

# 寿命推定 シミュレーション・ソフトウェア AKTS/Thermokinetics Version3.80

## AIC(赤池情報量規準)を採用したHPLCデータによる寿命推定

1: はじめに AKTS/Thermokinetics は熱量計や熱分析測定データを反応速度論解析により活性化エネルギーを求め、熱危険性予測や寿命・保存時間を推定するソフトウェアです。一方、恒温槽を使った加速試験に得られる試験サンプルからHPLCによる残存濃度データや引張り試験などの破断試験データなども寿命評価には欠かせない測定データです。AKTSソフトウェアは加速試験サンプルのHPLC濃度データから活性化エネルギーを求め、寿命予測するだけでなく、仮定した反応モデルの整合性を判定により正しい反応式を選出します。

恒温槽(等温条件)

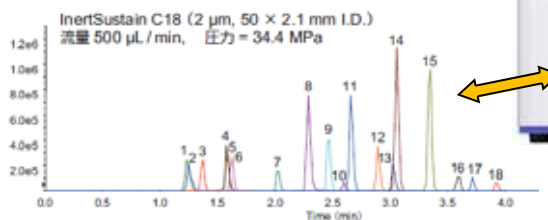


Thermostatic oven

恒温槽による加速劣化試験



加速試験サンプルのHPLC分析

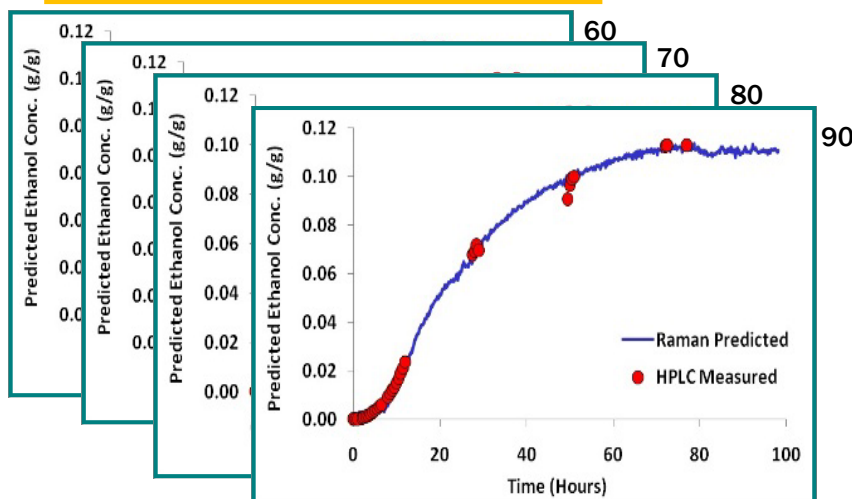


高圧液体クロマトグラフ



HPLC

等温加速試験条件における濃度・時間曲線



室温で10、20年先はどうか？

目次

- 1: はじめに
- 2: 寿命推定
- 3: 加速試験
- 4: n次反応と自触媒反応
- 5: PMモデル
- 6: KSモデル
- 7: AIC手法による反応モデルの判定
- 8: ブートストラップ法による信頼区間計算
- 9: 寿命推定計算の7ステップ
- 10: 10年先の寿命は？



加速試験による数少ない測定データから、数年あるいは数10年先を正しく予測するためには？  
この課題を解決するため日本統計学が生み出した赤池情報量規準 AIC がAKTS/Thermokineticsに採用されました。

## 2: 寿命推定

医薬品の医薬製剤は数年間におよび長期保存安定性が要求されます。また武器弾薬類も長期間貯蔵されるため、推進薬や火薬では安全管理の上で寿命評価が必要となります。いずれも室温や気候温度条件下で10年あるいは数10年先の寿命評価が要求されます。

