

非等温環境でのチアミン硝化物の安定性に及ぼす熱伝導と包装容器の影響

中村 亨,^{*,a,b} 山地 貴之,^b 高山 幸三^a

Effect of Heat Transfer in the Packages on the Stability of Thiamine Nitrate under Uncontrolled Temperature Conditions

Toru Nakamura,^{*,a,b} Takayuki Yamaji,^b and Kozo Takayama^a^aDepartment of Pharmaceutics, Hoshi University; 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan;and ^bOral Liquid Formulation, R&D Laboratories, Self Medication Business, Taisho Pharmaceutical Company, Ltd.; 1-403 Yoshino-cho, Kita-ku, Saitama 331-9530, Japan.

(Received July 2, 2013; Accepted September 4, 2013)

To accurately predict the stability of thiamine nitrate as a model drug in pharmaceutical products under uncontrolled temperature conditions, the average reaction rate constant was determined, taking into account the heat transfer from the atmosphere to the product. The stability tests of thiamine nitrate in the three packages with different heat transfers were performed under non-isothermal conditions. The stability data observed were compared with the predictions based on a newly developed method, showing that the stability was well predicted by the method involving the heat transfer. By contrast, there were some deviations observed from the predicted data, without considering heat transfer in the packages with low heat transfer. The above-mentioned result clearly shows that heat transfer should be considered to ensure accurate prediction of the stability of commercial pharmaceutical products under non-isothermal atmospheres.

Key words—stability; thiamine nitrate; temperature; diffusion; simulation; kinetics

緒 言

われわれの生活している現実の環境は温度が一定ではないので、医薬品は一定の温度にコントロールされた環境に常に保存されるとは限らない。特に、救急医療、旅行、平和維持活動、発展途上国援助及び災害救助活動においては、医薬品は過酷でかつ非等温の環境に曝される場合があるとの報告が多数なされている。¹⁻⁶⁾ また、Küpper らは、救急医療に使用される多くの薬及び剤形に関する情報を要約しており、このような過酷な環境に曝された後の医薬品は、少なくとも年に1度は交換することを推奨している。⁷⁾ したがって、品質保証と経済性の観点から、極端な非等温の環境の中で使用される医薬品の安定性を予測する方法は医療関係者にとって重要であると考えられる。

非等温の環境に保存された医薬品の安定性について

では、「平均キネティック温度」が Haynes⁸⁾ によって報告されて以来、このパラメータが広く使われてきている。⁹⁻¹²⁾ 平均キネティック温度とは、原薬又は製剤が、ある一定の期間を通じて非等温環境下で影響を受けた場合と同じ変化を与え得る一定温度のことである。その他、Carstensen,¹³⁾ Okusa,^{14,15)} Scher,¹⁶⁾ 及び Terao¹⁷⁾ からの報告があるが、これらの研究では、医薬品が保存される環境温度と製品温度の差は考慮されておらず製品温度と環境温度は同じとみなしている。

われわれはこれまでに、環境温度と製品温度の差による熱伝導を考慮して製品温度を算出し、この製品温度から活性成分の平均反応速度を予測する方法を新たに考案し、熱伝導性の異なる3種の包装容器に入れた製品の温度の予測値と実測値がよく一致することを見出した。¹⁸⁾ さらに製品の熱伝導率と熱容量に関連するパラメータである「見かけの熱拡散率 (κ_a)」を指標とし、この値が中間領域に入る製品を非等温環境に保存する場合には、活性成分の安定性を推定する上で熱伝導を考慮する必要があることを報告している。¹⁸⁾ 今回この方法により推定した

The authors declare no conflict of interest.

