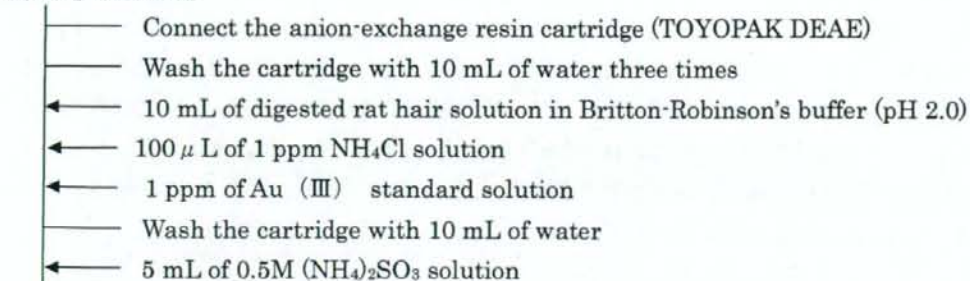


カートリッジに試料溶液を導入し、試料溶液中の Au を DEAE カートリッジに吸着させた。次にカートリッジに吸着した Au を 0.5 M 亜硫酸アンモニウム水溶液 5 mL で溶離させた。溶離液を ICP-AES で定量分析し、Au の濃縮回収率を算出した。

Syringe (10 mL)



Analytical solution (5 mL)

Analyze by ICP-AES

Calculate the recovery of Au

Scheme 3 Preconcentration procedure for digested rat hair (3)

C. 研究結果

1) ラット体毛溶液化試料の濃縮操作

得られた結果を Table 1 に示す。溶出液中に Au が検出されず、濃縮ができていないことが分かった。

Table 1 Effect of preconcentration procedure on detection of Au in digested rat hair

| | Concentration of Au (ppm) | |
|---------|------------------------------------|---------------------------------|
| | Without preconcentration procedure | With preconcentration procedure |
| Trial ① | 0.186 | N.D. |
| Trial ② | 0.187 | N.D. |
| Trial ③ | 0.184 | N.D. |

* N.D. = not detected

上記の原因として以下のようなことが考えられた。

(1) ラット体毛溶液化試料中の Au が陰イオン交換樹脂である DEAE カートリッジに結合するためには $[\text{AuCl}_4]^-$ となり錯イオンを形成することが必要であるが、錯イオンを形成するのに必要な塩化物イオンが試料中にほとんど存在しない。

(2) ラット体毛中に存在する Au が微量すぎて DEAE カートリッジで濃縮できなかった。まず、原因 (1) に関してはラット体毛を溶液化した後の試料溶液に塩化物イオンとして塩化アンモニウムを少量添加した後に濃縮操作を行い、結果が改善されるかどうかを検討した (→2))。

次に、原因 (2) に関してはラット体毛を溶液化した後の試料溶液に少量の既知濃度の Au (III) の溶液を添加した後に濃縮操作を行い、結果が改善されるかどうかを検討した (→3))。

2) ラット体毛溶液化試料の濃縮 (Cl^- の添加)

得られた結果を Table 2 に示す。1) の結果より多少改善されているものの、濃縮回収率は 20 %前後と低い値に留まっており、塩化物イオンの添加はある程度の効果を示したが、それだけではラット体毛中の Au が DEAE カートリッジより回収できていないことが分かった。

Table 2 Effect of addition of chloride ion on preconcentration of Au in digested rat hair

| | Concentration of Au (ppm) | | Recovery (%) |
|---------|------------------------------------|---------------------------------|--------------|
| | Without preconcentration procedure | With preconcentration procedure | |
| Trial ① | 0.186 | 0.035 | 18.8 |
| Trial ② | 0.187 | 0.030 | 16.0 |
| Trial ③ | 0.184 | 0.032 | 17.4 |

3) ラット体毛溶液化試料の濃縮 (Au (III) の添加)

Scheme 3 により実施した定量分析結果を Table 3 に示す。Table 3 より、もともと体毛中に存在していた Au が DEAE カートリッジによる濃縮法を適用することにより、ほぼ全て回収できていることがわかる。少量の Au (III) の添加は DEAE カートリッジによる濃縮にとって大変有効だと言える。

Table 3 Effect of addition of Au(III) standard solution on preconcentration of Au in digested rat hair

| | Concentration of Au (ppm) | | Recovery (%) |
|---------|------------------------------------|---------------------------------|--------------|
| | Without preconcentration procedure | With preconcentration procedure | |
| Trial ① | 0.186 | 0.180 | 96.8 |
| Trial ② | 0.187 | 0.179 | 95.7 |
| Trial ③ | 0.184 | 0.179 | 97.3 |

【まとめと考察】

本年度の研究では、平成 19 年度の研究で無機金属標準原液を用いて検討した濃縮条件をラット体毛の溶液化試料に適用し、実際の生体試料にもその検討内容が応用可能かどうかを検討した。

まず、1) では前年度における検討によって確立した濃縮条件をそのまま適用した。つまり、pH 2.0 に調整した試料溶液 10 mL を DEAE カートリッジに通して DEAE カートリッジに吸着した Au を 0.5 M 亜硫酸アンモニウム 5 mL で溶離させることである。その結果、溶離液から Au が全く検出されず、前年度の条件そのままでは生体試料には応用できないということが分かった。この原因を確認するために 2) 及び 3) に記述した検討を行った。

先ず、2) では塩化物イオンの存在の有無が濃縮回収率に与える影響について考察した。ラット体毛溶液化試料中の Au が陰イオン交換樹脂である DEAE カートリッジに結合するためには $[\text{AuCl}_4]^-$ となり錯イオンを形成することが必要であるが、錯イオンを形成するのに必要な塩化物イオンがラット体毛中にほとんど存在しないことが考えられた。そこで、塩化物イオンを少量添加し、ラット体毛中の Au を $[\text{AuCl}_4]^-$ に変換してから DEAE カートリッジに通し、濃縮を試みた。その結果、塩化物イオンにより濃縮回収率は上がる事が分かった。よって、ラット体毛中の Au は陰イオンの形では存在しておらず、濃縮前に陰イオンの形に変換させる必要があるということが言える。しかし、塩化物イオンの添加により濃縮回収率が上がったとは言っても 20 % 前後であり、塩化物イオンの添加のみでは不完全であることも同時に判明した。

次に、3) では少量の Au (III) の添加が濃縮回収率に与える影響について考察した。平成 19 年度の研究では、無機標準溶液で Au (III) 濃度を 10 ppm として検討を行って一定の成果を収めた。しかし、濃度を下げて 0.2 ppm で行ったときは濃縮ができなかった。そこで、試料溶液中の Au (III) の濃度が濃縮の可否を決定する一因になるのではないかと考えた。そこで、金チオリンゴ酸ナトリウムを投与したラット体毛中に存在する Au の量が微