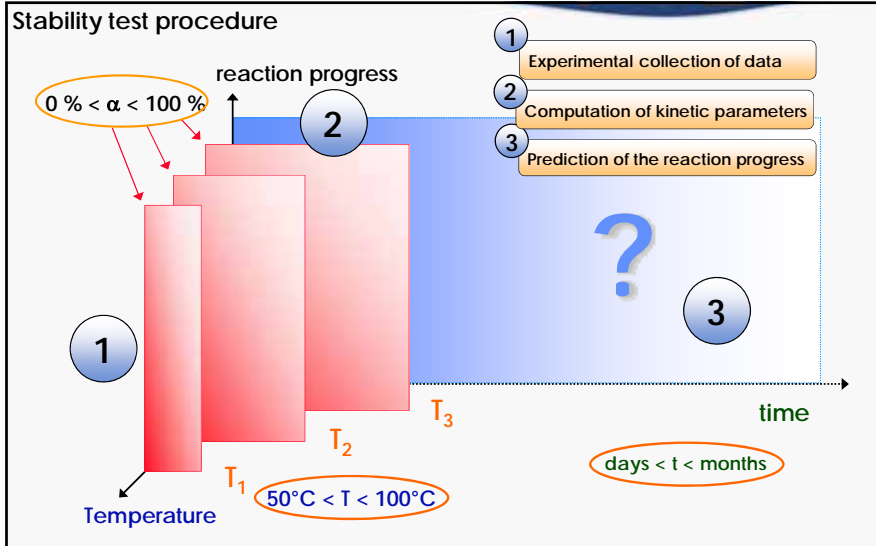


Fig-01: 加速試験による熱安定性評価の解析評価手順

## 3: 加速試験

寿命推定手順は、Fig-01のように異なる等温条件50 ~ 100 の範囲で $T_1, T_2, T_3$ における加速試験を行います。

時間経過に伴う濃度変化データにより劣化プロセスの反応速度が得られます。これがアレニウス式に従うとして活性化エネルギーを算出します。

室温環境温度における5 ~ 10年先の反応率を反応予測（寿命評価）をします。

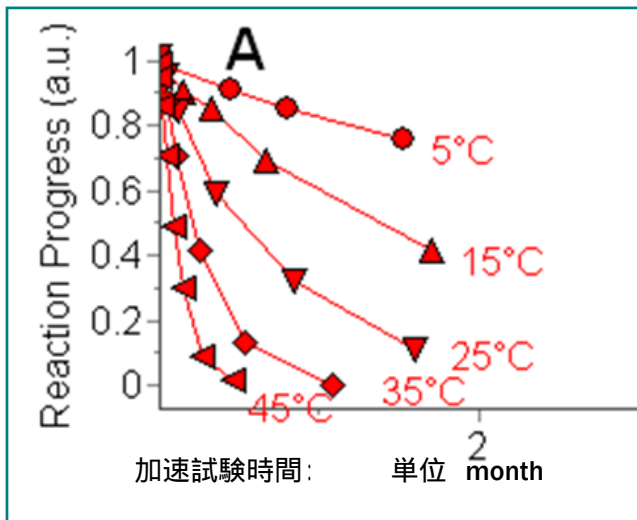


Fig-02は5 ~ 45 まで10 ステップの5段階で加速試験を行い、試料検体中の化学物質AのHPLCによる濃度データを等温加速条件ごとにプロットしたものです。それぞれの温度で収集された濃度データは各等温条件で4 ~ 6点を越えない“数少ない”データ点数です。

さて劣化プロセスの反応モデルとは？

Fig-02で示した劣化プロセスはn次式反応モデルです。もちろん曲線を見ただけで反応式が判断できる訳ではありません。しかし寿命予測する場合予め反応モデルが判明していることは少なく、ある反応モデルを仮定して測定データにフィットする反応近似式を求めるのが普通です。

Fig-02: n次式の劣化反応プロセス例

### Tips

Fig-00の評価手順フロー図はNSWC・Crane (米海軍機関) が報告した“A NEW APPROACH FOR SERVICE LIFE EVALUATION OF GUN PROPELLANT”から引用したものです。

応用研究対象は弾薬推進薬の寿命評価サービスであり、高感度ヒートフロー熱量計の測定データとHPLC測定データからそれぞれアレニウス式(活性化エネルギー)を算出して、寿命試験の条件設定の情報を得られるとして、2つの機器による評価法を推奨しています。このようにHPLC測定データは寿命予測評価に必須ツールの1つです。

