



マイクロカロリメトリー: TAM IV & 48

## マイクロカロリメトリー : TAM IV & 48

TAM IV マイクロカロリメトリーシステム	2
TAM IV テクノロジー	4
サーモスタット特徴	4
温度コントロールモード	5
温度範囲テクノロジー	6
乾燥ガス包絡線	7
カロリメータ	8
熱流測定	8
カロリメータ感度	9
ナノカロリメータ	10
マイクロカロリメータ	11
ミニカロリメータ	12
マルチカロリメータ	13
マクロカロリメータ	14
精密溶解カロリメータ (SolCal)	15
サンプル処理	16
スタティックアンブル	16
マイクロ反応システム	18
アクセサリインターフェース	19
マイクロ反応システム	20
等温滴定熱量測定 (ITC)	20
かん流	22
RH かん流	23
バキューム/プレッシャー	24
溶解カロリメトリー	25
電池評価	26
アプリケーション	28
医薬品	28
安定性と配合性	34
材料科学	36
ライフサイエンス	38
TAM IV , TAM 48 仕様	42



## TAM IV マイクロカロリメトリーシステム

すべての化学的、物理的および生物学的プロセスは、熱生成または熱消費に関連付けられます。25年以上前にサーマルアクティビティモニターとして考案され、第四世代となったTAMは、普遍的な熱信号と、それにより任意のプロセスの定量的な熱力学および速度論的観察を直接測定できる、世界でもっとも高感度で、安定かつ柔軟なマイクロカロリメータシステムです。

独創的なマイクロカロリメータシステムは、完全なモジュール構造であり、他の手法では検出されない多くのプロセスを測定するための非常に優れた長期的温度安定性を持つ最高のヒートフロー感度を備えています。幅広いカロリメータ構成およびサンプル処理システムは、アプリケーションに最大の柔軟性を提供し、最適なラボの生産性を保証します。

# TAM IV

マイクロカロリメトリシステム





完全モジュール構造であり、他の手法では検出されない多くのプロセスを測定するための優れた長期的温度安定性を持つ最高のヒートフロー感度を備えています。TAM IV-48は、独立したカロリメータを最大48チャンネルまで収容することによりハイスループットマイクロカロリシステムとしてTAM IV機能を拡張します。TAM IVサーモスタットの性能と柔軟性は、利用可能なカロリメータとの併用により、あらゆるラボに適した柔軟で優れた分析プラットフォームを作成し、他の等温熱量計の追従を許さない性能、サンプルスループットを提供します。

### TAM IV 特徴と利点:

- ・新しいより応答性の高い温度制御で、迅速な熱平衡と実際の低温保存条件のために拡張された4~150 °Cの温度範囲での制御が可能に対応
- ・数時間から数日、数週間まで継続する実験においても正確なヒートフロー測定のための優れた安定性
- ・4つのカロリメータポジションは、同時または独立した測定可能なカロリメータを最大4つまで搭載可能
- ・カロリメータは、サイズ、感度、スループットおよび補助的なサンプル測定または操作機能など様々な構成で利用可能
- ・優れた柔軟性を持つ独立したアクセサリを最大8つまで制御可能な新しいアクセサリインターフェース
- ・3つまでのpHプローブや光源などの独立したプローブ/ソースインターフェース用の新しい電圧/0ジュール

### TAM IV-48 特徴と利点:

- ・ラボの生産性を最大にするハイスループット、並行サンプル測定用の1~48台ミニカロリメータによる容易な構成

*生物製剤、エネルギー物質および生産管理試験をスクリーニングするためのユニークな等温カロリメトリプラットフォーム*

The new **TAM IV** is the world's most  
**SENSITIVE, STABLE AND FLEXIBLE**  
microcalorimeter system.



TAM IV



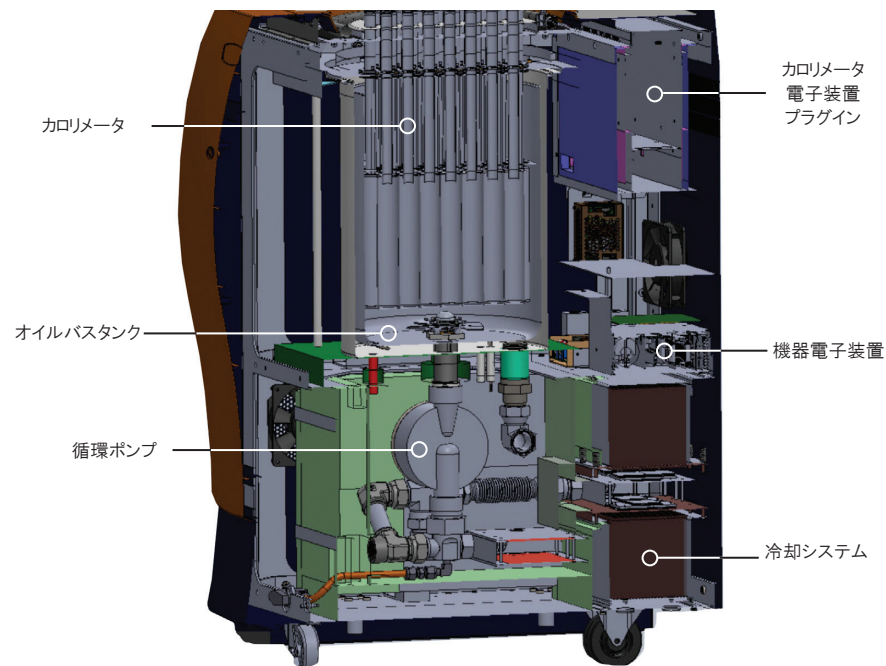
TAM IV - 48

## The most **STABLE** and **PRECISE TEMPERATURE CONTROL**

最先端のハードウェアとエレクトロニクスを備えたTAM IVカロリメータシステムは、サーモスタットの設定温度を効率的かつ正確に制御します。精密な温度制御と非常に優れたカロリメータの感度は、最も困難なアプリケーションも含むすべての測定に最高の安定性、SN比および再現性を保証します。

### TAM IV サーモスタット 特徴と利点:

- ・連続的に循環するオイルベースの液体バスシステムは、恒温槽あるいはカロリメータになんらかの影響を与える室内環境の変化による熱イベントを防止
- ・温度ドリフトが24時間、 $\pm 100 \mu\text{C}$ 未満で加熱、冷却および均一なオイルフロー速度を調整する最先端の電子サーミスタおよびセンサーを利用した温度調節システム
- ・ヒートシンク媒体として作用し連続的に循環するオイルは、等温、スキャンまたはステップ等温モードで操作するサンプルテストのために均一かつ正確な温度環境を提供



## 温度コントロール 特徴と利点:

### 等温:

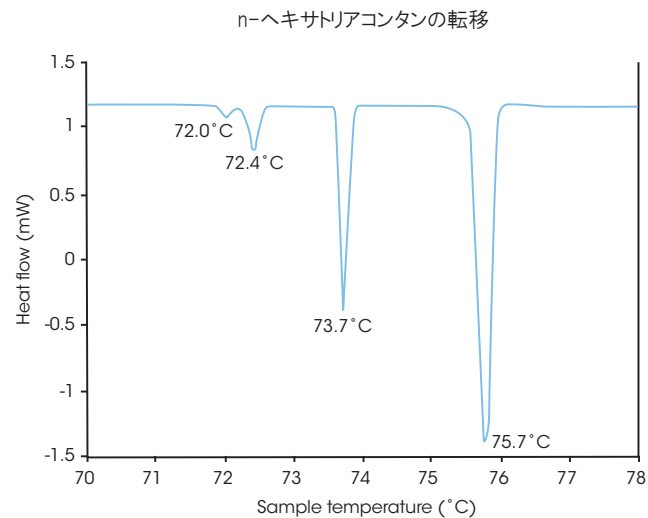
- ・熱量測定用のもっとも一般的なモード
- ・サーモスタットは、サンプル測定による熱生成あるいは熱吸収の間、一定温度に保持
- ・短期および長期の実験は優れた安定性および信頼性により正確に実行

### ステップ等温:

- ・一回の実験で複数の等温分析を実行
- ・同一シグナルの安定性および感度は、従来の等温測定のように実行
- ・データは、等温測定部と同様にステップ温度が変化する間、温度依存性の事象を検出するために継続的に記録

### スキヤニング:

- ・非常に低速で、十分に制御されたスキヤン条件下で実行された測定は、従来のDSCと比較して、より高い相転移の分解能を提供
- ・低速度スキヤン(最大2°C/h)により、大きなサンプルを熱的、物理的、化学的平衡に近づけて分析可能
- ・低速スキヤンにより、アレニウス式に従って反応が起こることを確認



n-ヘキサトリアコンタンの4つの吸熱転移ピークを分離する  
低速スキヤン測定例

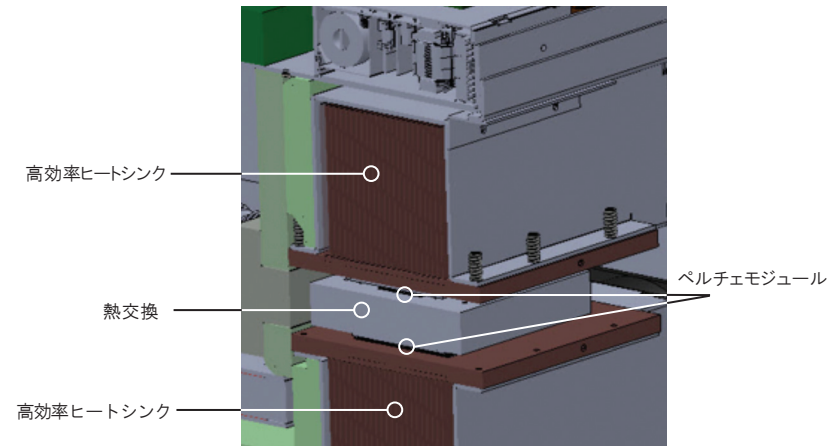
# The **BROADEST** and most **ACCURATE TEMPERATURE RANGE**

TAM IVは4~150 °Cに拡張された温度範囲における信頼性の高い操作のために設計されています。拡張した準室温温度範囲は、TAM IVがより正確に低温度条件をシミュレートし、正確にアレニウスの反応速度論を評価するためのアプリケーション能力を拡張します。

### 特徴と利点:

- ・TAM IVは実績のあるハードウェアおよび電子制御を使用することにより4~150 °Cの安定かつ信頼性の高い動作を確保
- ・ユーザーがインストール可能なドライガスパージシステムは結露のない環境を確保
- ・生物学的および生態学的サンプルを特徴づける環境条件において、簡単かつ正確にユーザープログラム可能な温度設定
- ・低温範囲は一般的な冷蔵/作動温度での高精度なサンプル分析(食品、凍結乾燥医薬、電池など)に最適
- ・ガラス転移温度が室温に近いサンプルのガラス転移点以下の安定性と速度論データのために強化されたデータ収集能力
- ・より低い温度は、短い誘導時間と速い反応速度を示すサンプルの正確かつ再現性のある特性評価が可能

TAM IV 高効率冷却システム





乾燥ガス包絡線



# TAM IV

## カロリメータ

TAM IVカロリメータは、ヒートフローカロリメータです。全てのカロリメータはサンプルとリファレンスから成るツイン型カロリメータで、2つの位置間の熱流差を測定します。インストールされたすべてのカロリメータは同時かつ独立して操作できます。

### 特徴と利点:

- ・以下に基づいて測定の最適化が可能
  - サンプル量
  - 絶対感度
  - スループット
  - 外部からの刺激や湿度、滴定、電位、大気圧などの測定を追加
- ・最高感度を持つナノカロリメータおよびマイクロカロリメータはユーザーが変更可能なリファレンスポジションを搭載
- ・固定式リファレンスを使用することによって、スペースを削減したミニカロリメータによるサンプルスループットの最適化

### 熱流測定

TAM IVヒートフローカロリメータは、ヒートフローセンサーを介したサンプルにおいて生成または消費される熱を容易に伝達するように設計されています。熱電センサーはゼーベック効果に依りて、センサーで電位を生成することにより温度差に応答します。

### 測定原理の特徴:

- ・熱電センサーの片面はサンプルと接触し、もう一方はカロリメータのヒートシンクを介してTAM IVサーモスタットと接触し等温を維持
- ・電位は、電圧信号として測定されサンプルにより発生したヒートフローに比例
- ・ヒートフロー測定は受動測定であり、低速反応に最適
- ・TAM IVサーモスタットの優れた温度安定性は、長期間におよぶ測定でも安定かつ正確で、高感度のヒートフロー値を保証
- ・ほぼ同一な不活性のリファレンスを用いることより、サンプルは測定された熱流におけるどんな小さなサーモスタット変動の影響も排除してベースラインノイズを低減
- ・ダイナミック補正モードは、ロードされたカロリメータの時定数を使用し、自動的にサンプルに起こるプロセスに類似するようにTian equationを用いて信号を算出
- ・ダイナミック補正により3-5倍、時定数が減少し、滴定実験で見られるような急速な反応に最適化

## サンプルサイズ



ナノカロリメータ



4 mL マルチカロリメータ



マクロカロリメータ



20 mL マルチカロリメータ



マクロカロリメータ

## 感度



# TAM IV

## リファレンスにアクセス可能なカロリメータ

ナノカロリメータおよびマイクロカロリメータは、ユーザーがアクセス可能なリファレンスを採用し、最大のヒートフロー感度を提供します。これらの熱量計のヒートフロー量の測定は、適切なリファレンスと各サンプルの状態を照合することによって容易に最適化されます。ナノカロリメータは、最大 5 mL のサンプルのために設計されています。マイクロカロリメータは、より大きなサンプルの収容やサンプル上に大きな気相を提供します。