量過ぎて濃縮がうまくいっていないのではないかと考え、少量の既知濃度の Au (III) を添加してから濃縮を試み、添加した Au (III) のみならず、もともとラット体毛中に存在する Au までも濃縮操作により検出されるかどうかを考察した。平成 19 年度に無機金属標準溶液を用いて検討を行った結果、90 %の濃縮回収率が得られていたが、今回の研究で少量の既知濃度の Au (III) の添加により前年度の結果とほぼ等しい濃縮回収率が得られることが判明した。推測通り、試料溶液中の Au (III) の濃度は濃縮の可否を決定する大きな原因であったことが分かった。試料中に存在する Au の量が微量でも少量の既知濃度の Au (III) を添加して Au (III) の濃度を上げることにより、添加した Au (III) のみならずもともと試料中に存在していた Au (III) の濃縮までもが促進されるということを示している。これは、試料溶液に Au (III) を添加したことにより、DEAE と Au (III) が結合する反応において化学平衡が反応が進行する方向へシフトした結果、DEAE と Au (III) の結合反応が促進したのではないかと考えられる。

実際の生体試料中に応用することを考えた場合、濃縮したい成分が非常に微量であることが多いと考えられるが、本年度の研究結果により少量の既知濃度の被験物質を添加することで濃縮が出来る可能性を見出せた。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

医薬品を巡る環境の変化に対応した日本薬局方の改正のための研究 —固体状医薬品の水分吸脱着特性及び水分活性値に関する基礎的検討—

分担研究者 松田芳久 神戸薬科大学教授

研究要旨 固体状原薬及び添加剤の粉体物性の評価方法を確立するために、日米欧3極薬局方の間で各種試験法や測定法の国際調和の作業が進められている。日本薬局方でもこれらの動向の中で国際調和が完了した新しい試験法を可及的速やかに収載すべく、審議・検討を重ねてきた。粉体物性には、粉体工学的観点からの物性に加えて、固/気界面（固体表面）に関係する、物理化学的観点から評価される吸湿特性も、原薬や添加剤の安定性及び製剤工程での円滑性、さらには製剤特性にまで影響する重要な物性である。

本研究では、固/気界面の現象中で最も基本的な水分吸脱着特性と水分活性値の粉体物性としての有用性について検討した。

研究協力者 寺岡 麗子 神戸薬科大学講師

A. 研究背景と目的

医薬品原薬や製剤用添加剤の粉体物性（粒子径、粒子径分布、比表面積、粒子密度、流動性、圧縮性など）が剤形のいかに問わず最終製剤の特性に密接に関係し、ひいては製剤のバイオアベイラビリティにも著しい影響を及ぼすことはよく知られている。これらの事実を踏まえて、薬局方においても合理的かつ科学的妥当性に基づいた、粉体物性を対象とした一般試験法の国際調和の必要性が認識され、活発な調和作業が進められている。各種の粉体物性測定法のうち、これまでに調和が完了した比表面積測定法、粒子径測定法（光学顕微鏡法及びふるい分け法）、粉体の流動性、粉体の粒子密度測定法、かさ密度及びタップ密度測定法、粉体の細かさの表示法、粉末X線回折測定法、レーザー回折法による粉体粒度測定が、日局においても一般

試験法又は〔参考情報〕として順次取り込まれてきた¹⁰⁾。

上記の粉体物性測定法に加えて、現在、調和作業が進行している項目として、EPがCPとなっている粉体の吸湿現象に関する試験法がある。本試験法の原案では2つの測定項目（水分の吸脱着等温線及び水分活性値）が含まれているが、日局ではこれらの内容はいずれも一般試験法のスタイルには馴染まないとの判断から、〔参考情報〕として取り扱うことを前提として審議されている。

ところで、経口投与製剤については、水分測定は製剤の化学的、物理的、微生物学的特性を制御するために行われる。したがって、粉体の吸湿性は原薬や添加剤の安定性及び製剤工程での取扱い性、さらには製剤特性にまで広範囲にわたって影響する重要な物性である、これまで

にも統一した吸湿性試験法の確立を目指した一連の研究^{2, 3, 4)}において、“本品は吸湿性である”との表示のための測定条件と評価基準の設定がなされているが、これらが日局一般試験法として収載されるまでには至っていない。一方、最近、芦澤ら⁵⁾や吉岡^{6, 7)}らによって水分吸着等温線の解析研究がなされ始め、国内でも吸湿性の重要性に対する認識が急速に深まっている。さらに今回、EPにより新たに水分活性という物性値の検討が提案された。本物性値は欧州では輸入食肉製品に関して既に30年以上前から水分活性の重要性が認識され、FDAやUSDAにも取り入れられている。また、水分活性は現在のHACCPで要求される重要なパラメータの一つとなっている。さらに日本でも食品衛生法(平成5年)により一部の食品の流通・保管に水分活性値の基準が設定されている。このような現状を踏まえて、国内の製薬メーカーにおいても測定機器が既に相当数購入されていることが推測されている。

そこで本研究では、代表的な14種類の添加剤を対象としてこれら2種類の物性(値)を測定し、その有用性について検討するとともに、日局で[参考情報]として取り込む際の参考資料として供することを目的とした。

B. 研究方法

1. 関連資料の検索と内容の調査

EPによる調和原案に加えて、既往の文献^{5, 6, 7)}及び水分活性に関する最近の文献⁹⁾の内容について検討した。

2. 試料

以下に示す14種類の添加剤を試料としてそのまま使用した。

- ・乳糖 100M(DMV INTERNATIONAL, Lot No.22522)
- ・乳糖 200M(DMV INTERNATIONAL,

Lot No.10064365)

- ・乳糖 DCL-21(DMV INTERNATIONAL, Lot No.301821)
- ・ポビドン (PVP, 半井化学薬品(株), M2M9737)
- ・ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L, 信越化学工業(株) Lot No. JA-0081)
- ・低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC, 日本曹達(株) Lot No/406144)
- ・ヒプロメロース(TC-5, 信越化学工業(株) Lot No.513)
- ・カルメロース(CMC, 五徳薬品(株) Lot No. N7E160)
- ・カルメロースカルシウム(CMC-Ca, 五徳薬品(株) Lot No. E7A743)
- ・クロスカルメロースナトリウム(旭化成工業(株) Lot No. T-828)
- ・結晶セルロース(MCC, 旭化成工業(株) Lot No. 1042)
- ・D-ソルビトール(和光純薬(株) Lot No.EPR7858)
- ・ゼラチン G-2509P(新田ゼラチン(株), Lot No.081016)
- ・ゼラチン G-2510P(新田ゼラチン(株), Lot No.081016)

