングシステムの使用状況の 調査



著者

Yasurika Heenatigala
Agilent Technologies, Inc.

概要

Agilent 8700 Laser Direct Infrared (LDIR) ケミカルイメージングシステムは Agilent Clarity ソフトウェアを搭載し、空間分解された高速自動化学分析が可能な汎用プラットフォームであることが世界中の最先端研究グループにより実証されています。高品質のイメージングデータやスペクトルデータを提供する機能により、品質管理、真正性の検証、および先進材料のイノベーションにおける研究能力と産業能力がすばやく強化されます。

このホワイトペーパーでは、積極的に活動する世界中の研究者が多様な科学アプリケーションに 8700 LDIR をどのように活用しているのかを包括的にまとめます。

はじめに

Laser Direct Infrared (LDIR) 分光分析は、イメージングと赤外 (IR) スペクトル分析によりサンプルを迅速に同定および特性解析できる効率的な分析技法であることが瞬刻間に証明されました。LDIR イメージングは、顕微分光 (空間) および中赤外 (mid-IR) 振動分光分析メソッドを一体化することにより、サンプルの化学組成、構造、分子動態を表す高分解能の視覚マップを作成します¹。

Agilent 8700 LDIR ケミカルイメージングシステムでは、中赤外分光分析の分子特異性に量子カスケードレーザー (QCL) と高速スキャン光学系のスピードを組み合わせることで、そのまま実用に活かせる高品質のイメージングデータとスペクトルデータが数分で得られます。この機器は、マイクロプラスチックの研究およびモニタリング調査における革新的な進歩を支えてきました。

このホワイトペーパーでは、積極的に活動する世界中の研究グループが、食品・飲料、先端生体材料、医薬製剤、および地球科学にわたるその他の多様な科学および産業アプリケーションで Agilent 8700 LDIR ケミカルイメージングシステムをどのように活用しているのか包括的にまとめます。これらのアプリケーションの要約は以下のとおりです。

先端生体材料²

Alvarez-Fernandez と、Materials Physics Center および IKERBASQUE-Basque Foundation for Science (スペイン)、University of Cambridge Institute for Medical Research (英国) の多施設研究チームが実施した研究では、SARS-CoV-2 スパイクの融合領域由来の短い自己集合ペプチドを使用したらせん状ペプチドナノ構造の作製が探求されました。その際、ナノ構造フィブリル内のペプチド二次構造の確認を目的としたアミド I バンドの分析に、8700 LDIR システムが反射モードで使用されました。LDIR スペクトルから、主に逆平行 β シート構造の柔軟な形態を持つフィブリルの解明など、フィブリルの重要な形態的特徴が明らかになり、光学およびナノ加工アプリケーションの理解が深まりました。

地球科学^{3, 4}

ミシガン州に拠点を置く Lake Superior State University (米国) の Gordon と研究者らは、研磨した地質ハンドサンプルを使用した岩石および鉱物の高速非破壊特性解析に対する 8700 LDIR システムの有効性を評価しました。LDIR により、ハイパースペクトルおよびマルチスペクトルデータセットが生成され、スペクトルが U.S. Geological Survey バージョン 7 スペクトルライブラリと照合されました。LDIR イメージにより、鉱物相と粒形態がすばやく識別され、同定ツールとしての 8700 LDIR の優れた性能が実証されました。

細胞農業における定量⁵

Zhou と、中国青島市に拠点を置く Ocean University of China、Qingdao Institute of Marine Bioresources for Nutrition and Health Innovation、および Qingdao National Library for Marine Science and Technology (中国) の共同研究チームは、産業スケールでの養殖魚肉の生産の促進に向け、可食多孔質マイクロキャリア (EPM) ベースの食品構造化技術を実現するために、大ボアサイズの EPM の拡張可能な生産について調査しました。LDIR により、指定単位質量の EPM 粉末サンプル中の粒子数が正確に測定され、上流の細胞培養プロセスでの一貫した細胞播種密度の確保に役立てられました。

医薬品：分布均一性の評価⁶

University of Liege (ベルギー) の Sacre と研究者らが実施した研究では、錠剤製剤中の医薬品有効成分 (API) および賦形剤の分布均一性の評価に対する 8700 LDIR システムの有効性が評価されました。8700 LDIR イメージングは共焦点ラマンマッピングのイメージと同等でしたが、分析時間が大幅に短縮され (ラマンの 4 時間に対して 7.5 分)、ルーチン品質管理と製剤開発に対する有望性が実証されました。

医薬品：LDIR と確立されたその他の分光分析イメージング技法の比較⁷

University of Strathclyde (英国グラスゴー) の Carruthers らと Pfizer 社 (英国サンドウィッチ) の Clark および Clarke による産学共同研究チームは、医薬製剤、特に成分の空間的分布の特性解析に対する LDIR ケミカルイメージングの有効性を、ラマン、近赤外 (NIR)、および走査型電子顕微鏡-エネルギー分散型 X 線分光分析 (SEM-EDX) との比較を通して評価しました。LDIR では、成分のサイズおよび空間的分布の違いが効果的かつ迅速に特性解析され、製造プロセスの理解とトラブルシューティングを支える説得力のある性能が明らかになりました。

医薬品：物理化学的性質の捕捉^{8, 9}

米国食品医薬品局の医薬品評価研究センターの Zaker と同僚研究者らは、高速データ取り込みを目指し、波数選択とピクセルサイズの最適化に重点を置いた、チーム内で調製した錠剤と市販の錠剤の重要な物理化学的性質を捕捉する LDIR 分類イメージングメソッドを開発しました。8700 LDIR は、ラマンイメージングとの有効な一致を示し、より小さな平均フェレ径の API 領域をより多く検出しましたが、取り込み時間は約 100 分の 1 に短縮されました。

組織分析¹⁰

Indian Institute of Technology Kharagpur および Institute of Reproductive Medicine (インド コルカタ) の Ojha とチームは、子宮頸管閉鎖症患者の子宮頸管再建術に代わる治療を提供するために、生分解可能な多層子宮頸管ステントを作製しました。8700 LDIR システムを細胞外基質 (ECM) タンパク質の局在化研究と外植片の組織集積研究に使用することで、サンプルの処理および標識化を行わなくても、in situ の分子および構造に関する洞察が得られました。

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等法に基づく登録を行っておりません。

食品と飲料¹¹

Nestlé Research (スイス) の Da Costa Filho と研究グループは、食品原材料中の偽和物の高速検出、同定、および半定量に対する 8700 LDIR システムの有効性を調査しました。8700 LDIR システムでは、多様な偽和物混入食品マトリックスが数分でスクリーニングされ、その優れた感度を示されました。湿式混合サンプルに均一に分散した偽和物の検出の難しさなどの課題が議論されています。まとめると、経済的動機による偽和物に対するこのシステムのスクリーニング性能が明らかになりました。

8700 LDIR ケミカルイメージングシステム

従来の振動分光分析技法は、多様なアプリケーションにわたって重要な基盤を築いてきました。ところが、サンプル表面の高分解能イメージの取得に長いデータ取り込み時間がかかる上⁷、分解能、調整可能性、結果として生じる広範なデータ処理が限定される^{8, 9}といった分析上の課題が、ユーザーの深刻な悩みとなっています¹²。一般に、これらの技法ではすべてのポイントでフルスペクトルが収集されるため、イメージングデータの収集時間が大幅に長くなり、大規模分析での実用性が制限されます。この問題を解決するため、新技術では、ケミカルイメージングシステムと幅広い調整が可能な高強度 QCL との統合が始まっており、根本的に異なるイメージングアプローチが加速しています。QCL 技術を使用することで、異なるスペクトルバンドに注目してターゲット成分の分布マップを取得できるため、イメージング時間が 1 桁短縮され、物質の実用的でリアルタイムの特性解析に新たな機会がもたらされます。

Agilent 8700 LDIR ケミカルイメージングシステム は、アジレント独自の QCL 光源、熱電冷却型シングルポイント水銀カドミウムテルル (MCT) 検出器、高速走査光学系を搭載し、反射ベースの IR イメージングにスピードを実現します。この機器は、合計 4 種類のイメージングモード (2 つの可視 (高視野および高倍率) と 2 つの IR (直接反射と減衰全反射 (ATR)) を備えています。また、中赤外の指紋領域を含む 1800 ~ 975 cm^{-1} のスペクトル範囲をカバーしています。この範囲に現れる吸収バンドの固有パターンは、分子の識別に使用され、化合物を同定確認する上で重要となります。

8700 LDIR は、ワークフローによる容易な分析、効率的なデータ解析とレポート作成が可能な Agilent Clarity ソフトウェアにより補完されます。直感的な視覚的インタフェースとして提供される Clarity ソフトウェアでは、メソッドの迅速かつ簡単な作成、自動ワークフロー、数学関数とスペクトル変換を使用したスペクトル解析、ユーザー作成のスペクトルライブラリによるヒットクオリティインデックスにもとづく成分の照合を実行できます。8700 LDIR には、粒子分析用の 2 つの専用ワークフローモードが用意されています。最初のモードはスキャンで、IR 周波数を固定して (単一の波長を選択) サンプル上で光学系を高速移動し、光を反射させて検出器に戻します。2 番目のモードはスweepで、光学系をサンプル上の 1 点に固定した状態で QCL で周波数範囲をスweepし、フルスペクトルを取得します。スキャンモードではサンプル中の目的粒子の位置を検出し、スweepモードではスペクトルを同定することができます。

