

非等温環境に保存された製剤の安定性に及ぼす熱伝導と
包装容器の影響

Effects of packaging and heat transfer kinetics on drug-product stability
during storage under uncontrolled temperature conditions

中村 亨

目次

論文リスト	i
略号リスト	ii
第1章 緒言	1
第2章 製品温度と平均反応速度定数の算出	4
第3章 安定性予測に重要なパラメータ		
第1節 見掛けの熱拡散率	9
第2節 非等温環境	10
第3節 活性化エネルギー	12
第4章 非等温環境下での安定性に関する理論的考察		
第1節 製品温度に及ぼす各種要因の影響	13
第2節 平均反応速度に及ぼす各種要因の影響	17
第5章 非等温環境下での安定性に関する実験的検証		
第1節 製品温度	22
第2節 活性成分の安定性	25
第6章 総括	30
謝辞	32

実験の部

1. 見掛け熱拡散率（第3章 第1節の実験）33
2. 製品温度（第5章 第1節の実験）34
3. 活性成分の安定性（第5章 第2節の実験）34
4. 計算35

引用文献37
------	---------

論文リスト

本論文は学術誌に掲載された以下の論文をもとに作成したものである.

主論文

1. Nakamura T., Yamaji T., Takayama K., “Effects of packaging and heat transfer kinetics on drug-product stability during storage under uncontrolled temperature conditions”

J. Pharm. Sci., 102,(5) 1495-1503 (2013)

(第2章、第3章、第4章及び第5章第1節の一部)

2. 中村亨 山地貴之 高山幸三 “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”

YAKUGAKU ZASSHI, 133,(12) 1411-1415 (2013)

(第5章第1節の一部及び第5章第2節)

略号リスト

本論文では以下の略号を用いた.

A ; 頻度因子

C_v ; 単位体積あたりの熱容量

E ; 活性化エネルギー

k_i ; 時刻 t_i の時の反応速度定数

k_{in} ; 熱伝導を考慮しない場合の当該保存期間の平均反応速度定数

k_{obs} ; 擬一次反応速度定数

k_{re} ; 熱伝導を考慮した場合の当該保存期間の平均反応速度定数

k_{25} ; 25°C一定で保存されたときの反応速度定数

L ; 熱拡散層の厚さ

q ; 熱流束

R ; 気体定数

R ; k_{re} と k_{in} の比

r^2 ; 決定係数

S ; 伝熱有効面積

T ; 温度

T_a ; 環境温度

T_{ai} ; 時刻 t_i の時の環境温度

T_{ref} ; キネティック率算出時の標準温度

T_p ; 製品温度

T_{pi} ; 時刻 t_i の時の製品温度

T_0 ; 日の出直前の気温

t ; 時間

t_i ; 分割した時間内で気温が一定と見なせるまでに保存期間を分割した時の i 番目の時刻

t_{nis} ; 非等温環境での保存期間

t_{sp} ; 保存期間

t_{25} ; 25°C相当期間

V ; 製品の体積

$VB1$; チアミン

X ; 熱伝導距離

x ; 活性成分の残存率

α ; キネティック率

λ ; 熱伝導率

κ_a ; 見掛けの熱拡散率 ($\kappa_a = S\lambda/VLC_v$)

第1章 緒言

我々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晒される場合がある。例えば、Rudland と Jacobs は、開業医の自動車の中に保存された救急医療バッグで 80.2°C の温度が測定されたと報告している¹⁾。Allegra 等は、空調付の車庫に駐車していても車内に保管された薬品箱の温度は高温（平均キネティック温度が 29°C，40°C 以上の逸脱が複数回，最高温度 45°C 以上）となったことを報告している²⁾。また，航空便の医療用具の温度が，マイナス 3.5°C から 42.4°C になったこと³⁾，船便で 10°C から 40°C になったことが報告されている⁴⁾。その他，同様の結果が他の研究者によって報告されている^{5,6)}。Küpper 等は，救急医療に使用される多くの薬および剤形に関する情報を要約しており，高温に晒された後は，少なくとも年に1度はこれらの医薬品を交換することを推奨している⁷⁾。一方，交通機関が発達して移動が簡便になった現代社会において，多くの人々（特に活動的な高齢者）が熱帯や極寒地帯，あるいは高地のような極端な気候（多くの場合非等温環境）の場所へ旅行している。これらの旅行者の中には旅行中に薬物治療を必要とする人が少なからずいるので，品質保証と経済性の観点からすると，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。

Carstensen と Rhodes は，非等温の環境に保存された医薬品の安定性について検討し，等温環境での反応速度定数は，算術平均温度が同じでも周期的に温度が変化する非等温環境でのものより小さいことを報告している⁸⁾。従って，非等温環境に保存された医薬品の安定性を正確に予測するためには，予測に使用する温度は単なる算術平均であるべきではない。非等温環境での安定性を予測する方法は，「平均キネティック温度」が Haynes⁹⁾によって報告されて以来，このパラメータは広く使われる様

になった¹⁰⁻¹³⁾。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うる一定温度のことである。その他、「マルチレベル非等温法 (multilevel nonisothermal method)」を用いる方法が Okusa^{14,15)}より、「キネティック率 (kinetic ratio)」を用いる方法が Scher¹⁶⁾より、保存期間中の温度の時間分布から薬物の平均反応速度と残存率を計算する方法が Terao 等¹⁷⁾より報告されている。逆に、等温環境に保存された医薬品の安定性を正確に予測する方法として、人工的に作り出した非等温環境に保存された医薬品の活性成分を測定する方法も幾つか報告されている¹⁸⁻²³⁾。しかし、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いない(製品温度と環境温度は同じと見なしている)。製品の熱容量が非常に小さく、その熱伝導率が非常に高い場合、製品温度は環境温度と同じであると考えられるが、有限の熱容量と小さな熱伝導率を持つ製品が、温度変化の大きい場所に保存される場合、製品温度は環境温度変化に追従することができないので、製品温度は環境温度と同じと見なせない場合がある。Chandler 等は、断熱容器に入れたインスリン製剤を夏及び冬を人工的に模した環境に保存したところ、製剤温度と環境温度は完全には一致しなかったことを報告している²⁴⁾。さらに、医薬品の生産工場において、液剤を加熱滅菌後に冷却せずに製品倉庫に保存する場合、製品の大きな熱容量と低い熱伝導性のため、製品温度は環境温度と長時間異なると予想される。そこで、筆者は、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考案した²⁵⁾。さらに、チアミンを活性成分としたモデル処方熱伝導の異なる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測定した。その結果、筆者の方法による予測値は実測値と良く一致することが確認された²⁶⁾。

以上より，非等温環境下で製品温度と活性成分の化学的安定性を精度良く予測する方法を開発することが出来たので，以下にその詳細について述べる．

第2章 製品温度と平均反応速度定数の算出

本章では、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理論について考察した。

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にもみ依存すると見なせるので、熱伝導に関するフーリエの法則は常微分方程式となり式(1)で表すことができる。

$$q = -\lambda \frac{dT}{dX} \rightarrow V \frac{C_v dT}{S dt} = \frac{\lambda}{L} (T_a - T_p) \rightarrow \frac{dT}{dt} = \kappa_a (T_a - T_p) \quad (1)$$

ここで、 q は熱流束、 t は時間、 T は温度、 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、 C_v は単位体積あたりの熱容量、 V は対象物(製品)の体積、 T_a は環境温度(気温)、 T_p は対象物(製品)の温度、 κ_a は見掛けの熱拡散率 ($\kappa_a = S\lambda/VLC_v$) をそれぞれ示す。また、分割された時間内では気温(環境温度)が一定と見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 ($T_{p_{i+1}}$) は、その直前の期間 (Δt_i) に、環境温度 (T_{a_i}) と製品温度 (T_{p_i}) の温度差を駆動力として、式(1)に従って T_{p_i} から変化すると考えられる (Fig. 1)。ここで Δt_i では T_{a_i} は一定と見なせるので、これらの条件を入れて式(1)の微分方程式を解き、これを整理すると式(2)が得られる。

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

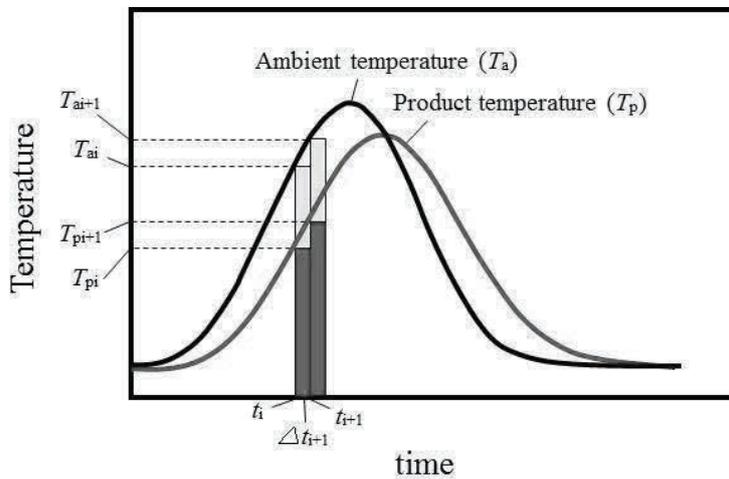


Figure 1. Ambient temperature and product temperature under nonisothermal condition.