### ナノカロリメータ 特徴と利点:

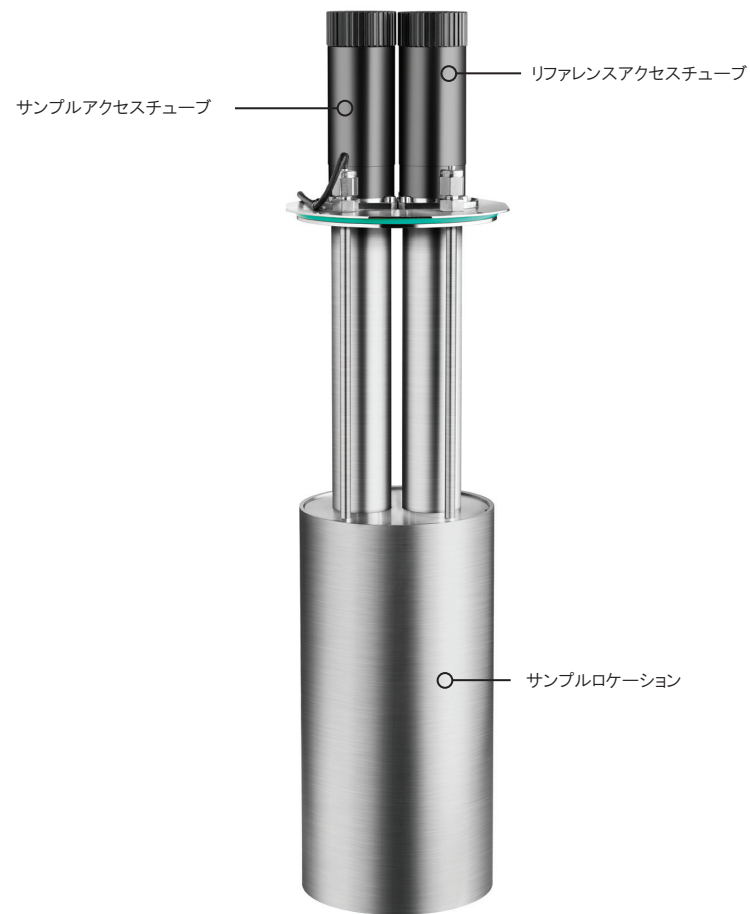
- ・ユーザーがアクセス可能な不活性物質リファレンスにより最高感度を実現
- ・最大 5 mL までのスタティックアンブルに適合
- ・1 mL および 4 mL マイクロ反応システム用
  - 滴定
  - かん流
  - RH かん流
- ・等温滴定カロリメトリ (ITC) は分子間相互作用の研究に最適
- ・ヒートフローおよび圧力データを同時に収集するための 4 mL のバキューム/プレッシャーアンブルに適合





### マイクロカロリメータ 特徴と利点:

- ・大容量サンプル用に設計
  - ガラス製、ステンレス製、Hastelloy製 20 mL スタティックアンプル
- ・20 mLマイクロ反応システムに適応
  - 滴定
  - かん流
  - RH かん流
- ・TAMマイクロ溶解アンプル用に独自設計
  - さまざまな溶媒におけるごく少量の固体の溶解
  - 緩やかな溶解性物質の溶解
  - 溶解熱と溶解の速度論
- ・ヒートフローおよび圧力データを同時に収集するための20 mLのバキューム/プレッシャーアンプルに適応
- ・TAM IVサーモスタットにおいてそれぞれのカロリメータは4つのポジションのうち1つだけ占有



マイクロカロリメータ

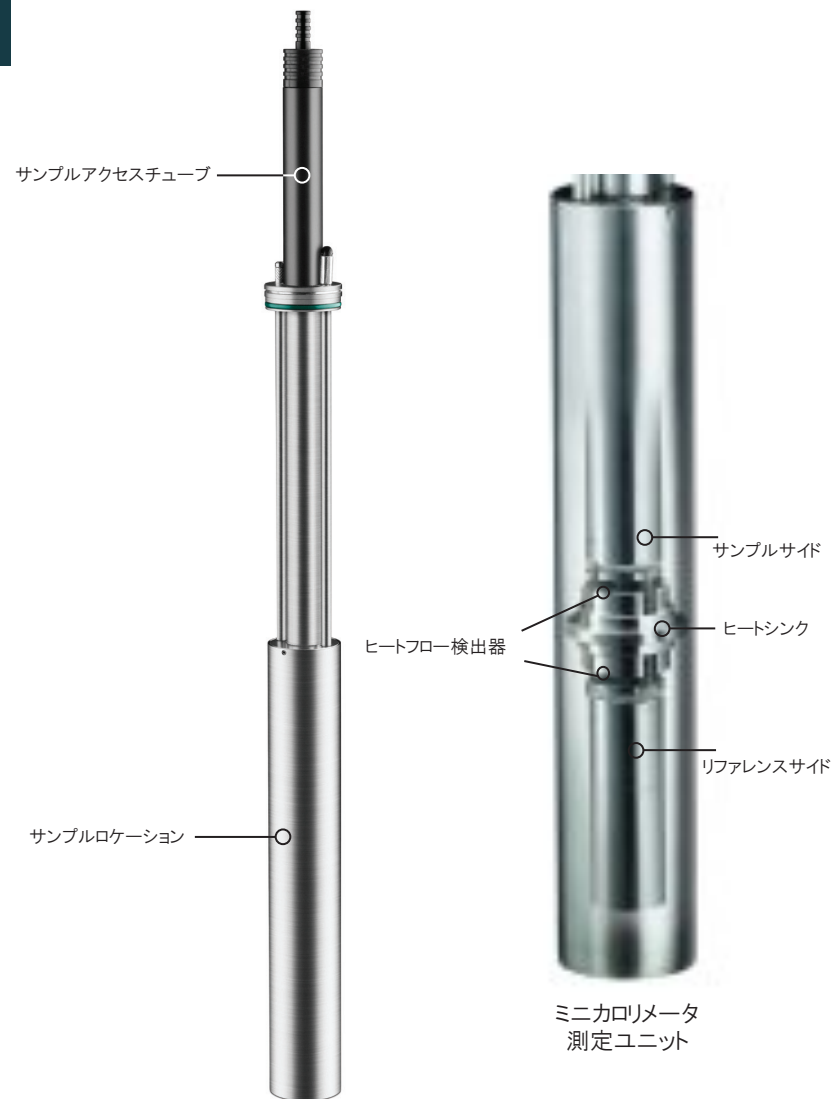
# TAM IV

## 固定式リファレンスのカロリメータ

ミニカロリメータは固定のリファレンスによって、サンプルスルーブットを向上させるためにサーモスタットの占有スペースを縮小するよう設計されています。最大6つのミニカロリメータの集合体は、TAM IVサーモスタットの4ヶ所の1つだけを占めるマルチカロリメータとして設計されています。

### ミニカロリメータ 特徴と利点:

- ・省スペース デザインにより同時に使用できるカロリメータの数が最大化し、ハイスルーブットの熱量測定が可能
- ・恒久的に取付けられたリファレンスインサートは、リファレンスが選択されたアンブルおよびサンプル特性に適していることを確認
- ・ヒートシンクの設計はサーモスタット温度変化に素早く応答可能  
-温度スキニング実験に理想的
- ・4 mLおよび20 mLのサンプルサイズを選択によりサンプルの柔軟性を最大化
- ・バキューム/プレッシャーアンブルを使用してヒートフローおよび圧力変化の同時測定
- ・TAM IV-48では最大48台の4 mLミニカロリメータの使用により、ハイスルーブットに同時および独立した測定が可能



4 mL ミニカロリメータ

### マルチカロリメータ 特徴と利点:

- ・4 mLマルチカロリメータ - 6台の4 mLミニカロリメータ
- ・20 mLマルチカロリメータ - 3台の20 mLミニカロリメータ
- ・マルチカロリメータがひとつのサーモスタットポジションを使用することにより、サンプルスルーブットが3-6倍に増加
- ・最大スルーブットおよび実験デザインの柔軟性
  - 同一あるいは異なるリファレンスを選択してそれぞれのカロリメータに挿入
  - 20 mLのバキューム/プレッシャーアンプルを使用



4 mL マルチカロリメータ



20 mL マルチカロリメータ

# TAM IV

## マクロカロリメータ

マクロカロリメータは、最大125 mLまでの大容量サンプルの正確なヒートフロー測定のために設計された大容量カロリメータです。

### マクロカロリメータ 特徴と利点:

- ・大きなサンプル容量を必要とする場合、大容量のガラス製あるいはステンレススチール製アンブルに適合
- ・異種混合サンプルのマイクロワットレベルの絶対感度
- ・サンプル-リファレンスの設計は必要なスペースを最小限化;サーモスタットの1ポジションを使用
- ・ユーザーアクセス可能なリファレンスにより、熱容量バランスの最適化が容易
- ・バッテリー用アクセサリおよびサンプルホルダーにより、静電放電や充放電の簡単かつ正確な測定が可能
- ・アプリケーションの柔軟性:
  - バッテリー部品の互換性の評価
  - 土壌・堆積物の浄化
  - 食品の安定性分析
  - 生物群全体の代謝

調整アンブルリフター付  
サンプルアクセスチューブ

ガラスアンブルが入った  
サンプルサイド

サンプル下の  
リファレンスサイド

マクロカロリメータ



# TAM IV

## 精密溶解カロリメータ (SOLCAL)

精密溶解カロリメータ(SolCal)は固体あるいは液体の溶解過程における発熱、あるいは吸熱の高精度の測定が可能です。

### SolCal 特徴と利点:

- ・非常に正確で高精度の溶解熱測定のための半断熱(イソペリボル)カロリメータ
  - 材料中の非晶質含量の定量
  - 多型性評価のための結晶形の識別
- ・30分以内に完了する急速な溶解反応のために最適化
- ・アプリケーションの柔軟性を最大にするために2つの反応ベッセル(25 mLあるいは100 mL)が利用可能
- ・15~80 °Cの動作温度範囲は、広範囲のアプリケーションを確実に
- ・アプリケーションの柔軟性は滴定機能を備えたSolCal構成を含む
- ・サーモスタットの1ポジションを占有



# TAM IV

## サンプル処理 - スタティックアンブル

スタティックアンブルによるサンプル処理は、多くの種類のサンプルに適した環境を提供し、適切に設計された熱量実験に不可欠です。また、クローズあるいは密封アンブルとも呼ばれるスタティックアンブルは、測定中に無操作でサンプルを静置します。

### スタティックアンブル 特徴と利点:

- ・静的等温測定は、非破壊的かつ非踏襲的で熱量解析の正確な測定が可能
- ・密閉ディスポーザブルアンブルはハイスルーブット、ルーチン測定に最適
- ・アンブルの範囲は予想される実験条件に基づいた柔軟性と選択肢を提供
  - 化学的な相互作用および/あるいは圧力の変化
  - ディスポーザブルあるいは再利用アンブルの選択
  - 容量を選択可能: 1, 3, 4, 5, 20, 125 mL
  - アンブル組成: ガラス、ステンレススチールおよびハステロイ
  - 密閉技術: クリンプシール、ヒートシール、スクリュウキャップ、サークリップキャップ
  - ユーザー定義の相対湿度用マイクロ恒湿器と密閉
- ・スタティックアンブルのアプリケーション
  - 安定性、配合性および安全性評価
  - 反応速度や硬化のモニタリング
  - 多形の安定性および非晶質性の評価
  - 微生物の検出



薬剤



土/植物

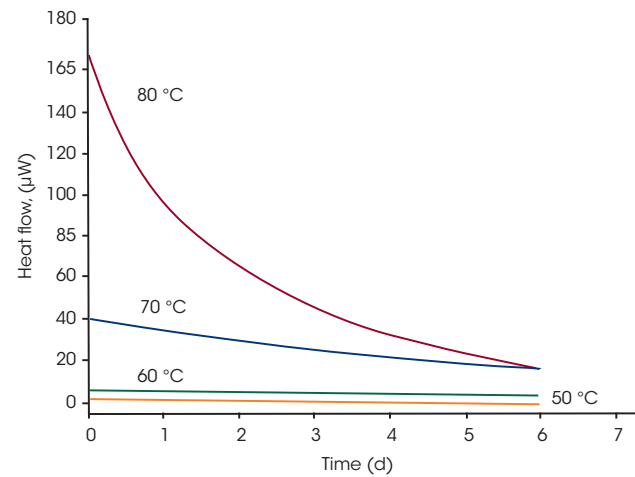


化学



### スタティックアンプルアプリケーション - 温度依存性の反応速度

賦形剤適合性スクリーニングとして、薬物およびデンプンの混合物を錠剤成型した後、温度上昇における熱流量測定の実例。反応速度は、温度が上昇するにつれて増大します。



# TAM IV

## サンプル処理 - マイクロ反応システム

マイクロ反応システム(MRS)は、オープンアンブルおよびシリンジポンプやマスフローコントローラなどのアクセサリから構成され、実験中の実験中のサンプルまたはその環境を直接操作あるいは変更を可能にします。

