

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

DS107 中村 亨 (Nakamura, Toru)

論文内容の要旨

1. はじめに

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さらされる場合がある。品質保証と経済性の観点からすると、このような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」が広く使われている他、「キネティック率」を用いる方法や、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報告されている。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。

そこで、筆者はこの様な温度が制御されていない環境（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、環境から製品への熱伝導を考慮して平均反応速度を計算する方法を開発し、熱伝導を含む諸因子がどの様に非等温環境に保存された医薬品の反応速度に対して影響するかについて検討した。さらに、チアミンを活性成分とするモデル処方を用いて、非等温環境に保存された製品の安定性予測における本法の有用性を調べた。

2. 製品温度と平均反応速度定数の算出

はじめに、製品が非等温環境に保存された期間（ t_{sp} ）を、当該時間内では環境温度が一定と見なせるように微小時間 Δt_i ($\Delta t_i = t_{i+1} - t_i$) に分割した。分割した特定時刻の製品温度（ T_{pi+1} ）は、その直前の分割された期間に、環境温度（ T_{ai} ）と製品温度（ T_{pi} ）の温度差を駆動力として、熱伝導に関するフーリエの法則に従って変化すると仮定し、環境温度と製品の熱伝導性から製品温度を予測する式（1）を導いた。次に、この製品温度とアレニウスの式を用いて、分割した特定時刻に対応する反応速度定数（ k_i ）を求め、これに微小時間の重み（ Δt_i ）を掛けて保存期間中、積算することにより非等温環境下に保存された製品の平均反応速度定数（ k_{re} ）を算出する式（2）を導いた。ここで、 κ_a は「見掛けの熱拡散率」で製品の熱伝導性を表す指標である。

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

$$k_{re} = \frac{\sum(k_i \Delta t_i)}{\sum(\Delta t_i)} = \frac{\sum(k_i \Delta t_i)}{t_{sp}} \quad (2)$$

3. 安定性予測に重要なパラメータ

今回新たに開発した、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と活性成分の平均反応速度を予測する方法のパラメータとして、「見掛けの熱拡散率」、「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、実際の包装形態の見かけの熱拡散率の値から検討すべき見掛けの熱拡散率の範囲は 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が明らかとなった。

4. 非等温環境下での安定性に関する理論的考察

上述した重要パラメータに加えて、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に対して、どの様に影響するかについて理論的考察を行った。

その結果、非等温環境に保存された製品の温度は見掛けの熱拡散率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を見いだした。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、見掛けの熱拡散率が大きい (1 h^{-1} 以上) 若しくは非常に小さい領域では $R=1$ に近い値をとった。これに反して見掛けの熱拡散率が中間領域 (0.001 から 1 h^{-1}) 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った。さらに、 25°C 相当期間を t_{25} とし、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} について検討した結果、 t_{25} は見掛けの熱拡散率が 0.01 から 1 の範囲で見かけの熱拡散率が小さくなると 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。

5. 非等温環境下での安定性に関する実験的検証

これまでに述べて来た予測方法の妥当性を、熱伝導性が異なる複数の包装容器に、チアミンを活性成分としたモデル処方を用いて、経時的に製品温度と活性成分の残存率を測定することにより検証した。

その結果、製品温度については、見掛けの熱拡散率が大きい (1 h^{-1} 以上) 製品の実測値と本方法による計算値は共に環境温度にほぼ一致した。一方、見掛

けの熱拡散率が中間領域に入るものの製品温度は環境温度に完全には追従しなかったが、本方法による計算値と実測値は良く一致した。活性成分の残存率は、見掛けの熱拡散率が大きい製品の実測値と計算値は熱伝導の考慮の有無に関わらず、ほぼ一致した。しかし、見掛けの熱拡散率が中間領域に入る製品の実測値は、熱伝導を考慮した本方法の計算値とは良く一致したものの、熱伝導を考慮しない予測値とは乖離し、この乖離は見掛けの熱拡散率が小さくなるほど増大することが明らかとなった。これは、見掛けの熱拡散率が中間領域に入る製品においては、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り乖離が大きくなったと考えられる。このことから、見掛けの熱拡散率が中間領域の範囲に入る製品の安定性予測には、熱伝導の考慮が必要であることが示された。

6. 総括

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の製品温度を算出し、その製品温度から活性成分の平均反応速度を算出する方法を新たに開発した。また、この方法の妥当性を、熱伝導の異なる複数の包装容器とチアミンを活性成分としたモデル処方を用いて検証した。その結果、実測値と予測値は良く一致した。以上のことから、非等温環境下に保存された様々な包装形態における製品温度と活性成分の化学的安定性を予測する方法として、本方法は有用であると考えられる。