今回は、分割された時間内の製品温度の算出に式（2）を用いたが、最も単純なモデルは、分割した微小時間内での製品温度の変化が製品と環境温度の温度差と微小時間に比例すると仮定した式（3）で表される。

$$T_{pi+1} = T_{pi} + \kappa_a(t_{i+1} - t_i)(T_{ai} - T_{pi}) \quad (3)$$

しかし、式（3）では、 κ_a が大きくて、 Δt_i ($\Delta t_i = t_{i+1} - t_i$) が長く、製品の保存開始温度と環境温度がかけ離れている場合、製品温度と環境温度の差から算出される製品温度の変化分が過大に評価される可能性がある。Fig. 2 に、 κ_a が大きく (2.0 h^{-1})、保存開始時の製品温度 (40°C) と環境温度 (2009年8月1日～3日のさいたま市の気温: 保存開始時 22.4°C 、平均気温 24.4°C)²⁷⁾ がかけ離れており、分割時間 Δt_i が長い (1h) 場合の気温と推定製品温度を示した。式（3）により算出した製品温度は環境温度を中心として大きく振動し実態を反映していない (Fig. 2A)。こ

れは製品温度の変化分が製品と環境温度の温度差より大きくなるためである。一方，式（2）により算出した製品温度は， κ_a が大きく Δt_i が長くても T_{pi+1} は T_{ai} を大きく超えて変化しないため，製品温度の変化分は製品と環境温度との温度差より大きくなることは無く，この様な現象は起らない（Fig. 2B）。

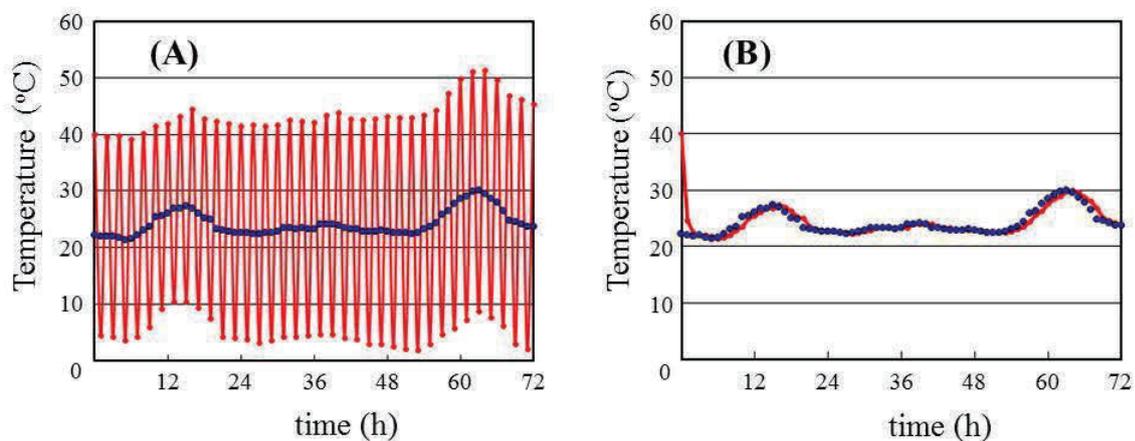


Figure 2. The difference in the product temperature by equations. κ_a is 2.0 h^{-1} . Divided time ($\Delta t_i = t_{i+1} - t_i$) is 1 h. The product initial temperature is 40°C . (A) Eq. 3. (B) Eq. 2.
 ●: the ambient temperature (the temperature of Saitama city from Aug. 1st to 3rd in 2009),
 ●: the computed temperature of the product

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（4）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す。アレニウスプロットが直線にならない場合には修正アレニウス式 ($k_i = A(T_{pi})^n \exp(-E/RT_{pi})$)²⁸⁾ を使用することができる。

$$k_i = A \exp\left(-\frac{E}{RT_{pi}}\right) \quad (4)$$

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、式 (5) により算出することができる (Fig. 3). ここで、 t_{sp} は保存期間を示す.

$$k_{re} = \frac{\sum(k_i \Delta t_i)}{\sum(\Delta t_i)} = \frac{\sum(k_i \Delta t_i)}{t_{sp}} \quad (5)$$

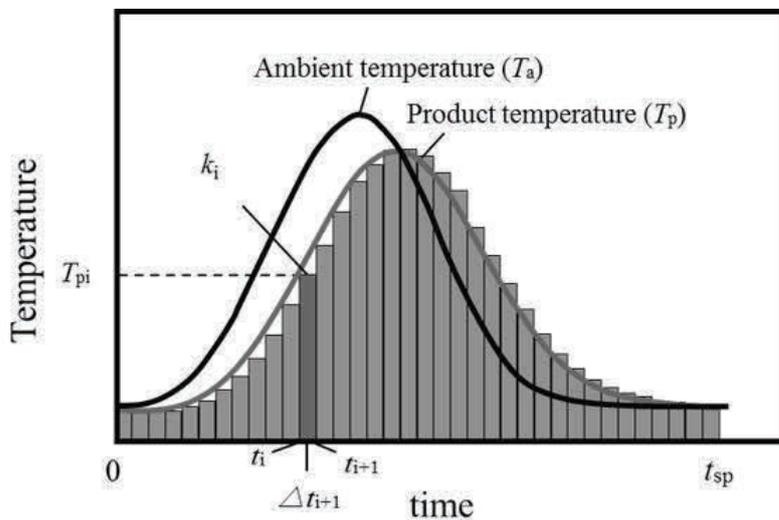


Figure 3. The reaction rate constant (k_i) of the product within the divided time.

一方、熱伝導を考慮しない場合、すなわち製品温度はすべての時点で気温と一致し、見掛けの熱拡散率が無限大の場合には、平均反応速度定数 k_{in} は $T_{pi} = T_{ai}$ として、式 (4) と (5) より算出することができ、 k_{re} と k_{in} の比 R は式 (6) により計算される.

$$R = \frac{k_{re}}{k_{in}} = \frac{\sum \left[\Delta t_i A \exp \left(-\frac{E}{RT_{pi}} \right) \right]}{\sum \left[\Delta t_i A \exp \left(-\frac{E}{RT_{ai}} \right) \right]} = \frac{\sum \left[\Delta t_i \exp \left(-\frac{E}{RT_{pi}} \right) \right]}{\sum \left[\Delta t_i \exp \left(-\frac{E}{RT_{ai}} \right) \right]} \quad (6)$$

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 は式 (7) 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} または k_{in}) を示す。

$$x = \exp(-kt_{sp}) \quad (7)$$

また、 R と κ_a の関係について考察する際に Scher によって提唱されたキネティック率 (α)¹⁶⁾ を用いることができる。気温の実際の時間変化は特定の関数で表すことが困難な場合には、 α は式 (8) により近似される。ここで、 T_{ref} は標準温度である。

$$\alpha = \frac{\frac{1}{t_{sp}} \int_0^{t_{sp}} \exp \left(-\frac{E}{RT_{ai}} \right) dt}{\exp \left(-\frac{E}{RT_{ref}} \right)} = \frac{\frac{1}{t_{sp}} \sum \left[\Delta t_i \exp \left(-\frac{E}{RT_{ai}} \right) \right]}{\exp \left(-\frac{E}{RT_{ref}} \right)} \quad (8)$$

第3章 安定性予測に重要なパラメータ

本章では、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と活性成分の平均反応速度を予測する際の重要なパラメータである「見掛けの熱拡散率 (κ_a)」、「非等温環境」及び「活性化エネルギー」について検討した。

第1節 見掛けの熱拡散率

容器のガス透過性や活性成分の容器への収着を考慮すると、ガラス瓶は医薬品の安定性を確保する上で最も良い包装形態の一つと考えられる。更に、ガラス瓶は液剤の医薬品に最も繁用されている包装形態でもある。従って、筆者はガラス瓶を主体に非等温環境に保存された製剤の安定性に及ぼす熱伝導と包装容器の影響について検討した。製品（A：ガラス瓶入り 100 mL 内服液剤, B: 錠剤 45 錠入りガラス瓶が 10 本入った紙箱, C：A が 10 本入った紙箱, D：A が 3 本入った発泡スチロール箱）の中心部分の温度と外気温の差の対数の時間変化を Fig. 4 に示した。良好な直線関係が得られ、製品 D について 3 回独立して行った試験の再現性も許容できるものであった。従って、この直線の傾きから見掛けの熱拡散率を求めた。得られた見掛けの熱拡散率は製品 A について 2.5 h^{-1} 、製品 B について 1.2 h^{-1} 、製品 C について 0.324 h^{-1} 、製品 D について 0.145 h^{-1} であった。

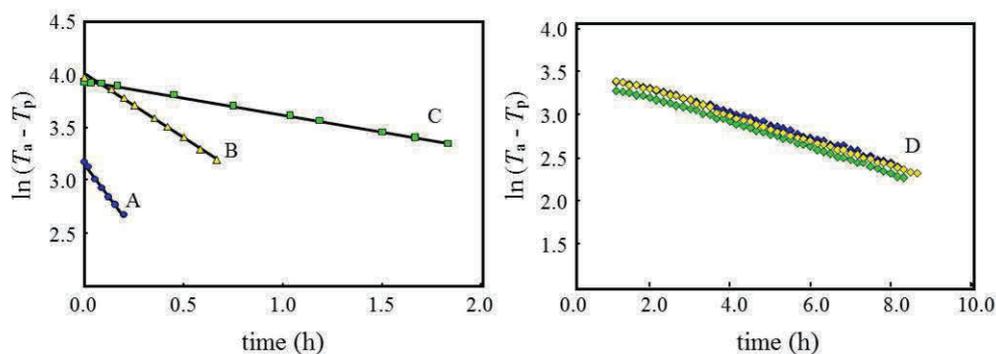


Figure 4. The temporal changes in the logarithm of the differences between the temperature of the products and the ambient temperature. ●: A (100ml glass bottle oral liquid formulation). ▲: B (paper box containing ten glass bottles of 45 tablets). ■: C (paper box containing ten A). ◆◆◆: D (polystyrene foam box containing three A). Experiments of D were repeated three times independently.