Agilent LDIR のアクセサリおよび消耗品により、サンプル前処理が容易になります。タスクに適したツールを使用することで、サンプルの分析や特性解析をすばやく正確に行えます。表 1 に、8700 LDIR 用のアジレントのアクセサリおよび消耗品の用途とアプリケーションを示します。

8700 LDIR は、マイクロプラスチックの研究に広く採用されています。大きなサンプル領域にわたって粒子を自動的に検出、同定、定量する機能が、環境モニタリングに有益な進歩をもたらしてきました。また、堅牢なイメージング速度、高い空間分解能、容易に分析できるワークフロー、ユーザーがカスタマイズ可能なメソッドなど、独自の強みを備え、はるかに幅広い科学および産業アプリケーションに適しています。

表 1. Agilent 8700 LDIR 用のアジレントのアクセサリと消耗品

アプリケーション	アクセサリと消耗品	用途
多層分析	LDIR サンプルプレーナ 電源不要、メンテナンス不要	平坦で均一なサンプル表面に切削。シンプルな手動調整によりミクロンレベルの厚さを制御。 8700 LDIR システムの定量性能は、IR ビームの一貫した相互作用の深さに左右されます。
	マイクローム刃、ダイヤモンド仕上げ 50 個	薄く滑らかな断面の切片を切り出し。高い機械的強度と切断精度を備えた、セラミックコーティングされたダイヤモンド仕上げの刃。 ポリマー、コーティング、および接着剤の切断に適しています。
	保護用ラミネートストリップ 128 個	目的領域の直接的な損傷を防ぎながら、制御下での多層積層の切削、切片の切り出し、準備を支援。
	接着剤 UV 硬化型、低吸縮性、10 mL シリンジ	分析の化学的完全性を維持しながら、低脱ガス性、低熱膨張率で接着。 金属、セラミック、ガラス、およびプラスチックを接着。
	接着剤分注チップ テーパード 18 GA、150 個	接着剤用分注チップ。制御されたスムーズな流れを提供。
固体サンプル分析	ガラス製顕微鏡スライド – 25 × 25 mm、200 個 – 75 × 25 mm、100 個	サンプルの実装。高い平坦度と扱いやすさを提供。反射配置で IR 透過損失が生じるため準最適。
	Low-E (Kevley) スライド 25 個	低放射率スライドは IR 光を強く反射し、信号リターンを最大化しながらバックグラウンドのスペクトルノイズを低減します。
	スライドサンプルホルダキット スライドホルダ 1 個	Low-E (Kevley) スライドの保持用。
液体サンプル分析	金コーティングフィルタ 直径 25 mm、ポアサイズ 0.8 μm、25 個	ポリエステルメンブレン (PET) と 100/0 nm の金層で構成。化学的に不活性で均一な反射率を備え、スペクトルへの寄与を最小化。高精度の研究用。
	アルミニウムコーティングフィルタ 直径 25 mm、ポアサイズ 0.8 μm、25 個	PET メンブレンと 100/0 nm のアルミニウム層で構成。信頼性とコスト効率に優れた代替フィルタ。ハイスループットの研究用 ¹³ 。
	25 mm フィルタホルダキット (2 ポジション) ホルダ 1 個	直径 25 mm フィルタ用の 2 ポジションサンプルホルダキット。



図 1. Agilent 8700 LDIR ケミカルイメージングシステム。サンプルを分析する Agilent Clarity ソフトウェアがモニターに表示されています。

8700 LDIR ケミカルイメージングシステムの研究アプリケーション

8700 LDIR は、世界中の研究グループにより多様なアプリケーションに活用されています。このセクションでは、過去 6 年間に公開されたアプローチを振り返ります。

先進生体材料

ペプチド融合による自己集合：精密無機鋳型用のらせん状ナノ構造の作製²

Alvarez-Fernandez と、Materials Physics Center and IKERBASQUE-Basque Foundation for Science（スペイン）および（University of）Cambridge Institute for Medical Research（英国）で構成されるチームは、空気と水の界面にらせん状ナノ構造を形成するための構成要素として、SARS-CoV-2 スパイクの融合領域由来の短い自己集合ペプチド（SAP）を探索しました。これらのナノ構造は、金属複製物作製の鋳型として使用され、著者らは、各らせんのキラリティと金属種に関連する特有の光学特性、電気特性、および触媒性を調査することに関心を持ちました。この研究の狙いは、適用性を光学およびナノ加工技術に広げることでした。

Huang ら^{14, 15}、Zhang ら¹⁶、および Wen ら¹⁷ が以前実施した同様の研究をベースに、Alvarez-Fernandez と共同研究者らは、ナノらせん構造の生成に使用される作製手法の実用を制限している残存課題を突き止めました。このような課題には、自己集合を促進する官能基を組み込む必要があること、結果的なナノ構造に対する構造制御が制限されること、手法を金属構造に適用する難しさなどがありました。そこで、チームは、調整され、精密に制御されたナノ構造を生成可能な代替材料として SAP を調査しました。また、界面集合の使用を探索しました。界面集合は、界面エネルギーの低減によりコロイド系の自発的な自己集合を促進するプラットフォームを提供することで複雑ならせんナノ構造を形成および調整できる作製技法として期待されています。

このナノ構造鋳型の研究には、2 つのスパイク融合ペプチド（FP1（SARS-CoV-2 816–837）および FP2（835–856））が使用されました。これらの融合ペプチドには、短く、疎水性であるという特徴があります。著者らは、空気/水界面において、単軸（横方向）圧縮（Langmuir-Blodgett トラフを使用）により界面流れを起こすことで、ペプチドにより形成される自己組織化ナノ構造の形態、配向、およびパッキング密度を調整できることを発見しました。また、原子間力顕微鏡（AFM）分析により、制御された圧縮速度 0 mN m^{-1} において、図 2B（FP1）および C（FP2）に示すように、ペプチド凝集体が無秩序になることがわかりました。さらに、速度を 20 mN m^{-1} に上げると、図 2D（FP1）および（FP2）に示すように、主に β ストランドシート構造で構成される細長く柔軟なナノフィブリルの形成が促進されることも判明しました。

8700 LDIR は、自己集合が観察されたフィブリル内にペプチド二次構造が存在することを確認するために使用されました。著者らは、このシステムを反射モードに設定して Au コーティングフィルタ上でペプチドフィブリルを測定し、約 $1,600 \sim 1,700 \text{ cm}^{-1}$ のアミド I バンドに注目しました。アミド I バンドは、カルボニル基の伸縮運動に関連し、タンパク質二次構造に対する感度が高いことが広く認められています。水のバンド吸収（約 $1,630 \sim 1,650 \text{ cm}^{-1}$ ）による干渉の可能性を最小限に抑えるために、サンプルは測定前に真空中で 48 時間保管されました。

FP1 および FP2 サンプル表面の LDIR スペクトルを図 2H に示します。図 2I では、アミド I バンドが、それぞれ二次構造に対応する主な吸収バンドにデコンボリュートされています。Alvarez-Fernandez とチームは、FP2 のらせんが $1,623 \text{ cm}^{-1}$ 付近で強い吸収を示すことを発見しました。これは、ペプチドが β シート構造をとっていることを示します。興味深いことに、約 $1,620 \text{ cm}^{-1}$ で強い垂直モードが、また $1,680 \text{ cm}^{-1}$ で強度の弱い平行モードが観察されました。これらは逆平行 β シートに一致しています。比較では、FP1 は β シート、 α ヘリックス、およびランダムコイルがより広い範囲にわたって混合されていることを示しました（ $1,620 \sim 1,650 \text{ cm}^{-1}$ 領域の強い吸収バンド）。これらの立体構造的な差異から、2 つのペプチド間の形態の違い、すなわち FP2 はらせん形態を持つ柔軟なフィブリルを形成したのに対し、FP1 はより堅い棒状の直線フィブリルに集合した理由に関する分子的解釈が得られました。