### マイクロ反応システム 特徴と利点:

- ・オープンアンブルによりサンプルの操作範囲が拡大
- ・滴定実験のための添加・混合制御や溶解特性の研究
- ・吸収/吸着の研究のためにサンプル表面上に気体または液体をかん流
- ・ユーザーがプログラムを変更してサンプルへの水分レベルの影響を評価するためのRHかん流
- ・熱流量測定と同時に圧力変化を正確に測定するためのバキューム/プレッシャーアンブル
- ・pH、 $O_2$  や濁度を熱流と同時モニタリングするために、ユーザーが用意したプローブを介して複数のシグナル測定用のプローブを簡単に挿入可能なアクセスポイント



ガスまたは液体  
かん流

RHかん流

滴定

## 特徴と利点:

- ・マルチチャンネルのアクセサリインターフェースを介するTAM Assistantソフトウェアによるマイクロ反応システムの容易な構成および操作
- ・TAM IV サーモスタットは最大のスループットや柔軟性のためのマルチプルアクセサリインターフェースを搭載
- ・ひとつのアクセサリインターフェースを介して、最大8つまでの同一あるいは異なるアクセサリが接続制御され、優れた柔軟性を提供
- ・滴定アンブル用のシリンジポンプと攪拌制御の容易な構成
- ・ペリスタティックポンプまたはマスフローコントローラーにより、液体や気体のかん流の信頼性を保証
- ・ユーザーが設定可能なプローブ(pH, O<sub>2</sub>など)の適用あるいは電圧測定用の3つのチャンネルを備えた新しい電圧I/Oアクセサリカード



アクセサリインターフェースボックス



ポンプアクセサリ

シリンジおよび  
スターラーアクセサリ

ガスフロー  
アクセサリ

電圧  
I/O



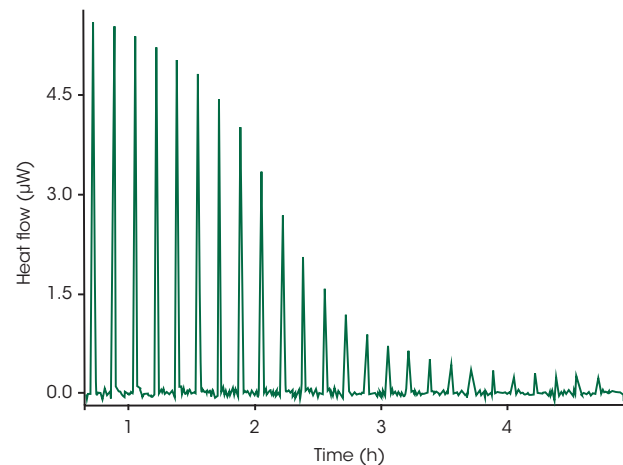
# TAM IV

## マイクロ反応システム - ITC

等温滴定熱量測定(ITC)は、分子間相互作用だけでなく、酵素や化学反応速度などキャラクター化するための優れた分析技術です。ITC反応システムは、薬物を生体細胞培養物に加えるような、細胞代謝研究のためのバイオアッセイや、さらにサンプルの注入などにも使用可能です。TAM ITCシステムの取り外し可能なアンプルのデザインは、ITCの多種多様なアプリケーションに対応するために最大限の柔軟性を提供します。

### ITC 特徴と利点:

- ・10  $\mu$ J程度の低レベルの熱反応のための高感度レベル
- ・アプリケーション柔軟性の最大化のために1, 4, および20 mL容量の再利用可能な滴定アンプルを使用可能
- ・ガラス、ステンレススチールあるいは Hastelloy製の滴定アンプルの利用により実験条件を最適化
- ・サンプル構造の潜在的な崩壊を最小限に抑えながら混合を最適化するユーザー選択可能なインペラデザイン
- ・100  $\mu$ L~2.5 mLのユーザー選択可能なITC注入シリンジ
- ・高精度シリンジポンプは逐次滴定あるいは連続滴定に必要な滴定量を正確に送液
- ・シリンジポンプアセンブリは、複雑な同時マルチリガンド滴定を対処する、2つの同一あるいは異なる容量のシリンジに適合



標的分子へのリガンド滴定の例

## 特徴と利点:

- ・TAM IVカロリメータにおけるITCは幅広い種類のサンプル構成に適応
  - 固体または粉体
  - 懸濁液
  - 水溶性あるいは有機溶媒
  - 生物学的および非生物学的サンプル
- ・TAM IV ITCにより容易に構成される幅広いITCアプリケーション
- ・固体または液体の分子相互作用の完全な熱力学的特性評価
- ・熱力学的結合プロファイルの決定
- ・混合エンタルピーの正確な決定
- ・分解反応速度論の決定に最適な技術
- ・吸収および膨張測定用のユニークなハードウェアおよびソフトウェア機能
- ・生細胞に対する薬剤感受性アッセイのための最大感度およびサンプル柔軟性
- ・酵素反応とや化学反応速度を正確に特性評価するための滴定液の精密制御



# TAM IV

## マイクロ反応システム - かん流

TAM IV かん流マイクロ反応システムは、測定されるサンプル中あるいはサンプル表面上に気体または液体を連続的に流すユニークな構成です。より複雑なRHかん流実験においては、RHかん流アンプルおよびガスフローコントローラはユーザー定義で相対湿度の制御された気体を流すために一緒に構成されます。

### かん流 特徴と利点:

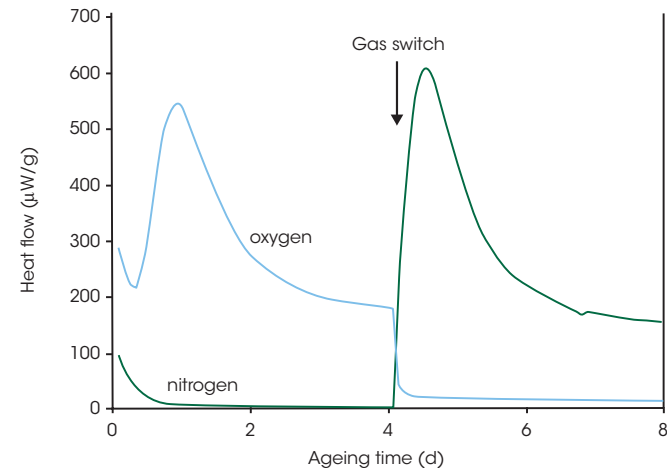
- ・液体あるいは気体を、吸着、吸収、水和および膨張の研究のために、アンプルに連続的にかん流
- ・オプションのガスフローコントローラは簡便な実験条件設定を確保し、制御雰囲気下での安定性および配合性測定が可能
- ・オプションのペリスタティックポンプは液体の連続的な流れを必要とする実験に容易に構成
- ・ガラス、ステンレススチールおよび Hastelloy 製の反応ベッセルをユーザーが選択可能  
- 1, 4, 20 mL 容量
- ・マトリックスカートリッジは流路においてサンプルを保持し、粉体サンプルの相互作用のために利用可能な表面領域を最大化
- ・TAM Assistant ソフトウェアを介して直接制御される気体および液体フローシステムによる容易な設定および実験制御
- ・ユーザー設定可能な攪拌および注入機能は、優れた柔軟性の実験設定オプションを拡張
- ・サンプルの条件に応じて、ナノカロリメータまたはマイクロカロリメータを選択可能

### ポリアミドの酸化

110 °Cにおける気体かん流カロリメトリーにより研究されたポリアミド6フィルムの酸化です。2つのかん流アンプルに同量の不安定なPA6フィルムをセットします。最初のアンプルは窒素でかん流し、もうひとつは酸素でかん流し、ヒートフロー測定は4日間続けられました。酸素雰囲気下におけるサンプルは、観測誘導時間のない自己触媒反応に類似した高い反応率を示します。4日後、気体が切り換えられます。すなわち最初のアンプルに流れた窒素が酸素に置き換えられ、2番目のアンプルに流れた酸素が窒素に置き換えられました。気体変化の即時応答は、TAMによりモニターされた熱流が酸化と関係していることを明らかに示しています。

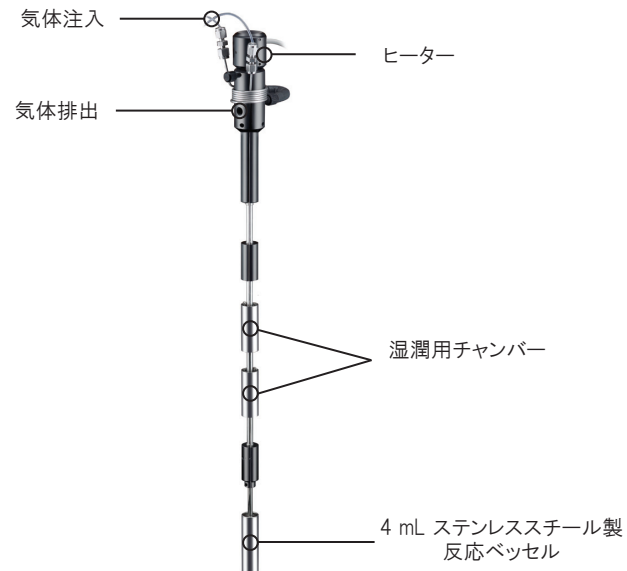


4 mL かん流カロリメータ



## RH かん流 特徴と利点:

- ・ガラス、ステンレススチールおよび Hastelloy 製の RH かん流反応ベッセルを使用可能  
-1, 4, 20 mL 容量
- ・サンプルへの2つのガス流路(ひとつは100% RH,ひとつは完全に乾燥状態)により、容易かつユーザーがプログラム可能な実験セットアップ
- ・アンブルに内蔵された2つの湿潤用チャンバーは、加湿蒸気の100%飽和を確実にする測定温度に調節
- ・RHの線形変化あるいはRHの段階的変化を実現化する、ユーザーが選択可能なガス混合
- ・すべてのアンブルは、過酷なマトリクス条件で使用するために水性および有機溶剤と互換性を持つ
- ・全体のガス流量速度および相対湿度を直接制御する TAM Assistant ソフトウェアを介しての簡単な実験設定とデータ収集
- ・サンプルの要求に応じて、ナノカロリメータまたはマイクロカロリメータを選択可能
- ・高感度測定法として
  - サンプルの非結晶性の決定
  - サンプルの安定性および構造の相互性の測定
  - 吸着、吸収、水和および膨張の特性評価

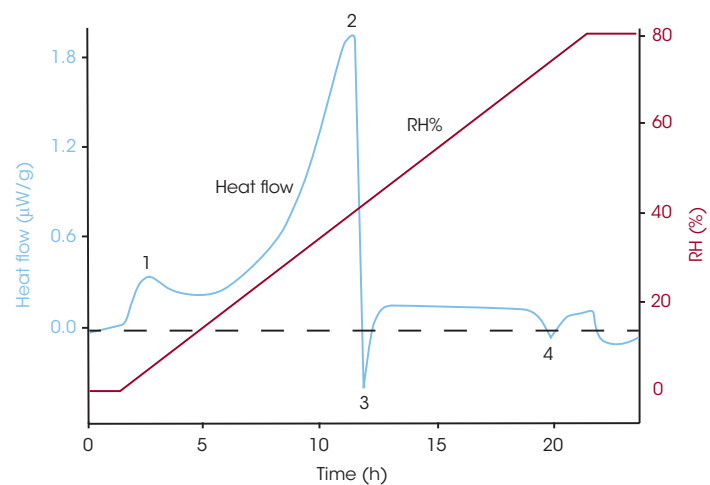


4 mL RH かん流カロリメータ

## RH かん流: 湿度増加

微粉化ラクトースに対して湿度を連続的にゆっくり増加。いくつかの事象/転移を識別できます。

- (1) 水の吸着とサンプル/水の分子転位
- (2) 非晶質部分の結晶化
- (3) 新しく形成された結晶格子からの水の排出
- (4) 多形転移



# TAM IV

## マイクロ反応システム - バキューム/プレッシャー

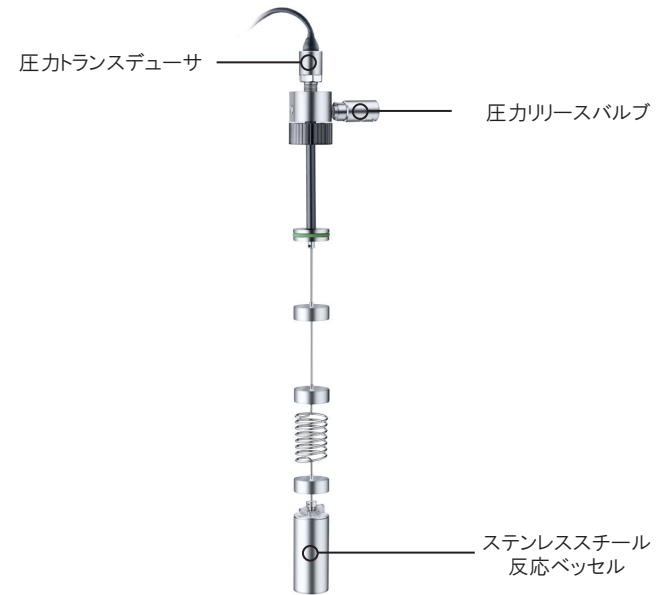
バキューム/プレッシャーアンブルは、アンブル中のヒートフローおよびあらゆる圧力変化を同時に観察できるよう設計されています。