3. 装置

① 動的水蒸気吸着測定

秤量皿を洗浄し、十分乾燥させた後、試料約10mgを測り取る。相対湿度RH(%)の上限を35, 55, 75, 95%に設定すると、プログラムに従って5%ごとにRHが上昇し、その湿度下で平衡状態を示した試料質量が自動的に測定される。相対湿度が設定した上限に達したら、続いて5%ごとに湿度が低下し、同様に試料質

量が測定される。測定データから、付属のプログラムを用いて、吸脱着曲線を求める。

② 水分活性測定

試料を測定容器に約 5g 入れ、以下の塩類飽和溶液による調湿した容器内 (25°C) に入れ、1 週間保存した。保存後の試料を水分活性恒温測定装置 (LabMaster-aw, 日本シイベルヘグナー (株) にセットする。試料とヘッドスペースの間に完全に気液平衡が成立するのを待ち、それから試料上部の空間の湿度 (水分活性値) を測定する。なお、試料の水分活性を測定する前に、付属標準の校正用標準塩 (飽和塩) を用いて、キャリブレーションを行った。保存湿度: 33%RH (塩化マグネシウム飽和溶液), 55%RH (硝酸マグネシウム 6 水和物飽和溶液), 75%RH (塩化ナトリウム飽和溶液), 95%RH (硝酸カリウム飽和溶液)

③ 粉末 X 線回折測定

試料を粉末 X 線回折用ガラス板に充てんし、下記の条件で測定した。

装置: 粉末 X 線回折装置

(RINT-ULTIMA, RIGAKU)

条件: 線源 CuK α 線, Ni フィルター
回折角測定範囲: 5~40° (2 θ)

スキャン速度: 4°/min

C. 研究結果と考察

[水分吸着量]

Fig. 1 の(a)~(d)は、それぞれ上限相対湿度を 0 から 35, 55, 75, 95%RH まで変化させた場合の種々の添加剤の水分吸着等温線を示している。乳糖の場合、この測定範囲内では、水分吸着量の有意な

増加は認められなかった。これに対して、他の添加剤は、上限相対湿度が増加するにつれて水分吸着量が大きくなったが、上限相対湿度が 35%, 55%, 75%RH では、PVP の水分吸着量がもっとも大きく、次いで、クロスカルメロースナトリウム、CMC, CMC-Ca, L-HPC の順に大きい値を示した。これに対して上限湿度が 95%RH の場合は、D-ソルビトールの水分吸着量が 70%RH から急激に増加し、95%RH ではもっとも高い値を示し、潮解した。しかし、PVP とクロスカルメロースナトリウムも同様に高い値を示したが、潮解は起こらなかった。

そこで、Fig. 2 に上限相対湿度を 75%RH に設定した場合の各種添加剤の吸脱着等温線を示した。乳糖以外の添加剤の中で、L-HPC (i) 以外は、Brunauer-Emmett-Teller (BET) の分類による II 型に近い吸着等温線を示したが、L-HPC は III 型に近かった。一方、脱着等温線は、HPC や L-HPC、結晶セルロースでは、吸着等温線とほぼ同じ過程を示したが、CMC や CMC-Ca、クロスカルメロースナトリウム、PVP、D-ソルビトール、ゼラチン 2509P、ゼラチン 2510P においては、吸着と同じ過程を経ずヒステリシスを示した。この結果から、吸着した水分が脱離しにくい添加剤があることが明らかとなった。すなわち、一般に賦形剤として用いられる乳糖類及び結晶セルロースは吸湿性に乏しいことが判明した。これらに対して、崩壊剤であるカルメロース(d)、カルメロースカルシウム(e)、クロスカルメロースナトリウム(f)、L-HPC(g) はいずれも吸湿性が高いのに加えて、脱着曲線も吸着曲線より大幅に上回っており、顕著なヒステリシスを示した。このような

現象は、これらの崩壊剤は一度吸湿すると水分を脱離しにくい特性があることから、水中における膨潤性に富むことを示唆するとともに、崩壊剤としての機能性が吸湿によって影響を受ける可能性があることも示唆している。これらのことから、吸脱着等温線から「吸湿性」を評価する際には、単に吸着過程のみを解析するのではなく、脱着過程も併せて解析する必要があると考えられる。

なお、上限湿度 35%, 55%, 95%RH まで変化させた場合にも同様の傾向が認められた。

[水分活性]

水分活性に関する文献⁹⁾によれば、従来のカール・フィッシャー(KF)法を用いた全水分量の測定法は必要ではなく、水分活性の方が KF 法よりしばしば化学的、物理的又は微生物学的変化と相関性が高いとされている。また本法は非破壊的であるほか、測定が煩雑ではなく、装置も一般に安価で、再現性と精度が極めて高いという利点を有している。このような場合、水分活性試験は KF 法の代替法となり得る。ここで、物質の特性に関する水分量のうち、含水率は結合水を含む試料中のあらゆる形態の水分量であるのに対して、水分活性は試料が示す平衡湿度を示しており、密閉容器中の試料上の空間と試料表面における自由水分の間に平衡が達成された時の空間の相対湿度の $1/100$ (=試料が示す平衡水蒸気分圧/純水が示す平衡水蒸気分圧) で表される。したがって、異なる物質が同一の含水率をもつことはあるが、水分活性も等しいとは限らない。

Fig. 3 (a) ~ (d) にこれらの添加剤の水分活性値の測定結果を示す。33%RH で

保存した場合は、乳糖 100M が最も高い値を示し、乳糖 DCL21 が最も低い値を示した。また、上限湿度 35%RH で最も高い水分吸着量を示した PVP は、水分吸着量が大きかった他の添加剤に比べて逆に小さくなった。これは、一旦吸湿した水分は粒子内部に保持されて容易に脱離しにくいことを強く示唆している。

55%で保存した場合は、水分吸着量が極めて低い乳糖は、いずれのタイプでも他の添加剤よりも小さい値となった。PVP は、この条件の場合でもそれほど大きい値を示さなかった。75%RH で保存した場合も乳糖の値は小さかったが、この条件では D-ソルビトールの値が最も大きくなった。95%RH で保存した場合は、乳糖を除くと最も水分吸着量が高かった D-ソルビトールの値が最も小さくなったが、これは、潮解が起こったためと考えられた。また、HPC は、95%RH 以外では L-HPC より水分活性は大きくなったが、この湿度では L-HPC より小さくなった。