また、倉庫に保存されているコンテナ（長さ 1632 cm，幅 196 cm，高さ 300 cm）の中心部の見掛けの熱拡散率は 0.005 から 0.008 h⁻¹ で表面部分は 0.018 から 0.036 h⁻¹ であった。これらの結果と熱容量が小さな錠剤が入った小さな瓶を想定して、本研究で主として検討する見掛けの熱拡散率の範囲は 0.001 から 5 h⁻¹ とした。

第 2 節 非等温環境

医薬品の保存される環境の例として、日本の各都市（旭川市，さいたま市，那覇市）の年間気温推移（気象庁，気象統計情報²⁷⁾より気温情報を引用しグラフ化）を Fig. 5 に示した。年間の温度変化は特に内陸部（旭川市，さいたま市）で過酷で，最大値と最小値の気温差は最大約 50°C であった。また，さいたま市の夏（2010 年 8 月）の 1 日の気温変動²⁷⁾を Fig. 6 に示した。1 日の気温変動は，夜間が低く日中が高い山形の繰り返し（波型パターン）であった。この波型パターンは，家庭用物置⁶⁾，一般倉庫⁶⁾，及び船便のコンテナ⁴⁾においても同様に，船便のコンテナに関しては一日の最高温度が 40°C 以上，最低温度が 20°C 以下の繰り返しであった。

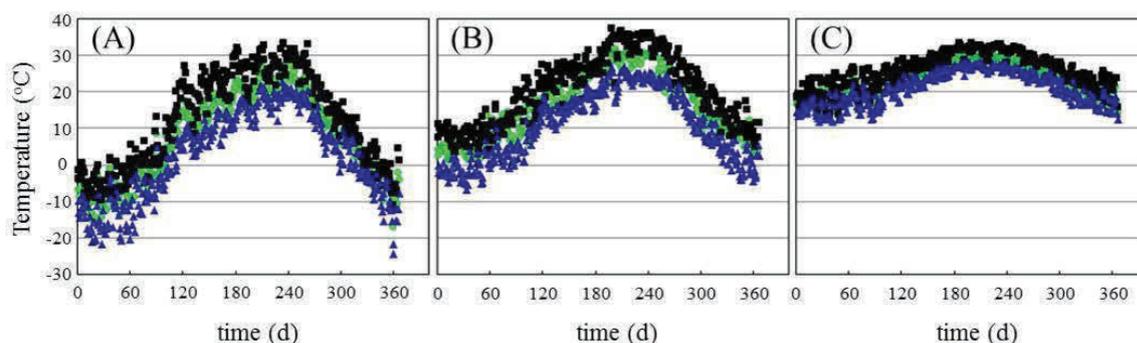


Figure 5. The time courses for the ambient temperature of Japanese cities in 2012. (A) Asahikawa city. (B) Saitama city. (C) Naha city. ■: daily maximum temperature. ●: daily average temperature. ▲: daily minimum temperature.

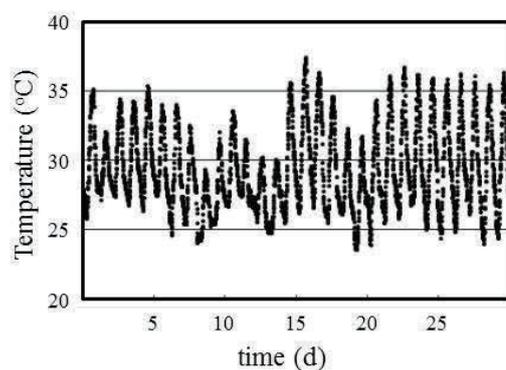


Figure 6. The time courses for the ambient temperature of Saitama city from Aug. 1st to 30th in 2010.

従って、この1日の気温変化（日の出直前から次の日の出直前まで）を典型的なピーク関数の一つである Weibull 分布関数（式（9））で近似した。ここで、 T_0 は日の出直前の気温を示し、 t は時間、 l 、 m および n は定数である。

$$T_a = T_0 + l \left(\frac{t}{m} \right)^{n-1} \exp \left[- \left(\frac{t}{m} \right)^n \right] \quad (9)$$

1日の気温変化と Weibull 分布関数による近似曲線を Fig. 7 に示した。近似は良好で、決定係数はそれぞれ、船便のコンテナ（0.984）、一般倉庫（0.964）、さいたま市の気温（0.965）であった。さらに、さいたま市の他の夏日（2010年8月1～29日）の気温変化にも適用した結果、その決定係数は 0.987 から 0.877（平均 0.952、標準偏差 0.032）で近似精度は概ね良好であり、家庭用物置²⁹⁾の1日の気温変化も良く近似することが出来た（決定係数 0.972）。従って、以後の検討には Weibull 分布関数により算出した温度-時間変化を1日の非等温環境のモデルとした。

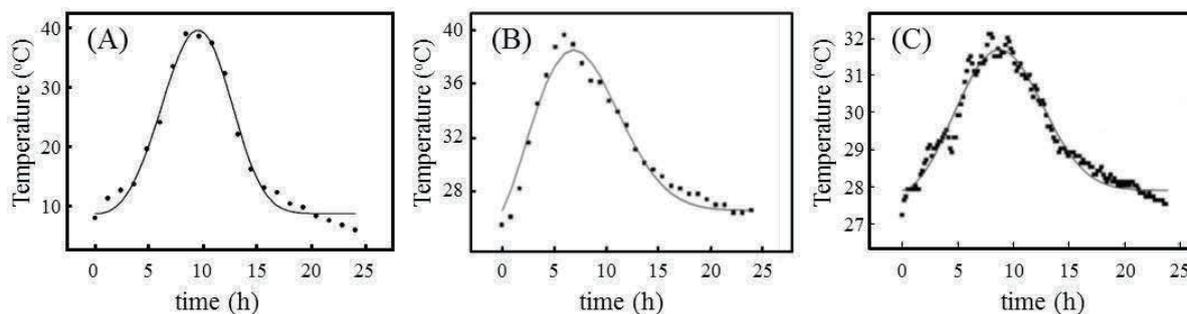


Figure 7. The time courses of the temperatures and the approximate curves by the Weibull distribution function. Symbols represent the temperature. The solid lines are the approximate curves. (A) The temperature in the ocean container ($r^2 = 0.984$). (B) The temperature in the store house ($r^2 = 0.964$). (C) The temperature of the Saitama city on Aug. 2nd in 2010 ($r^2 = 0.965$).

第3節 活性化エネルギー

医薬品の活性成分の分解反応とその反応の活性化エネルギーについては多くの報告がある。例えば, prednisolone の分解反応の活性化エネルギーは $46.1 \text{ kJ/mol}^{30)}$, acetaminophen は $71.2 \text{ kJ/mol}^{31)}$, thiamine は 87.9 から $121.4 \text{ kJ/mol}^{32)}$ と報告されている。Terao 等は医薬品の活性成分 52 種類の分解反応の活性化エネルギーについて調査している。その報告¹⁷⁾によると, 医薬品の活性成分の活性化エネルギーはほぼ 42 から 126 kJ/mol の範囲に入っている。従って, 本研究で取り扱う活性化エネルギーは, 42 から 126 kJ/mol (10 から 30 kcal/mol) の範囲に設定した。

第4章 非等温環境下での安定性に関する理論的考察

本章では、第3章で記述した重要パラメータ（見掛けの熱拡散率、非等温環境、活性化エネルギー）に加えて、製品の保存開始温度や保存期間等の因子が非等温環境に保存された製品温度と活性成分の安定性（保存期間の平均反応速度定数）に対して、どの様に影響するかについて検討した。

第1節 製品温度に及ぼす各種要因の影響

本節では、製品温度に及ぼす各種要因の影響について考察した。初期温度が 50°C の製品を 25°C の環境に保存した場合の製品温度の時間変化を、式(2)により算出し、その結果を Fig. 8 に示した。見掛けの熱拡散率が小さくなるにしたがって、製品温度が環境温度に一致する期間が長くなり、見掛けの熱拡散率が 0.01 h^{-1} の製品では、製品温度が 50°C の状態から 25°C になるまでに20日かかると算出された。この様に、製品の保存開始温度が環境温度と異なる場合は等温環境においても熱伝導は、製品の温度を推定する上で重要な因子であると考えられる。次に、非等温環境に保存された製品の温度について考察した。

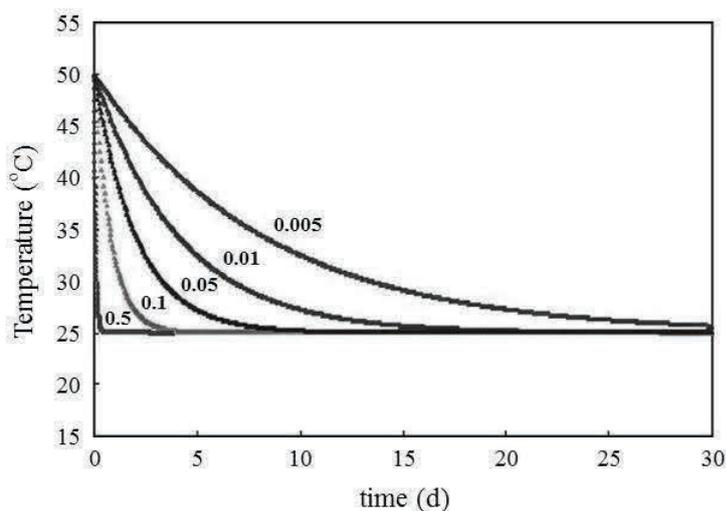


Figure 8. The time courses of the product's temperatures as computed using equation 2. The product's initial temperature was 50°C in each case. The ambient temperature was 25°C . The subscript of each curve indicates the apparent thermal diffusivity.