^a星薬科大学薬学部薬剤学教室、^b大正製薬株式会社セルフメディケーション開発研究所内服液剤開発研究室

*e-mail: too-nakamura@so.taisho.co.jp

製品中の活性成分の残存量が実測値をどの程度反映するかを検証するため、チアミンを活性成分としたモデル処方熱伝導性の異なる3種の包装容器に入れ、人工的に作り出した非等温環境に保存し、経時的に活性成分の残存量を調べたので報告する。

理 論

検討対象とする部分を対象製品の特定位置に限定すれば、その部分の熱伝導による温度変化は時間のみ依存するとみなせるので、熱伝導に関するフーリエの法則は常微分方程式となり Eq. (1) で表すことができる。¹⁸⁾

$$q = -\lambda \frac{dT}{dX} \longrightarrow V \frac{Cv}{S} \frac{dT}{dt} = \frac{\lambda}{L} (Ta - Tp) \\ \longrightarrow \frac{dT}{dt} = \kappa_a (Ta - Tp) \quad (1)$$

ここで、 q は熱流束、 X は熱伝導距離、 λ は熱伝導率、 L は熱拡散層の厚さ、 S は伝熱有効面積、 Cv は単位体積あたりの熱容量、 V は対象物（製品）の体積、 Ta は環境温度（気温）、 Tp は対象物（製品）の温度、 κ_a は見かけの熱拡散率（ $\kappa_a = S\lambda / VLCv$ ）をそれぞれ示す。また、分割された時間内では気温が一定とみなせるように微小時間 Δt_i ($\Delta t_i = t_{i+1} - t_i$) に製品の保存期間を分割すると、分割した特定時刻 (t_{i+1}) の製品温度 (T_{Pi+1}) は、その直前の期間 (Δt_i) に、気温 (T_{ai}) と製品温度 (T_{Pi}) の温度差を駆動力として、Eq. (1) に従って T_{Pi} から変化すると考えられる。ここで Δt_i では気温 (T_{ai}) は一定とみなせるので、これらの条件を入れて Eq. (1) の微分方程式を解き、これを整理すると Eq. (2) が得られる。

$$T_{Pi+1} = T_{ai} - (T_{ai} - T_{Pi}) \exp[-\kappa_a (t_{i+1} - t_i)] \quad (2)$$

特定時刻の製品の反応速度定数 (k_i) はその時刻の温度 (T_{Pi}) を基にアレニウスの式 Eq. (3) より算出される。ここで、 A は頻度因子、 E は活性化エネルギー、 R は気体定数をそれぞれ示し、アレニウスプロットが直線にならない場合は修正アレニウス式 ($k_i = A (T_{Pi})^n \exp(-E/RT_{Pi})$)¹⁹⁾ が使用できる。

$$k_i = A \exp\left(-\frac{E}{RT_{Pi}}\right) \quad (3)$$

以上の仮定に基づいて、当該保存期間の平均反応速度定数 (k_{re}) は、当該時刻の反応速度定数 (k_i) に分割した微小時間の重み (Δt_i) をかけて平均化

し、Eq. (4) により算出することができる。ここで、 t_{sp} は保存期間を示す。なお、平均反応速度定数の算出については、筆者らの前報¹⁸⁾にて詳述している。

$$k_{re} = \frac{\sum(k_i \Delta t_i)}{\sum(\Delta t_i)} = \frac{\sum(k_i \Delta t_i)}{t_{sp}} \quad (4)$$

一方、熱伝導を考慮しない（製品温度はすべての時点で気温と一致する。見かけの熱拡散率が無限大の場合に相当）平均反応速度定数 k_{in} は $T_{Pi} = T_{ai}$ として Eq. (3) と (4) より算出することができる。さらに、この平均反応速度定数を擬一次反応速度式に当てはめることにより、所定時間の活性成分の残存率 X は Eq. (5) により算出される。ここで、 k は保存期間中の平均反応速度定数 (k_{re} 又は k_{in}) を示す。また、モデル非等温環境の気温と見かけの熱拡散率から、Eq. (2) を用いて製品温度を推定することが可能である。

$$X = \exp(-kt_{sp}) \quad (5)$$

方 法

1. 試薬 活性成分としてチアミン硝化物（日本薬局方）を用いた。それ以外の試薬は、クエン酸水和物（日本薬局方）、1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液（容量分析用、和光純薬）、ジフェンヒドラミン塩酸塩（日本薬局方）、リン酸（特級、和光純薬）、リン酸二ナトリウム（特級、和光純薬）、ドデシル硫酸ナトリウム（sodium dodecyl sulfate; SDS, 一級、和光純薬）、メタノール（HPLC 用、和光純薬）を用いた。