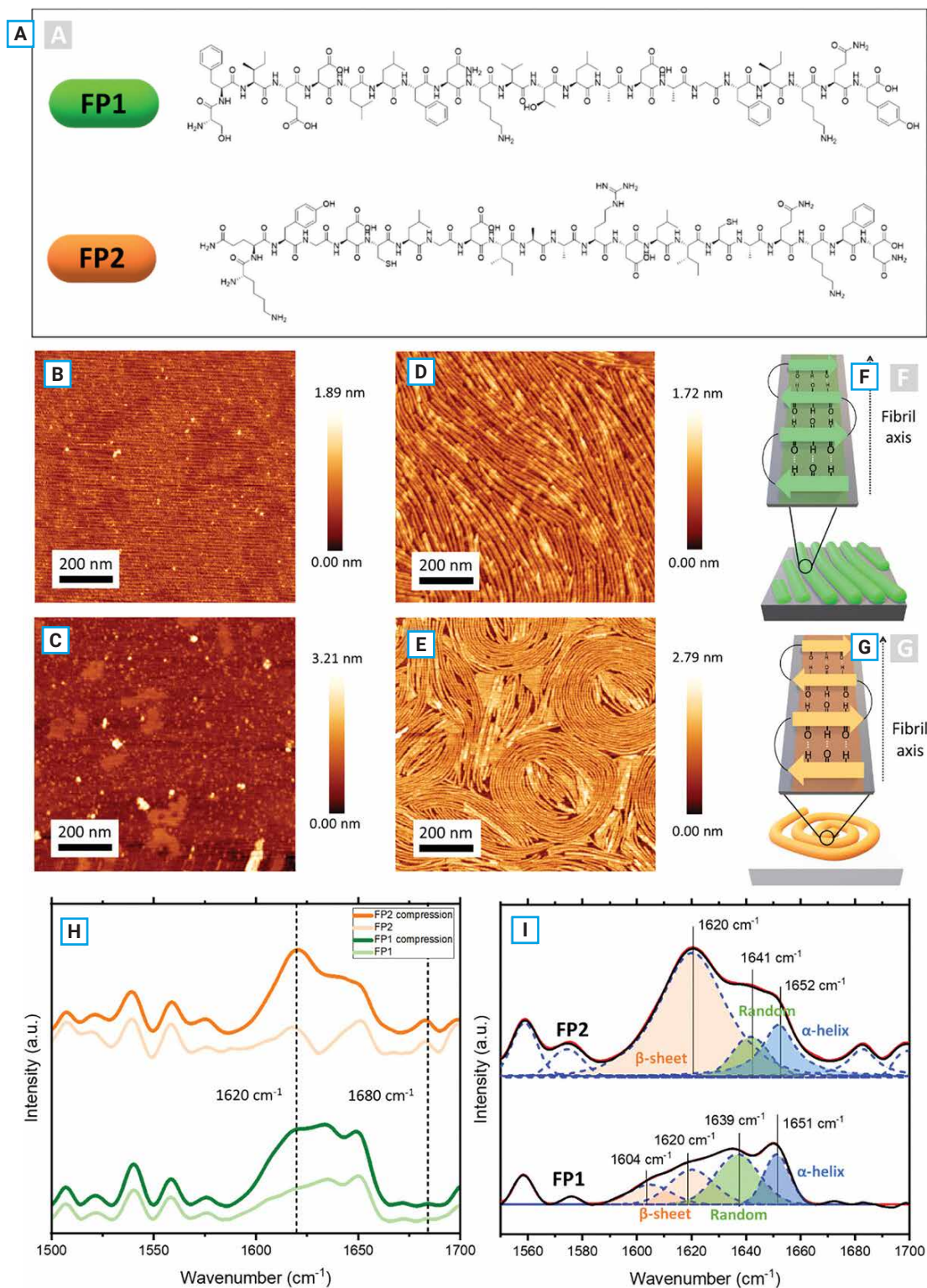


図 2. (A) FP1 および FP2 ペプチドの化学構造。(B ~ E) AFM 顕微鏡写真：(B) FP1、圧縮なし、(D) FP1、20 mN m⁻¹、(C) FP2、圧縮なし、(E) FP2、20 mN m⁻¹。(F ~ G) 繊維の形成にいたる β シート二次構造の概略図。(H) サンプルの LDIR スペクトル。(I) 顕著な吸収域へのアミノ I バンドのデコンボリューション。Alvarez-Fernandez らの許可のもと「*Adv. Funct. Mater.*」(2024, 35(1), 2411061) より転載。
Copyright © 2024 The Authors. Wiley-VCH GmbH 発行の『*Advanced Functional Materials*』

地球科学

LDIR 分光分析ハイパースペクトルイメージング：地球化学相マッピングへの適用と多次元分析の解釈^{3, 4}

米国ミシガン州に拠点を置く Lake Superior State University の Gordon と研究者らは、鉱物学および地球化学分野に一般的な技法（粉末 X 線回折や岩石顕微分光など）が破壊的で多くの労力を必要とすることに言及し、岩石および鉱物の特性解析のための非破壊的な高速スクリーニングツールとしての 8700 LDIR の有効性を評価しました。

研究者らは、他の分析者が新たな方法で QCL 機器を活用できるフレームワークを築くことを目指して、さまざまな地質ハンドサンプル（最大 27 × 72 mm）でイメージングを実行し、ハイパースペクトルとマルチスペクトルのデータセットを生成しました。

ハイパースペクトル分析およびイメージングでは、サンプルが平らに研磨され、標準的な顕微鏡スライドに載せられました。これについて著者らは、このアプリケーションにこの技術を使用する利点が「サンプルには滑らかで平行な面が必要だが、薄い切片にする必要がない」ことだとしています。

オンラインの U.S. Geological Survey (USGS) スペクトルライブラリ（バージョン 7）には、約 90 種類の一般的な鉱物の反射により IR 領域で収集されたスペクトルが収録されています。USGS スペクトルライブラリを使用して、Clarity ソフトウェアでスペクトル照合用のライブラリが生成されました。データ収集メソッドでは、ピクセルサイズが 10 μm 、スペクトル分解能が 4 cm^{-1} に設定されました。その後、チーム内で開発され、公開されている Python スクリプト (https://github.com/ngordon0110/LDIR_HPS) で処理するために、データが HDR イメージとしてエクスポートされました。チームは 2 つのメインスクリプトを作成しました。1つは、収集したスペクトルをコサイン類似度にもとづいてライブラリと照合するもの、もう 1 つは、収集したスペクトル間の類似性を主成分分析（PCA）によって見つけるものです。

収集した各スペクトルはピクセルごとにライブラリと比較され、0 ～ 1 のコサイン類似度スコアが生成されました。図 3 に、サンプルスペクトルと USGS データベースの比較により生成された、方解石（A）と珪灰石（B）のコサイン類似度マップを示します。また、図 4 に、収集したスペクトル特性間の分散を示します。著者らは、これが、スペクトルライブラリ照合を行わなくても、さらに分析する目的領域を特定する独立した技法として期待できると考えました。

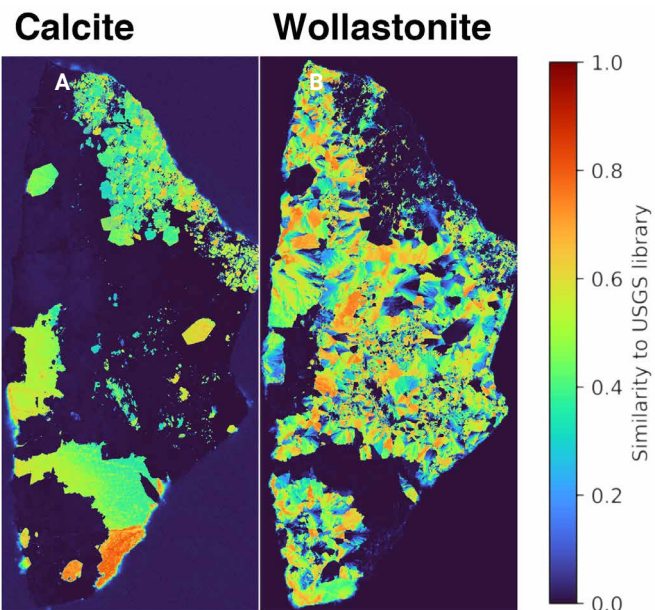


図 3. 収集されたスペクトルと USGS データベースを比較したコサイン類似度マップ

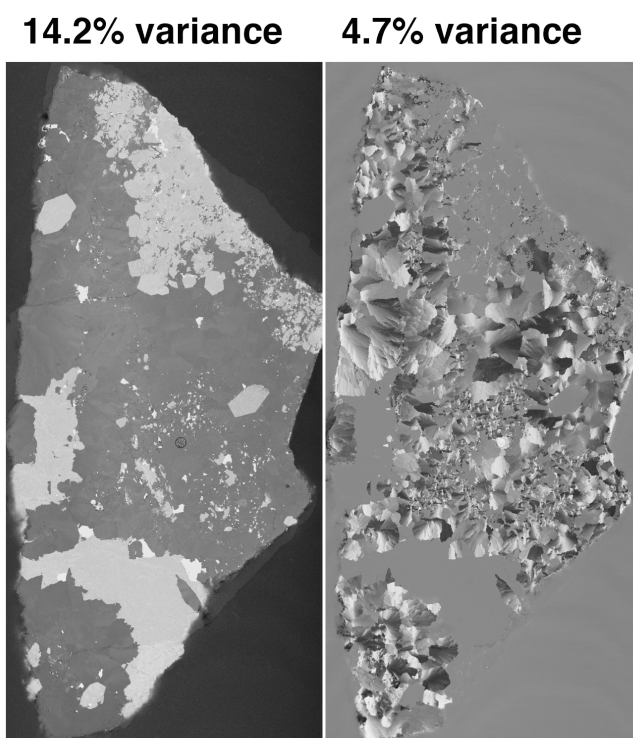


図 4. LDIR ハイパースペクトル主成分分析と分散。Gordon らの許可のもと Earth and Space Science Open Archive より転載。Copyright © 2024 The Authors. ESS Open Archive で配布。