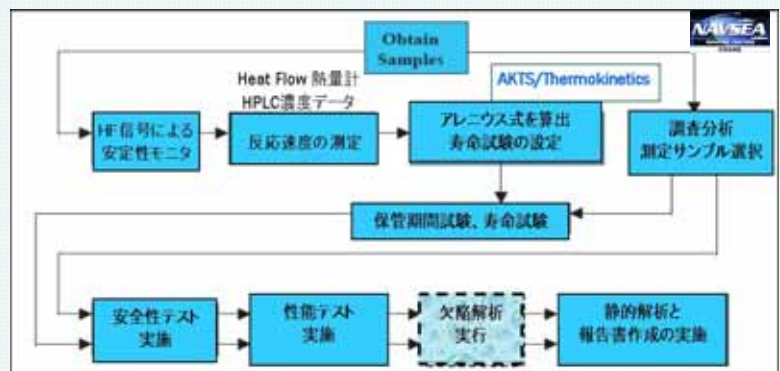


Fig-00: 評価手順フロー図

## 4: n次反応と自触媒反応のモデル化

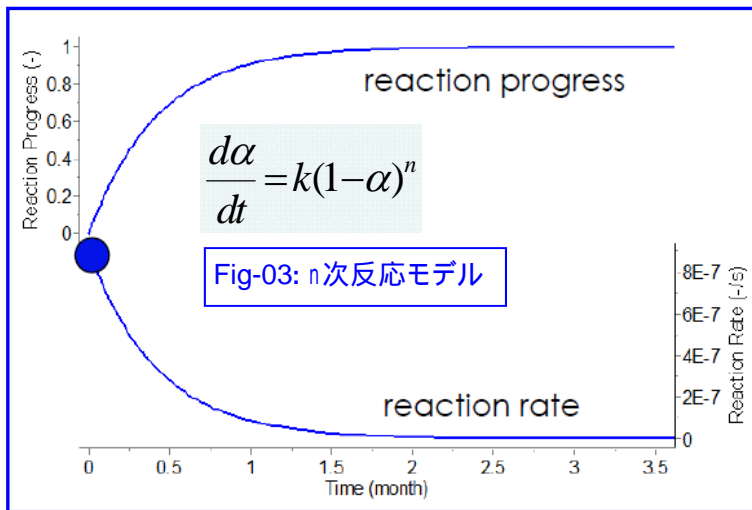


Fig-03

一般に劣化分解の反応モデルは0次またはn次反応および自触媒反応モデルが想定されます。Fig-03の上図はn次の反応率曲線、下図は自触媒反応速度曲線です。n次反応は反応初期が最も反応速度が大きく、その後指数関数的に減衰します。一方、自触媒反応は反応速度が最大になるまである誘導時間を持ち、温度が低ければ低いほど誘導時間は長くなります。

化学物質の室温付近における分解反応はn次反応であるか自触媒反応のいずれかという単純なものではありません。

一方、劣化プロセスの対象物質の濃度データは、Fig-02の例のように反応率曲線上にある非連続的なわずかな数点~10点の測定データに限定されるのが普通です。

そのため劣化プロセス反応の単純な反応モデルを想定して測定データのカーブフィッティングにより寿命予測することが一般的でした。

しかし信頼性のある寿命推定をするには、いくつかの想定される反応モデルを設定して、どの反応モデルが正しいのか？を判断する必要があります。

Fig-04に示すように加速試験温度条件による“ある化学物質A”の濃度変化を示すHPLCデータが得られたとします。等温条件によるある時間tにおける熱劣化の反応率 $\alpha$ は下記の式で与えられます。

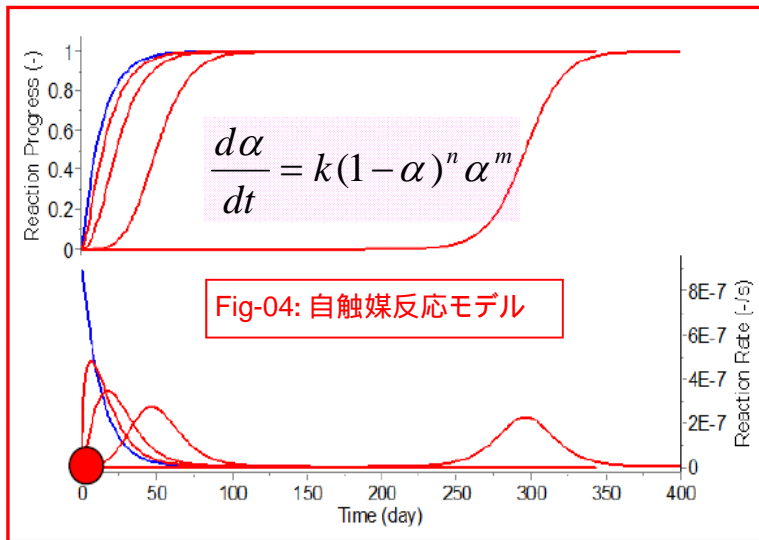


Fig-04

$$t_\alpha = \int_{\alpha_{st}}^{\alpha} \frac{d\alpha}{A \cdot \exp\left(-\frac{E}{R} \cdot \frac{1}{T}\right) f(\alpha)}$$

Arrhenius                      Model ?