2. モデル処方と包装容器 所定量のチアミン硝化物（VB1 と略）とクエン酸水和物を精製水に溶解し、これに 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液を加えて pH 3.4 に調整し、この組成の溶液をガラス瓶に充填した。これらのガラス瓶をさらに前報¹⁸⁾で用いた2次容器（紙箱又は発泡スチロールの箱）に入れ、見かけの熱拡散率と非等温環境での活性成分の安定性を評価した。モデル処方の組成を Table 1 に示す。

試料 1 (Product 1)：ガラス瓶（直径 46 mm，高さ 122 mm）

試料 2 (Product 2)：紙箱（縦 230 mm，横 94 mm，高さ 122 mm）に試料 1 を 10 本入れたもの

試料 3 (Product 3)：発泡スチロール箱（縦 230 mm，横 244 mm，高さ 269 mm）に試料 1 を 3 本

入れたもの

3. 経時変化試験 活性化エネルギーの算出のためにガラス瓶に充填した試料を等温環境 (85, 65, 57.5, 50, 及び 40°C) に所定時間保存した後, 活性成分の定量を行った。また, 非等温環境に保存された試料に含まれる活性成分の安定性を評価するため, Fig. 1 に示すモデル非等温環境の繰り返し (恒温恒湿槽: CH33-13P; ナガノサイエンス) に試料 1-3 を保存し, 温度計 (サーモレコーダー RT-13; エスペックミックス) を用いて試料温度の時間変化を測定するとともに, 所定時間保存後の試料中の活性成分の定量を行った。なお, 経時変化試験は, 試料を水浴で所定の温度まで加温した後直ちに開始し, 試験終了後は直ちに冷却した。

4. 活性成分の定量方法 試料 2.5 mL を 20 mL メスフラスコに採取し, これに内部標準溶液 (ジフェンヒドラミン塩酸塩 500 mg を希釈液 (水/メタノール/リン酸混合液 (800:200:1)) 200 mL に溶解したもの) 2 mL を加え, 希釈液で正確に 20 mL としたものを HPLC (HPLC システム: 島津 LC-2010CHT, 検出: 260 nm, 分離カラム: TSKgel

ODS 80 Ts (4.6 ϕ × 150 mm TOSO), カラム温度: 50°C, 溶出: メタノール/0.02 M リン酸緩衝液 (pH 3.0)/SDS 混合溶液 (620:380:5 (V/V/W)), 流速: 1.2 mL/min, 注入量: 10 μ L) により定量した。測定は同一試料について 3 回繰り返した。

5. 活性化エネルギーと頻度因子 各等温環境に保存した試料の活性成分濃度の時間変化を擬一次反応速度式で解析して反応速度定数を求め, これをアレニウス式に当てはめて活性化エネルギーと頻度因子を求めた。

6. 見かけの熱拡散率 試料 1 から 3 について前報¹⁸⁾と同じ方法で見かけの熱拡散率を測定した。

7. 計算ソフト 計算は Excel 2003 (マイクロソフト社製) を用いた。

結果・考察

1. 活性化エネルギー Figure 2 に VB1 の残存率の経時変化を示した。今回試験したどの温度においても残存率の対数値と時間のプロットは良好な直線関係を示し, VB1 の残存率の時間変化は擬一次反応に従うと考えられた。Table 2 に各温度での擬一次反応速度定数 (k_{obs}) と決定係数 (r^2) を示した。Figure 3 に各温度の擬一次反応速度定数のアレニウスプロットを示す。良好な直線関係 ($r^2 = 0.998$) が得られ, 活性化エネルギーは 99.3 kJ/mol, 頻度因子は 4.64×10^{13} であった。