以上のように、水分活性は、保存湿度によって変化することが判明した。水分活性で表すことができる自由水は、保存環境の温度及び湿度の変化で容易に移動や蒸発が起こる水で、医薬品の安定性に重要な影響を及ぼすと考えられる。また、測定結果から、乳糖以外の添加剤では 95%RH のような極端に高湿度条件下で保存した場合、カビが生育する 0.80 以上の値を示したことから、造粒後の乾燥条件や保存容器などの選択に注意が必要であると思われる。

[水分吸着量と水分活性の関係]

Fig. 4 は、種々の添加剤を 4 水準の相対湿度で保存した場合の水分活性値とそ

の相対湿度を上限湿度として測定した場合の吸着水分量の関係を示している。いずれの相対湿度においても両者の間には相関性が認められなかった。このことは、水分吸着量が増加しても水分活性が大きくなるとは限らないことを示唆している。特に吸着水分量が低いにも関わらず高い水分活性値を示す添加剤については、水分によって分解する医薬品の安定性に影響を及ぼすことが予測されることから、添加剤の選択は十分に注意する必要があると考えられる。

[乳糖の水分吸着等温線と水分活性の関係]

乳糖 100M 及び乳糖 200M は、1 水和物結晶で、前者は分級品で、後者は粉砕品である。一方、乳糖 DCL-21 は、水分含量が非常に低い無水乳糖で、粒子は微粒子からなり、主に β 乳糖により構成されていて、打錠時に破壊されやすい性質をもち、高い成形性を示す。これら 3 種類の乳糖の保存前の粉末 X 線回折プロファイル (Fig. 5-1~5-3) から、乳糖 100M 及び 200M は 1 水和物の特徴的なプロファイルを示した。これに対して乳糖 DCL-21 は、乳糖 100M 及び 200M とは異なる回折パターンを示した。これらを 95%RH で 2 週間保存した場合の X 線回折プロファイルは、1 水和物である 100M 及び 200M の場合、新しいピークは認められず、ピーク強度の増加が認められ、結晶性が高くなることが明らかとなった。一方、DCL-21 の場合、100M や 200M と同じ回折角にピークが認められたことから、一部、1 水和物に転移していることが考えられた。これらの水分吸着量は、75%RH まで上昇してもほとんど増加し

なかったが、95%RH まで上昇すると、100M と 200M では、吸着水分量は、それぞれ 0.18% と 0.21% となったが、DCL-21 の場合 0.94% となり、100M と 200M より大きくなった。これは、粉末 X 線回折プロファイルの結果から、一部、1 水和物に転移したためであると考えられる。

3 種類の乳糖の水分活性値は、保存湿度や種類によって変化した (Fig. 6) 1 水和物の 100M と 200M では、100M の方が大きい値を示したが、これは、200M の製品ではかなり小さい粒子径の粒子が混在しているため、水分活性値が大きくなったと考えられた。DCL-21 の水分活性値は、低湿度側 (53, 75%RH) では 100M と 200M より大きな値を示したが、95%RH では 100M とほぼ同じ値を示した。このように 100M や 200M と異なる挙動を示したのは、保存過程で 1 水和物への転移が起こるためであると考えられる。

D. 結論

今回、結晶性及び高分子添加剤を対象として、水分の吸脱着特性と水分活性値を測定した結果、吸脱着曲線のヒステリシス (履歴現象) から吸湿性を合理的に評価できることが確認された。特に、同じ含水率を示す試料であっても、吸湿後の脱離曲線の特性によって「吸湿性」を一層明確に表現できることが示唆された。

水分活性と吸着水分量の間には有意な相関関係は認められなかったが、水分活性値の定義に基づけば、脱離過程を詳細に解析することによって、本物性値は吸脱着等温線の脱離曲線との密接な関係が確認できるはずである。吸脱着特性と水

分活性値の相互関係の確認は、次年度における検討課題としたい。

以上の検討結果は、各種の添加剤の吸湿性と機能性を客観的に評価するのに有用であると考えられる。

E. 健康危険情報

該当事項なし。

F. 参考文献

- 1) 松田芳久：第十三改正日本薬局方第一追補について－物性試験法委員会に関連する薬局方改正について－，医薬品研究，29，486-494 (1998)。
- 2) 網川延孝，村山 普，田村文造，矢谷幸三，永井保嵩，松倉 迅，上野政一：吸湿性試験法に関する研究（第1報），医薬品研究，19，1011-1016(1988)。
- 3) 網川延孝，村山 普，田村文造，矢谷幸三，永井保嵩，松倉 迅，上野政一：吸湿性試験法に関する研究（第2報），医薬品研究，21，110-124(1990)。
- 4) 網川延孝，村山 普，田村文造，矢谷幸三，永井保嵩，松倉 迅，上野政一：吸湿性試験法に関する研究（第3報），医薬品研究，22，173-176(1991)。
- 5) 芦澤一英，小野 誠，石原比呂之，柘植英哉，勅使河原正文，山本恵司，松田芳久：平成18年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告 水分吸脱着装置を用いた水分吸脱着量の機種間差などに関する研究，医薬品研究，3

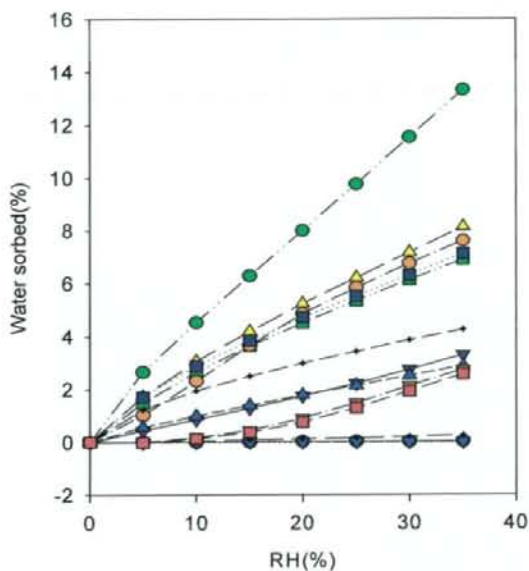
9，242-250(2008)。

- 6) 吉岡澄江，阿曾幸男，川西 徹：平成17年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告－水分吸着等温線の解析による局方収載添加剤の吸湿性に関する研究－，医薬品研究，38，228-234(2007)。
- 7) 吉岡澄江，阿曾幸男，川西 徹：平成18年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告－水分吸着等温線の解析による局方収載添加剤の吸湿性に関する研究－，医薬品研究，39，51-60(2008)。
- 8) Y. Li, Y. D. Sanzgiri, and Y. Chen: A Study on Moisture Isotherms of Formulation: the Use of Polynomial Equations to Predict the Moisture Isotherms of Tablets Products, AAPS PharmSciTech 2003; 4(4) Article 59
- 9) B. Snider, P. Liang, and N. Pearson: Implementation of Water Activity Testing to Replace Karl Fisher Water Testing, Pharm. Tech, 56-71 (2007)。
- 10) 松田芳久：物性試験法に係わる薬局方の国際調和における最近の動向，PHARM TECH JAPAN, 25(2), 269-275(2009)。