### 特徴と利点:

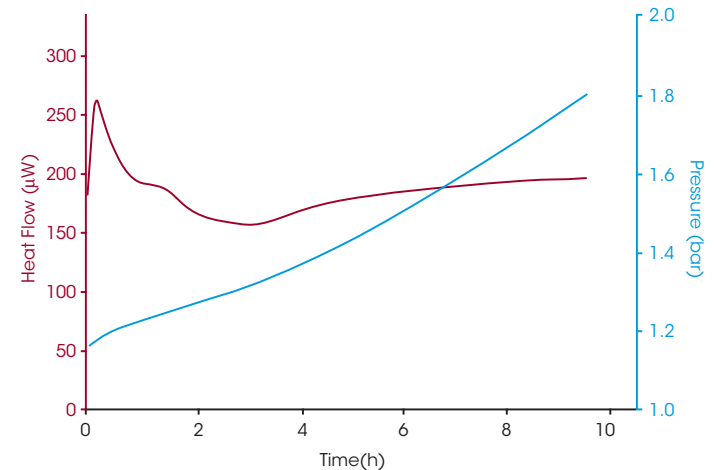
- ・ヒートフローと10 barまでの圧力変化の同時測定は、不安定なエネルギー系に信頼性の高い安全性評価情報を提供
- ・安全な測定のために内蔵されたリリースバルブ
- ・サンプルの要求に応じて、ナノカロリメータ(4 mL)あるいはマイクロカロリメータ/マルチカロリメータ(20 mL)を選択
- ・容易な操作またはサンプル上の初期圧力あるいは真空の管理のための足場とマニホールドを持つオプションのアンブル
- ・エネルギー材料試験のための標準的な方法を実施するための最適な装置
  - 爆薬物と推進剤
  - 過炭酸塩
  - 揮発性の有機溶剤
- ・少量の発生ガスも検出する最高感度

### 例:エネルギー材料のヒートフローと圧力変化

熱流量と圧力変化は、過炭酸塩、爆発物、噴射剤や分解時にガス状の副生成物を生成する不安定な材料など、材料の貯蔵安全性と安定性を評価する上で重要な考慮事項です。



20 mL マクロカロリメータ





# TAM IV

## マイクロ反応システム - 溶解カロリメトリー

溶解カロリメトリーは、分子および溶解現象間の熱伝達を理解するための優れた手法です。2つの構成を利用できます：精密溶解カロリメータ (SolCal) またはマイクロ溶解アンブルとマイクロカロリメータ

### 溶解カロリメトリー構成

特徴	SolCal	マイクロ溶解アンブル
サンプル量 (mg)	50-500	< 10
溶媒量 (mL)	25 または 100	~16
溶解過程の長さ	< 30 分	数時間~数日
測定サンプル数	1	3
カロリメータタイプ	半断熱性	ヒートフロー
サンプルのアンブル	1.1 mL ラバーストッパー あるいはヒートシール付 クラッシュアンブル	注入カートリッジ、 注入時まで開放
サンプルタイプ	液体および固体	固体
測定	溶解熱、希釈熱 および温潤熱	溶解熱、希釈熱 および温潤熱、分解動力学



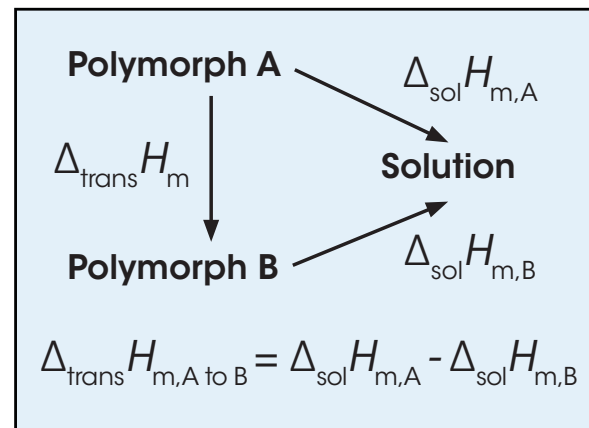
マイクロ溶解アンブル

### 特徴と利点:

- ・SolCalに備わった高い正確性および精度
- ・SolCalではサンプル条件に応じ25 mLあるいは100 mLの容量を選択可能
- ・マイクロ溶解アンブルを備えたマイクロカロリメータは長期的な溶解実験用に容易に構成可能

### 熱転移の図式

溶解熱から2つの多形間の転移エンタルピーを計算できます。2つの異なる多形の溶解熱を測定し、2つのフォーム ( $\Delta_{\text{sol}}H_{\text{m,A}}$ と $\Delta_{\text{sol}}H_{\text{m,B}}$ )間の溶解熱の差から、フォームAからフォームBへの転移エンタルピー ( $\Delta_{\text{trans}}H_{\text{m}}$ )を計算できます。転移方向(AからBまたはBからA)は対の相対的安定性の指標であり、転移エンタルピーが負(発熱)の場合に、転移が発生する可能性が高くなります。



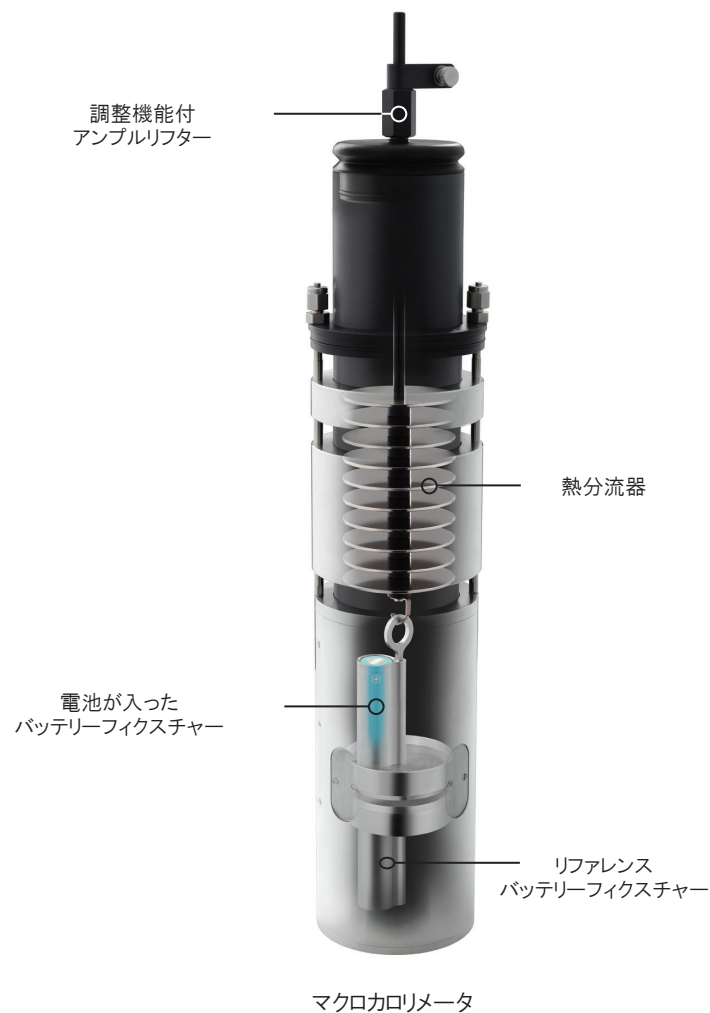
# TAM IV

## マイクロ反応システム - 電池評価

熱量測定は、静的な開回路貯蔵条件およびアクティブ閉回路の充放電プロセスにおいて、電池の安定性と効率性を評価するための有効な方法です。TAM IVは、低エネルギー自己放電現象を測定する感度と安定性、エネルギー充電プロセスを測定するダイナミックレンジおよび直接代表的な測定用回路を収容するための柔軟性を有します。

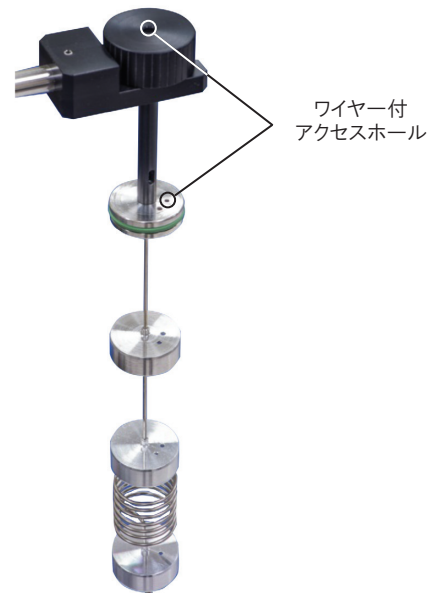
### 特徴と利点:

- ・低反応熱、自己放電測定のための優れた感度および安定性
- ・準室温範囲での測定により、低温貯蔵条件におけるより正確なシミュレーションとバッテリー寿命の予測ができ、安定的な測定が可能
- ・単一電池サイズまでの円筒バッテリーのフィクスチャーを介する最適な熱接触
- ・外部から電気的負荷を与えたり、充電電池を充電するための配線やコネクタ付オプションのカロリメータリフター
- ・医療機器用電池、サブアセンブリまたは完全密封されたアセンブリを効果的にテストするためにサンプル容量を選択可能



## 特徴と利点:

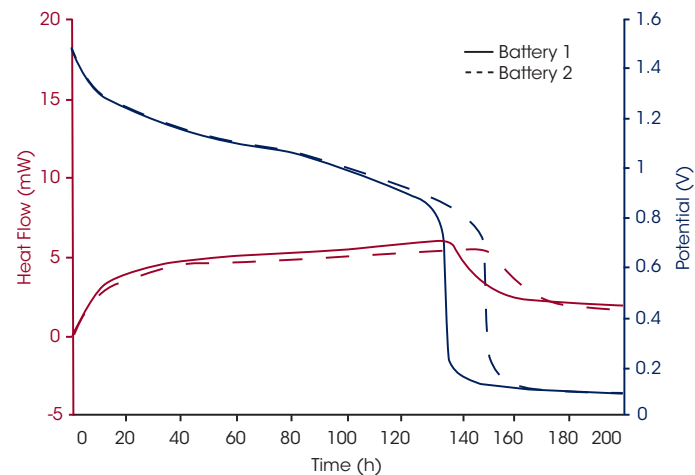
- ・カロリメータサンプルリフターの最大柔軟性はサンプルロードや充電電池に接続するための配線に適合
- ・小さいコイン型あるいは規格外なバッテリーデザイン用に簡単に構成できる20 mL マイクロカロリメータまたはマルチカロリメータ
- ・静的放電あるいは充/放電サイクル間の熱流および電圧の同時測定による、高速かつ容易なバッテリーの安定性と性能の特性評価



20 mL バッテリーリフター

## 負荷条件下でのバッテリー放電

外部負荷器に接続された2つのバッテリーから得た典型的なTAM IVヒートフローデータです。ヒートフローおよび電圧変化は同時に測定されます。熱流シグナル(赤)は開始時は低く、電圧(青)の減少によって効率が低下するにつれて増加します。



# 医薬品

## アプリケーション

### 医薬品安定テスト

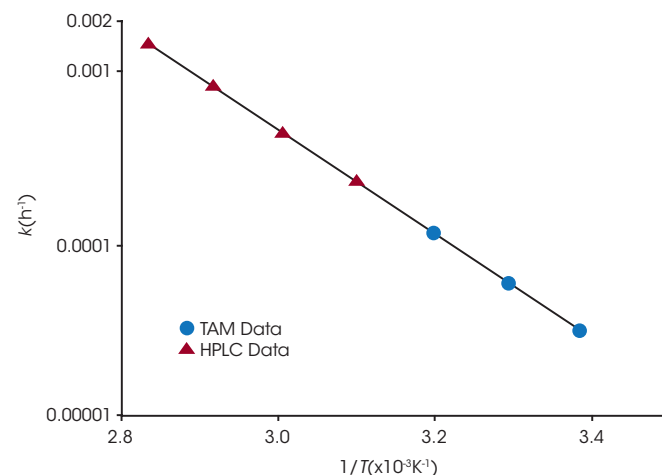
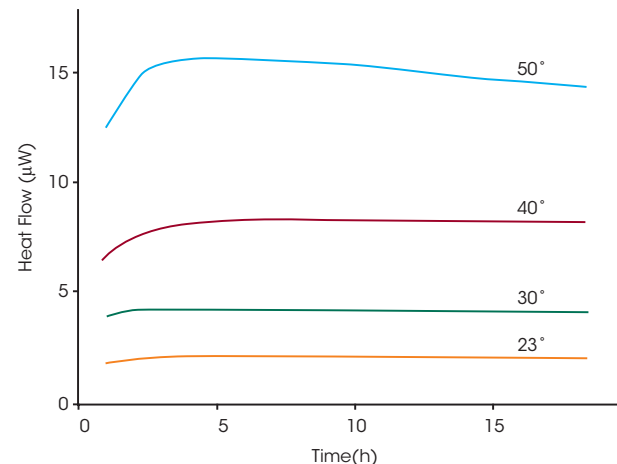
等温カロリメータの使用により、数時間または数日以内、および室温に近い貯蔵条件下で信頼性の高い安定したデータを得られます。UV-VIS法のような他の技術よりも、より室温に近い条件でデータを得ることができます。HPLCのような従来の安定性スクリーニング方法は、信頼性の高いデータを得るためには、多くの場合、数週間または数ヶ月を要します。