学位授与機関	星薬科大学
氏名（本籍）	<small>ナカムラ トオル</small> 中村 亨 (埼玉県)
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	甲 第173号
学位授与年月日	平成26年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	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

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名	中村 亨												
論文審査担当者	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center;">主 査</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">教 授</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">高山 幸三</td> <td style="width: 20%; text-align: center;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">副 査</td> <td style="text-align: center;">教 授</td> <td style="text-align: center;">上田 晴久</td> <td style="text-align: center;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">副 査</td> <td style="text-align: center;">教 授</td> <td style="text-align: center;">斉藤 貢一</td> <td style="text-align: center;"></td> </tr> </table>	主 査	教 授	高山 幸三		副 査	教 授	上田 晴久		副 査	教 授	斉藤 貢一	
主 査	教 授	高山 幸三											
副 査	教 授	上田 晴久											
副 査	教 授	斉藤 貢一											
題 目	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												
<p>医薬品は製造後の流通プロセスにおいて、一定温度に制御された環境に保存されるとは限らない。とくに、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、医薬品は過酷かつ非等温の環境に曝されることがある。品質保証と経済性の観点から、このような過酷な非等温の環境下で使用される医薬品の安定性を予測する手法を開発することは、医療関係者にとって重要かつ喫緊の課題である。</p> <p>本研究では、非等温環境下に保存された医薬品の安定性を正確に予測するため、環境から製品への熱伝導を考慮して平均反応速度を計算する式を誘導し、非等温環境下に保存された医薬品の反応速度に及ぼす熱伝導を含む諸因子の影響を検討した。さらに、チアミンを活性成分とするモデル処方を用い、非等温環境下に保存された製品の安定性予測における本法の有用性を検証した。以下に本研究の成果を要約する。</p> <p><u>製品温度と平均反応速度定数の算出</u></p> <p>はじめに環境温度と熱伝導性から製品温度を予測する式を誘導し、次にアレニウスの式に基づいて製品の平均反応速度定数を算出する式を導いた。非等温環境下に保存された医薬品の反応速度に影響する因子について検討した結果、「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」がとくに強い影響を及ぼすことを見いだした。また、非等温環境下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は小さくなること、製品の保存開始温度が</p>													

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傍での変動から環境温度の算術平均温度近傍での変動に向かって変化することを明らかにした。

安定性に関する理論的考察

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 ($R = k_{re}/k_{in}$) を指標として検討した結果、 κ_a が大きい領域、若しくは非常に小さい領域では $R \approx 1$ となった。これに対して κ_a が中間領域 ($0.001 \sim 1 \text{ h}^{-1}$) では、 $R < 1$ となり、この傾向は活性化エネルギーが大きくなるほど、また保存期間が長くなるほど顕著であった。さらに、非等温環境下に保存されたときの分解が、 25°C に保存された場合と等しくなる非等温環境下の保存期間 t_{25} を用いて検討した。その結果、 $\kappa_a = 0.01 \sim 1 \text{ h}^{-1}$ 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いときほど顕著であった。

安定性に関する実験的検証

本研究で誘導した安定性の予測式を実験により検証するために、チアミンを活性成分として含有するモデル処方を、熱伝導性の異なる複数の容器に充てんし実験に供した。その結果、 $\kappa_a > \text{h}^{-1}$ のとき、非等温環境下に保存された容器温度の実測値と予測値は高度に一致し、実験から得られたチアミンの残存率もまた予測値と高度に一致した。一方、 $\kappa_a = 0.01 \sim 1 \text{ h}^{-1}$ の範囲では、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から乖離する傾向が見られた。このことから、 κ_a が中間領域 ($0.001 \sim 1 \text{ h}^{-1}$) の範囲に入る製品の安定性予測には熱伝導性を考慮する必要があることが実験的に示された。

本研究は、環境温度と製品温度による熱伝導を考慮して、非等温環境に保存された製品の製品温度を算出し、これに基づいて活性成分の平均反応速度を推定する方法を新たに確立したものである。誘導した式の妥当性を検証するために、数種の容器とチアミンを活性成分とするモデル処方を用いて実験的な検証を行っている。学位論文の記述は正確であり、その内容は 2 報の原著論文により公表されている。本研究で得られた知見は、過酷な非等温環境下に曝される可能性のある医薬品の品質を保証する上で、有益な基盤情報として活用できる。博士 (薬学) の学位にふさわしい内容である。