Fig. 9 に見掛けの熱拡散率 (κ_a) が異なる 3 種の製品を非等温環境に保存した場合の製品温度を、式 (2) により算出した結果を示す (赤 : $\kappa_a=0.324 \text{ h}^{-1}$, 黄 : $\kappa_a=0.05 \text{ h}^{-1}$, 青 : $\kappa_a=0.005 \text{ h}^{-1}$, 黒 : 環境温度). Fig. 9A は環境温度がモデル環境温度 (船便のコンテナ内の温度を Weibull 分布関数で近似した Fig. 7A のパターンの繰り返し) で製品保存開始温度が環境温度と同一の場合, Fig. 9B は環境温度がさいたま市の夏 (2010 年 8 月 1 日から 30 日) の気温で製品保存開始温度が環境温度と同一の場合, Fig. 9C は環境温度がモデル環境温度で製品保存開始温度が算術平均温度の場合, Fig. 9D は環境温度がモデル環境温度で製品保存開始温度が平均キネティック温度 (28.4°C $E=126 \text{ kJ/mol}$)⁹⁾の場合をそれぞれ示す. これらの図から, 製品の κ_a が小さくなると製品温度と環境温度の差が大きくなること, κ_a が 0.324 h^{-1} の製品 (内服液剤 100 mL を充填したガラス瓶を 10 本梱包した紙箱がこれに相当する) の様な小さな包装形態でも製品温度は環境温度と完全には一致しないことがわかった. 製品の保存開始温度が環境温度と同一の場合 (Fig. 9A と Fig. 9B) や平均キネティック温度の場合 (Fig. 9D) は, 製品温度の日内変動が保存開始温度付近の変動から環境温度の算術平均温度付近の変動へと経時的に変化し, この変化は κ_a が大きい程, 速やかであった. 一方で, 製品の保存開始温度が環境温度の算術平均温度 (18.6°C) と同一の場合 (Fig. 9C) には, 製品温度は環境温度の算術平均温度付近で変動した. 製品温度変化の駆動力が環境温度と製品温度の差であるので, この変化の傾向は κ_a と製品の保存開始温度に支配される.

次に, κ_a が極端に大きい場合と小さい場合について考察した. Fig. 10 に κ_a が大きい製品 ($\kappa_a = 2 \text{ h}^{-1}$: Fig. 10A) と小さい製品 ($\kappa_a = 0.001 \text{ h}^{-1}$: Fig. 10B) について, さいたま市の夏の環境 (2010 年 8 月 1 日から 30 日) に保存したときの, 式 (2) により算出した製品温度を環境温度と併せて示した. κ_a が大きい場合, 製品温度は保存開始から短時間で環境温度と同一となり, その後は環境温度とほぼ同一の温度で推移した (Fig. 10A). 一方, κ_a が小さい場合, 保存開始時の製品温度と環境温度の差が

小さいときには、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た。製品の保存開始温度と環境温度の差が大きい場合には、製品温度は環境温度の算術平均温度に向かって徐々に変化した (Fig. 10B)。

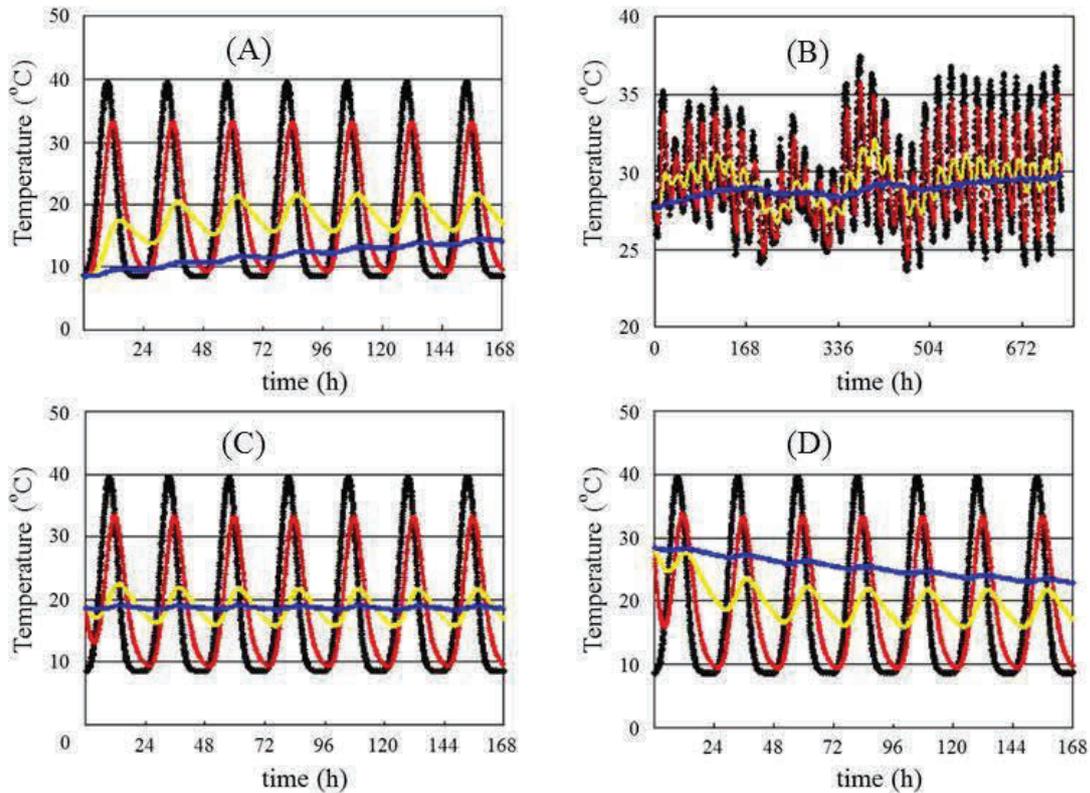


Figure 9. The time courses for the computed temperatures of products.

(A) The ambient temperature is the repeated model temperature and the product initial temperature is the initial ambient temperature. (B) The ambient temperature is the temperature of Saitama city's summer (from Aug.1st to 30th in 2010) and the product initial temperature is the initial ambient temperature. (C) The ambient temperature is the repeated model temperature and the product initial temperature is the arithmetic average of the ambient temperature. (D) The ambient temperature is the repeated model temperature and the product initial temperatures are the mean kinetic temperatures. ◆: product temperature ($\kappa_a = 0.324 \text{ h}^{-1}$), ◆: product temperature ($\kappa_a = 0.05 \text{ h}^{-1}$), ◆: product temperature ($\kappa_a = 0.005 \text{ h}^{-1}$), ◆: ambient temperature.

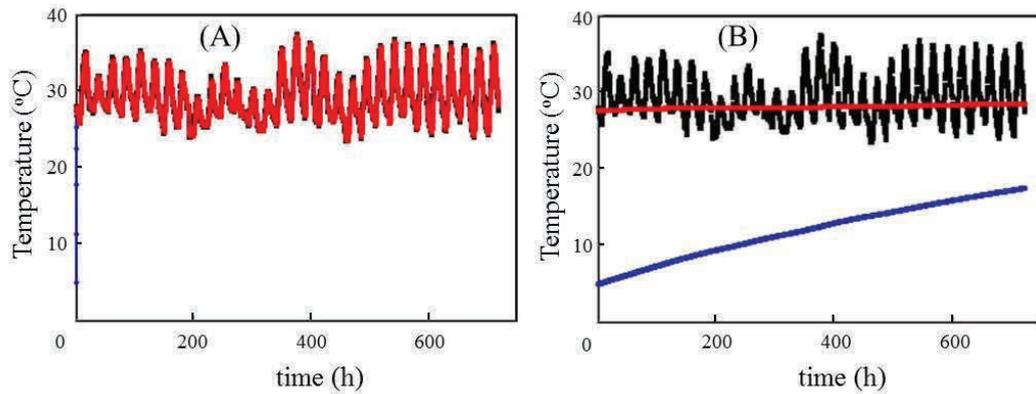


Figure 10. The time courses for the product temperatures under nonisothermal condition. (A) The κ_a of product is 2 h^{-1} . (B) The κ_a of product is 0.001 h^{-1} . ●: The estimated temperature of product (the product initial temperature is 5°C). ●: The estimated temperature of product (the product initial temperature is the initial ambient temperature). ●: The ambient temperature (Saitama city's summer from Aug.1st to 30th in 2010).