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし。

(a) 35%RHまで加湿した場合の水分吸着等温線



(b) 55%RHまで加湿した場合の水分吸着等温線

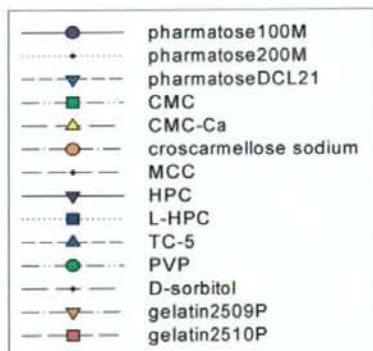
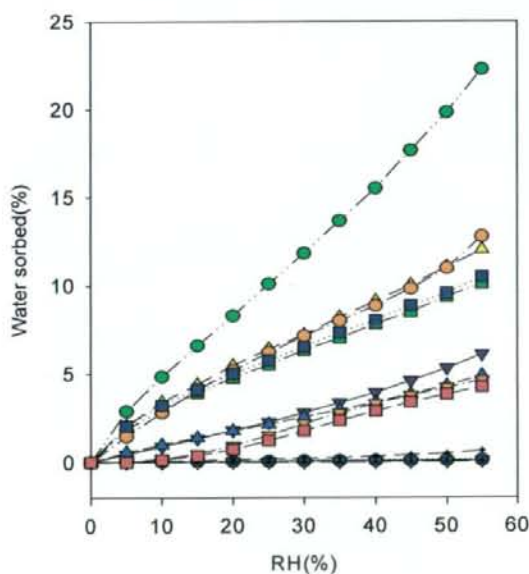
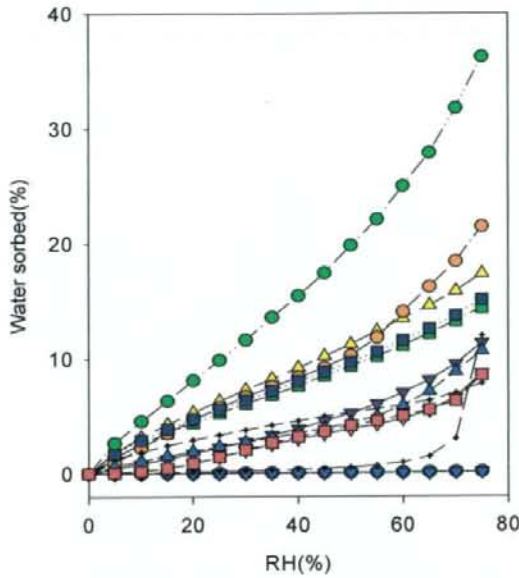


Fig.1 種々の添加剤の水分吸着等温線

(c) 75%RHまで加湿した場合の水分吸着等温線



(d) 95%RHまで加湿した場合の水分吸着等温線

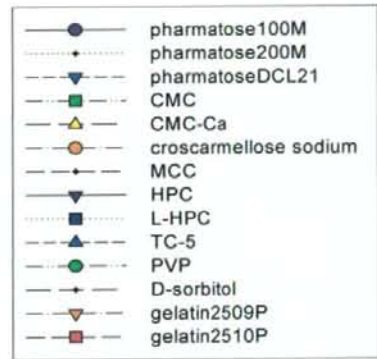
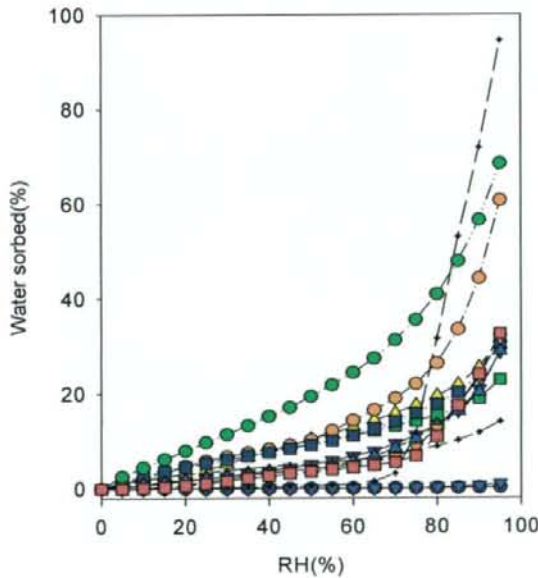