2. 試料温度の実測値と推定値 各試料の見かけの熱拡散率 (κ_a) は, それぞれ, 1.47 h⁻¹ (試料 1), 0.414 h⁻¹ (試料 2) 及び 0.145 h⁻¹ (試料 3) で

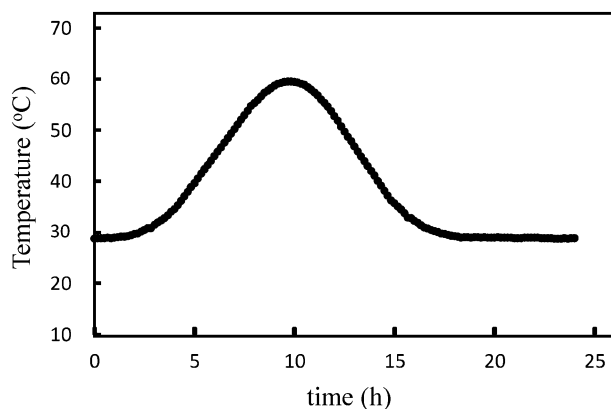


Fig. 1. The Time-course of the Model Ambient Temperature
The maximum temperature was 59.5°C. The minimum temperature was 28.7°C. The mean kinetic temperature was 46°C.

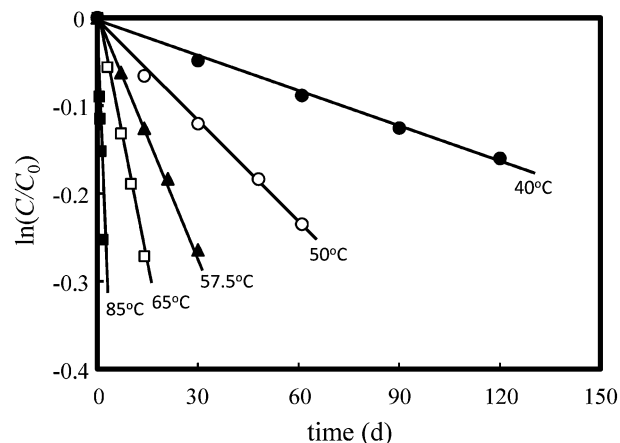
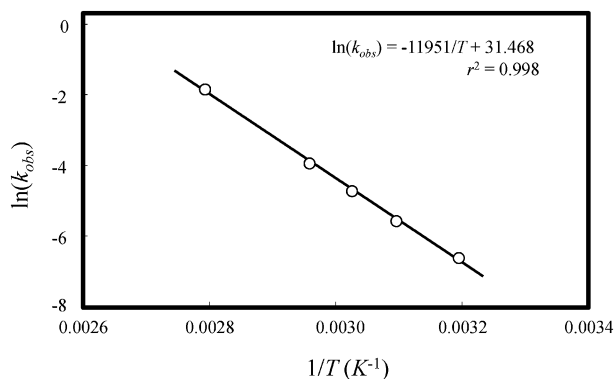


Fig. 2. Active Ingredient Residual Ratio ($\ln(C/C_0)$) versus Time at Various Temperatures (40, 50, 57.5, 65 and 85°C)

Table 2. k_{obs} Values at Various Temperatures

Temperature (°C)	k_{obs} (d ⁻¹)	r^2
85	1.57×10^{-1}	0.999
65	1.93×10^{-2}	0.999
57.5	8.78×10^{-3}	0.999
50	3.76×10^{-3}	0.997
40	1.32×10^{-3}	0.995

Fig. 3. Arrhenius Plot of the Pseudo-First-Order Reaction Rate Constant (k_{obs})

