
Introduction to Migration Modelling

オプション機能 **Fitting_module** **Part1**

Ap_Valueが得られないとき

溶出試験データ (SML値)を推定するには

⇒3つの選択肢があります。



SPECIFIC MIGRATION LIMITS Software (SML)

Prediction of Migration Rate of Species
from Packaging Materials to Packed Goods

2023_07_02 Version1.21

Palmetrics

MDC Tec systems

AKTS

PiringerのAp_Valueや拡散係数Dpが不明の場合の3種類のアプローチ

01 : Tg点温度からAp_Valueを推定

ポリマーのガラス転移点温度が判明するなら最も簡単で有用なアプローチです。
予測値の誤差は大きいですが溶出曲線が概ねどのようになるかの情報が得られます。
実測データと予測値を比較することができれば、拡散係数のクロスチェックが可能です。

02 : In silico

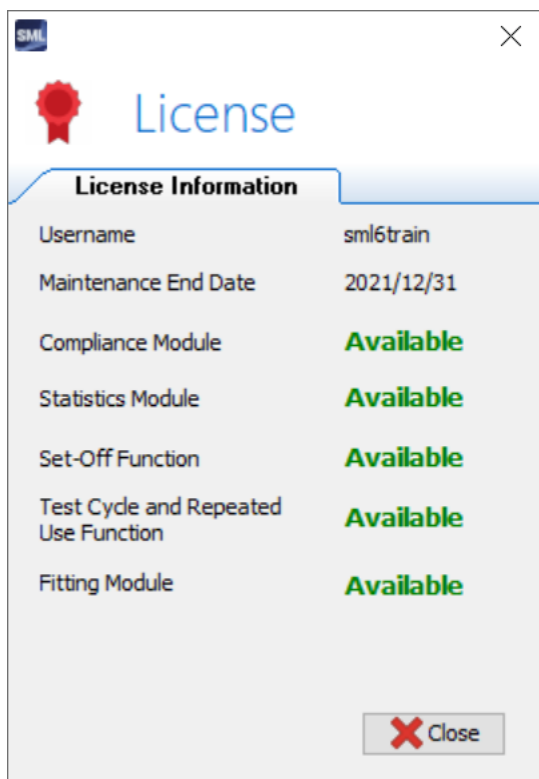
溶出試験の実測値とIn_silicoによる予測値と比較して精度の点検が可能です。
ポリマーの特性値の違いにより予測結果が大きな影響を受けます。

03 : SML6 オプション機能のFitting moduleにより

実測溶出試験データから拡散係数Dpと分配係数Kpfを算出する。
Polymer_A と移行物質_Migrant B(初期濃度mg/kg 分子量g/molが既知)
等温条件T°Cにおける溶出試験の溶出曲線の実測値からDpとKpfを求める。

03の溶出試験の実測値からDpとKpfを算出できれば、他の溶出条件でのシミュレーションが可能
ポリマーと移行物質の溶出試験を大幅に省力化することが可能です。
以降はFitting_moduleの説明をします。

溶出試験の実測値データからDpとKpをFitting計算で算出する。



SML6.52 (2022_10_30現在)

optionプログラムとしてFitting Moduleがあれば
溶出試験データから拡散係数Dpと分配係数Kpが算出できます。

Fitting_moduleの操作マニュアルは
AKTSのWebsiteで下記の動画がダウンロードできます。

https://www.akts.com/pub/fitting_03.mp4

4～27ページは上記動画の主要な操作を説明しています。
この動画を見ればFitting moduleの操作手順が理解できます。
先にこのManualを見てから動画を見ていただければ、操作手順の
理解が容易になります。

溶出測定データは あるsimulant,あるmigrant,ある等温条件で時系列で最少3点の測定データがあれば計算可能です。
得られる拡散係数と分配係数は実測値の測定精度に依存します。
測定値バラツキがあるなら推定予測値の精度は測定データ点数に依存します。

https://www.akts.com/pub/fitting_03.mp4

この動画はSML6_Fitting_moduleの操作手順をある程度まで理解してから見ると、非常に参考になります。ただし操作手順に必要なコマンドのクリック箇所を1つでも逃すと次ステップの操作が不可能です。クリックする箇所（10点ほど）を良く理解しましょう。

Design of the migration cell with 3 layers: the external layers represent the food, the central one the polymer (in that example a PP-sheet, 75 μm thick). The initial mass of migrant is 200ppm.