医薬品の等温熱流測定は、薬物およびその製剤の安定性を特徴づけるための高速かつ信頼性の高い方法です。等温カロリメータは、サンプル内の化学的および物理的の両方の変化が検出可能で、どちらも医薬品性能にとって重要です。

従来、化学分解は、濃度の小さな変化に対して比較的鈍感であるという難点を有するHPLCにより研究されています。また、サンプルに起こる分解反応を促進し、分析時間を短縮するために、多くの場合高温で行われます。そのような加速試験によって生成されるデータは、一般的には保存時の温度での安定性を予測するために外挿を必要とします。

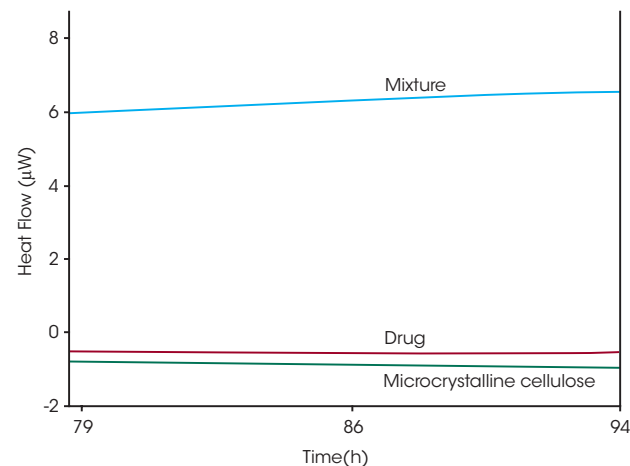
TAM IVマイクロカロリメータシステムの温度範囲および高い感度により、加速条件は必要ありません。TAMIVサーモスタットの安定性により、非常に遅い反応速度も検出可能で一般的な医薬品の貯蔵条件あるいはそれに近い条件で再現性のある安定的な測定が可能です。TAMIVで生成されたデータは、データの外挿が必要とされる場合に起こる固有の誤差を回避します。したがって、マイクロカロリメータは非常に遅い反応速度を定量化するために特に有用です。

この例は、異なる温度(50 °C、40 °C、30 °Cおよび23 °C)でのDL- $\alpha$ トコフェロールの酸化を示しています。温度が上昇すると、熱流曲線が大きくなり、すなわち反応率が増加します。熱流量データは一次反応速度論に適合し、速度定数は酸化生成物のHPLCデータと共にアレニウスの関係でプロットしました。TAMは、非常に低い温度で反応を検出することが可能ですが、TAMデータ(丸)およびHPLCデータ(三角)は同じ反応であることを示し、同じアレニウスの線形関係に分類されます。



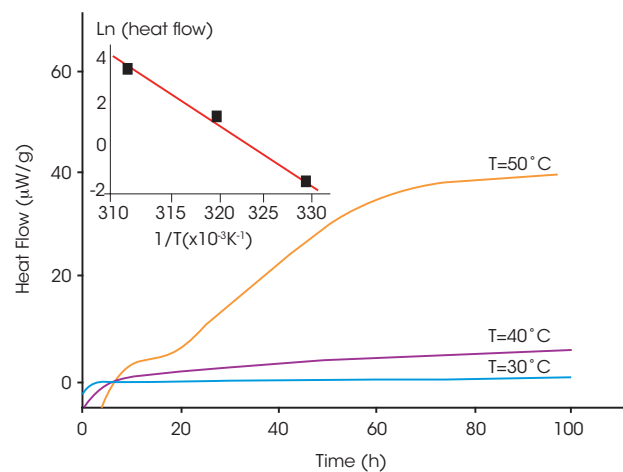
## 医薬品の配合変化

TAM IVは医薬品の配合変化のスクリーニング法として理想的です。安定性スクリーニング同様、配合性変化スクリーニングは、分析前にサンプルに物理的処理を加える必要がなく、室温および常湿度で実行できます。カロリメトリー試験は何週間、何カ月も要する従来のHPLC試験とは対照的に、通常数時間で終了します。プロットは、活性医薬成分および微結晶セルロース賦形剤が別々に測定され安定した熱流量を示しています。それぞれの材料の測定されたごく少量の熱流量はそれぞれの材料が単独で安定していることを個々に示しています。しかし、結果的に2つの成分の混合物は、2つの材料の不適合性によって起こる6  $\mu$  Wの熱流量になります。



## 薬剤賦形剤の非互換性の温度依存性

このデータは非互換性により起こる反応の温度依存性を実証しています。異なる温度でのアミン-ラクトース相互作用の応答を示しています。アミンおよびラクトースは共にまったく互換性がありません。測定温度が30  $^{\circ}$ Cでわずかな応答しか見られませんが40  $^{\circ}$ C、50  $^{\circ}$ Cに上昇するにつれて増大します。挿込図のアレニウスプロットでは3つの温度の応答はすべて直線上にあり、すべての測定において同じプロセスが起きていることが分かります。





### 非晶質の定量と結晶化度

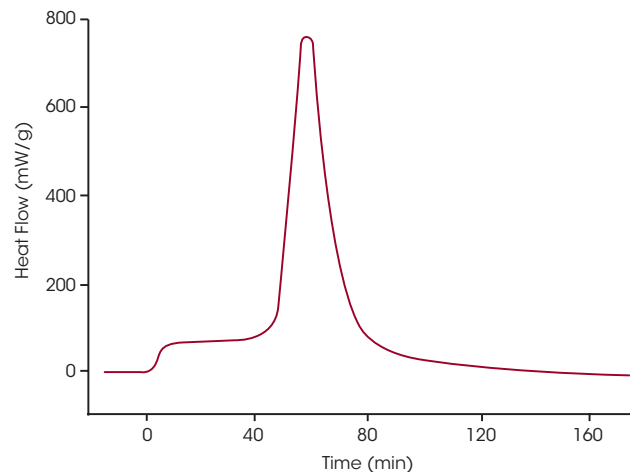
微粉末化や加工処理は材料の表面特性を変化させます。わずかな非晶質が形成されることがあり、これが粉体の特性を変え、製剤工程やバイオアベイラビリティに影響を与えます。TAM IVは固体中のごく微量の非晶質の測定に有用です。

熱量測定には3つのアプローチがあります。:

マイクロ恒湿法、制御された相対湿度かん流法および溶解カロリメトリー法

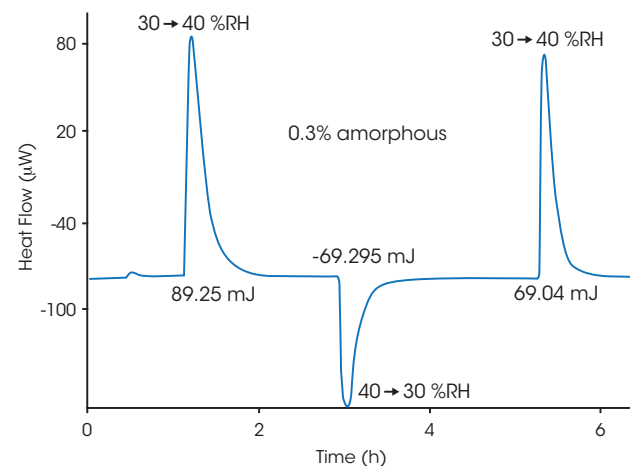
### 非晶質の定量 - マイクロ恒湿法

サンプルをアンプルに入れ、理想的な相対湿度を与える飽和塩溶液を入れたマイクロ恒湿器を使用することにより、水(または他の溶媒)蒸気にさらされます。溶媒蒸気は結晶化を引き起こす非晶質材料のガラス転移温度を低下させ、結晶化は上図で示すようにマイクロカロリメータにおける発熱応答として測定されます。このピークを積分することにより、サンプル中の非結晶を1%以下のレベルまで定量できます。



### 非晶質の定量 - 制御された相対湿度かん流法

ごく少量の非晶質を検出するための手段は、0.1%ほどの非晶質含有を決定できるもっとも感度の高いカロリメトリー法です。少量のサンプルがRHかん流アンプルに入れられ、継続的に増加する湿度、または相対湿度における段階的な増加および減少のどちらかにさらされます。図では、RHが30-40%の間で変化していることを示します。増加シグナルは水分吸着あるいは非晶質材料の結晶化から起こります。RHが30%に設定された時、水分脱着が測定され、次に40%まで増加した時に吸熱のみが測定されます。ピーク1とピーク3との間の差は、結晶化熱の測定値であり、サンプル中の非晶質含量を計算するために用いられます。

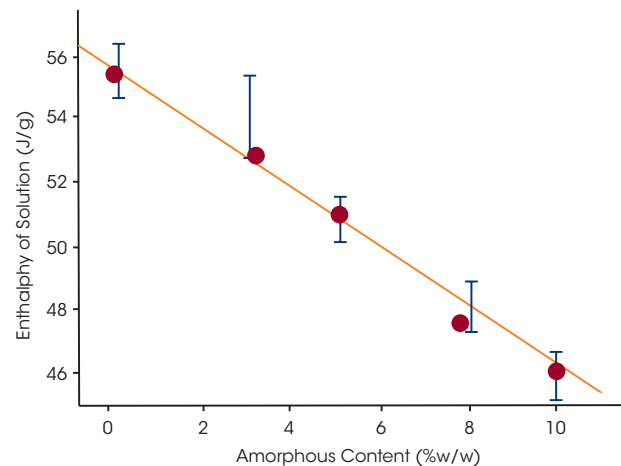
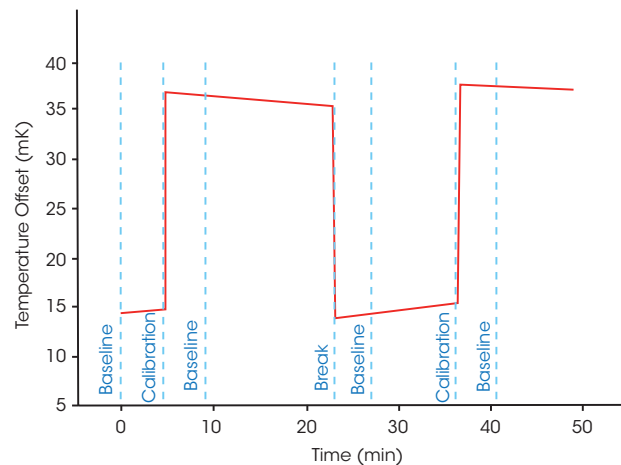


## 非晶質の定量 - 溶解カロリメトリー

溶解カロリメトリーは熱流量マイクロカロリメトリーに代わって非晶質度を評価できます。この方法は固体の材料を溶媒に溶解し、溶解による溶媒の昇降温の測定により行います。非晶質および結晶質は溶解熱が異なるため、溶解カロリメトリーは2つの混合物中の非晶質材料を定量できます。

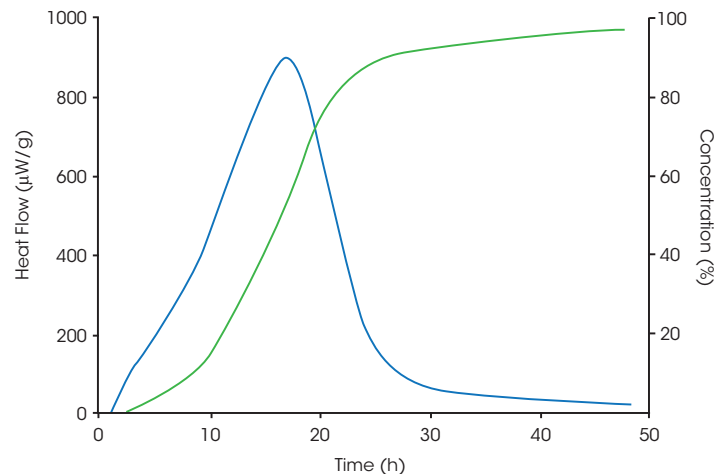
溶解カロリメトリー法は非晶質域の結晶化が不可能の材料に有用です。また、表面の接触可能な部分だけでなく粒子全体の非晶質を測定できます。

最初の図は非晶質の割合が5%のラクトースの溶解カロリメトリーデータです。y軸は25 °Cに設定されたサーモスタットからのオフセット温度を示します。中央の“ブレイク”部分はサンプルが水に溶解して温度が下がったことを示しています。両側にある2つの転移はキャリブレーションです。下図は非晶質量と溶液のエンタルピーの関係を示し溶解カロリメータは少量の非晶質も測定できることがわかります。



### 多形スクリーニング

準安定結晶系として現れるおよそ80%の製薬化合物は多形性を示します。多形変化は化合物のバイオアベイラビリティに影響することが分かっているため、多形スクリーニングは重要です。適切な結晶体の選択は、多形スクリーニングへの綿密で計画的なアプローチが必要です。化学的変化の不足が多くの分析調査に問題を起こす一方で、TAMは一般的な保存温度やそれに近い温度での長時間にわたる継続的なプロセスの測定に使用できます。この図は50時間以上35 °Cでの $\alpha$ -トリパルミチンの $\beta$ -トリパルミチンの等温変化を示しています。緑色の線は、粉末のX線回折から算出された結果を示し、青い線は熱流量を示します。TAMデータがX線回折から計算されたデータに明らかに類似し、転移過程を全行程にわたり継続的にモニターできます。