Fig.1 種々の添加剤の水分吸着等温線

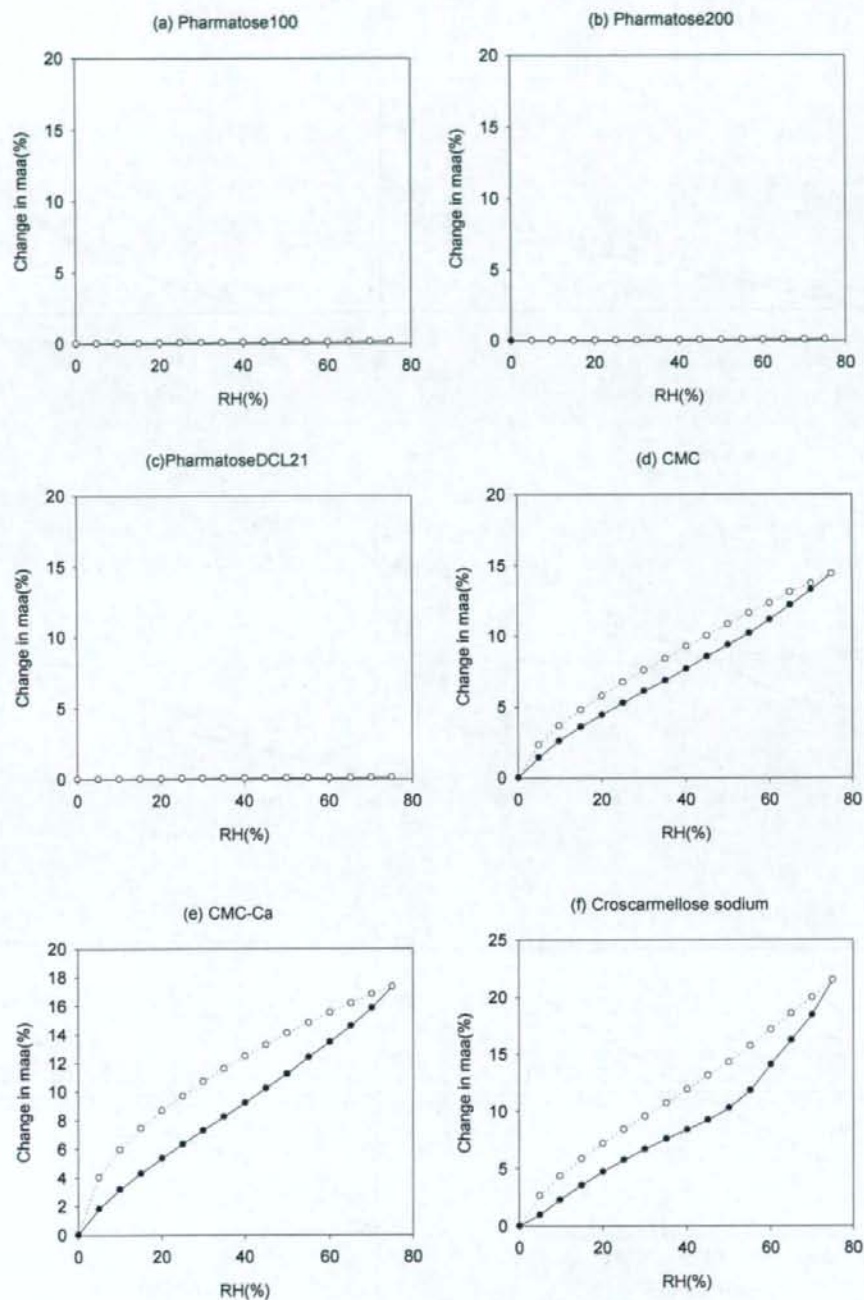


Fig.2(a)~(f)種々の添加剤の吸脱着等温線

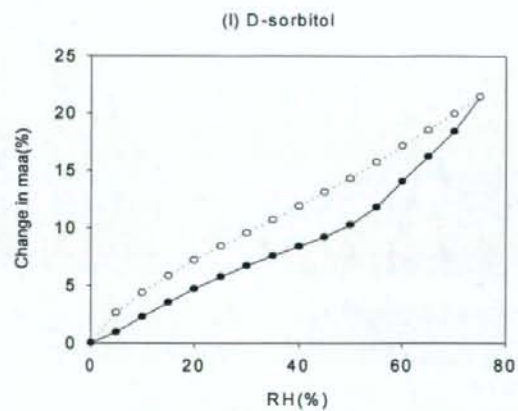
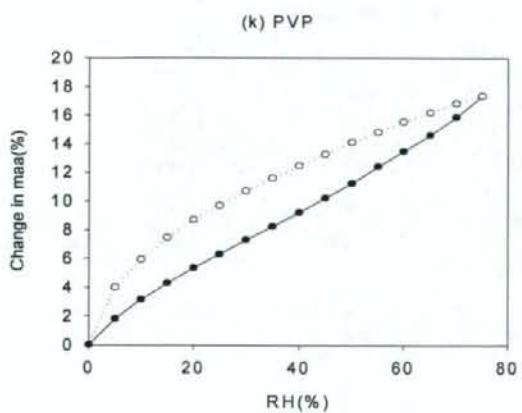
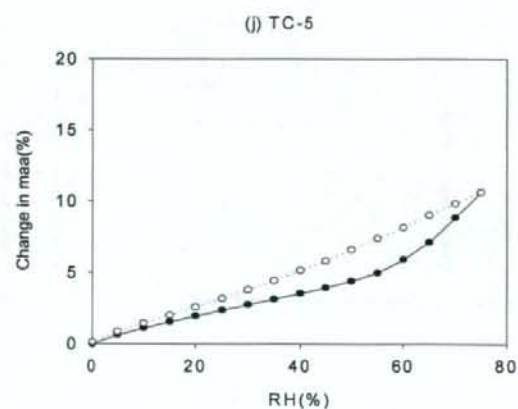
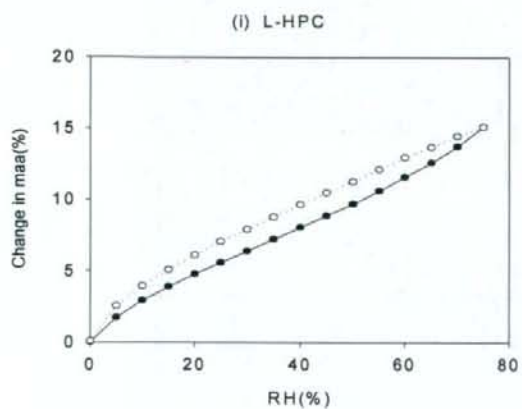
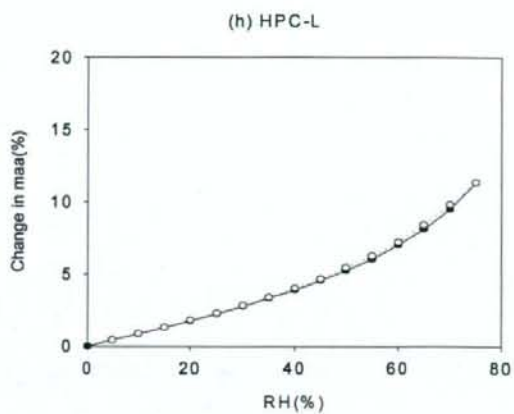
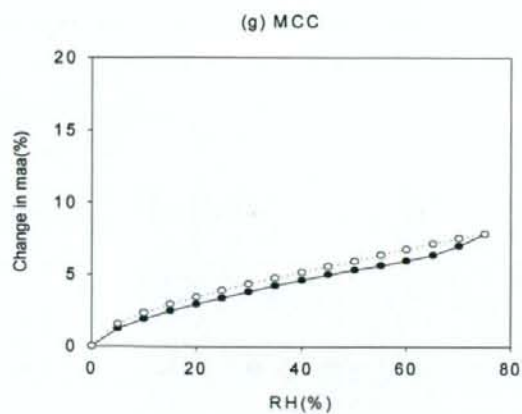