The diffusion coefficient in the PP is assumed with $1\text{e-}11 \text{ cm}^2/\text{s}$. The diffusion coefficients into the food simulant is fixed higher as in the polymer to obtain an immediate distribution of the migrant into the food simulant.

Note: thickness of the food layers is not important as only the mass of migrant is used.

Information & Inputs:

plastic material (P):	PP
density of P:	$\rho(\text{LDPE}) = 0.95$
thickness:	$d = 0.0075 \text{ cm} (= 75 \mu\text{m})$
migrants:	120g/mol
initial concentration:	$c_{P,0} = 200\text{mg/kg} (= \text{ppm})$
contact area:	$A = 48 \text{ cm}^2$
volume of food (F):	$V = 15 \text{ ml}$
K_{P,F^*} :	$K (\text{layer } 2 = 0.001)$ $K (\text{layer } 3 = 1)$

タイトルを 3layers : Food-PP-Food と命名します。

表示画面はSML6 Version6.2ですが、操作手順についてはVersion6.61 (2023_05_28) と共通です。

The screenshot displays the SML6 software interface for configuring a 3-layer model. The window title is "3 layers one side diff. (3 layers) - SML v 6.20". The interface includes a menu bar with options like "Package Properties" and "Output Calculation", and a toolbar with icons for "New Package", "Open Package", "Save Package", "Duplicate Package", "Close Package", "Package Details", "New Article", "Open Article", "Import Article", "Duplicate Article", "Close Article", "Import Initial Concentration", "Prediction on This Article", "Prediction on All Articles", "Close All Articles", "Delete All Article Outputs", and "Close All".

The main workspace shows a tree view on the left with "3 layers" expanded to "3 layers one side diff. (3 layers)". A yellow callout box points to the "3 layers: Food - PP - Food" entry. Below this, a table lists the properties for Layer 1, Layer 2, and Layer 3:

	Layer 1	Layer 2	Layer 3
Surface (cm ²)	48		
Thickness (μm)	100	75	100
Migrant 1	Not Defined	0	200

Below the table, there are tabs for "Concentration", "Diffusion Coefficient", "Partition Coefficient", and "Solubility". The "Layer (Layer 2)" details are expanded, showing the following settings:

- Type: Polymer Contact Medium
- Thickness (μm): 75
- Density (g/cm³): 0.95
- Layer Abbreviation: Layer 2
- Material: POLYPROPYLENE, homopolymer (PP)

Under "Layer Details", the following values are shown:

- Molecular Weight (g/mol): N/A
- Glass Transition Temperature (°C): -20
- Log Pow: N/A

Material specific constants for estimation of diffusion coefficients according to Piringer:

- Upper Limit: A^{*p}: 13.1, Tau: 1577, A^{*p}: 7.721
- Realistic Case: A^p: 9.4, Tau: 1577, A^p: 4.021

MigrantのFoodへの拡散は速い PPの拡散係数 D_p を $1e-11\text{cm}^2/\text{s}$ Foodへの拡散係数 D_p を $1E-8\text{cm}^2/\text{s}$ とする。
 注：事例はLayer1, 2, 3の3Layersになっていますが、Layer1（事例ではLayer1は疑似溶媒層）なので無視して構いません。

The screenshot shows the SMI software interface for a 3-layer model. The main window title is "3 layers one side diff. (3 layers) - SML v 6.20". The interface includes a menu bar, a toolbar, and a central workspace. A table displays the layer properties:

Article	Layer 1	Layer 2	Layer 3
Thickness (μm)	100	75	100
Migrant 1	Not Defined	1E-11	1E-08

Below the table, there are tabs for "Concentration", "Diffusion Coefficient", "Partition Coefficient", and "Solubility". A yellow tooltip box is overlaid on the "Diffusion Coefficient" tab, containing the following text:

Specify diffusion coefficients (D_p) of migrants in polymer and food layer in a way to obtain an immediate distribution of the migrant into the food simulant, i.e. $D_p(\text{food}) \gg D_p(\text{polymer})$

PP: $1e-11 \text{ cm}^2/\text{s}$
 Food: $1e-8 \text{ cm}^2/\text{s}$

The "Migrant (Migrant 1)" dialog box shows the following details:

- Migrant Abbreviation: Migrant 1
- Migrant: Not Defined
- Migrant Details:
 - Molecular Weight (g/mol): 120
 - Density (g/cm³): N/A
 - Molecular Volume (Å³): N/A
 - Melting Point (°C): N/A
 - Log Pow: N/A

移行物質migrantの分配係数を特定する場合、左方向から右方向にだけ移行するものとする。
 Layer1t/Layer2 の $K_p=0.001$ Layer2/Layer3= 1 とする。“1”とはLayer2とLayer3の濃度が等しいという意味です。

The screenshot shows the SML v 6.20 software interface. The main window title is "3 layers one side diff. (3 layers) - SML v 6.20". The interface includes a menu bar with options like "Package Properties", "Output Calculation", "New Package", "Open Package", "Save Package", etc. A table displays the properties for three layers:

Article	Layer 1	Layer 2	Layer 3
Thickness (μm)	100	75	100
Migrant 1	Not Defined	0.001	1

Below the table, there are tabs for "Concentration", "Diffusion Coefficient", "Partition Coefficient", and "Solubility". The "Partition Coefficient" tab is active, and a yellow callout box explains: "Specify partition coefficients (K_P,F) of migrant in a way that migration happens only in one direction (left to right), i.e. Layer 1/2: K_P=0.001 Layer 2/3: K_P=1".

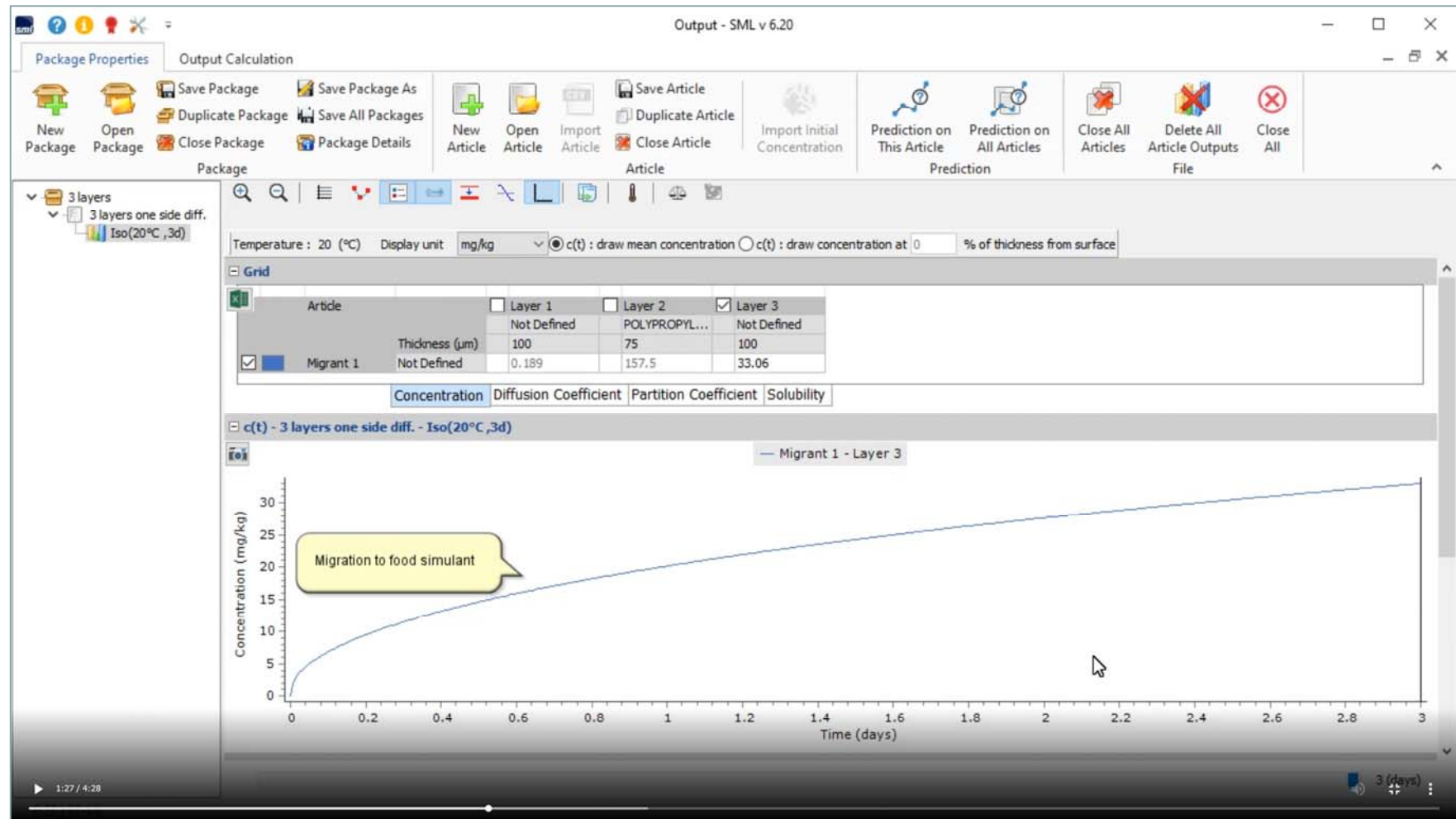
The "Migrant (Migrant 1)" section shows the following details:

- Migrant Abbreviation: Migrant 1
- Migrant: Not Defined
- Molecular Weight (g/mol): 120
- Density (g/cm³): N/A
- Molecular Volume (Å³): N/A
- Melting Point (°C): N/A
- Log Pow: N/A

設定したDpとKpによる溶出試験データを予測します。 等温条件20°Cで3日間の溶出試験です。

The screenshot displays the SML v 6.20 software interface. The main window title is "3 layers one side diff. (3 layers) - SML v 6.20". The interface includes a menu bar with options like "Package Properties" and "Output Calculation", and a toolbar with icons for "New Package", "Open Package", "Save Package", etc. A "Predictions" dialog box is open, showing the "Temperature Profiles" tab. Under "Isothermal Conditions", the following values are set: Temperature = 20 °C, ΔT = 20 °C, Number of Isotherms = 1, and Final Temperature = 20 °C. On the right side of the dialog, "Time Max" is set to 3 day, and "Without Statistics" is selected. The "Number of Steps for this output" is set to 100. The dialog also includes "Save...", "Load...", "OK", and "Cancel" buttons.

OKをクリックすると、2秒間で3日間の溶出曲線が表示されます。



溶出結果のIso (20°C3d) を右クリックして**赤破線枠**を表示させ、Import Migration c (t)をクリックします。
ここで実測した溶出試験データ (テキストファイル) をimport (読み込み) します。

Display unit: mg/kg c(t) : draw mean concentration c(t) : draw concentration at 0 % of thickness from surface

	Layer 1	Layer 2	Layer 3
POLYPROPYL...			Not Defined
75		100	
157.5		33.06	

Concentration (mg/kg)

Time (days)

Migrant 1 - Layer 3

Open Customized Profileをクリックします。

テキストファイルが読み込まれました。column1は日単位の溶出経過時間, column2は溶出濃度 mg/kg (PPM) の単位です。

注：実測データは予めTXTファイル（時間に対する濃度として）を作成しておきます。

事例では1日おきの溶出量になっています。

Temperature : 20 (°C)

Grid

Article

Migrant 1

c(t) - 3 layers one sid

Concentration (mg/kg)