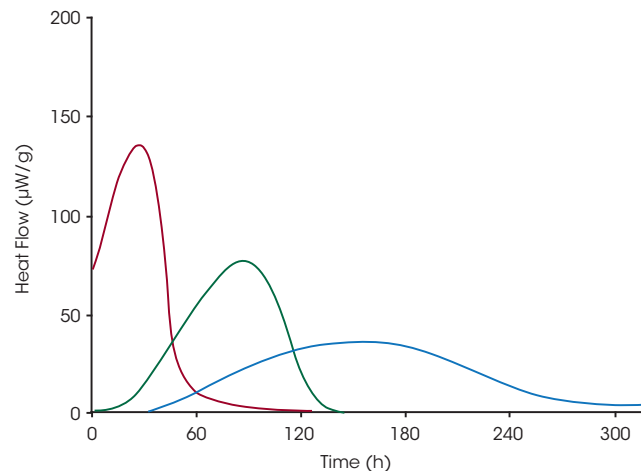


### 溶媒媒介多形転移

多形転移は、2つの異なるメカニズムによって起こります。ひとつのメカニズムは乾燥状態で分子の再配列を介し、もう一方は溶媒相を介します。すなわち溶媒媒介の多形転移です。溶媒媒介プロセスは、反応速度を増加させ、サンプルに少量の溶媒を添加することによって作用します。わずかに安定している多形体は、飽和溶液に溶解され、より安定した形に結晶化します。サンプルが完全に変換されるまで、この反応は継続されます。プロットは異なるプロセスで生成された薬剤の異なるロットの多形転移を示します。

青:ロットA、緑:ロットB、赤:微粉末化されたロットA

計算されたエンタルピーは同じですが、反応速度はサンプルの安定性の違いにより異なります。

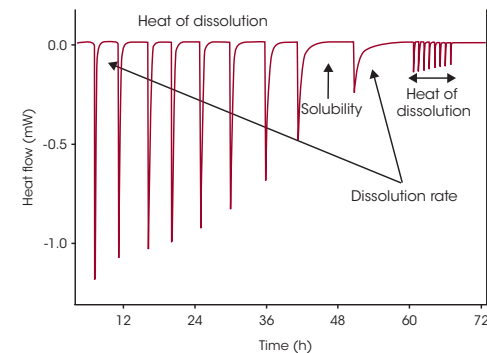
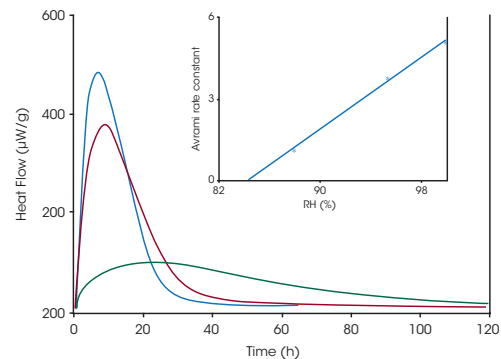


## エチニルエストラジオールの水和物形成

この例は、エチニルエストラジオールにおける湿度依存性の水和物形成を示します。サンプルは、マイクロ恒湿器を使用し、さまざまなレベルの相対湿度にさらされます。(青100%、赤95%、緑88%)データは、RHが高くなるにつれ明らかに反応が速くなることを示しています。

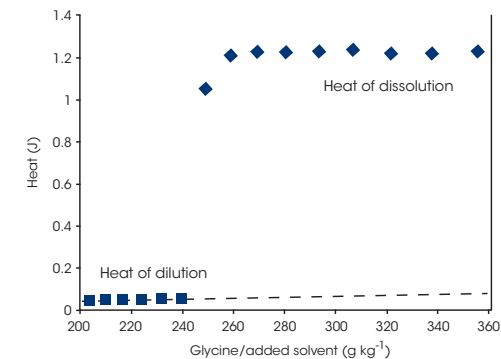
ヒートフローの積分データは反応の程度に関係する一方で、ヒートフローデータは反応速度に関係します。熱に対するヒートフローのプロットはキネティックモデルに適合し、速度定数を決定します。

速度定数は相対湿度に対してプロットし、この反応に重要な湿度が決まります。(上部プロットの挿入図)すなわち、水和物は84%以下の相対湿度の時に形成されます。



## 溶解度の決定

新薬には、製剤および薬剤の投与を最適化するための溶解度が重要です。等温滴定熱量計は、低溶解性の化合物でも高い精度で溶解度を決定できます。例は、水中におけるグリシンの溶解度の決定を示しています。サンプルの飽和溶液が滴定アンブルに注入され、個々の注入器内の少量の溶媒が溶液に添加されます。最初の注入は溶解熱を示します。溶解濃度に達した後、希釈熱が測定されます。下のプロットは、全溶媒に添加されたサンプル量に対する注入毎の熱を示しています。

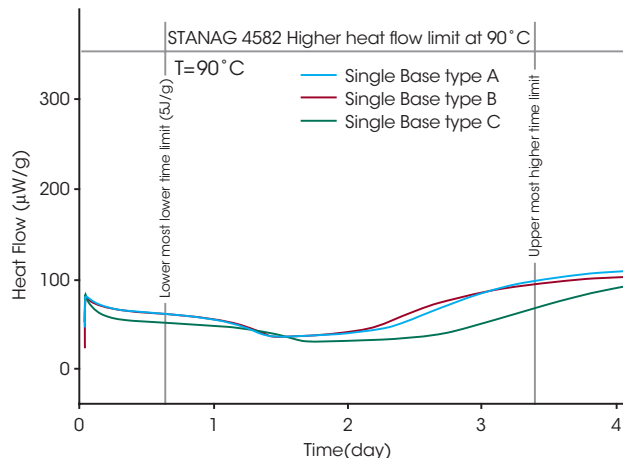


# 安定性と配合性

## アプリケーション

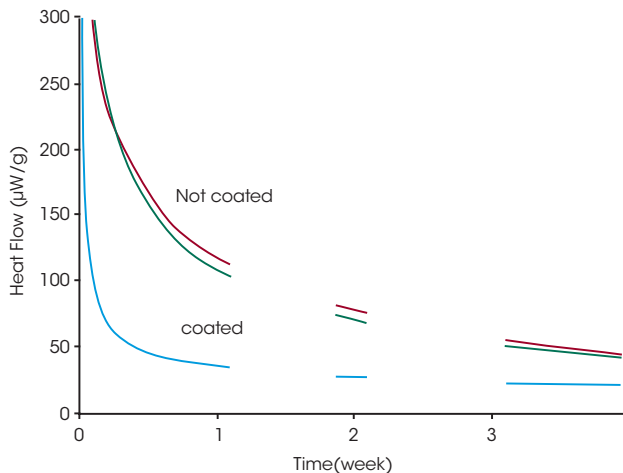
### STANAG 4582 による推進剤の安定性

推進剤の安定性の評価および特性評価は以下のSTANAG4582法のTAM IVで容易に実行できます。STANAG4582はカロリメータを用いて推進剤安定性をどのように測定および定量するかを示しています。選択された測定温度によりテストの長さが決まります。(通常90°Cで数日~60°Cで1ヶ月)所定の評価時間の間にサンプルからの最大熱流量は、テスト法で示されるように上部熱流限界を超えてはなりません。この方法は品質管理および監視テストにも用いられ、全分析時間を通常30%短縮できます。図では非常に安定した推進剤サンプルから収集されたデータを示しています。熱流は上部のSTANAG限界に達することはありません。改善された測定において、オプションのバキューム/プレッシャーアンブルは熱流量と圧力データの両方の収集が可能です。



### 過炭酸ナトリウムの安定性

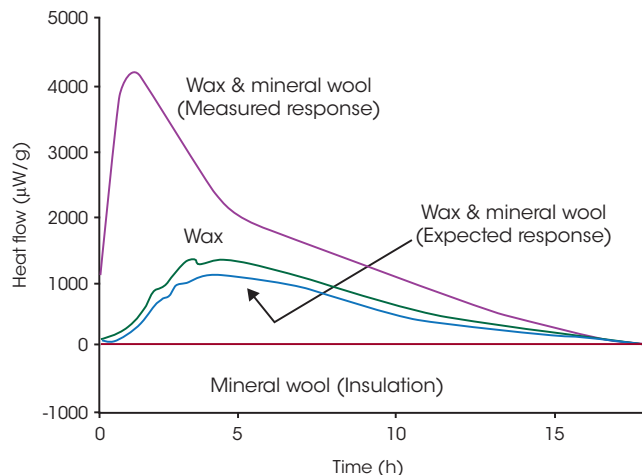
過炭酸ナトリウムは、世界中で膨大な量が製造されており、洗濯および自動食洗機洗剤の主要成分です。過炭酸ナトリウムの特徴のひとつは、連続的な分解が原因で起こる熱的不安定性です。過炭酸塩の分解は、水によって促進されます。過炭酸塩粒子は安定性を増加させるために表面を覆うことで貯蔵や輸送中に湿気から保護することが一般的です。図は30°Cの湿度の高い条件においてTAMを用いてコーティングしたもの、および2つのコーティングしていない過炭酸塩粒子サンプルの熱量測定による安定性試験の結果を示します。このデータは、発熱性熱流量の大きさに基づいてサンプルの相対的安定性を示しています。また、TAMの優れた再現性および長期安定性も示しています。生産、貯蔵および輸送環境は、材料ができるだけ安定した状態を保証できるよう調整されます。データのギャップは、サンプルがサーモスタットから取り出され、30°Cのブロックヒーターに格納された時を示しています。サンプルをサーモスタットに戻したとき、シグナルが再度測定され、期待されるレベルにまで回復しました。





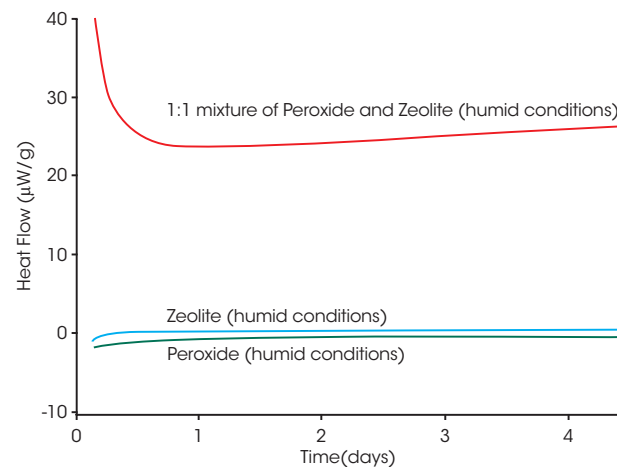
## 材料配合性

配合性試験は複数の成分から構成されるサンプル間の相互作用の可能性を評価する一種の安定性試験といえます。マイクロカロリメトリーは配合性テストに特に有用であると証明されています。わずか数時間でデータを得られるケースもあります。一例として、ワックスとウール間の配合性があります。測定された応答と予想される応答の差は配合性がないことを示しています。このタイプの測定は、安全なスクリーニングのために幅広く適用でき、実行が簡単で、多くの条件下で長期保存予測のために使用できるデータを提供します。弾薬の安全のために、噴射剤は他の非噴射剤成分との予測不可能な相互作用がないことが特に重要です。STANAG 4147は、このような非配合性を検出する好ましい方法としてマクロカロリメトリーを挙げています。



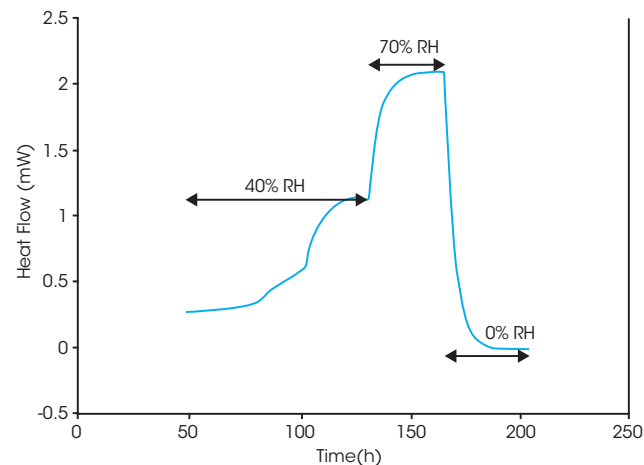
## ランドリー製品の配合性

過炭酸ナトリウム、SPCは、例えば洗濯や自動食洗機洗剤など多くの用途において酸化漂白剤として使用されています。通常、洗剤には界面活性剤、酵素および香料などのさまざまな成分が含まれます。界面活性剤の効果を高めるために、一般的にゼオライトなどの無機吸収剤は、洗濯水中Ca<sup>2+</sup> / Mg<sup>2+</sup>のトラップとして加えられます。しかし、ゼオライトはFe<sup>2+</sup> / Fe<sup>3+</sup>およびH<sub>2</sub>Oにも作用し、これらの両方はSPCの安定性を低下させることが知られています。これらのテストは30°C、70%のRHで行われました。データは、過酸化剤およびゼオライトを混ぜた時に急速に減少していく熱流量の初期反応が起き、それに続きゆっくりと熱流量が増加する反応があったことを確認しました。安定性試験にマイクロカロリメータを使用することの主な利点は、同じ試料が全測定中に使用され、試験全体を通して反応開始から連続的にモニタリングされることです。また、TAMでは安定性試験で最大48サンプルまでを並行して測定できます。熱量計の優れた長期安定性は、例えば通常、週単位でかかる過酸化剤とゼオライトの配合性評価をわずか数日で予測することができます。