第2節 平均反応速度に及ぼす各種要因の影響

本節では、非等温環境に保存された製品について、熱伝導を考慮せずに算出した平均反応速度定数 (k_{in}) と熱伝導を考慮して算出した平均反応速度定数 (k_{re}) の比 R (式 (6) により算出) と κ_a の関係に及ぼす、保存期間、環境温度及び活性化エネルギー等の影響について考察した。

Fig. 11A に製品を船便コンテナのモデル環境 (Fig. 7A : 算術平均温度 18.6°C , 最高温度 39.5°C , 最低温度 8.7°C) に1日間保存した場合 (製品の保存開始温度は平均キネティック温度) の R と κ_a の関係を示した。図中の数字は製品の活性成分の分解反応に対する活性化エネルギーを示したものである。 κ_a が大きい (1 h^{-1} 以上) 若しくは非常に小さい領域では R は1に近い値を示し、熱伝導を考慮した平均反応速度定数と、考慮しない反応速度定数がほぼ同一となった。これに対して κ_a が中間領域では R は1より小さくなり、この傾向は活性化エネルギーが大きくなるほど顕著であった。 κ_a が非常に小さい領域では製品への熱伝導速度が遅いため、製品温度は保存開始温度に一定に保たれ、製品が平均キネティック温度近傍の温度となり $R \doteq 1$ になると考えられる。また、 κ_a が大きい領域では熱伝導速度が速いため、製品温度が環境温度とほぼ同一になり、 $R \doteq 1$ になると考えられる。対照的に、Fig. 9 に見られるように、 κ_a が 0.005 から 0.324 h^{-1} の範囲の製品の温度変動範囲は、環境温度の変動範囲より小さくなる。算術平均温度が同じでも温度の変動範囲が大きくなると、筆者のモデルで算出される平均反応速度は活性化エネルギーの増大と共に増大する。従って、 κ_a が中間領域の範囲に入る製品では k_{in} は k_{re} より大きくなり、 R は1より小さくなると考えられる。

Fig. 11B は船便コンテナのモデル環境に30日間、製品を保存した場合の R と κ_a の関係を示したものである。1日保存 (Fig. 11A) と30日保存 (Fig. 11B) を比較すると、保存期間が長くなるほど、また活性化エネルギーが大きくなるほど、 R は小さくなった。この傾向は次のように説明することが出来る。もし製品温度が平均キネティック温度と一致していれば $R=1$ になる。しかし、製品温度は初期値 (平均キネティック温

度) から時間の経過と共に算術平均温度へと変化して行く (Fig. 9D). 従って, 保存期間が長くなるほど製品温度と平均キネティック温度の差は大きくなり, R が小さくなる. また保存期間が 30 日の場合, κ_a が 0.001h^{-1} でも R と 1 の偏差は大きくなった. 中間領域の下限值は保存期間や活性化エネルギーを考慮して設定すべきであるが (κ_a が無限小の場合は保存期間によらず $R=1$ になる), 以後の検討では κ_a の範囲を中間領域 (0.001 から 1h^{-1}) に設定した.

Fig. 11C に, 製品の保存開始温度を環境温度の算術平均温度とし, 船便コンテナのモデル環境に 30 日間保存したときの R と κ_a の関係を示す. R と κ_a の関係は, R が 1 より小さい値から κ_a の増大と共に 1 に収束するシグモイド状となった. κ_a が小さい領域では R は活性化エネルギーの値に対応した一定値を示した. この R の一定値は標準温度が環境温度の算術平均であるキネティック率¹⁶⁾の逆数に相当する. 実際, 式 (8) により算出したキネティック率の逆数は, それぞれ, 0.629 ($E = 83.7 \text{ kJ/mol}$), 0.443 ($E = 104.7 \text{ kJ/mol}$) 及び 0.186 ($E = 125.6 \text{ kJ/mol}$) であり, これらの値は Fig. 11C に示した κ_a が小さい領域での R 値と一致する. R がこの領域で一定値を取るのは κ_a が小さいため, 製品温度が環境温度の算術平均値 (標準温度に相当する) 付近で一定になることに起因するものと考えられる. 一方, κ_a が大きい領域では, 製品温度が環境温度とほぼ一致するため R は 1 になる. κ_a が中間領域では, κ_a が大きくなるに従い R はキネティック率の逆数から 1 へと増加する. κ_a が中間領域となる包装形態としては, 100 mL の液剤が 10 本梱包された紙箱や, 100 mL の液剤が 3 本入った発泡スチロールの断熱箱等を挙げることができる. 従って, 見掛けの熱拡散率が中間領域にある包装形態の製品の安定性を予測する場合, 熱伝導は考慮すべき必須の要因であると考えられる.

Fig. 11A, B において, κ_a が 0.1 h^{-1} より小さい領域では, 保存期間が長くなるに従い, R が小さくなった. また保存期間が十分に長くなると, Fig. 11A のグラフの形状は Fig. 11C の形状に近づいた. 保存期間が長くなると製品温度は環境温度の算術平均に近づくことが認められた (Fig.

9A 及び D). この様な製品温度の経時変化プロファイルから考えると, Fig. 11A, B の様に製品温度が平均キネティック温度から保存された場合, 保存初期における製品温度と環境温度の算術平均との差の寄与は, 保存期間が長くなるに従い減少し, 製品の保存開始温度が環境温度算術平均である場合の R と κ_a の関係 (Fig. 11C) に近づく. 従って, 保存期間が長くなった究極の状態は Fig. 11C に一致すると考えられる. 見掛けの熱拡散率が 1 より小さく保存期間が短い場合は, 製品の保存開始温度も安定性予測にとって重要な因子である.

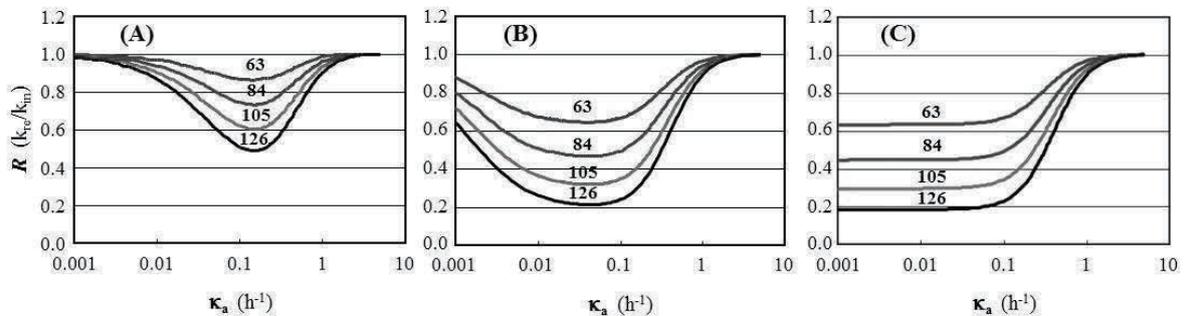


Figure 11. The relationship between κ_a and R . (A) The products are stored for one day under the model temperature and the product initial temperatures are the mean kinetic temperatures. (B) The products are stored for 30 days under the repeated model temperature and the product initial temperatures are the mean kinetic temperatures. (C) The products are stored for 30 days under the repeated model temperature and the product initial temperature is the arithmetic average of the ambient temperature. The subscript numbers near the lines indicate the activation energy (kJ/mol) of each line.

Fig. 12 には環境温度の最大温度差が R と κ_a の関係に及ぼす影響を示した. 最大温度差 30.9°C (Fig. 12A) における R の変化は, 最大温度差 8.9°C (Fig. 12B) のものより大きく, 環境温度の最大温度差が大きくなると, R の変化も大きくなる傾向を示した.

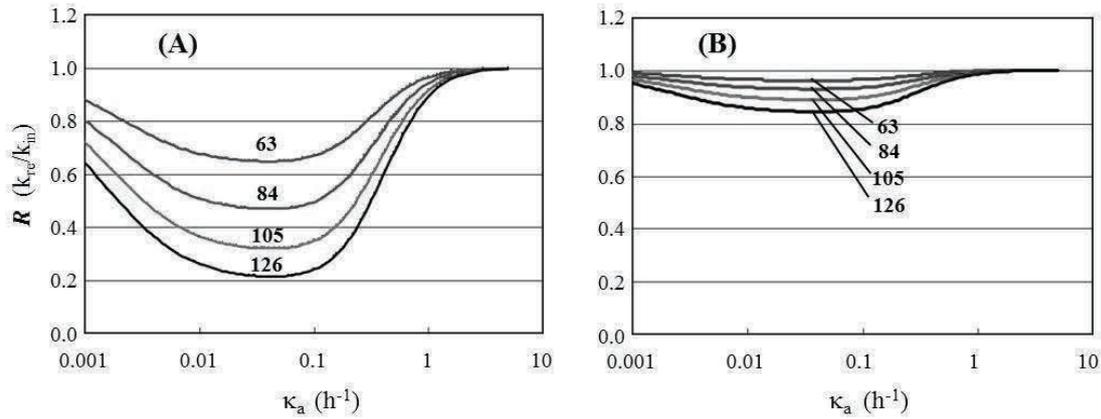


Figure 12. The influence of the maximum temperature difference in the ambient temperature on the relationship between κ_a and R . The ambient temperature is the repeated model temperature calculated by the Weibull distribution function whose maximum temperature difference is 30.9°C(A) or 8.9°C (B). The storage period is 30 days. The initial products temperatures are the mean kinetic temperatures. The subscript numbers near the lines indicate the activation energy (kJ/mol) of each line.

Fig. 13 には，製品をさいたま市の夏の環境に保存した場合（保存期間：30日，製品の保存開始温度：平均キネティック温度）の R と κ_a の関係を示した．この環境の日内最大温度差の平均は 8.9°C であり， R と κ_a の関係は Fig. 12B に類似していた．

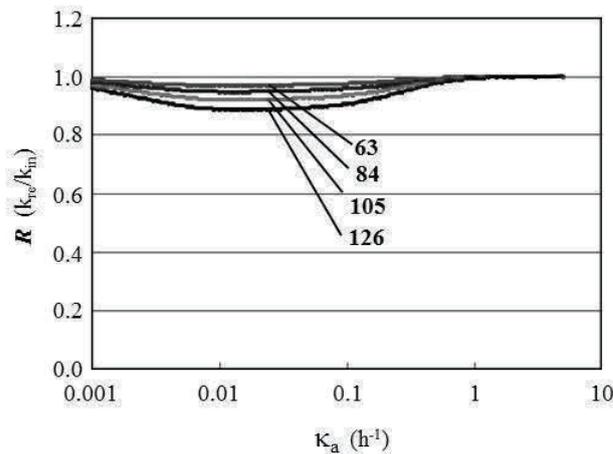


Figure 13. The relationship between κ_a and R when the products are stored under the atmosphere of Saitama city's summer. The ambient temperature is the atmospheric temperature from August 1st to August 30th, 2010, at Saitama city. Storage period is 30 days, and the initial product temperatures are the mean kinetic temperatures. The subscript numbers near the lines indicate the activation energy (kJ/mol) of each line.