Gordon とチームは、従来の同定メソッドを補完し、プロセスを高速化して簡略化するためのツールとして、8700 LDIR を活用することに関心を持ちました。LDIR のハイパースペクトルイメージで、ハンドサンプル中の粒子の境界、結晶構造の違い、および双晶を明らかにする鉱物の分布（ヒートマップ）を観察しました。その結果から、従来の技法よりサンプル前処理の手間が少ない、鉱物相マッピング、粒子マッピング、および粒子形態のための技法として期待できることがわかりました。

この研究からの重要な引用：

「結果は、LDIR が 27 × 72 mm までの研磨サンプルでの鉱物相および粒子形態の迅速な識別に役立つ可能性があることを示唆しています。」

細胞農業における定量

養殖魚切身の 3D 印刷用の可食マクロ多孔質マイクロキャリアを用いた筋細胞および脂肪細胞包含マイクロ組織の拡張可能な生産⁵

中国 青島市を拠点とする Ocean University of China、Qingdao Institute of Marine Bioresources for Nutrition & Health Innovation、および Qingdao National Library for Marine Science and Technology (中国) の Zhou らによる共同研究では、養殖魚肉の産業（大規模）生産を支援することを目指し、可食（マイクロ）多孔質マイクロキャリア（EPM）ベースの細胞増殖および食品構造化技術を実現するために、大ポアサイズの EPM の作製が調査されました。

Zhou とチームは、増加する世界人口の需要を背景に、高品質のタンパク質の必要性が高まっており、養殖肉が持続可能で環境に優しい代替肉として勢いづいていることに注目しました。主にラボから生産への規模拡大に伴う課題により、細胞培養肉に関する研究は始まったばかりであることはわかっています。培養増殖は播種細胞株、培地、細胞増殖技法、および細胞から肉への変換技法に制限される可能性があります。例えば、著者らは、一般に、動物生検の播種細胞は接着依存性細胞であるため、その増殖では、接着依存性増殖によって自己増殖能力が制限されることに言及しています。

この問題の解決策として、チームは、現在は医療分野で用いられている高表面積のマイクロキャリア懸濁培養プラットフォームを使用した拡張可能なアプローチに行き着きました。これらのプラットフォームは、細胞回収時に一時的なスキャフォールド（足場）として機能し、必要な細胞接着、成長、および拡散を可能にし、培養の大規模拡大を助けます。チームは、多くの市販マイクロキャリアが食品グレードの標準化に欠けるか、製造プロセス由来の有害物質が含まれることを踏まえ、肉類似食品を構成するための要素として用いることのできる EPM と、EPM 内に農業および食品生産用として安全なマイクロ多孔質構造を導入する手法を開発しました。

Zhou とチームは、大きなキグチの筋サテライト細胞（SC）および脂肪由来幹細胞と、魚ゼラチンおよび微生物トランスグルタミナーゼのプリカーサ架橋剤溶液をマイクロキャリアスキャフォールドとして使用しました。その際、凍結プロセスでの NaCl によるプリカーサ溶液の濃縮が EPM のポアサイズに影響する可能性があることを発見しました。NaCl 濃度が高いほど利用できるゼラチン内の架橋性基が減少し、結晶化に利用できる自由水が増加しました。この現象が EPM への大ポアの形成につながり、これにより細胞増殖および形態変化のための空間が広がり、柔軟性が高まりました。著者らは、滅菌後に EPM が白い粉末になったと述べています。

チームは、8700 LDIR を使用して、多様な NaCl 濃度の EPM 粉末サンプル中のマイクロキャリア粒子数を定量しました。各サンプルは 3 mg 計量しました。サンプルのマイクロキャリア粒子密度を平均すると、1 mg あたりのマイクロキャリア数は約 2,000 個でした。この定量結果から、600 g の魚ゼラチンから 485.21 g の EPM が得られることがわかり、組織の形成に影響し得る細胞播種密度の一貫性を確保する上で役立ちました。

Zhou らによると、天然肉と同等の品質を満たすには、養殖肉の細胞ローディングにおいてスキャフォールドを最適化することが非常に重要になります。継代培養後、SC および ASC の細胞密度はそれぞれ 499 倍および 461 倍に達し、成熟微小組織を養殖魚切身のバイオインクおよび 3D 印刷に組み込むようになりました。

医薬品

Laser Direct Infrared イメージングを用いた医薬製剤の分布均一性の評価⁶

University of Liege（ドイツ ベルリン）の Sacre らは、医薬製剤、特に固形剤形内の API および賦形剤の分布均一性の分析に対する LDIR イメージングの適合性を評価しました。医薬製剤内の化合物の分布均一性は、製剤の効能や安全性に影響を与える可能性があることから、モニタリングすべき重要なパラメータです。

この研究のモデルシステムには、2 種類の API（アセチルサリチル酸（20 % w/w）、パラセタモール（20 % w/w））と 3 種類の賦形剤（ラクトース水和物（25 % w/w）、微結晶セルロース（30 % w/w）、ステアリン酸マグネシウム（5 % w/w））の 5 成分を含む混合製剤としてチーム内で調製した錠剤が使用されました。この錠剤はラマンおよび LDIR イメージングの両方で分析されました。

IR イメージングメソッドは Clarity ソフトウェアで開発されました。また、純粋な各化合物の参照スペクトルが採取され、スペクトルライブラリに保存されました。成分ごとに単変量シングルピーク比解析（ベースライン補正あり）が開発され、その後、マルチピークメソッドによりすべての化合物固有の比率が組み合わされ、完全な錠剤の分布マップが生成されました。錠剤（直径 13 mm）はステップサイズ 40 μm でスキャンされ、全表面のスキャンには約 2.5 分かかりました。著者らは、「メソッド開発後の分析時間は非常に短く、イメージング実験を開始してから結果が表示されるまでの時間は 2.5 分だった（各シングルピーク解析に 31 秒）」と記しています。その後、分布均一性指標を計算するために、データが MATLAB にエクスポートされました。

錠剤は、未混合から完全な混合までの 7 つの異なる混合時点でサンプリングされました。各サンプル錠剤は、LDIR イメージングと共焦点ラマン分光分析の両方で分析され、各技法による錠剤内均一性の捕捉と製剤開発における混合の終点の決定に重点を置いて、2 つのイメージングアプローチの性能が比較されました。

どちらの手法でも、混合中に均一性が徐々に高まる様子が正確に追跡されることが確認されました。ただし、分析時間には違いが見られました。ラマンイメージングでは、ステップサイズ 100 μm でアセチルサリチル酸の分布マップを取得するために、錠剤あたり合計 4 時間の分析時間がかかったのに対し、8700 LDIR では 7.5 分で同じ結果が得られました。総じて、LDIR では「30 分の 1 の時間」でラマンイメージングとほぼ同じ結果を達成できました。著者らは、この時間節約という利点を強調し、「複数の錠剤を分析すれば、『錠剤内』均一性と『錠剤間』均一性に関する独自の洞察が得られるが、錠剤間均一性については、取り込み時間が長いラマンイメージングでは複数の錠剤の分析が難しく、容易には得られない」と述べています。

この研究からの重要な引用：

「この研究で得られた結果は、LDIR が医薬製剤の分析技法として有望なこと、また新しい医薬製剤の開発時にも有益なツールになり得ることを示しています。」

「製造された錠剤の品質管理としての医薬品混合物のルーチン分析において、また何よりも新たな製剤の開発時に大いに役立つでしょう。」

錠剤の高速分析における Laser Direct Infrared イメージングの評価⁷

University of Strathclyde（英国グラスゴー）の Carruthers、Faulds、および Graham は Pfizer 社（英国サンドウィッチ）の Clark および Clarke と共同で、医薬品業界において最終的な医薬品製品内の成分の空間的分布を特性解析する重要なツールとしての LDIR イメージングの有効性を調査しました。

この研究では、医薬製剤に対する LDIR ケミカルイメージングの機能が評価され、ラマン、NIR、走査型電子顕微鏡-エネルギー分散型 X 線（SEM-EDX）分光分析など、確立されている他の分光分析イメージング技法と比較されました。LDIR は、特にデータ取り込み時間や画像分解能/画質に関して、現行の振動分光分析イメージング技法の制限を克服できる新たな技法として評価されました。その結果、LDIR イメージングにより、ラマンや SEM-EDX に匹敵する高分解能の成分分布マップが桁違いに短い時間で得られることが実証されました。

モデル医薬製剤内の成分の均一性評価に対する LDIR イメージングの有効性を評価し、共焦点ラマンによるマッピングと比較した Sacre らの研究⁶（前述の論文を参照）を参照し、「研究により、どちらの技法でも同等の結果を達成したが、8700 LDIR では同じ空間分解能で 32 倍高速にデータが生成されることが明らかになった」経緯に関心を持ちました。Carruthers らは、Sacre とチームが分析したモデルシステムに 2 種類の API が比較的高濃度（それぞれ 20 % w/w）で含まれていたことが、錠剤マトリックスにわたる比較的大きな成分領域の分布につながったと指摘しています。つまり、実際の医薬製剤でより一般的な、含有 API 濃度がより低い、より複雑なシステムの分析における 8700 LDIR の性能はまだ調査されていないことに気付きました。