ここで  $f(\alpha)$  は劣化プロセスの反応式です。測定データAの劣化プロセスの反応モデルはどのような反応式を想定すれば良いのでしょうか？本ソフトウェアはPMモデルフィッティングを採用し、

この  $f(\alpha)$  を

$$C(1-\alpha)^n \alpha^m$$



とし、n,mの値を設定することにより Fig-08のようなさまざまな反応式についてモデルフィッティングすることが可能になります。

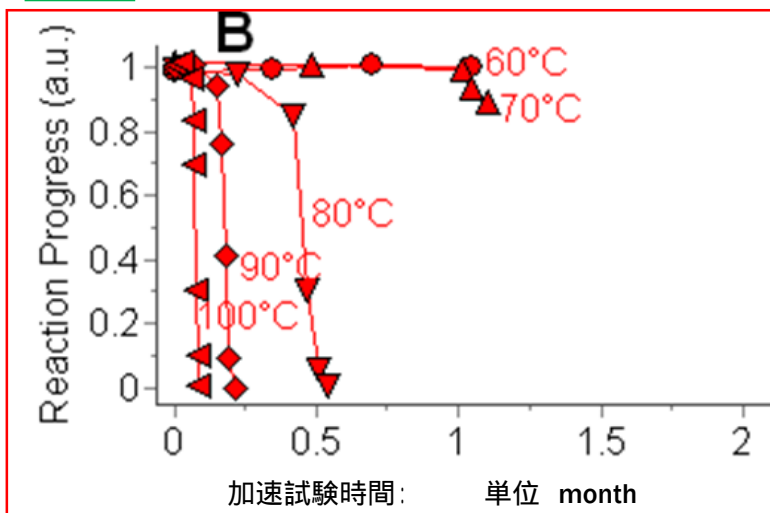


Fig-05

物質Bの加速試験データ。劣化プロセス反応が自触媒反応と推定される測定例PMモデルのn,mがそれぞれ1に相当する反応式です。

## 5: PMモデル

	Typical reaction model: $f(\alpha)$	More universal model: $f(\alpha)$		
		$n$	$m$	$c$ in $(A'=A \cdot c)$
PT: Prout Tompkins	$(1-\alpha)^n \alpha^m$	$n$	$m$	1
Fn: nth order	$(1-\alpha)^n$	$n$	0	1
F1: first order	$(1-\alpha)$	1	0	1
F2: second order	$(1-\alpha)^2$	2	0	1
F3: third order	$(1-\alpha)^3$	3	0	1
P1: power law	$\alpha^0$	0	0	1
P2: power law	$2 \alpha^{(1/2)}$	0	1/2	2
P3: power law	$3 \alpha^{(2/3)}$	0	2/3	3
P4: power law	$4 \alpha^{(3/4)}$	0	3/4	4
Pn: power law	$n \alpha^{(1-1/n)}$	0	1-1/n	$n$
An: Avrami-Erofeev	$n (1-\alpha) [-\ln(1-\alpha)]^{(1-1/n)}$			
A2: Avrami-Erofeev	$2 (1-\alpha) [-\ln(1-\alpha)]^{(1/2)}$	0.806	0.515	2.079
A3: Avrami-Erofeev	$3 (1-\alpha) [-\ln(1-\alpha)]^{(2/3)}$	0.748	0.693	3.192
Rn: n contracting	$n (1-\alpha)^{(1-1/n)}$	1-1/n	0	$n$
R2: contracting cylinder	$2 (1-\alpha)^{(1/2)}$	1/2	0	2
R3: contracting sphere	$3 (1-\alpha)^{(2/3)}$	2/3	0	3
D2: 2-dimensional diffusion	$[-\ln(1-\alpha)]^{-1}$	0.425	-1.008	0.973
D3: 3-dimensional diffusion	$1.5 [1-(1-\alpha)^{(1/3)]}^{-1} (1-\alpha)^{(2/3)}$	0.951	-1.004	4.431