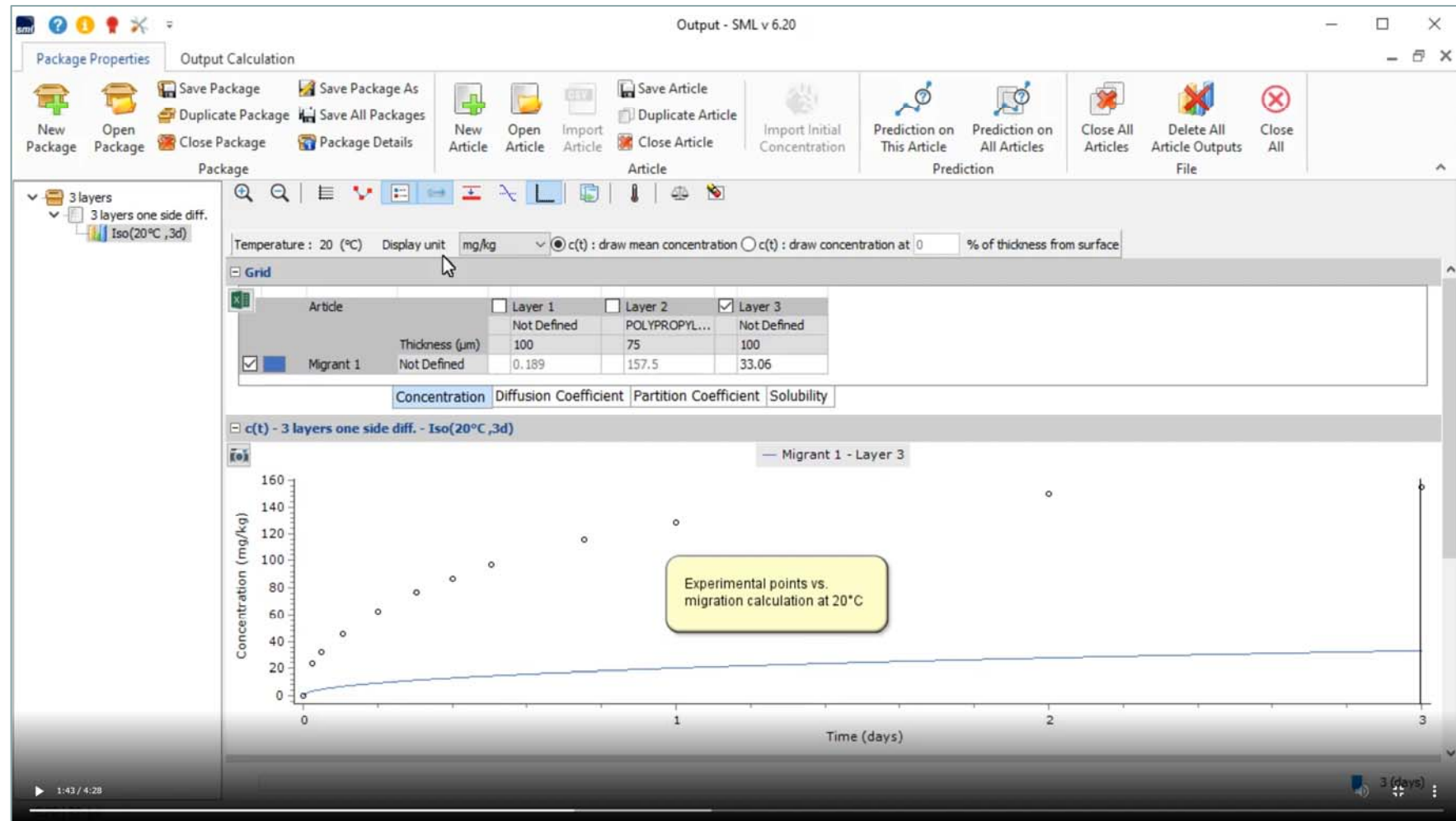
	column 1	column 2
1	0	0
2	0.025	23.535
3	0.049	31.742
4	0.105	45.446
5	0.201	62.259
6	0.305	76.341
7	0.401	87.157

Time is in column 1 day

Concentration is in column 2 mg/kg

Open Customized Profile... OK Cancel

OKをクリックすると12点の溶出量（20℃等温）が時間軸に対してプロットされます。
実測値は○プロットです。



ここでPackage Detailsをクリックします。(これをクリックしないと次ステップできません。)
赤破線枠のSwitch to Fitting_Modeが表示されます。次にここをクリックしてFitting_modeをActiveにします。

重要事項：赤破線枠のSwitch to Fitting_Modeが表示されない場合 以下2つの原因が考えられます。
Articleの設定が複数個ある場合です。 Fitting_modeはArticleが1個に対してのみ機能します。

The screenshot shows the SML v 6.20 software interface. The 'Package Properties' tab is active, displaying details for a package named '3 layers'. The 'Output Calculation' section shows a graph of 'Concentration (mg/kg)' versus 'Time (days)'. The graph shows a concentration increasing over time, with a fitted curve. The 'Switch to Fitting_Mode' button is highlighted with a red dashed box and a red arrow. The button text is 'Switch to Fitting_Mode'.