あった。前報¹⁸⁾で報告したように、試料1は見かけの熱拡散率が高い領域 (1 h^{-1} 以上) に入り、試料の温度が気温とほぼ同じになるため非等温環境での平均反応速度を求めるに当たり熱伝導を考慮しなくてもよいと推定される。これに対し、試料2と3は見かけの熱拡散率の値が中間の領域に入るため、試料温度は気温に追従しては変化せず、非等温環境での平均反応速度を求めるに当たり熱伝導を考慮する必要があると推定される。Figure 4 に試料1から3の試料温度の実測値と推定値及び気温を示した。その結果、試料温度の実測値と推定値はよく一致することが認められた。また、試料1では試料温度と気温がほぼ一致したが、試料2と3では気温と試料温度は一致せず、平均反応速度を求めるに当たり熱伝導を考慮する必要があると考えられた。

3. 非等温環境での有効成分の安定性 モデル非等温環境に保存した試料の VB1 残存率の経時変化を Fig. 5 に示した。いずれの試料においても熱伝導を考慮した平均反応速度定数から推定された VB1 の残存率は実測値とよく一致した。見かけの熱拡散率が大きく試料温度が気温に追従する試料1

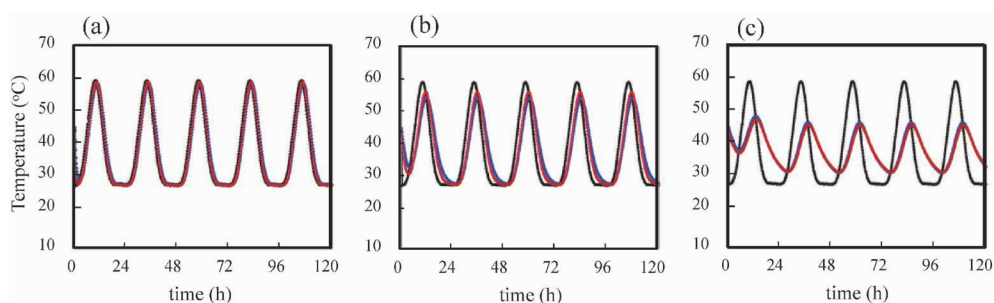


Fig. 4. The Time Courses for the Ambient Temperature, the Product Temperature, and the Estimated Temperatures of the Products The product initial temperature was the mean kinetic temperature of the ambient temperature. (a) Product 1, (b) product 2, (c) product 3. ●: Ambient temperature, ●: observed temperature of products, ●: estimated temperature of products.

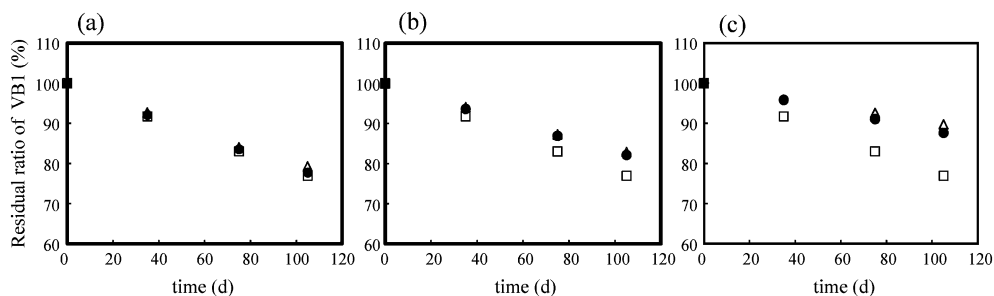


Fig. 5. The Time Courses for the Residual ratio of VB1 under Model Non-isothermal Condition

(a) Product 1, (b) product 2, (c) product 3. Δ: Observed data, ●: predicted data considering heat transfer, □: predicted data without considering heat transfer.