非等温環境に保存された場合の分解が、25°Cに保存された場合の分解と同等になるときの非等温環境の保存期間を“25°C相当期間” (t_{25}) と定義した。 t_{25} は式 (9) より求められる。 k_{25} は 25°C一定で保存されたときの反応速度定数であり、 t_{nis} は非等温環境での保存期間である。 k_{25} は見掛けの熱拡散率 (κ_a) と活性化エネルギー (E) に依存して以下の式のように変化する。

$$t_{25} = t_{nis} \frac{k_{re}}{k_{25}} \quad (10)$$

さいたま市の夏の環境に製品を 30 日間保存したときの t_{25} を、相当する κ_a と E と共に Table 1 に示した。 0.01 から 1 の範囲で κ_a が小さくなると t_{25} は短くなった。 更にこの傾向は E が大きくなると顕著になった。 与えられた温度条件下で安定性を維持するための理想的な包装形態は完全断熱である。 また、輸送時に安定性を維持する最良の方法は製品を冷蔵状態に保つことである。 しかしながら、コストとのバランスを考慮した場合、筆者の考案した方法は実用的価値があるものと考えられる。

Table 1. The t_{25} in Saitama city's summer^{a)} and corresponding E and κ_a

κ_a (h ⁻¹)	t_{25} (day)			
	$E = 63$ kJ/mol	$E = 84$ kJ/mol	$E = 105$ kJ/mol	$E = 126$ kJ/mol
0.01	43.1	48.7	55.0	62.1
0.1	43.6	49.6	56.4	64.4
1	44.6	51.6	60.2	70.7

a) The t_{nis} was 30 days and ambient temperature was the atmospheric temperature from Aug. 1st to 30th in 2010 at Saitama city. (arithmetic average temperature was 29.4°C, the average of the difference in temperature within a day was 8.9°C)

第 5 章 非等温環境下での安定性に関する実験的検証

本章では，これまでに述べて来た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の妥当性を実験により検証した．第 1 節では見掛けの熱拡散率が大きな領域に入る包装容器と中間領域に入る包装容器について製品温度の予測値と実測値を比較した結果を，第 2 節では，チアミンを活性成分としたモデル処方をもとに熱伝導性の異なる 3 種の包装容器（熱拡散率が大きな領域に入る包装容器 1 種と中間領域に入る包装容器 2 種）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，推定値が実測値をどの程度反映するかを検証した．

第 1 節 製品温度

Fig. 14A に市販製品 A（ガラス瓶入り 100 mL 内服液剤 $\kappa_a = 2.5 \text{ h}^{-1}$ ）をモデル環境温度（船便コンテナ内の温度モデル，Fig. 7A の繰り返し）に保存したときの製品温度を式（2）により算出し，実測値と比較した結果を環境温度と共に示す．製品の保存開始温度は平均キネティック温度（ 26°C ， $E=84\text{kJ/mol}$ ）である．この様に κ_a が大きい（ 1h^{-1} 以上）製品の温度の実測値は環境温度にほぼ一致した．また，製品温度の計算値は実測値と良く一致した．Fig. 14B にはモデル包装容器 D（市販製品 A が 3 本入った発泡スチロール箱 $\kappa_a = 0.145 \text{ h}^{-1}$ ）を Fig. 14A のものと同一条件で保存したときの製品温度の経時変化（実測値と計算値）を環境温度と共に示した．モデル包装容器 D は κ_a が中間領域に入るのもので，製品温度は環境温度に完全には追従しなかったが，製品温度の実測値と計算値は良く一致した．

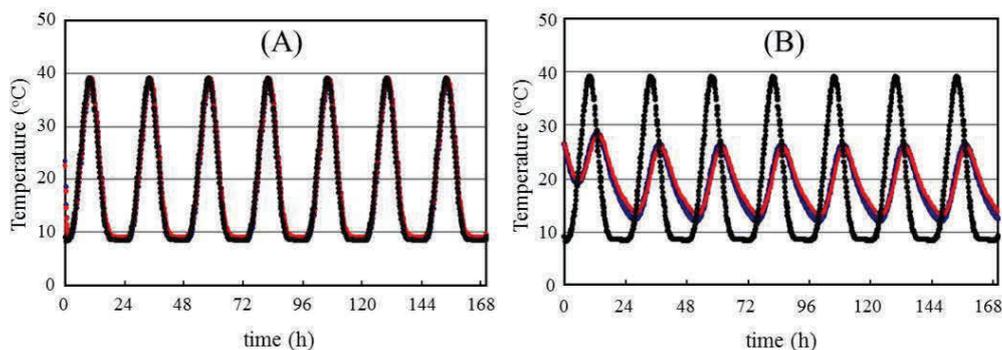


Figure 14. The time courses for the ambient temperature, the computed temperatures of products and the observed temperatures of the products. The ambient temperature was the repeated model temperature and the product initial temperature was the mean kinetic temperature (26°C , $E=84\text{kJ/mol}$). (A) 100ml glass bottle oral liquid formulation. (B) polystyrene foam box containing the three bottles of A. ●: the ambient temperature, ●: the computed temperature of the product, ●: the observed temperature of the product.

さらに、モデル環境温度と製品を変えて検討を加えた。Fig. 15 に示したモデル環境温度（最高温度 59.5°C 、最低温度 28.7°C 、算術平均温度 38.8°C 、平均キネティック温度 46.0°C ($E = 99.3 \text{ kJ/mol}$)) の繰り返しに、製品 1 ($\kappa_a = 1.47 \text{ h}^{-1}$)、製品 2 ($\kappa_a = 0.414 \text{ h}^{-1}$) 及び製品 3 ($\kappa_a = 0.145 \text{ h}^{-1}$) を保存したときの製品温度の実測値と計算値を環境温度と共に Fig. 16 に示した。製品の保存開始温度は平均キネティック温度である。製品 1 は κ_a が大きい領域に入り、製品 2 と 3 は κ_a が中間領域に入る。製品温度の実測値と計算値は良く一致した。また、製品 1 では製品温度と気温がほぼ一致したが、製品 2 と 3 では気温と製品温度は一致しなかった。

次に、活性化エネルギーを 84 kJ/mol として、式 (6) の T_{pi} に製品温度の実測値を代入し、算出した実測 R (R_{obs}) と、製品温度に計算値を用いた R を製品 A と D について求めた。得られた値は、市販製品 A については $R=0.99$, $R_{\text{obs}}=1.03$ であり、モデル包装容器 D については $R=0.55$, $R_{\text{obs}}=0.56$ であった。この様に R と R_{obs} は良く一致することが確認された。

これらのことから、筆者が新たに開発した製品温度予測式 (2) は実測値を良く反映することが示された。また、 κ_a が中間領域に入る製品 (モ

デル包装容器 D, 製品 2 及び 3) は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。

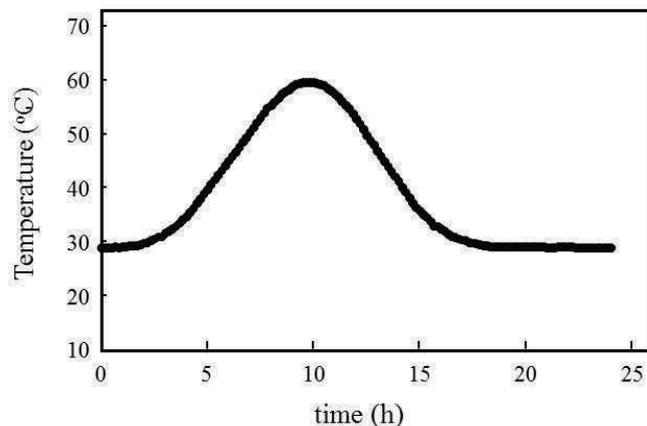


Figure 15. The time-course of the model ambient temperature. The maximum temperature was 59.5 °C. The minimum temperature was 28.7 °C. The arithmetic average temperature was 38.8°C. The mean kinetic temperature was 46 °C ($E = 99.3$ kJ/mol).

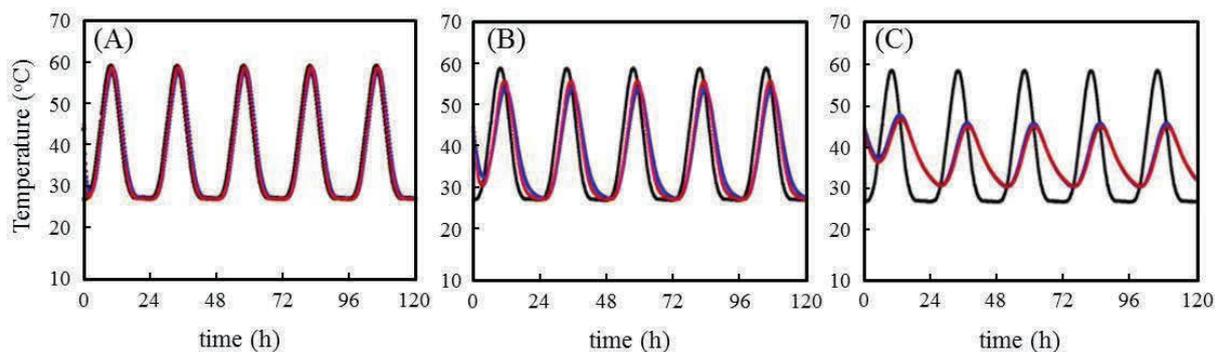


Figure 16. The time courses for the ambient temperature, the product temperature, and the estimated temperatures of the products. The product initial temperature was the mean kinetic temperature of the ambient temperature (46°C $E = 99.3$ kJ/mol). (A) product 1. (B) product 2. (C) product 3.