Article	Layer 1	Layer 2	Layer 3
	Not Defined	POLYPROPYL...	Not Defined
Thickness (μm)	100	75	100
Migrant 1	Not Defined	0.189	157.5
			33.06

ここまでは実測データの時間に対する濃度表示でした。次に3 layers one side diff の項目を選択し、ConcentrationからDiffusion Coefficientに切り替えます。

The screenshot shows the SML v 6.20 software interface. The title bar reads "3 layers one side diff. (3 layers) - SML v 6.20". The interface is divided into several sections:

- Package Properties:** Includes buttons for "New Package", "Open Package", "Close Package", "Save Package", "Save Package As", "Duplicate Package", "Save All Packages", "Package Details", "New Article", "Open Article", "Import Article", "Duplicate Article", "Close Article", "Import Initial Concentration", "Prediction on This Article", "Prediction on All Articles", "Close All Articles", "Delete All Article Outputs", and "Close All".
- Tree View:** Shows a hierarchy with "3 layers" expanded to "3 layers one side diff." (highlighted with a red box) and "Iso(20°C, 3d)".
- Table:** A table with columns "Article", "Layer 1", "Layer 2", and "Layer 3".

Article	Layer 1	Layer 2	Layer 3
Not Defined	Not Defined	POLYPROPYL...	Not Defined
Thickness (µm)	100	75	100
Migrant 1	Not Defined	0	200
- Tabbed Interface:** Tabs include "Concentration", "Diffusion Coefficient", "Partition Coefficient", and "Solubility". A red arrow points from "Concentration" to "Diffusion Coefficient".
- Layer (Layer 2) Details:**
 - Type: Polymer, Contact Medium
 - Thickness (µm): 75
 - Density (g/cm³): 0.95
 - Layer Abbreviation: Layer 2
 - Material: POLYPROPYLENE, homopolymer (PP)
 - Layer Details:
 - Molecular Weight (g/mol): N/A, Glass Transition Temperature (°C): -20
 - Log Pow: N/A
 - Material specific constants for estimation of diffusion coefficients according to Piringer:
 - Upper Limit: A^{*p}: 13.1, Tau: 1577, A^{*p}: 7.721
 - Realistic Case: A^p: 9.4, Tau: 1577, A^p: 4.021
- Right Panel:** Includes a graph area with "0 Loops" and a table with columns "Parameter Name" and "Value".

拡散係数Dpは6で説明したようにlayer2は $1e-11$ と Layer1とLayer3は $1e-8$ と設定します。
 Fittingモードで計算するには **Optimize**をcheckします。ここでDp定数とはポリマー層の拡散係数のことです。
 Optimizeを☑することで実測データ曲線を拡散式 $1E-11$ の曲線にFitting計算させるための準備をします。

The screenshot shows the SML v 6.20 interface for a 3-layer model. The 'Diffusion Coefficient' settings for Layer 2 are shown, with the 'Optimize' checkbox checked and circled in red. A yellow callout box states: "Check the requested parameters which should be optimized during the fitting procedure, here diffusion coefficient 'Dp' in the polymer layer." The interface also shows a table of layer properties and various control buttons like 'Optimize' and 'Refresh'.