この理由から、Carruthers とチームは、より複雑な製剤の分析における LDIR イメージングの性能を評価することを目的とし、前述の確立された他の 4 種類の分光分析イメージング技法と比較しました。

この研究のモデルシステムには、API（臭化水素酸塩（5 % w/w））と 2 種類の賦形剤（微結晶セルロース（MCC）（80 % w/w）およびサッカリン（15 % w/w））の 3 成分の混合製剤としてチーム内で調製した錠剤が使用されました。また、実際の製剤の検査における LDIR イメージングの性能を判断するために、同じ API（80 mg の臭化水素酸塩）を含む市販の錠剤も調査されました。成分の空間的配置の確認には、SEM-EDX が使用されました。

著者らは、Clarity ソフトウェアを使用して、原材料成分の参照ライブラリを作成しました。参照ライブラリの作成時には、（各成分について）10 個のスペクトルが採取され、その平均が参照スペクトルとされました。その後、参照スペクトルにもとづき、Clarity ソフトウェアで自動的に指定される固有のピーク/ベースライン位置（波数）を使用したシングルピーク比解析が開発されました。

すべての LDIR データは、空間ピクセルサイズ 10 μm で収集され、4 種類すべての技法で同じ 3,000 $\times$ 3,000 μm のサンプル領域がイメージングされました (図 5)。

著者らは、LDIR、ラマン、および SEM-EDX のイメージから判明した賦形剤成分の領域サイズと形状が「ほぼ同じ」であることを発見しました。一方、API 領域の数とサイズには多少のばらつきが見られ、SEM-EDX データと比較してラマンデータではわずかに過大評価され、LDIR データでは過小評価されました。ただし、「結果的な LDIR イメージでは、その他すべての技法と比較して、同等の成分分布が得られ、1 桁分高速にデータが生成された」と述べています。NIR で得られたイメージの品質と、NIR イメージでの成分のサイズと分布は、他の技法と著しく異なっていました。

この研究からの重要な引用：

「LDIR ケミカルイメージングアプローチでは、領域の詳細な形態情報がわずかな時間で得られる機会がもたらされます。ルーチン分析や、トラブルシューティング調査を目的とした成分のサイズおよび空間的配置の違いを特性解析する高速スクリーニングツールとして最適でしょう。」

「確立された他の分光分析イメージング技法との比較から、LDIR イメージングにより、ラマンや SEM-EDX に匹敵する高分解能の成分分布マップが桁違いに短い時間で得られることがわかりました。」

「このシステムは、さまざまな製造ルートで処理された製剤について理解する製造プロセスにおいて有力なツールになり得ます。」

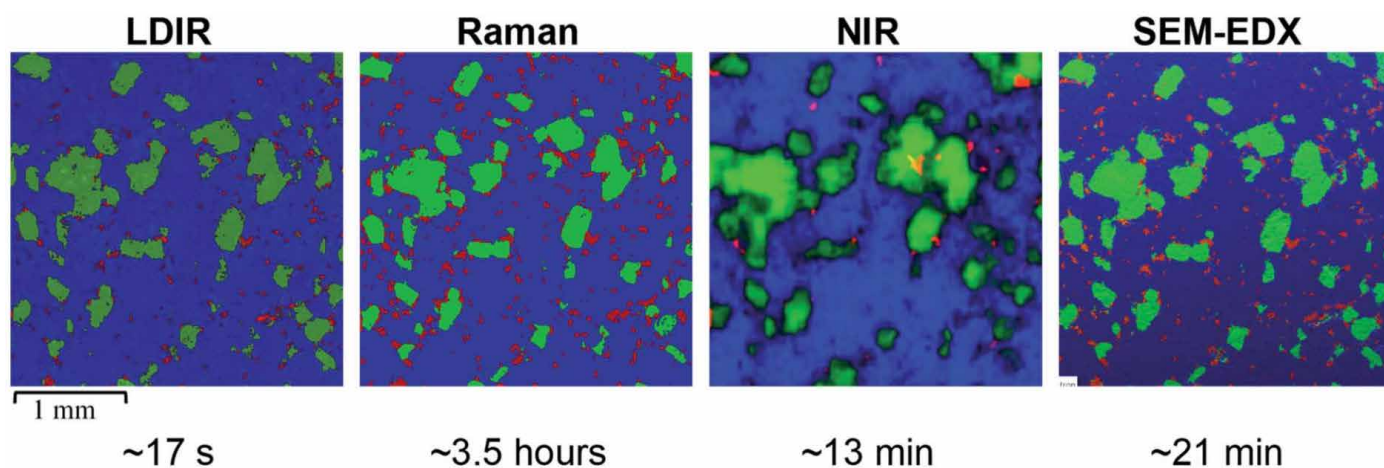


図 5.3 成分モデルシステムのイメージ。青 = 微結晶セルロース、緑 = サッカリン、赤 = 臭化水素塩 (API)。各イメージは 3,000 $\times$ 3,000 μm のサンプル領域のもので、各イメージの下に、各技法の合計データ収集時間が示されています。Caruthers ら 著「Evaluation of laser direct infrared imaging for rapid analysis of pharmaceutical tablets」(*Anal. Methods* **2022**, 14, 1862–1871) より転載。Copyright © 2022。Royal Society of Chemistry は Creative Commons BY 3.0 で使用許可が与えられています。

LDIR イメージングによる錠剤分析の前進^{8,9}

米国食品医薬品局（FDA）の医薬品評価研究センター（CDER）の Zaker と同僚研究者らは、錠剤分析への LDIR イメージングの適用について探求しました。ハイパースペクトルイメージングにより重要な物理化学的性質（化学的同一性、粒子サイズ、形状、API/賦形剤/充填剤等の成分の分布など）を捕捉するために、8700 LDIR が使用されました。また、選択した波数で反射率イメージを収集する錠剤用の分類イメージングメソッドが Clarity ソフトウェアで開発されました。

以前の研究から、著者らには、LDIR（特に、IR 分光分析に結合された QCL 技術）が「従来の（ラマン、IR、NIR）イメージングに見られる分解能、調整可能性、およびデータ取り込み時間の制限を克服」できるが、これらの利点を得るには、より詳細なメソッド開発が必要になることがわかっていました。また、医薬品アプリケーション用の分類メソッドを使用した一般化 LDIR イメージングアプローチがないことに気づき、チーム内で調製し、十分に特性解析された錠剤の体系的分析により LDIR 分類メソッドを作成することを目指して、この研究を開発しました。まず、医薬品分析のための LDIR イメージングメソッド開発の重要な要素として、ピーク/ベースライン位置を表す波数の選択とステップ（ピクセル）サイズについて調査しました。次に、LDIR イメージとラマンイメージを比較して、8700 LDIR メソッドの精度と分解能を評価しました。

モデルシステムとして、API（ミドドリン塩酸塩（HCl））と 2 種類の賦形剤（微結晶セルロース（MCC）およびコーンスターチ（CS）を含む、チーム内で調製した 2 種類の錠剤混合製剤が使用されました。どちらの錠剤製剤も API 濃度は 2 % w/w ですが、賦形剤濃度は異なり、錠剤 A には 32 % w/w の MCC と 64 % w/w の CS、錠剤 B には 10 % w/w の CS と 88 % w/w の MCC が含まれていました。比較研究では、一般的な市販（OTC）医薬品製品（エキセドリン錠剤）も対象とされました。表面を滑らかにするために、サンプルプレナツールが使用されました。

メソッドの開発と微調整には、チーム内で調製した錠剤 A が使用されました。チームは、Clarity ソフトウェアにより各成分のピーク/ベースライン位置を自動選択しましたが、この位置はライブラリスペクトルにもとづいて手動で調整できることがわかっていました。結果的に、12 個のピーク/ベースラインの選択にもとづいて 12 個のメソッドが作成されました。最終的には、メソッド 1（各ピーク/ベースラインの波数：ミドドリン HCl は 1,650/1,669 cm^{-1} 、MCC は 1,159/1,187 cm^{-1} 、CS は 1,142/1,167 cm^{-1} ）が選択されました。結果を図 6 に示します。

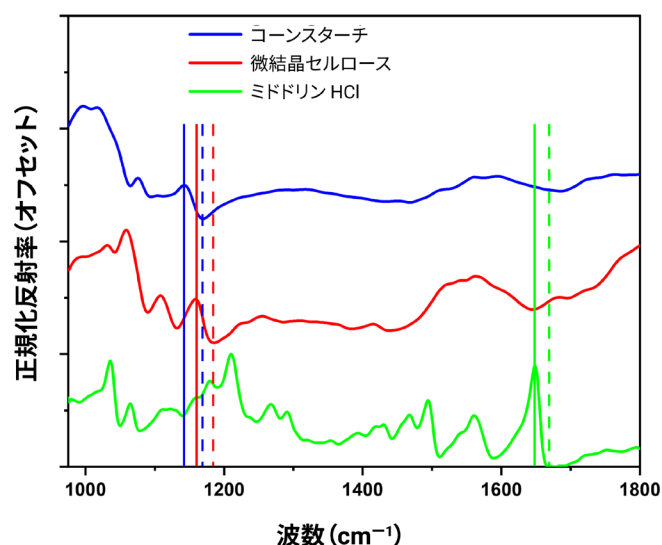


図 6. API であるミドドリン HCl と賦形剤の IR 反射率スペクトル

錠剤 A は、ステップ（ピクセル）サイズとデータ取り込み時間の関係の調査にも使用されました。その際、ステップサイズとして 1、3、5、10、20、および 40 μm が調査されました（図 7）。Zaker とチームは、ステップサイズが粒子の検出およびデータ取り込み時間を大きく左右することを発見しました。このメソッドには 10 μm 以下のピクセルサイズが最適だったことから、イメージング前に、予測される成分の粒子サイズにもとづいてデータ取り込み時間とステップサイズを最適化することを推奨しています。