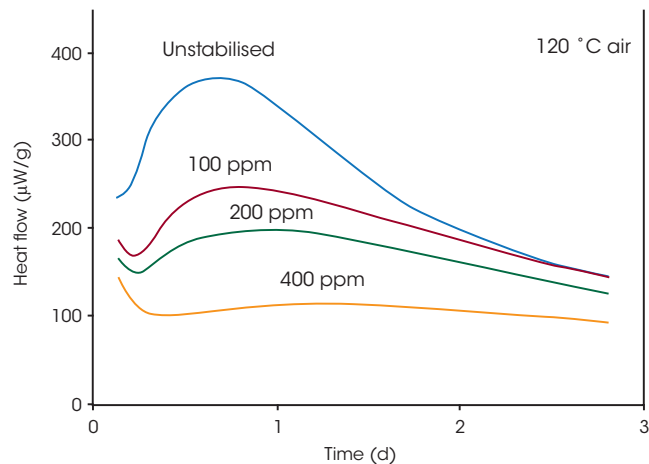
### 制御温度下での推進剤(火薬)の安定性

化学的安定性は保存条件に強く影響されます。温度の次に、推進剤の安定性にもっとも重要な条件は湿度です。RHかん流アンブルは、推進剤の安定性研究のため熱流量測定において雰囲気相対湿度制御に使用可能です。この制御は研究や貯蔵および輸送条件をシミュレートするために使用できます。添付のプロットは37 °Cで等温保持、および様々なレベルの湿度にさらされた火薬サンプルの熱流量変化を示します。測定されたヒートフローはRHの増加に伴い増大しました。より高い湿度レベルでの高い熱流はより低い安定性を反映し、制御された乾燥貯蔵条件の重要性を強調しています。



### 安定剤の有効性

ポリマーは酸素に敏感ですが、例えばラジカルスカベンジャーやヒドロペルオキシド分解剤などの酸化防止剤を少量添加することにより、望ましくない酸化反応を防止できます。非安定化ポリアミド6フィルム(40 μm)の酸化は、ラジカルスカベンジャーの異なる量(Irganox 1098)で安定化することが120 °Cの空气中で示されます。100~400 ppmでスカベンジャーのppm濃度を増加させると、熱流量の減少を示します。ヒートフローの減少は酸化還元起因するポリアミド安定性の増加を反映しています。等温マイクロカロリメトリーは、酸化プロセスの測定だけでなく、異なる安定化剤の有効性の評価および安定したポリマー形成において使用される安定剤の量の最適化にも用いられます。

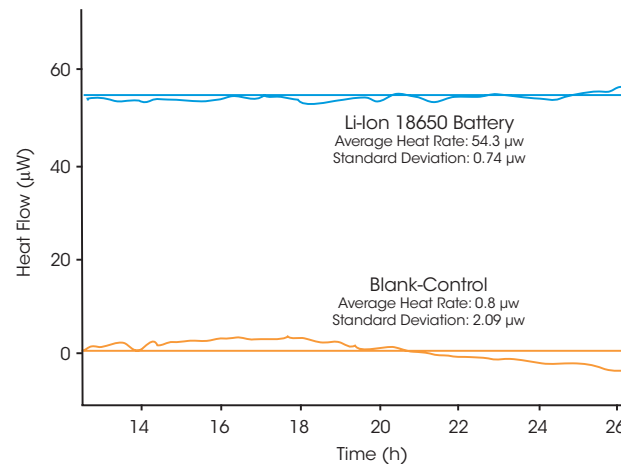
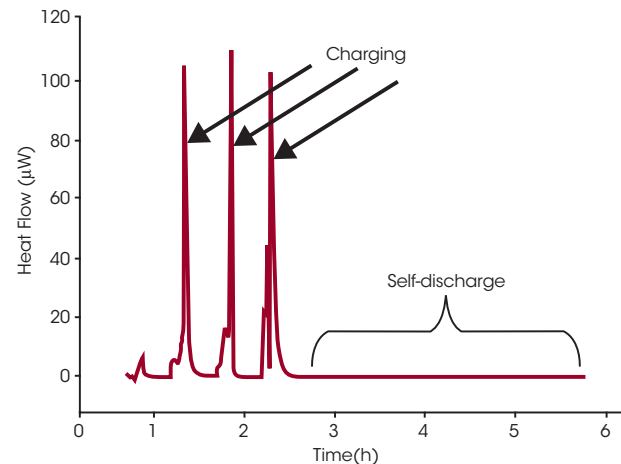


## 電池の充電/放電のサイクル

電池の充電および放電プロセスは、周囲との熱交換を伴います。充電直後に開および閉回路放電プロセスをモニタリングすることは特に重要です。これらの測定のための電池は in situ測定で回路に直接接続できます。添付のプロットは、非常にエネルギーギッシュな発熱ピークが反映された3つの充電サイクルのデータを含んでいます。充電直後の緩やかな自己放電プロセスは充電安定性を評価するために測定されました。TAM IVは低エネルギー自己放電イベントを測定するための感度と安定性、エネルギーの充電プロセスを測定するためのダイナミックレンジ、より高機能の回路負荷の測定に対応する柔軟性を有します。

## 電池開回路充電

電池の静電自己放電は、貯蔵条件下で安定した電荷を保持する電池能力を反映する緩やかな事象です。等温マイクロカロリメトリーは正確かつ再現的にプロセスを測定するための非破壊的な方法です。静的条件下における電池からの大きな熱流は一般的に低い安定性を反映し、短い貯蔵寿命を予測します。図は、リチウムイオン18650電池をブランクコントロールと比較した静的熱流の測定値を示しています。測定された熱流は、自己放電の速度に比例します。



# ライフサイエンス

## アプリケーション

生命科学における等温マイクロカロリーメーターは、生体の代謝活性を特徴づける研究および細胞や生体分子の相互作用の研究に特に有用であることが証明されています。マイクロカロリーメーターは、一般的で非破壊的および非常に高感度であるという利点があるので、リアルタイムかつ幅広い条件において、無傷の組織生検または細胞培養および小動物、昆虫あるいは植物のようなサンプルの代謝活性のモニターが可能で

### 等温滴定カロリーメーター

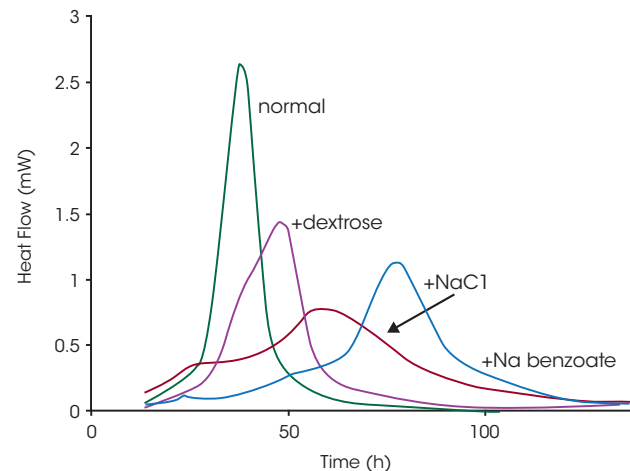
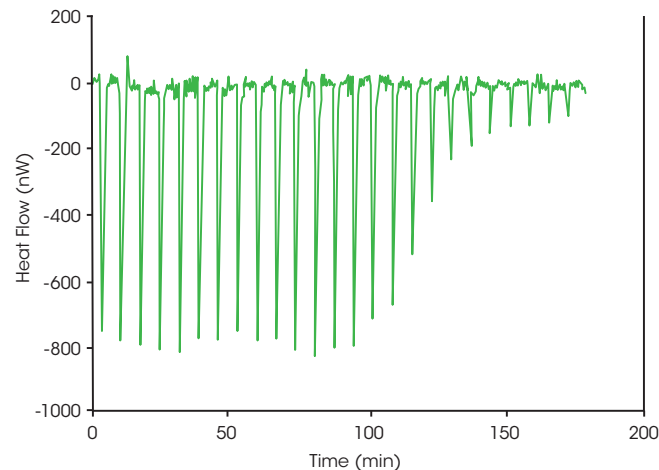
等温滴定カロリーメーター (ITC) は、製薬およびライフサイエンスにおける分子間相互作用や結合反応の研究に使用できます。この例では、インスリン成長因子 (IGF-1) のその受容体 (IGF-1R) に対する結合を示しています。結合の熱力学的特性を計算することが可能であり、結果はこの結合事象の生物学的応答性の評価に役立ちます。IGF-1 の IGF-1R への結合データの詳細な分析は、結合事象の熱力学を特徴づけるだけでなく、この相互作用の結果として生じる分子の構造変化を明らかに証明します。

### 発酵

等温カロリーメーターは、発酵食品の腐敗の研究に強力なツールです。しかし、微生物は食品を腐敗させるだけでなく、食品を保存するために使うこともできます。微生物の助けを借りて作られている食品の例はたくさんあります。

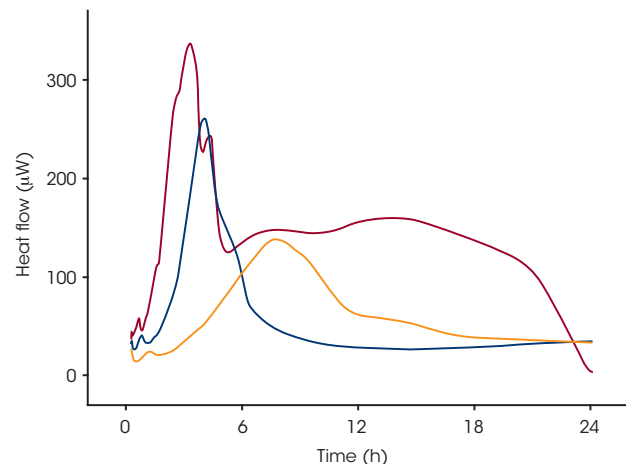
例: ビール、ワイン、キュウリのピクルス、キムチ、およびいくつかの種類ソーセージ  
また、ヨーグルト、ブリーあるいはカマンベールのようなソフトチーズなどの発酵乳製品があります。すべての微生物学的代謝では熱が発生するので、これらのプロセスを研究するために等温カロリーメーターは高速で容易かつ便利な方法です。

図は、種々の添加物が含まれている場合の乳発酵中に発生する熱を示しています。これらのサンプルに行われる同時直接測定は、徐々にサンプルからの熱流を遅延および/または減少させる各添加物の有効性を明らかにし、発酵プロセスを阻害するその有効性に関して、各添加剤の迅速なランク付けが可能です。



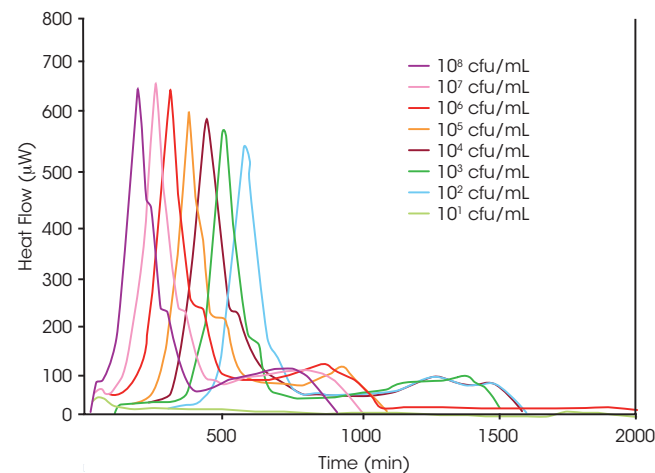
## 微生物代謝

微生物学における等温マイクロカロリーメトリーの使用は急速に成長しているアプリケーションです。この技術は、微生物検出、同定および抗生物質感受性と耐性の評価のために非常に高感度かつ迅速な方法として浮上しています。定量的な研究は、活性成長期における細菌一細胞が平均約2 pWの熱流を生成することを明らかにしました。この数字はサンプル中の検出限界は約10万個の細菌であることを示唆しています。多種多様な微生物は等温マイクロカロリーメトリーで評価されています。この方法は、設定が容易であり、結核菌のような増殖の遅い細菌でも急速に検出できます。3つのユニークな代謝サーモグラムは、代表的な異なる種の各細菌(赤、青、黄)を示します。



## 微生物検出

患者血液や提供された濃縮血小板中の微生物の検出は、患者のケアや安全性の観点から極めて重要です。市販の血液培養システムが十分に確立され、血液や濃縮血小板などのサンプル中の細菌を検出する方法が信頼されています。これらの技術は通常、テスト用に比較的大きなサンプルが必要で、アッセイ結果に必要な時間は24~48時間です。微生物の熱量測定検出はより敏感であることが頻繁に示されており、より小さなサンプル量で、一般的な血液培養よりも短い時間(<10時間)で信頼性の高いデータを提供します。表示データは、アッセイを開始した後、数時間以内に血小板溶液中にスパイクされた大腸菌の検出における等温マイクロカロリーメトリーの感度を示しています。血小板製剤中の細菌の迅速な検出は、血小板の最大貯蔵時間を確立し、輸血関連の感染を減少させる上で重要です。