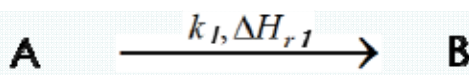


さまざまなPMモデルから“ある反応モデル”を選択します。

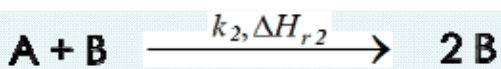
次にこの反応モデル式で実験データがフィティング(近似)できるかを評価します。ここまでの機能はAKTS/Thermokinetics Version 3.64で計算が可能でした。

AKTS/Thermokinetics Version 3.80 (Ex-cituデータ用)では次に示すKSモデルを追加して機能強化されました。

## 6: KSモデルとは



劣化プロセスの反応モデルはPMモデルだけで対応できるのでしょうか？ AKTS/Kineticsではさらに **KSモデル** を組み入れました。



物質Aが反応して物質Bになり、さらに物質Aと物質Bが反応して物質2Bになるとします。このような2段階で起きる反応は **KSモデル** で表現することができます。

$$t_\alpha = \int_{\alpha_{st}}^{\alpha} \frac{d\alpha}{A_1 \cdot \exp\left(-\frac{E_1}{R} \cdot \frac{1}{T}\right) (1-\alpha)^{n_1} + A_2 \cdot \exp\left(-\frac{E_2}{R} \cdot \frac{1}{T}\right) (1-\alpha)^{n_2} \alpha^{m_2}}$$

PM-model

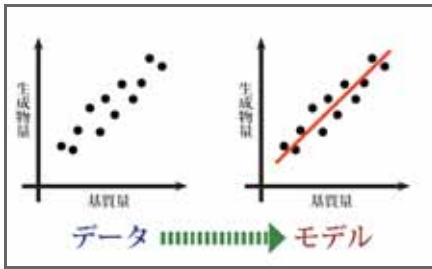
KS-model



複雑な反応モデルですが、計算はAKTSソフトウェアが短時間で処理してくれます。しかしパソコンの演算処理が速くてもどの反応モデルが正しいのか？を判断してくれる訳ではありません。

ここで日本の統計学が生み出した赤池情報量規準 (Akaike information Criteria) という手法が活躍します。

## 7: 赤池情報量規準 (AIC) による反応モデル判定



ここで劣化反応プロセスがPMモデルなのか、あるいはKSモデルなのかを判断するにはどうしたら良いのでしょうか？

本ソフトウェアは統計学的手法である赤池情報量規準 (AIC) を採用しました。

赤池のAICによる反応モデル選択の手順とは？ これを2つの要点で説明すれば  
 推定モデルと測定データとの不一致を評価するため残差平方和 (Residual Sum of Squares, RSS) により関数近似の度合いと、データ点数と反応モデルのパラメータの近似の度合いを計算します。

推定モデルがどれくらい正しいかは回帰母数“w”によって定量化して判断します。

測定データのある推定反応モデルの近似式を求め、統計手法のAICを使ってどの推定モデルが正しいかを判定をします。

Steps		PM-model?			KS-model?		
		Z>>1 A	Z~0 B	no Z limitation C	Z>>1 A	Z~0 B	no Z limitation C
1	N	30			N	30	
2	J	3			J	7	
3	A	1.17E+6			A <sub>1</sub>	2.64E+5	
	E	70.45			E <sub>1</sub>	67.14	
	n	0.972			n <sub>1</sub>	2.79	
	m	0 (**)			A <sub>2</sub>	6.27E+6	
					E <sub>2</sub>	74.62	
					n <sub>2</sub>	0.936	
					M <sub>2</sub>	0.513	
					Y <sub>0</sub> <sup>*</sup>	1	
				Y <sub>end</sub> <sup>*</sup>	0		
4	RSS	0.004			RSS	0.003	
5	w	0.975			w	0.025	

Table-01はAIC手法により、Fig-02の化学物質Aの劣化反応についてPMモデルとKSモデルを比較した判定結果です。ここでは詳細な解析手順は省略し、計算結果のみを説明します。