Fig. 2(g)~(l) 種々の添加剤の吸脱着等温線

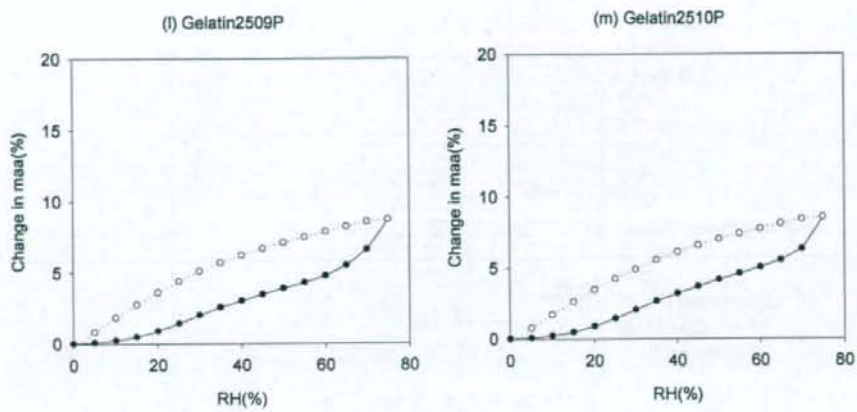


Fig. 2(l)~(m) 種々の添加剤の吸脱着等温線

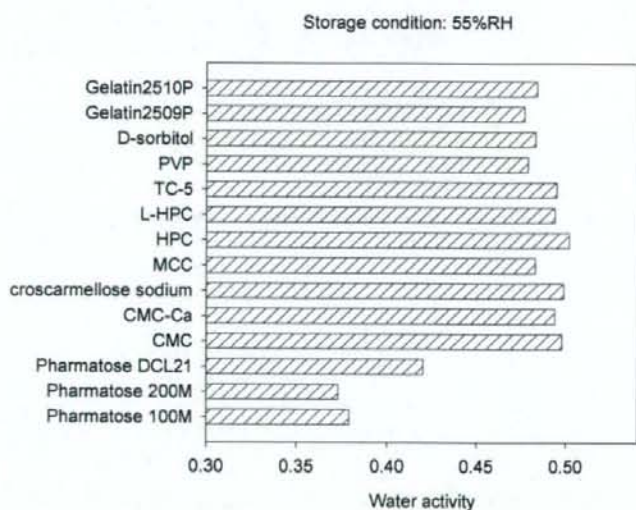
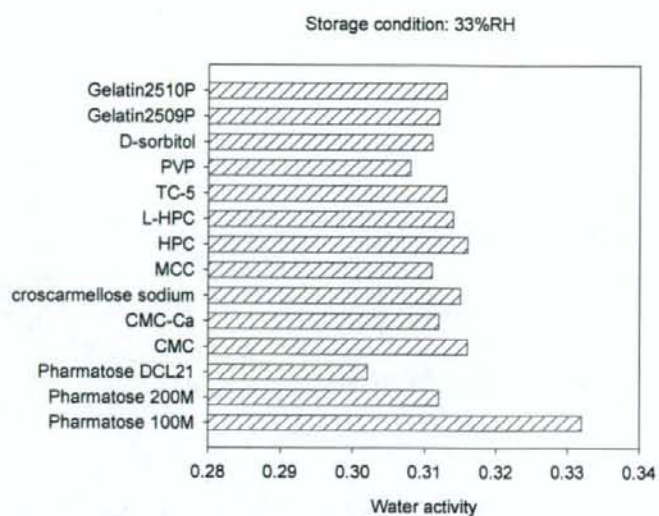


Fig. 3(a)~(b) 種々の相対湿度下で保存した場合の水分活性値

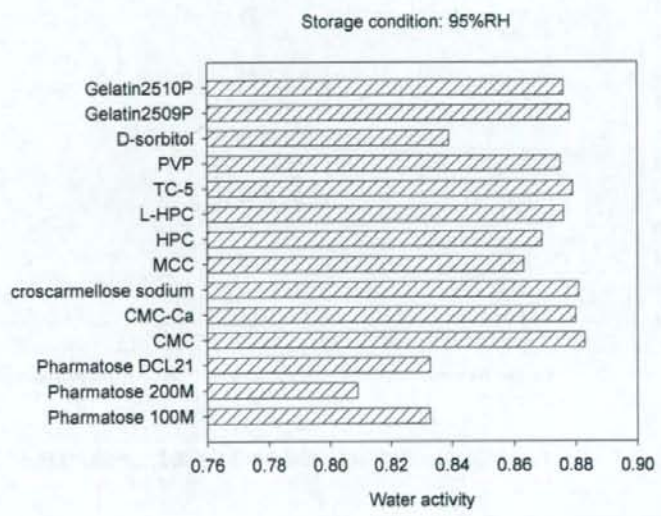
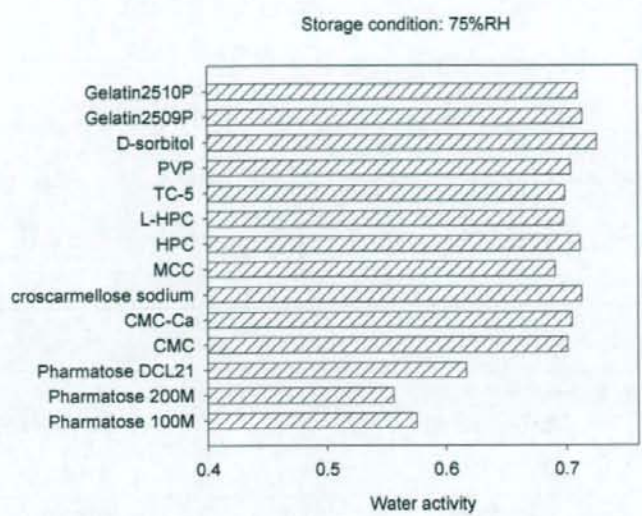