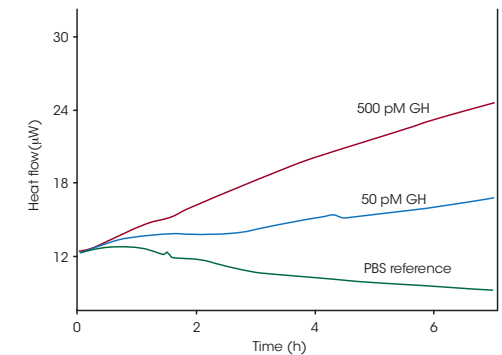
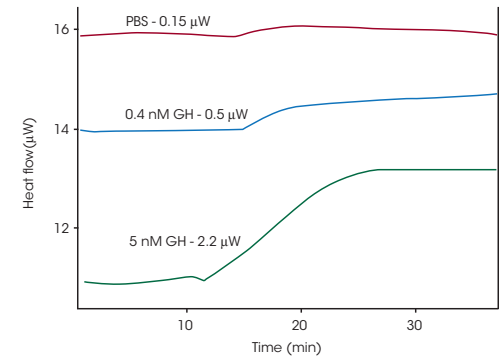
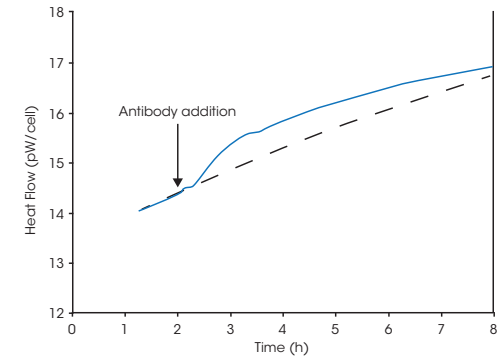


### アポトーシス

エネルギーバーストは、プログラム細胞死(アポトーシス)として知られる細胞増殖における代謝事象に先行することが知られています。アポトーシス誘導現象が生細胞で起こるとき、細胞内の代謝機構は細胞DNAなどに細胞の不安定化やDNA断片化などの処理に必要なエネルギーを提供します。このように、微小熱量サーモグラムはアポトーシスと通常細胞死をもたらす幅広い細胞外傷への反応である壊死を区別するのに有用なツールです。データは、モノクローナル抗体添加の20分以内に抗BAL抗体に対して敏感な白血病細胞の集団は、細胞死に向かってアポトーシスカスケードに入る細胞と一致する、代謝エネルギーのバースト(実線)を示していることがわかります。

### 細胞増殖 - ホルモン刺激

新しく開発される薬剤の結合特性および代謝影響を評価する時の細胞増殖の分析は薬剤開発における重要なステップです。この細胞増殖アッセイ前の初期の研究では、一般的にITCのような無細胞技術を用いて行われます。しかし、無細胞系のテストが完了した後は、薬剤の効果をin vitroの組織生検や細胞培養増殖で試験します。アポトーシスのような極端な現象につながるということがわかっている代謝全体の増加または減少を含む幅広い効果が期待されます。等温マイクロカロリメトリーは代謝活性におけるごく小さな変化さえもバイオアッセイとしてうまく使用する高感度技術です。例では、対象サンプルとして哺乳類の細胞を使い、成長ホルモン(GH)が種々の濃度で培養物に添加されています。上のグラフは、20分未満で起きた最速の代謝応答を示しています。さまざまなGH濃度によって増加する熱生成(図中に数値表示)は、用量反応曲線の構築に使用されます。等温マイクロカロリメトリーは、確認される早期の代謝事象だけでなく成長ホルモンの効果も同じサンプル上で数時間または数日監視できます。



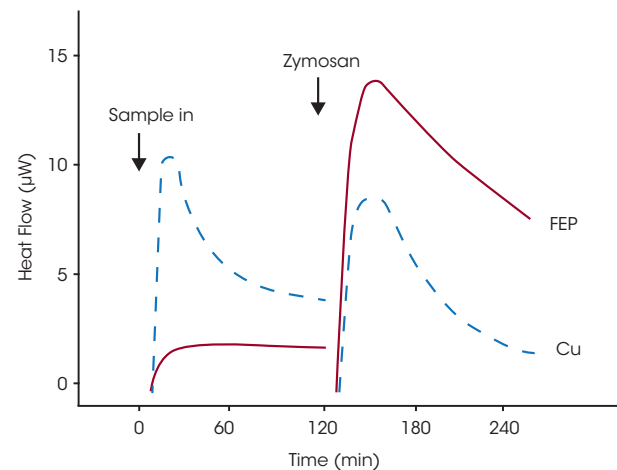
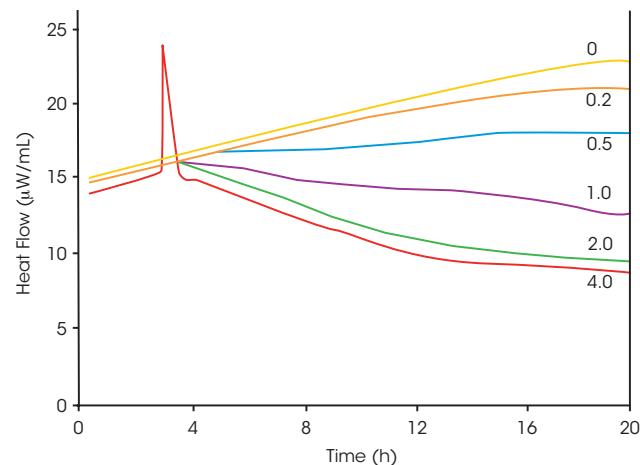


## 細胞増殖 - 薬剤感度

バイオアッセイによる癌治療薬の評価は、患者の臨床治療に最良になり得る薬剤の決定に優れたツールとなる高度な分析です。等温マイクロカロリメトリーはこの評価を行うための高速で簡単な方法です。適切な制御で同時に試験すると、等温マイクロカロリメトリーでは、成長環境へ薬剤を添加した際の細胞代謝における非常に小さな変化を検出できます。例では、様々な濃度でメトレキサートがTリンパ腫小細胞のin vitro培養物に添加されました。得られた代謝サーモグラムは簡単に用量反応曲線に変換できます。ほとんどの場合、熱量測定により決定した用量反応は、より速く(時間)、技術的な負担が小さいです。(作用するコロニー数、酵素アッセイがない)

## 生体適合性

生体組織と人工材料間の相互作用は、生物工学の分野においてますます重要になってきています。生体適合性が非常に重要な医学アプリケーションのひとつは血液透析です。血液透析膜と人間の血液との間の非互換性は、生命を救う臨床診断法にとって大きな弊害をもたらします。等温マイクロカロリメトリーが生体適合性を試験するためのアッセイとして使用される一例には、ヒト顆粒球と一般的な透析装置において血液細胞と接触する様々なポリマー材料との相互作用の検出および特性評価があります。顆粒球は、異物にさらされた時に、顆粒球に関連した大きな代謝バーストと相まった低基礎代謝により特性評価されます。この例では、顆粒球が異なる膜に添加された後、熱流量が測定されています。2時間後、ザイモザン粒子は顆粒球の食作用を誘導するために添加されます。顆粒球が不活性物質フツ化エチレンプロピレン(FEP)にさらされた時の代謝バースト挙動を示した図ですが、再生セルロース(Cu)にさらされた時、代謝バーストははるかに小さいことがわかります。血液細胞との接触を伴う潜在的な用途のために種々のポリマー材料をランク付けする際に直接比較できるような方法は重要です。



# TAM IV & 48

## アプリケーション

### TAM IV

サーモスタット仕様

熱媒体	オイル
カロリメータ数	4
温度範囲	4 ~ 150 °C
正確度	< ± 0.1 °C
長期安定性	< ± 100 μ °C/24h
スキャン速度	≤ ± 2 °C/h

カロリメータ仕様\*

カロリメータ	短期ノイズ	ベースラインドリフト	正確度	精度
ナノカロリメータ	< ± 10 nW	< 40 nW/24 h	< 2%	± 100 nW
4 mL ミニカロリメータ/ マルチ	< ± 100 nW	< 200 nW/24 h	< 5%	± 200 nW
マイクロカロリメータ 20mL	< ± 100 nW	< 200 nW/24 h	< 2%	± 100 nW
20 mL ミニカロリメータ/マルチ	< ± 300 nW	< 1 μW/ 24 h	< 5%	± 300 nW
マクロカロリメータ	< ± 500 nW	< 6 μW /24h	< 5%	± 3 μW

検出性能

溶解カロリメータ**	< ± 10 μ °C	1-4 mJ	< 0.2%	Q > 100 J:0.02% Q < 50 J:<±10 mJ Q < 0.1J:<± 5 mJ
------------	-------------	--------	--------	---

\*等温オペレーション

\*\*温度範囲 15 - 90 °C

### TAM IV-48

サーモスタット仕様

熱媒体	オイル
カロリメータ数	48
温度範囲	4 ~ 150 °C
正確度	< ± 0.1 °C
長期安定性	< ± 100 μ °C/24h
スキャン速度	≤ ± 2 °C/h

カロリメータ仕様\*

カロリメータ	短期ノイズ	ベースラインドリフト	正確度	精度
4 mL ミニカロリメータ	< ± 100 nW	< 200 nW/24 h	< 5%	± 200 nW

\*等温オペレーション

## 仕様

マイクロ反応システム	1mL		4mL		20mL	
	ベースラインドリフト μW/24 hours	短期ノイズ μW	ベースラインドリフト μW/24 hours	短期ノイズ μW	ベースラインドリフト μW/24 hours	短期ノイズ μW
滴定 (滴定リファレンス使用時)	<0.06	< ± 0.02	<0.08	<0.05	<0.4	< ± 1
液体かん流	<0.8	< ± 0.05	<0.8	<0.05	<1	< ± 1
ガスかん流	<2	< ± 1	<2	< ± 1	<2	< ± 1
RH かん流	<2	< ± 1	<2	< ± 1	<2	< ± 1
マイクロ溶解					<1	± 0.1
バキューム/プレッシャー			<0.05	< ± 0.2	<1	< ± 0.5

\*仕様は、熱容量バランスのとれた熱量計の設定で補正されていないヒートフローデータに基づいています。

## References

- L.E. Briggner "Microcalorimetric characterization of physical changes in solid state drugs" Thermometric AN 22022
- T. Otsuka, S. Yoshioka, Y. Aso and T. Terao, Chem. Pharm. Bull. 42(1) 1994
- Phipps, M.A.; Mackin, L.A. Pharm. Sci. Tech. Today, 3(1), 9-17 (2000)
- Selzer, Radau & Kreuter, Int. J. Pharm., 171, 227-241, (1998).
- Forsström, D., Thesis, "Novel techniques for characterisation of the oxidative stability of polyamides", KTH (1999)
- Schmitt, Peck, Sun & Geoffroy, Thermochim. Acta, 380, 175-183, (2001).
- K. Bystrom "Microcalorimetric testing of physical stability of drugs in the solid state" Thermometric AN 22004
- Data provided by L.E. Briggner, AstraZeneca, Sweden (2002)
- Hogan, S.E. & G. Buckton. Int. J. Pharm., 207, 57-64. The quantification of small degrees of disorder in lactose using solution calorimetry. (2000)
- Hongisto, Lehto & Laine, Thermochim. Acta, 276, 229-242, (1996).
- Data provided by Svensson, Bodycote Materials AB, Sweden (2003)
- C. Petersson, P. Pekonen, D. Forsström "The long-term stability of sodium percarbonate in presence of Zeolite" Thermometric AN 22040
- D. Forsström "Efficiency of stabilisers in polymers measured by microcalorimetry" Thermometric AN 22027
- D. Hallén "The role of titration microcalorimetry in the drug design process" Thermometric AN 22024
- "Milk Fermentation studied by Isothermal Calorimetry" Themometric AN 314-04
- Andrej Trampuz, Simone Salzmann, Jeanne Antheaume, Reno Frei, A.U. Daniels "Microcalorimetry - A Novel Method for Detection of Microorganisms in Platelet Concentrates and Blood Cultures" University of Basel & University Hospital Basel, Switzerland (2006)
- A. Schön "The use of TAM for the early detection of programmed cell death" Thermometric AN 22029
- A. Schön "The effect of human growth hormone on cells" Thermometric AN 22032
- Bermudez, J., Bäckman, P. and A. Schön "Microcalorimetric Evaluation of the Effects of Methotrexate and 6- Thioguanine on Sensitive T-lymphoma Cells and on a Methotrexate-Resistant Subline" (1992). Cell. Biophys. 20, 111-123.
- L. Ljunggren & A. Schön "Biocompatibility of dialysis membranes" Thermometric AN 22030

**New Castle, DE USA**

**Lindon, UT USA**

**Saugus, MA USA**

**Eden Praire, MN USA**

**Hüllhorst, Germany**

Shanghai, China

Beijing, China

Tokyo, Japan

Seoul, South Korea

Taipei, Taiwan

Bangalore, India

Sydney, Australia

Guangzhou, China

Eschborn, Germany

Wetzlar, Germany

Brussels, Belgium

Eftten-Leur, Netherlands

Paris, France

Elstree, United Kingdom

Barcelona, Spain

Milano, Italy

Warsaw, Poland

Prague, Czech Republic

Sollentuna, Sweden

Copenhagen, Denmark

Chicago, IL USA

São Paulo, Brazil

Mexico City, Mexico

Montreal, Canada





tainstruments.com

## ティー・エイ・インスツルメント・ジャパン株式会社

本社 〒141-0031 東京都品川区西五反田5-2-4レキシントン・プラザ西五反田6F  
TEL(03)5759-8500 FAX(03)5759-8508

大阪営業所 〒532-0011 大阪市淀川区西中島5-14-10新大阪トヨタビル10F  
TEL(06)6303-6550 FAX(06)6303-6540

\*製品の仕様は予告なく変更される場合があります。ご了承ください。