ステップ4 (緑色) の数値は予測誤差の全変動を示す残差二乗和 (RSS) であり0.004と0.003で大差はありません。

一方、回帰母数wは0.975と0.025であり大きな差があります。w値から反応モデルはPMモデルと判定されます。

反応式はn = 0.972 m = 0

活性化エネルギーは70kJ/mol

前指数因子A = 1.17E+6

と推定されます。

AICの計算結果、化学物質Aの劣化プロセスは1次反応と判定されます。

AIC手法を採用することにより、最初に“推定した反応モデル”が、客観的に反応式を特定できます。

Table-01: AIC手法によるPMモデルとKSモデルの比較

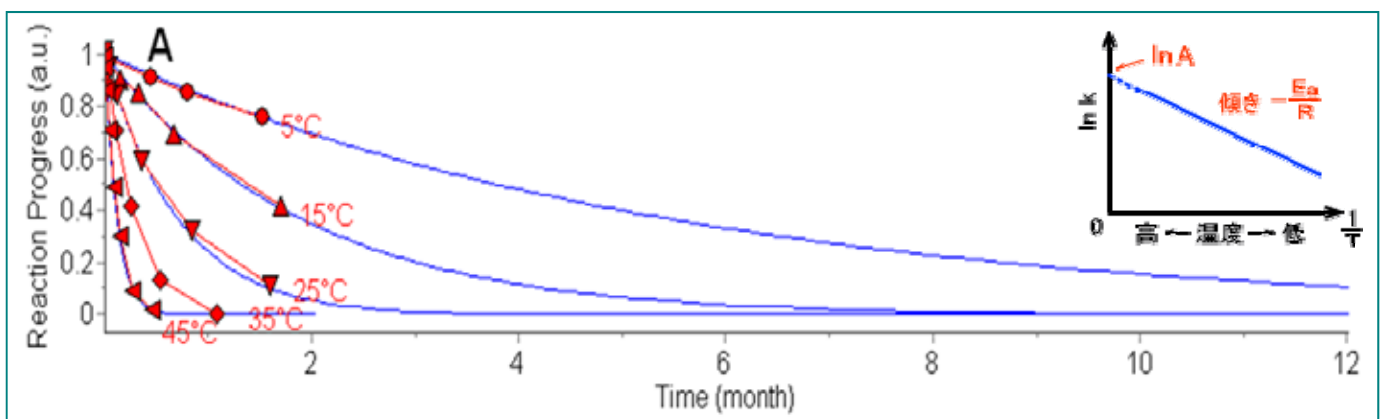


Fig-06

得られた反応速度論パラメータからさまざまな温度における反応率曲線が予測できます。

Fig-06は化学物質Aの1年間スケールの濃度変化のシミュレーション曲線です。

それでは得られた曲線の95%信頼性区間はどうか？次ページに別の事例で紹介します。

## 8: Boot strap法による信頼区間計算

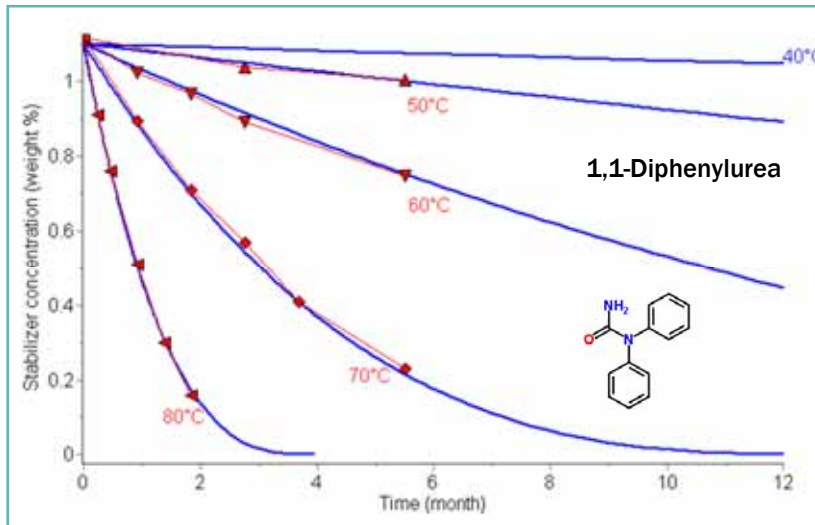


Fig-07: 推進薬1,1-Diphenylureaの40 ~80 加速試験結果

Steps		PM-model		KS-model
1	$N$	20	$N$	20
2	$J$	4	$J$	8
3	$A$	1.39E+11	$A_1$	9.02E+10
	$E$	119.6	$E_1$	117.7
	$n$	0.661	$n_1$	2.186
	$m$	0 (**)	$A_2$	1.33E+14
			$E_2$	132.7
			$n_2$	1.822
			$m_2$	2.983
	$Y_{St}$	1.1	$Y_{St}$	1.111
	$Y_{end}^{(*)}$	0	$Y_{end}^{(*)}$	0
4	RSS	0.004	RSS	0.001
5	$w$	0.852	$w$	0.148

Table-02

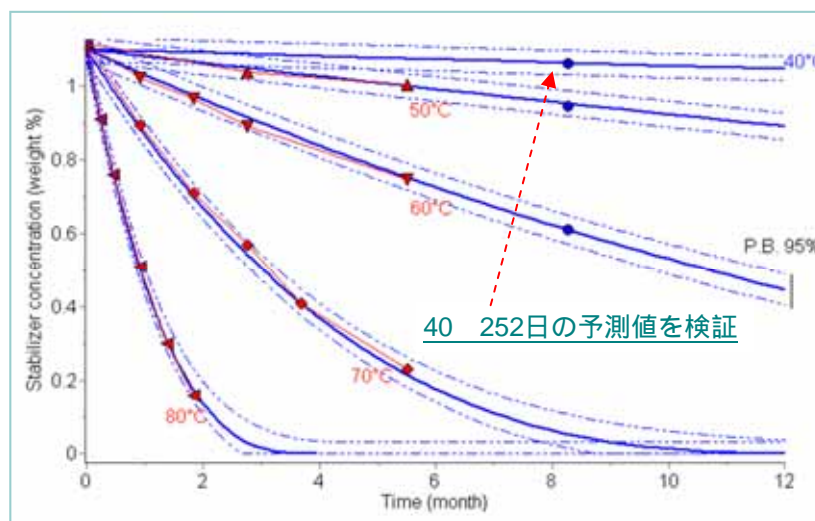