Article	Layer 1	Layer 2	Layer 3
	Not Defined	POLYPROPYL...	Not Defined
Thickness (μm)	100	75	100
Migrant 1	Not Defined	$1E-11$	$1E-08$

拡散係数の選択はKnownを選びます。赤破線枠のようにLayer2の拡散係数Knownを表示されます。

The screenshot shows the SML v 6.20 software interface. The main window title is "3 layers one side diff. (3 layers) - SML v 6.20". The interface is divided into several sections:

- Package Properties:** Includes buttons for New Package, Open Package, Close Package, Save Package, Save Package As, Duplicate Package, Save All Packages, Package Details, New Article, Open Article, Import Article, Duplicate Article, Close Article, Import Initial Concentration, Prediction on This Article, Prediction on All Articles, Close All Articles, Delete All Article Outputs, and Close All.
- Article Table:** A table with columns for Article, Layer 1, Layer 2, and Layer 3. The selected article is "Iso(20°C, 3d)". The Diffusion Coefficient for Layer 2 is highlighted in blue and set to 1E-11.
- Diffusion Coefficient Settings:** The "Diffusion Coefficient" tab is active. Under "Known Value", the "Diffusion Coefficient (cm²/s)" is set to 1E-11. The "Optimize" checkbox is checked and circled in red.
- Parameter List:** A table at the bottom right shows the parameter name "Layer 2-Dp-Known(cm²/s)" with a value of 1E-11. This table is enclosed in a red dashed box.

Article	Layer 1	Layer 2	Layer 3
Layer 1	Not Defined	POLYPROPYL...	Not Defined
Thickness (µm)	100	75	100
Migrant 1	Not Defined	1E-08	1E-08

Parameter Name	Value
Layer 2-Dp-Known(cm ² /s)	1E-11

次に分配係数(Partition Coefficient) は**Known**を選択して、**0.001**を設定します。
Fitting計算するとき、拡散係数に加えて分配係数として仮の数値を入力します。
この時点でLayer2 (ポリマー層) の分配係数が0.001となっています。

The screenshot shows the SML v 6.20 software interface. The main window title is "3 layers one side diff. (3 layers) - SML v 6.20". The interface includes a menu bar with options like "Package Properties", "Output Calculation", "New Package", "Open Package", "Save Package", etc. A central table displays the properties for three layers:

Article	Layer 1	Layer 2	Layer 3
Thickness (μm)	100	75	100
Migrant 1	Not Defined	0.001	1

The "Partition Coefficient" tab is selected, and the "Data (Partition Coefficient)" panel is active. In this panel, the "Partition coefficient (Kp)" section has the "Known" radio button selected and highlighted with a red box. The "Known Value" is set to 0.001. Other options like "Solubility", "Van't Hoff", "Pow", and "Polarity scale" are unselected. The "Optimize" checkbox is also unchecked. On the right side, there are controls for "Loops" (set to 10), "mtau" (1), "mtol" (1E-6), "mrealstep" (1E-3), and "mtolx" (1E-6). A table at the bottom right shows the parameter name "Layer 2-Dp-Known(cm^2/s)" with a value of 1E-11.

計算に必須な分配係数はLayer3（食品疑似溶媒）で $K_p=1$ と設定し、optimizeを☑します。
 $K_p=1$ とはポリマー側の移行物質濃度と疑似溶媒側の移行物質濃度が等しい平衡状態を意味します。

3 layers one side diff. (3 layers) - SML v 6.20

Package Properties | Output Calculation

Surface (cm²) 48

Article	Layer 1	Layer 2	Layer 3
Thickness (μm)	100	75	100
Migrant 1	Not Defined	0.001	1

Concentration | Diffusion Coefficient | Partition Coefficient | Solubility

Layer (Layer 3) | Migrant (Migrant 1) | Data (Partition Coefficient)

Partition coefficient (Kp)

Known

Solubility

Van't Hoff

Pow

Polarity scale

Known Value: 1

Optimize

Check additional parameters for the fitting procedure, here partition coefficient 'Kp' in the food layer

Loops: 10 | Optimize

mtau: 1 | Refresh

mtolg: 1E-6 | mrealstep: 1E-3

mtolx: 1E-6

Parameter Name	Value
Layer 2-Dp-Known(cm ² /s)	1E-11

この時点ではFitting計算する前の状態であり、Layer2の拡散係数は1E-11 Layer3のKpは1と入力設定されています。次にFitting計算をスタートするには 赤線枠のiso (20°C,3d) をクリックします。