●: ambient temperature. ●: observed temperature of products. ●: estimated temperature of products.

第2節 活性成分の安定性

チアミン (VB1) を活性成分とするモデル処方 (Table 2 pH3.4) を選択し、熱伝導性の異なる包装容器、すなわち、見掛けの熱拡散率が大きな領域に入る包装容器 (製品 1) と中間領域に入る包装容器 (製品 2 及び 3) に入れ、非等温環境 (Fig. 15 の繰り返し) に保存したときの活性成分の残存量を測定した。測定結果を第 2 章に記載した理論に基づき算出した推定値と比較した。

まず初めに、非等温環境に保存された製品の安定性予測に必要なパラメータである分解反応の活性化エネルギーを求めた。Fig. 17 に等温環境 (40, 50, 57.5, 65 及び 85°C) に保存したときの VB1 の残存率の経時変化を示した。今回試験したいずれ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、残存率の時間変化は擬一次反応に従うと考えられた。Table 3 に各温度での擬一次反応速度定数 (k_{obs}) と線形回帰における決定係数 (r^2) を示した。Fig. 18 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、本モデル処方の VB1 分解反応の活性化エネルギーは 99.3 kJ/mol、頻度因子は $4.64 \times 10^{13} \text{ d}^{-1}$ であった。また、各製品の κ_a は、それぞれ、製品 1 ($\kappa_a = 1.47 \text{ h}^{-1}$)、製品 2 ($\kappa_a = 0.414 \text{ h}^{-1}$) 及び製品 3 ($\kappa_a = 0.145 \text{ h}^{-1}$) であった。製品 1 は見掛けの熱拡散率が大きい領域 (1 h^{-1} 以上) に入り、製品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良いと考えられる。これに対し、製品 2 と 3 は見掛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ためには熱伝導を考慮する必要がある。

Table 2. Composition of the model formulation

Component	Content (mg)
Thiamine nitrate (VB1)	4.37
Citric acid monohydrate	483
1mol/L Sodium hydroxide aqueous solution	adequate amount
Purified water	total 50mL

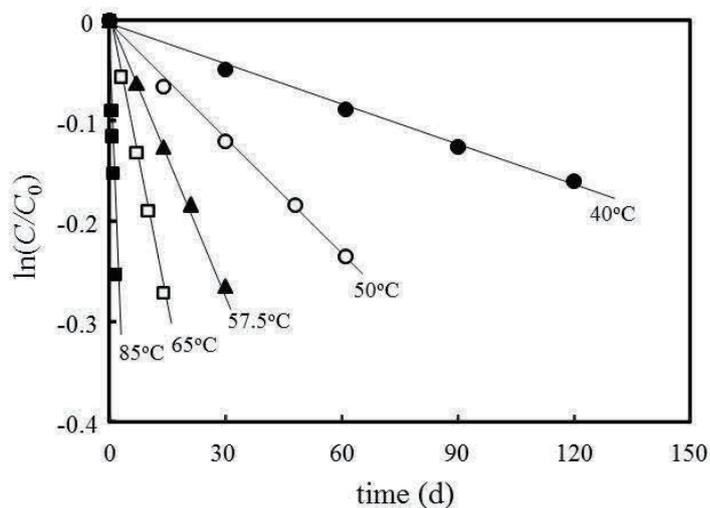


Figure 17. Active ingredient residual ratio ($\ln(C/C_0)$) versus time at various temperatures (40, 50, 57.5, 65 and 85°C).

Table 3. 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

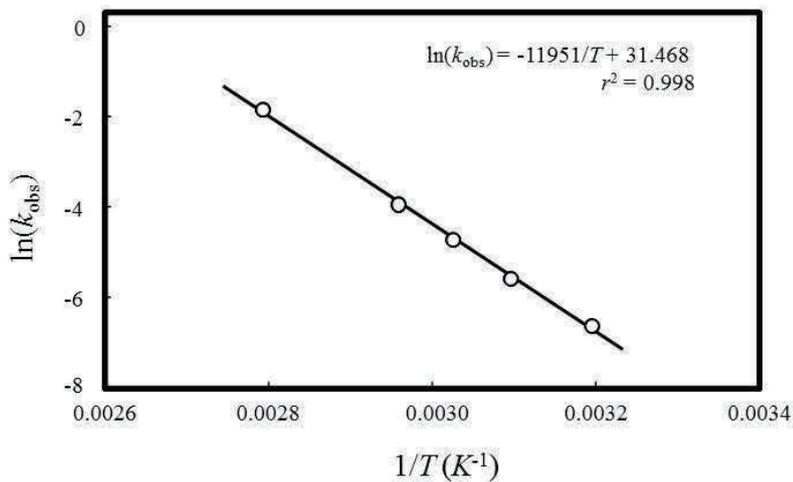


Figure 18. Arrhenius plot of the pseudo-first-order reaction rate constant (k_{obs}).

次に、モデル非等温環境に保存した製品の VB1 残存率の経時変化を Fig. 19 に示した。何れの製品においても、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、実測値と良く一致した。 κ_a が大きく製品温度が気温に追従する製品 1 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、 κ_a が小さい製品 2 においては、熱伝導を考慮せずに予測した値に比べて実測値は大きくなった。見掛けの熱拡散率がさらに小さい

製品 3 では、熱伝導を考慮しないと VB1 の残存率の予測値は実測値から大きく乖離した。これは、 κ_a が中間領域に入る製品 2 や 3 では、熱伝導速度が有限の値を取るため、製品温度は環境温度に完全には追従できず、製品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。

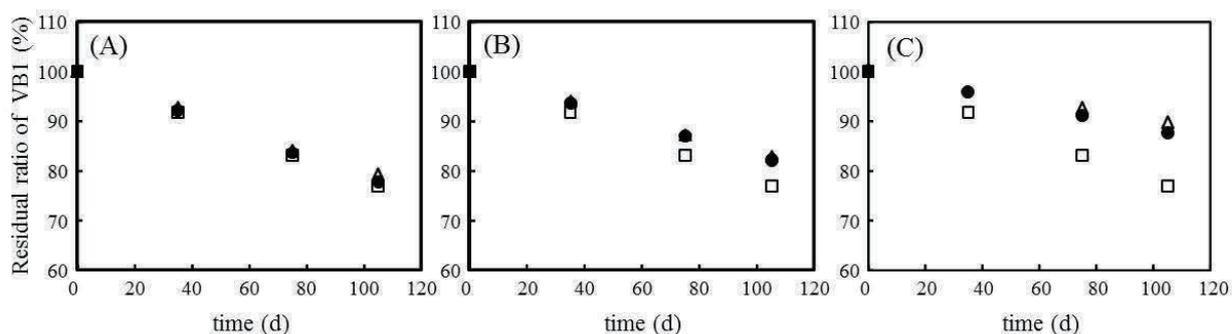


Figure 19. The time courses for the residual ratio of VB1 under model non-isothermal condition. (A) product 1. (B) product 2. (C) product 3. Δ : observed data. \bullet : predicted data considering heat transfer. \square : predicted data without considering heat transfer.

従って、 κ_a が中間領域 (κ_a が $0.001 \sim 1 \text{ h}^{-1}$) 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。一方、 κ_a 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ることができる。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、この製品温度を式(2)により算出し、この値を基に式(3)～(5)を用いて活性成分の安定性を推定する必要がある。これらの挙動は製品の見掛けの熱拡散率、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と考えられる．

第 6 章 総括

筆者は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新たな方法を考案し、この方法が非等温環境に保存された製品の安定性予測に有用であるか否かについて検討した。

はじめに、新たに考案した予測方法と、その誘導理論について詳述した(第 2 章)。次いで、この予測方法のパラメータとして「見掛けの熱拡散率 (κ_a)」、「非等温環境」及び「活性化エネルギー」の重要性を検証した。また、実際の包装形態の κ_a の値から検討すべき κ_a の範囲は 0.001 から 5 h^{-1} であること、多くの非等温環境は Weibull 分布関数で良く近似できること、さらに医薬品の活性成分の活性化エネルギーはほとんどの場合 42 から 126 kJ/mol の範囲に入っていることを明らかにした(第 3 章)。