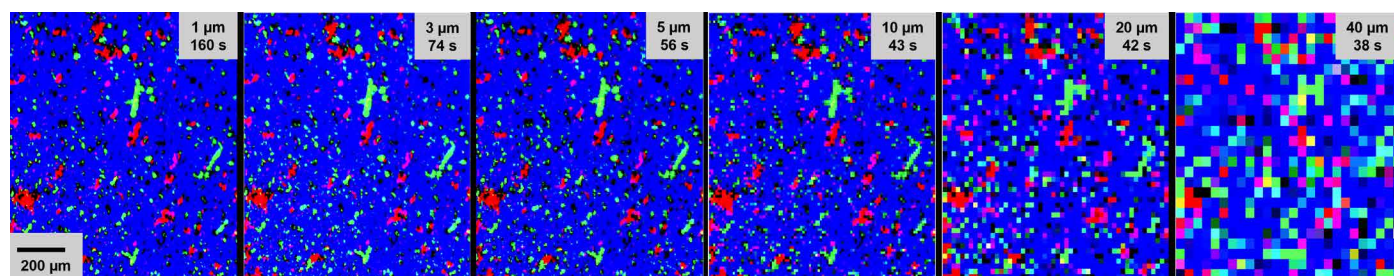


図 7. 錠剤 A：ピクセルサイズの影響（分解能 1 ～ 40 μ ）

LDIR イメージングとラマンイメージングの比較には、チーム内で調製した錠剤 A および B が使用されました（図 8）。Zaker とチームは、8700 LDIR イメージングが「ラマンと良好な一致を示したが、採取時間は約 1/100 に短縮された」と報告しています。また、「LDIR イメージングにより、医薬製剤中の API と賦形剤が効果的に検出され」、「分析した錠剤における API の面積カバー率はどの技法も同等だった」と述べています。特に、8700 LDIR ではラマンイメージングより多数の粒子が検出され、LDIR イメージの平均フェレ径が一貫して小さいことに気がきました。これは、Carruthers らによる以前の論文でも同様に観察されています。

著者らは、ステップサイズ 20 μm で OTC のエキセドリン錠剤も評価しました。予備で行ったステップサイズ 10 μm でのラマンマッピングには約 2 週間という非常に長い取り込み時間がかかったことに言及しています。比較分析では、LDIR イメージとラマンイメージとの間で表面形態に大きな違いは認められませんでした。8700 LDIR は、より小さなフェレ径の、より多くの API 領域を検出できました。

この研究からの重要な引用：

「総じて、LDIR イメージングは、錠剤内の成分のサイズと分布を特性解析する、潜在的に高速なアットラインツールとして評価されました。他のケミカルイメージング技法と同等の特異性と分解能を維持しながら、より短時間でデータを撮り込むことのできる LDIR イメージングが、医薬品の製造を強化し、プロセスの理解を深める上で有益であることを実証できました。」

「LDIR の反射率イメージングは、目的とする物理化学的情報を犠牲にすることなく医薬品を高速分析できる有望な代替手法です。」

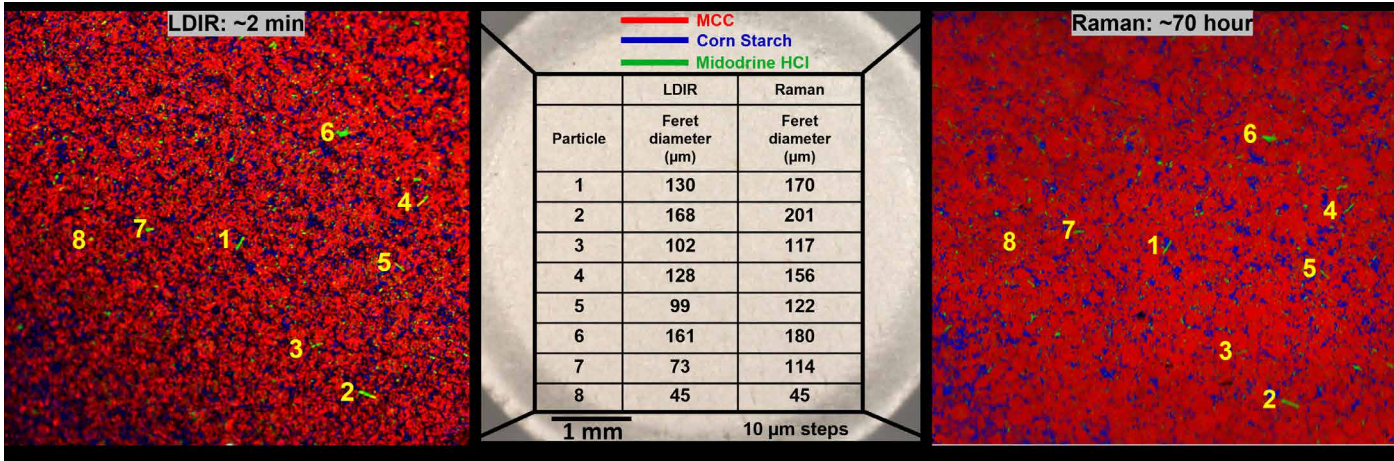


図 8. チーム内で調製した錠剤 B の LDIR イメージとラマンイメージの比較（番号は分析した領域）。Zaker ら著「Assessment of Laser Directed Infrared (LDIR) Imaging for a Physicochemical Approach to In Vitro Characterization of Pharmaceutical Tablets」（2023 FDA Science Forum）より転載。Copyright © 2023 U.S. FDA/CDER.

組織分析

子宮頸管閉鎖症の管理のための生分解可能な多層シルクフィブロイン-PCL スtent：in vitro での細胞適合性と細胞外基質のリモデリング¹⁰

Indian Institute of Technology Kharagpur および Institute of Reproductive Medicine (インド コルカタ) の Ojha と共同研究者らは、子宮頸管閉鎖症 (CA) に対処するための生分解可能な多層子宮頸管 Stent を開発しました。CA は稀な先天性ミューラー管奇形であり、子宮頸管が欠損または変形して機能せず、子宮頸管に物理的な詰まりや閉塞が生じます。この閉塞は、慢性的な骨盤痛を引き起こし、ホルモン周期が正常でも無月経となる可能性があります。また、これらの症状が長期的に併発することで、子宮に損傷を与え、受胎能に影響するおそれがあります。治療法には、子宮摘出術 (子宮血腫や逆行性月経などの重大な問題を回避するために子宮と子宮頸部を完全に切除) などの非保存的外科手術と、将来的に受胎できるよう生殖器官を保存する子宮頸管再建術や腹腔鏡下手術などの保存的手術があります。ただし、これらの手術は臨床医にとって容易でないことに変わりありません。Ojha らは、バイオエンジニアリングおよびリプロダクティブヘルスアプリケーション用の生体材料が幅広く研究され、細胞工学的アプローチ、カイコのシルクフィブロイン (SF) タンパク質、徐々に分解される FDA 承認済みポリマーであるポリカプロラクトン (PCL) を使用した子宮頸管再建がますます進化していることに言及しています。

この研究では、ヘキサフルオロイソプロパノールを共通溶液として使用して、SF と PCL の均質な混合物でできた Stent が作製されました。この Stent (使用可能な長さ 40 mm、直径 3 mm) を作製するため、電界紡糸法により繊維状の内側/外側シートが形成され、3D 印刷でハニカム中間層の同心円筒が作成されました。Stent の研究および in vitro での細胞適合性の研究 (ヒト子宮頸部扁平上皮、円柱上皮細胞、子宮内膜間質細胞) には、in vivo モデル (Wistar ラット) が使用されました。

in vivo での Stent の研究は 10 日間、30 日間、および 60 日間にわたって実施され (各期間について n = 3)、その後、決められた間隔で外植され (S10、S30、S60)、中性緩衝ホルマリン中で固定されました。細胞外基質 (ECM) タンパク質、特にコラーゲン I (COL I) の局在化と、外植片中の Stent 成分および組織の一体化を分析するために、8700 LDIR が使用されました。分析の際は、外植片が Low-E 顕微鏡スライドに載せられました。Clarity ソフトウェアを使用して、外植片ごとに 10 個のスペクトルが採取され、参照スペクトルの作成に使用されました。また、参照スペクトルを使用して、ターゲットとしてあらかじめ定義された各成分に対して各シングルピーク比解析が実行されました。

molecule name	peak wavenumber (cm ⁻¹)	assignment
PCL	1163, 1458, 1734	CH ₂ deformation, CH ₃ bending [Strong]
SF	1065, 1365, 1628	amide region I, II medium
COL I	1306, 1336	[Strong]