においては熱伝導を考慮しない平均反応速度定数から推定された VB1 の残存率も実測値と一致している。しかし、見かけの熱拡散率が小さい試料 2 においては、熱伝導を考慮しない平均反応速度定数から推定された VB1 の残存率の予測値は実測値より小さくなり、見かけの熱拡散率がさらに小さい試料 3 では、熱伝導を考慮しないと VB1 の残存率の予測値と実測値の乖離がさらに大きくなった。これは、見かけの熱拡散率が中間領域に入る試料 2 や 3 では、熱伝導速度が有限の値をとるため、試料温度は環境温度に完全には追従できず、試料温度の変動幅が環境温度の変動幅より小さくなり、その結果、熱伝導を考慮せずに算出した場合より実際の平均反応速度が小さくなったと考えられる。したがって、前報¹⁸⁾で報告したように見かけの熱拡散率が中間領域 (κ_a が $0.001\text{--}1\text{ h}^{-1}$) に入る試料を非等温環境に保存する場合には、活性成分の安定性を推定する上で熱伝導を考慮する必要があると考えられる。一方、見かけの熱拡散率が中間領域より小さく、かつ保存開始時の製品温度と環境温度の差が小さい場合は、容器の断熱性が高いため、製品の温度は実質上、保存開始温度に保たれるので、活性成分の安定性は保存開始温度で一定に保存された場合の分解速度から推定すればよい。しかし、製品の保存開始温度と環境温度の差が極端に大きい場合には、製品温度は環境温度に向かって徐々に変化するので、この製品温度を Eq. (2) により算出し、この値を基に Eq. (3) から (5) を用いて活性成分の安定性を推定すればよいと考えられる。この挙動は製品の見かけの熱拡散率、保存開始時の製品温度と環境温度の差の大きさ、保存期間等により影響を受けるので、今後、定量的な考察と検証が必要である。

ま と め

環境温度と製品温度の差による熱伝導を考慮して、非等温環境に保存された製品に含まれる活性成分の平均反応速度を算出し、その平均反応速度から活性成分の化学的安定性を予測する方法を、VB1 を用いたモデル処方で検証した。その結果、実測値と予測値はよく一致し、本方法は非等温環境下での活性成分の化学的安定性を予測する方法として有用であると考えられる。

REFERENCES

- 1) Rudland S. V., Jacobs A. G., *BMJ*, **308**, 954–956 (1994).
- 2) Allegra J. R., Brennan J., Lanier V., Lavery R., MacKenzie B., *Acad. Emerg. Med.*, **6**, 1098–1103 (1999).
- 3) Hogerzeil H. V., Battersby A., Srdanovic V., Stjernstrom N. E., *BMJ*, **304**, 210–212 (1992).
- 4) International Safe Transit Association, “Ocean Container Temperature and Humidity Study.”: <http://www.ista.org/forms/PST2006Issue2.pdf>, cited 21 February, 2013.
- 5) Grant T. A., Carroll R. G., Church W. H., *Am. J. Emerg. Med.*, **12**, 319–322 (1994).
- 6) Sanwa Paint Industry Company, Ltd.: <http://www.sanwa-paint.co.jp/heatblockdata.html>, cited 21 February, 2013.
- 7) Küpper T. E., Schraut B., Rieke B., Hemmerling A. V., Schöffl V., Steffgen J., *J. Travel Med.*, **13**, 35–47 (2006).
- 8) Haynes J. D., *J. Pharm. Sci.*, **60**, 927–929 (1971).
- 9) United States Pharmacopeia USP34/NF29: General information/〈1150〉 “pharmaceutical stability,” United States Pharmacopeial Convention, Rockville, 2011, pp. 693–694.
- 10) Kommanaboyina B., Rhodes C. T., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 1301–1306 (1999).
- 11) Bott R. F., Oliveira W. P., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **33**, 393–401 (2007).
- 12) Zahn M., Källberg P. W., Slappendel G. M., Smeenge H. M., *J. Pharm. Sci.*, **95**, 946–965 (2006).
- 13) Carstensen J. T., Rhodes C. T., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **12**, 1219–1225 (1986).
- 14) Okusa N., *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 794–802 (1975).
- 15) Okusa N., *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 803–809 (1975).
- 16) Scher M., *J. Pharm. Sci.*, **69**, 325–327 (1980).
- 17) Terao M., Aoki K., Ueki Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2971–2979 (1982).
- 18) Nakamura T., Yamaji T., Takayama K., *J. Pharm. Sci.*, **102**, 1495–1503 (2013).
- 19) Laidler K. J., *Pure Appl. Chem.*, **68**, 149–192 (1996).