非等温環境に保存された製品の温度と安定性に関する理論的考察を行い、非等温環境に保存された製品の温度は κ_a が小さいほど環境温度との乖離が大きく、変動幅が小さいこと (κ_a が 1 より大きい場合は環境温度と製品温度は、ほぼ一致する) を見出した。また製品の保存開始温度が環境温度の算術平均と異なる場合、製品温度は時間の経過と共に保存開始温度近辺の変動から環境温度の算術平均温度付近の変動に向かって変化することを明らかにした。非等温環境に保存された製剤の安定性を、熱伝導を考慮せずに算出した平均反応速度定数と熱伝導を考慮して算出した平均反応速度定数の比 R を指標に考察した結果、 κ_a が大きい (1 h^{-1} 以上) 若しくは非常に小さい領域では $R=1$ (熱伝導を考慮した平均反応速度定数と、考慮しない反応速度定数が同じ) に近い値をとった。これに反して κ_a が中間領域では R は 1 より小さくなり、この傾向は活性化エネルギーが大きくなる程、また保存期間が長くなる程顕著であることを示した。さらに、 25°C 相当期間 t_{25} は、 κ_a が 0.01 から 1 の範囲で κ_a が小さくなると t_{25} は短くなり、この傾向は活性化エネルギーが大きくなると顕著になることが明らかになった(第 4 章)。

筆者が新たに開発した予測方法を実験により検証した結果，本手法は非等温環境に保存された熱伝導性の異なる複数の製品の製品温度の実測値を予測する上で有効であることが示された．さらに， κ_a が中間領域に入る製品の活性成分の残存率の実測値は，熱伝導を考慮しない予測値とは乖離することが明らかになった．このことから， κ_a が中間領域の範囲に入る製品の安定性予測には，熱伝導を考慮する必要があることが示唆された（第5章）．

以上より，非等温環境に保存された製品の活性成分の化学的安定性を予測する上で，本手法は有用であると考えられる．

謝辞

本研究に際し，終始御懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました星薬科大学高山幸三教授に深甚なる感謝の意を表します．

本研究を実施する機会を与えて戴きました大正製薬株式会社上原明会長，同社上原茂社長，同社上原健専務，同社セルフメディケーション開発本部西川徹本部長，同社セルフメディケーション開発研究所中川泰緒所長，株式会社トクホン明戸孝夫取締役常務執行役員，大正製薬株式会社内服液剤開発研究室滝沢誠元室長に深甚なる感謝の意を表します．

本研究を遂行するに当たり，終始ご指導とご鞭撻を賜りました星薬科大学大貫義則博士（助教），同大学林祥弘氏，大正製薬内服液剤開発研究室中野洋室長，同研究室田辺麻子グループマネージャーに深く感謝申し上げます．

また，本研究に御協力を賜りました山地貴之修士，望月晃司修士，妻中村清美並びに本研究に御協力戴きました関係諸氏に対して心から感謝致します．

実験の部

1. 見掛け熱拡散率（第3章 第1節の実験）

3種の市販製品（A, B 及び C）とモデル製品 D, 及び Table 2 に記載の溶液をガラス瓶に充填したもの, 並びに, これらをさらに2次容器（紙箱または発泡スチロールの箱）に入れたもの（製品 2 および 3）を所定の等温環境に保存し（恒温恒湿槽：CH33-13P；ナガノサイエンス）, 環境温度と共に製品温度を経時的に測定した（温度計：TX10-02（横河電機（株））及び, サーモレコーダー RT-13（エスペックミック（株））. 環境温度と製品温度の差の対数を時間に対してプロットし, 得られた直線の傾きから見掛けの熱拡散率（ κ_a ）を求めた.

製品 A：ガラス瓶入り 100 mL 市販内服液剤（大正製薬, タウリン、チアミン、カフェイン等を活性成分とする溶液がガラス瓶（直径 46 mm, 高さ 122 mm）に充填されたもの）

製品 B：紙箱入り市販内服固形剤（大正製薬, アセトアミノフェン, ブロムヘキシン, カフェイン等を主成分とする錠剤が 45 錠入ったガラス瓶（直径 39 mm, 高さ 68 mm）が 10 本入った紙箱（長さ 207mm, 幅 88mm, 高さ 98mm））

製品 C：製品 A の 10 本入り紙箱
（大正製薬, 長さ 230 mm, 幅 94 mm, 高さ 122 mm）

製品 D：製品 A の 3 本入り断熱箱
（長さ 234 mm, 幅 244 mm, 高さ 269mm の発泡スチロール製の箱）

製品 1：Table 2 記載の溶液が 100 mL 充填されたガラス瓶
（直径 46 mm, 高さ 122 mm）

製品 2：製品 1 が 10 本入った紙箱
（長さ 230 mm, 幅 94 mm, 高さ 122 mm）

製品 3：製品 1 が 3 本入った断熱箱
（長さ 234 mm, 幅 244 mm, 高さ 269mm の発泡スチロール製の箱）

2. 製品温度 (第5章 第1節の実験)

製品A, B, C及びDについてはFig. 7Aに示したモデル環境温度の繰り返しに, 製品1から3についてはFig. 15に示したモデル環境温度の繰り返しに, それぞれ保存し(恒温恒湿槽: CH33-13P; ナガノサイエンス), 各試料の温度を経時的に測定した(温度計: TX10-02(横河電機(株))及び, サーモレコーダーRT-13(エスペックミック(株))). 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.

3. 活性成分の安定性 (第5章 第2節の実験)

3-1. 試薬

活性成分としてチアミン硝化物(日本薬局方品)を用いた. その他の試薬として, クエン酸水和物(日本薬局方品), 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(SDS, 一級, 和光純薬), メタノール(HPLC用, 和光純薬)を用いた.

3-2. モデル処方と包装容器

所定量のチアミン硝化物(VB1)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(Table 2参照)の溶液(試料と略す)をガラス瓶に充填した. これらのガラス瓶をさらに2次容器(紙箱または発泡スチロールの箱)に入れ, 見掛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. 活性成分の安定性を評価した製品は実験の部1に記載した製品1から3である.

製品1 : Table 2記載の溶液が100 mL充填されたガラス瓶
(直径46 mm, 高さ122 mm)

製品2 : 製品1が10本入った紙箱

(長さ 230 mm, 幅 94 mm, 高さ 122 mm)

製品 3 : 製品 1 が 3 本入った断熱箱

(長さ 234 mm, 幅 244 mm, 高さ 269mm の発泡スチロール製の箱)

3-3. 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製品に含まれる活性成分の安定性を評価するため, Fig. 15 に示すモデル非等温環境の繰り返し (恒温恒温槽: CH33-13P; ナガノサイエンス) に製品 1 から 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 (株)) 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.

3-4. 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 µL) 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.

4. 計算

環境温度の経時変化を Weibull 分布関数で近似する計算は Origin Ver. 6.1 (OriginLab Corp., Northampton, MA, U.S.A.)により行った. 式 (2)

による製品温度の計算や式（５）による平均反応速度の計算など，その他の計算は Excel 2003（マイクロソフト）を用いて行った．

引用文献

- (1) Rudland S.V., Jacobs A.G., *Brit. Med. J.*, **308**, 954–956 (1994)
- (2) Allegra J.R., Brennan J., Lanier V., Lavery R., MacKenzie B.,
Acad. Emerg. Med., **6**, 1098–103 (1999)
- (3) Hogerzeil H.V., Battersby A., Srdanovic V., Stjernstrom NE.,
Brit. Med. J., **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/heatblock_data.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) Carstensen J.T., Rhodes C.T.,
Drug Dev. Ind. Pharm., **12**, 1219–1225 (1986)
- (9) Haynes J.D., *J. Pharm. Sci.*, **60**, 927–929 (1971)
- (10) United States Pharmacopeia USP34/NF29:
General information/<1150> “pharmaceutical stability” 2011. Rockville, Maryland:United States Pharmacopeial Convention, pp 693–694.
- (11) Kommanaboyina B., Rhodes C.T.,
Drug Dev. Ind. Pharm., **25**, 1301–1306 (1999)
- (12) Bott R.F., Oliveira W.P., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **33**, 393–401 (2007)
- (13) Zahn M., Kållberg P.W., Slappendel G.M., Smeenge H.M.,
J. Pharm. Sci., **95**, 946–965 (2006)
- (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) Rogers A.R., *J. Pharm. Pharmacol.*, **15(Suppl)**, 101–105 (1963)
- (19) Yoshioka S., Aso Y., Uchiyama M., *J. Pharm. Sci.*, **76**, 794–798 (1987)
- (20) Yoshioka S., Aso Y., Takeda Y., *Pharm. Res.*, **7**, 388–391 (1990)
- (21) Olivaa A., Llabrésa M., Farinaa J.B., *Pharm. Res.*, **23**, 2595–2602 (2006)
- (22) Olivaa A., Suáreza M., Hern´andezb J.R., Llabrésa M., Farinaa J.B.,
J. Pharm. Biomed. Anal., **49**, 916–922 (2009)
- (23) Lin B., Zhan X.C., Tao J.L., Li LL., Qi H.J.,
Drug Dev. Ind. Pharm., **35**, 154–164 (2009)
- (24) Chandler C., Gryniewicz C.M., Pringle T., Cunningham F.,
Am. J. Health-Syst. Pharm., **65**, 953–963 (2008).
- (25) Nakamura T., Yamaji T., Takayama K.,
J. Pharm. Sci., **102**, 1495-1503 (2013)
- (26) Nakamura T., Yamaji T., Takayama K.,
YAKUGAKU ZASSHI, **133**, 1411—1415 (2013)
- (27) Japan Meteorological Agency. Weather statistical information,
Accessed at: <http://www.data.jma.go.jp/obd/stats/etrn/index.php>,
- (28) Laidler K.J., *Pure Appl. Chem.*, **68**, 149–192 (1996)
- (29) Garrett E.R., Royer M.E., *J. Pharm. Sci.*, **51**, 451–455 (1962).
- (30) Koshy K.T., Lach J.L., *J. Pharm. Sci.*, **50**, 113–118 (1961).
- (31) Widheuser J.J., Higuchi T., *J. Pharm. Sci.*, **51**, 354–364 (1962).