このように次ステップ操作をするには専用コマンドがあるのではなく、専用コマンドをクリックできる操作場面を表示させることが必要です。Articleの設定されている3layers one side diff選択することでコマンド設定画面が表示されます。

Fitting_Moduleの操作手順に関していえることは“次Stepの操作手順はどのようにするかを考えなくても必要箇所をクリックできる。ことです。

Surface (cm²) 48

This article is in read-only mode because it has an output or Set-Off

Article	Layer 1	Layer 2	Layer 3
Thickness (μm)	100	75	100
Migrant 1	Not Defined	0.001	

Concentration Diffusion Coefficient Partition Coefficient Solubility

Layer (Layer 3) Migrant (Migrant 1) Data (Partition Coefficient)

Partition coefficient (Kp)

Known Value: 1 [Optimize]

Parameter Name	Value
Layer 2-Dp-Known(cm ² /s)	1E-11
Layer 3-Kp-Known	1

Fitting計算とは仮に既知のDp値 (1E-11) と仮のKp値 (Kp=1) で決定された溶出曲線 (青色曲線) と実測の溶出曲線を Curve_fitting させることです。このためには赤破線枠内Parameter nameのところDp_known : 1E-11とKp_Known : 1の2点が設定 (表示) されていることが必須条件です。

スライド14~20の操作をマスターしてください。14~20の操作をこのManualを見なくても操作できることが必要です。

Temperature : 20 (°C) Display unit mg/kg c(t) : draw mean concentration c(t) : draw concentration at 0

% of thickness from surface

Article	Layer 1	Layer 2	Layer 3
	Not Defined	POLYPROPYL...	Not Defined
Thickness (µm)	100	75	100
<input checked="" type="checkbox"/> Migrant 1	Not Defined	0.189	157.5
			33.06

Concentration Diffusion Coefficient Partition Coefficient Solubility

c(t) - 3 layers one side diff. - Iso(20°C,3d)

— Migrant 1 - Layer 3

Parameter Name	Value
Layer 2-Dp-Known(cm ² /s)	1E-11
Layer 3-Kp-Known	1

Selected fitting parameters are shown in the table

ここでoptimizeをクリックします。

The screenshot shows the SML v 6.20 software interface for a 3-layer diffusion model. The main window displays a graph of concentration (mg/kg) vs time (days) for Migrant 1 in Layer 3. The right sidebar contains an 'Optimize' button and a table of parameters.

Temperature : 20 (°C) Display unit mg/kg c(t) : draw mean concentration c(t) : draw concentration at 0
% of thickness from surface

Article	Layer 1	Layer 2	Layer 3
	Not Defined	POLYPROPYL...	Not Defined
Thickness (µm)	100	75	100
<input checked="" type="checkbox"/> Migrant 1	Not Defined	0.189	157.5
			33.06

Concentration Diffusion Coefficient Partition Coefficient Solubility

c(t) - 3 layers one side diff. - Iso(20°C,3d)

— Migrant 1 - Layer 3

Parameter Name Value
Layer 2-Dp-Known(cm^2/s) 1E-11
Layer 3-Kp-Known 1

Loops 10 **Optimize**
mtau 1 **Re**
mtolg 1E-6 **Run optimization**
mrealstep 1E-3
mtolx 1E-6

Fitting計算がスタートします。右の赤破線枠の赤色曲線が飽和するまで計算させます。

Temperature : 20 (°C) Display unit mg/kg c(t) : draw mean concentration c(t) : draw concentration at 0
 % of thickness from surface

Article	Layer 1	Layer 2	Layer 3
Thickness (µm)	Not Defined	POLYPROPYL...	Not Defined
Migrant 1	Not Defined	0.05616	57.2
			111.7

Concentration Diffusion Coefficient Partition Coefficient Solubility

c(t) - 3 layers one side diff. - Iso(20°C, 3d)

— Migrant 1 - Layer 3

Loops 10 Loop: 1
 mtau 1
 mtol 1E-6 mrealstep 1E-3
 mtolx 1E-6

Parameter Name	Value
Layer 2-Dp-Known(cm ² /s)	2.928E-10
Layer 3-Kp-Known	0.507