図 9. ターゲット成分 (PCL、SF、COL I) の LDIR のピーク/ベースライン波数

Ojha らによると、「LDIR イメージングにより、サンプルの処理や標識化を行わなくても、in situ で組織の分子および構造に関する洞察が得られました。」外植片の LDIR イメージングから、COL I が沈着し局在化していること、外層に ECM タンパク質が存在すること、Stent の主成分が SF/PCL であること、外植片に均一に分布していることがわかりました。局在化の研究は、動物モデルにおいて移植後に開存が継続していることの証明に役立ちました。

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等法に基づく登録を行っておりません。

この研究からの重要な引用：

「LDIR イメージングにより、サンプルの処理や標識化を行わなくても、in situ で組織の分子および構造に関する洞察が得られました。」

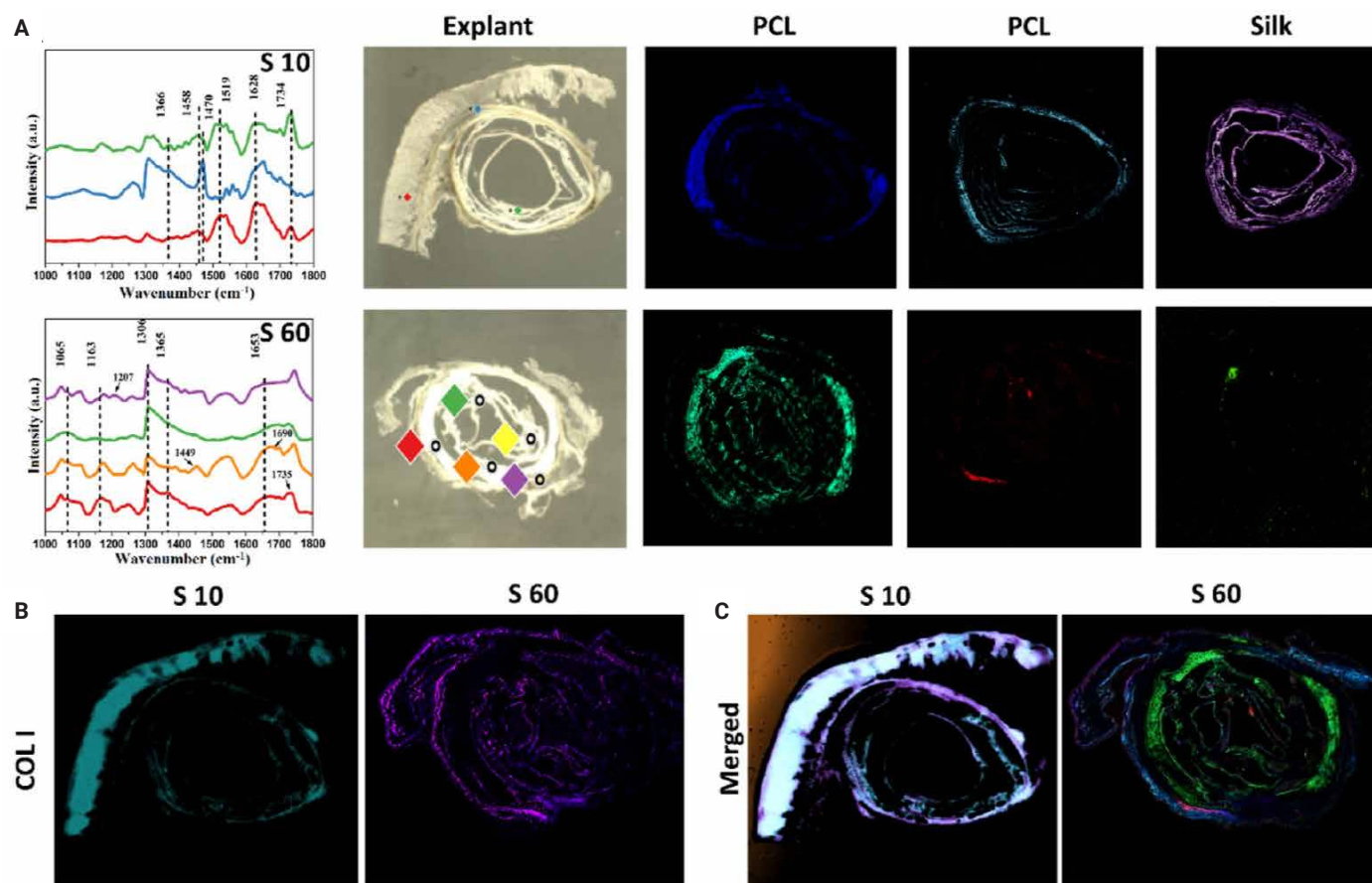


図 10. 外植片の LDIR スペクトルとイメージング：(A) 期間 S10 および S60 時点における外植片中の SF および PCL の FTIR スペクトルと空間的分布、(B) 外植片にわたる COL I マッピング、(C) 統合 LDIR イメージ。Ojha らの許可のもと「ACS Appl.Mater.Interfaces」(2023, 15, 33, 39099–39116) より転載。Copyright © 2023 American Chemical Society.

食品と飲料

LDIR 分光分析およびイメージングを用いた食品原材料への偽和物混入の高速分析¹¹

スイスに拠点を置く Nestlé Research の Da Costa Filho、Cobuccio、およびチームは、食品原材料中の偽和物を検出、同定、半定量する高速ノンターゲットスクリーニング技術としての 8700 LDIR の適合性を調査しました。

著者らは、さまざまな乾燥食品中の見かけのタンパク質濃度を高めるためのコスト効率の高い（経済的な）偽和物として、植物由来タンパク質や窒素豊富な化合物が使用されていることに注目しました。また、食品中の窒素化合物の検出用に開発された現在の分析メソッドは高速である一方、数種類の化合物や食品マトリックスに限られるか、低い検出下限でいくつかのマトリックスにのみ対応していることを指摘しています。これまで長年にわたり、食品の真正性や偽和物混入の試験には振動分光分析が広く使用されてきましたが、この技法は時間がかかる上、高い計算負

荷を伴います。そこで、著者らは、中赤外の適用を乾燥食品マトリックスにまで広げる、高速で直感的なスクリーニングツールとして、LDIR イメージングを調査することに関心を持ちました。

チームは、乾式混合と湿式混合の 2 つの偽装プロセスを調査しました。5 種類の未加工食品マトリックスには、窒素豊富な化合物、外来タンパク質、および増量剤を組み合わせた偽和物が混入されました。具体的には、市販のスキムミルク粉末のサンプル（SMP、n = 45）、大豆タンパク質分離物（SPI、n = 31）、鶏肉粉末（CMP、n = 35）、エンドウ豆タンパク質（PPI、n = 32）、および小麦粉（WF、n = 6）に 1 ~ 15 % (w/w) のさまざまな濃度で偽和物が乾式混合されました。さらに、SMP の 10 個のサンプルには 5 ~ 10% (w/w) の濃度で偽和物が湿式混合されました。粉末サンプルは、直径 13 mm、厚さ 2 ~ 3 mm のペレットに圧縮成形されました。このペレットの上層からサンプルプレーナツールで切片が切り出され、光学接着剤で顕微鏡スライドに貼り付けられました。このプロセスの所要時間は「約 5 分」でした。

偽和物がスクリーニングされ、原材料の表面積濃度分布を分類する IR イメージングメソッドが Clarity ソフトウェアで開発されました。最初に、直接反射および ATR の両モードによりデータポイント間隔 0.5 cm^{-1} 、スペクトル分解能 8 cm^{-1} でスペクトルが収集され、純粋な原材料のカスタムスペクトルライブラリが作成されました。その後、未加工食品マトリックスおよび偽和物に関連するスペクトル特性にもとづいて、偽和物のスクリーニングに最適な波数が選択されました。ピークの組み合わせにもとづく 1 つのスクリーニングメソッド（4 つの波数を使用）と、ピーク比にもとづく 3 つのスクリーニングメソッド（ピーク/ベースライン位置の 2 つの波数を使用）が開発されました。これらのメソッドでは、機器はサンプル領域をすばやくスキャンし、IR イメージのコントラストを取得して汚染を調べ、「あり」または「なし」の形式で答えを出します。著者らは、ピーク比はサンプル表面上の形状の違いを表し、得られるコントラストはサンプル上の化学的差異のみによるものと述べています。また、原材料を分類するためのメソッドを開発するために Clarity ソフトウェアのアルゴリズムが使用されました。Clarity ソフトウェアにより、わずか「1 分未満」で、原材料を最も正確に識別するピーク/ベースラインの波数が自動的に選択され、ケモメトリックスやキャリブレーション標準は必要ありませんでした。

IR イメージは、ペレット表面で採取されました。異常なサンプルの検出を目的とした「ピクセルサイズ $20\text{ }\mu\text{m}$ での直径 13 mm 領域のスキャンにかかった時間は、4 つのどのスクリーニングメソッドでも約 6 分でした。」化学分類イメージの採取には、ピクセル分解能 $20\text{ }\mu\text{m}$ を使用し、「サンプル中に存在する原材料の数に応じて約 1 ～ 7 分」かかりました。食品偽和物の同定には 25 分かかりました。