Fig. 3(c)~(d) 種々の相対湿度下で保存した場合の水分活性値

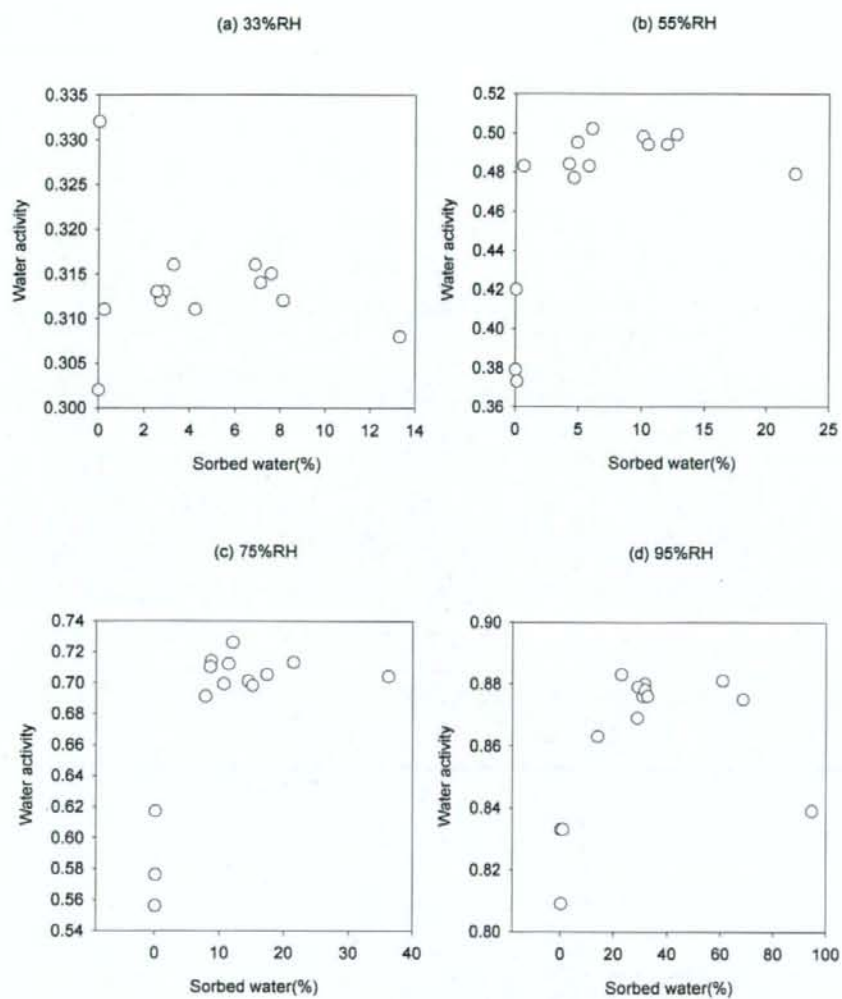


Fig. 4 種々の相対湿度で保存した場合の水分吸着量と水分活性値との関係

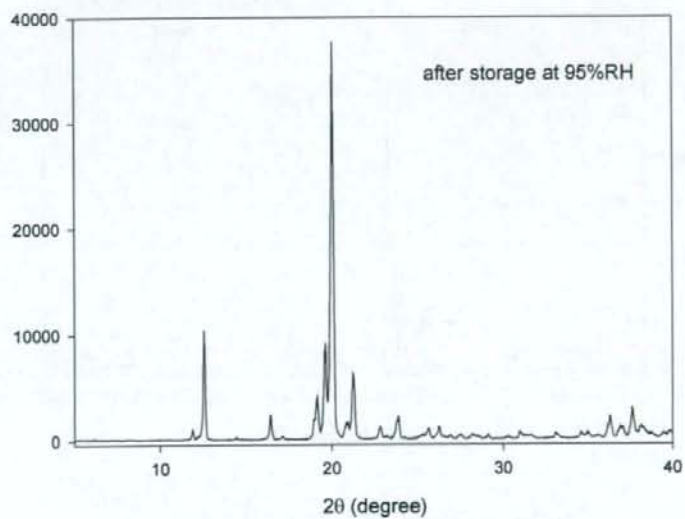
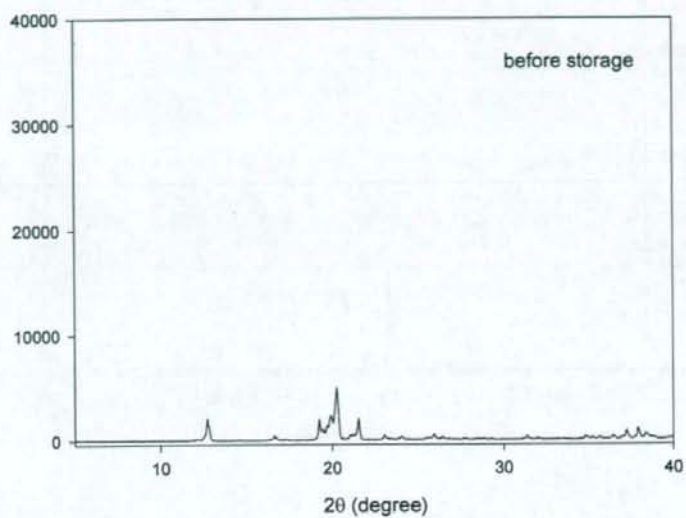


Fig. 5-1 乳糖100Mの粉末X線プロファイル

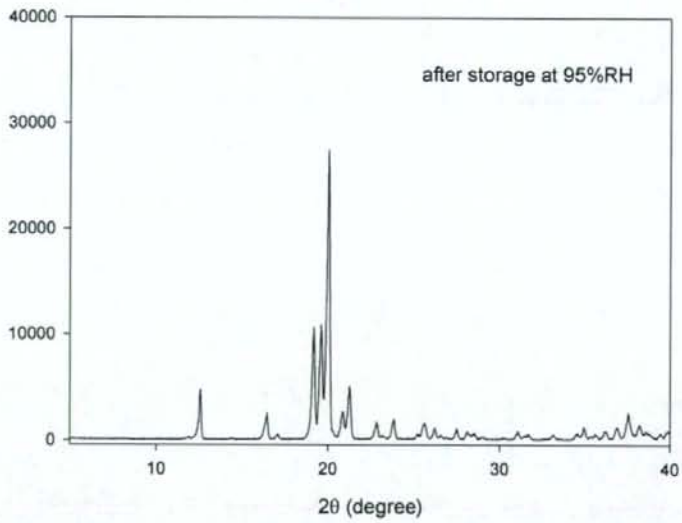
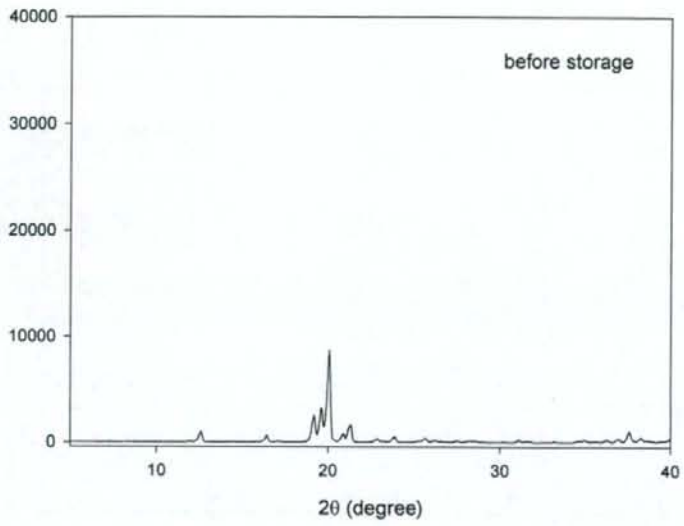


Fig. 5-2 乳糖200Mの粉末X線プロファイル