研究者らは、中赤外スペクトルで、原材料、窒素豊富な化合物、または増量剤の同定を可能にする特徴的なフィンガープリントプロファイルを観察しました。また、特に類似したタンパク質（スキムミルク粉末、植物由来の粉、肉粉末）の食品マトリックスに添加されている場合の、動物/植物由来のタンパク質の検出と、タンパク質が豊富な外来混入物との識別における課題についても議論しています。これは、インタクトタンパク質と加水分解タンパク質のスペクトルに同様の強度と形状の吸収バンドが現れるからです。偽和物が均一に分散しているか粒子内に隠れている場合も、中赤外技術では容易に検出できない可能性があります。研究者らは、湿式混合されたサンプル中の窒素豊富な化合物を検出する難しさについて述べています。これは、偽和物の溶解性により均一な分散が可能なことに関係していると考えられます。

乾式混合された偽和物について、経済的な偽和物が 1 % で混入されたサンプルでは感度 82 %、5 % 以上で混入されたサンプルでは感度 92 ～ 100 % であることが観察されました。著者らは特に「非常に低濃度の食品偽和物（0.06 % のグアニジンなど）の検出」における LDIR 技術の感度を強調しています。

この研究からの重要な引用：

「LDIR は、経済的動機による食品マトリックスへの偽和物混入（5 % 超）のスクリーニング分析において期待できる結果を示しました。」

「この研究で報告された結果により、食品偽和物の検出という用途に対する LDIR 技術の大きな可能性が明らかになりました。」

結論

世界中の最先端研究グループにより、医薬製剤、食品真正性試験、接着界面化学、生体材料など多様なアプリケーションにわたり、Agilent Clarity ソフトウェアを搭載した Agilent 8700 LDIR ケミカルイメージングシステムの有用性が実証されています。これらの研究から、次世代の IR イメージングプラットフォームとして、Clarity ソフトウェアを搭載する 8700 LDIR の汎用性が浮き彫りになっています。8700 LDIR システムは空間分解された高速自動化学分析を実現し、品質管理、真正性の検証、材料設計、およびバイオ医薬品のイノベーションにおける課題に取り組むユーザーの可能性を広げます。

追加情報

- Agilent 8700 LDIR ケミカルイメージングシステム
- Agilent Clarity ソフトウェア
- 8700 LDIR システムの仕様
- ベストプラクティス
- 分光分析用消耗品
- マイクロプラスチック技術の FAQ

参考文献

1. Gowen, A. A.; O'Donnell, C. P.; Cullen, P. J.; Bell, S. E. J. Recent Applications of Chemical Imaging to Pharmaceutical Process Monitoring and Quality Control. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2008**, 69(1), 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.10.013>.
2. Alvarez - Fernandez, A.; Pawar, N.; Sanchez - Puga, P.; Zaccari, Nathan. R.; Maestro, A. Peptide - Guided Self - Assembly: Fabrication of Tailored Spiral - like Nanostructures for Precise Inorganic Templating. *Advanced Functional Materials* **2024**, 35(1), 2411061. <https://doi.org/10.1002/adfm.202411061>.
3. Gordon, N.; Beaudoin, H.; Kelso, P. R.; Southwell, B.; Wright, D. D. Laser Direct Infrared Spectroscopy Hyperspectral Imaging; Applications in Geochemical Phase Mapping and Interpretation of Multidimensional Analysis. [online] American Geophysical Union 2024. 2024.Available at: https://www.researchgate.net/publication/386508728_Laser_Direct_Infrared_Spectroscopy_Hyperspectral_Imaging_Applications_in_Geochemical_Phase_Mapping_and_Interpretation_of_Multidimensional_Analysis [Accessed Feb. 2026].
4. Gordon, N.; Beaudoin, H.; Kelso, P. R.; Southwell, B.; Wright, D. D. Laser Direct Infrared Spectroscopy Hyperspectral Imaging; Applications in Geochemical Phase Mapping and Interpretation of Multidimensional Analysis. [online] ESS Open Archive December 27, 2024, <https://doi.org/10.22541/essoar.173532426.64038391/v1> [Accessed Feb. 2026].
5. Zhou, X.; Zheng, H.; Wu, Y.; Yin, H.; Mao, X.; Li, N.; Guo, H.; Chang, Y.; Jiang, X.; Ai, Q.; Xue, C. Scalable Production of Muscle and Adipose Cell-Laden Microtissues Using Edible Macroporous Microcarriers for 3D Printing of Cultured Fish Fillets. *Nature Communications* **2025**, 16, 1740. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57015-1>.
6. Sacré, P.-Y.; Alaoui Mansouri, M.; De Bleye, C.; Coïc, L.; Hubert, Ph.; Ziemons, E. Evaluation of Distributional Homogeneity of Pharmaceutical Formulation Using Laser Direct Infrared Imaging. *International Journal of Pharmaceutics* **2022**, 612, 121373. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121373>.
7. Carruthers, H.; Clark, D.; Clarke, F. C.; Faulds, K.; Graham, D. Evaluation of Laser Direct Infrared Imaging for Rapid Analysis of Pharmaceutical Tablets. *Analytical Methods* **2022**, 14(19), 1862–1871. <https://doi.org/10.1039/d2ay00471b>.
8. Zaker, Y.; Yilmaz, H.; Lex, T. R.; Guo, C.; Rodriguez, J. D.; Willett, D. R. Advancing Pharmaceutical Tablet Analysis with Laser Direct Infrared (LDIR) Imaging. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2025**, 262, 116897. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2025.116897>.
9. Zaker, Y.; Yilmaz, H.; Willett, D. (2023). Assessment of Laser Directed Infrared (LDIR) Imaging for a Physicochemical Approach to In Vitro Characterization of Pharmaceutical Tablets. [online] 2023 FDA Science Forum. 2023.Available at: <https://www.fda.gov/science-research/fda-science-forum/assessment-laser-directed-infrared-ldir-imaging-physicochemical-approach-in-vitro-characterization> [Accessed Feb. 2026].
10. Ojha, A. K.; Rajasekaran, R.; Hansda, A. K.; Singh, A.; Dutta, A.; Seesala, V. S.; Das, S.; Dogra, N.; Sharma, S.; Goswami, R.; et al. Biodegradable Multi-Layered Silk Fibroin-PCL Stent for the Management of Cervical Atresia: In Vitro Cytocompatibility and Extracellular Matrix Remodeling in Vivo. *American Chemical Society Applied Materials & Interfaces* **2023**, 15(33), 39099–39116. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c06585>.
11. da Costa Filho, P. A.; Cobuccio, L.; Mainali, D.; Rault, M.; Cavin, C. Rapid Analysis of Food Raw Materials Adulteration Using Laser Direct Infrared Spectroscopy and Imaging. *Food Control* **2020**, 113, 107114. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107114>.
12. Yeh, K.; Kenkel, S.; Liu, J.-N.; Bhargava, R. Fast Infrared Chemical Imaging with a Quantum Cascade Laser. *Analytical Chemistry* **2014**, 87(1), 485–493. <https://doi.org/10.1021/ac5027513>.
13. Hildebrandt, L.; Zimmermann, T.; Sobakpo, M.; Hahn, K.; Pröfrock, D. A Validated, Cost-Effective Alternative: Gold-Coated vs. Aluminum-Coated Membranes for LDIR Microplastic Analysis. **2025**.

14. Huang, X.; Li, C.; Jiang, S.; Wang, X.; Zhang, B.; Liu, M. Supramolecular Chirality of the Hydrogen-Bonded Complex Langmuir–Blodgett Film of Achiral Barbituric Acid and Melamine. *Journal of Colloid and Interface Science* **2005**, *285*(2), 680–685. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.12.025>.
15. Huang, X.; Li, C.; Jiang, S.; Wang, X.; Zhang, B.; Liu, M. Self-Assembled Spiral Nanoarchitecture and Supramolecular Chirality in Langmuir–Blodgett Films of an Achiral Amphiphilic Barbituric Acid. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*(5), 1322–1323. <https://doi.org/10.1021/ja036878i>.
16. Zhang, Y.; Chen, P.; Jiang, L.; Hu, W.; Liu, M. Controllable Fabrication of Supramolecular Nanocoils and Nanoribbons and Their Morphology-Dependent Photoswitching. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*(8), 2756–2757. <https://doi.org/10.1021/ja805891k>.
17. Wen, H.; Yao, J.; Chen, X.; Ling, S.; Shao, Z. Silk-Derived Peptide Nanospirals Assembled by Self-Propelled Worm-like Filaments. *Nano Research* **2022**, *16*(1), 1414–1420. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12274-022-4671-1>.

ホームページ

www.agilent.com/chem/jp

カスタムコンタクトセンタ

0120-477-111

email_japan@agilent.com

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等法に基づく登録を行っておりません。本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。

RA260427.708

アジレント・テクノロジー株式会社
© Agilent Technologies, Inc. 2026
Printed in Japan, May 18, 2026
5994-9040JAJP