Fig-08: 推進薬1,1-Diphenylureaの40 ~80 加速試験結果  
40,50,60 252日加速試験データによる確認データは予測データと良く一致しています。

Fig-07の赤色印は単一ベースの推進薬に含まれる安定化剤1,1-Diphenylureaの40から80までの加速試験による残存濃度データです。168日間で得られた20個の実験データからAIC手法により反応モデルを特定しました。

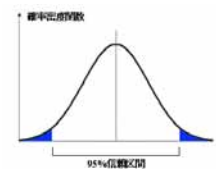
Table-02はPMモデルとKSモデルを比較すると予測誤差の全変動を示すRSS値はともに0.004,0.001と大きな差はありません。回帰母数 $w$ は0.852と0.148であり、反応式はPMモデルであると判定されます。

ちなみに反応速度論パラメータは  
活性化エネルギー  $E$ は119 kJ/mol、  
前指数因子 $A$  = 1.39E+11  
となり、この反応モデルにて寿命推定曲線が作成されます。

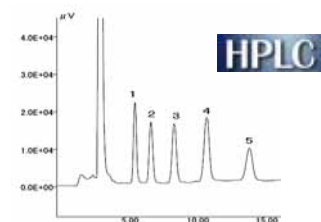
この寿命推定曲線が正しいのかを検証するために加速試験252日後における40, 50, 60の測定データを推定曲線上にプロットしています。

寿命推定曲線が検証されると、40の加速条件における5年10年の長期間後の残存濃度曲線を検討することができます。

推定値には誤差がありますが、95%信頼性区間がどうなっているかを計算します。これにはブートストラップ法を使います。



ブートストラップ法とは？  
ブートストラップ法は母集団の推定量の性質(分散など)を、近似分布にしたがって標本化したときの性質を計算により推定する手法です。



## 9 : 寿命推定計算の7ステップ

加速試験サンプルからHPLCなどによる濃度・  
または特性データの収集

AKTSソフトウェアに濃度データを入力

劣化プロセスの反応モデルを複数選択  
例1:PMモデル 対 KSモデル  
例2:PMモデルのn,mの設定

AIC手法を計算実行し、RSSとwを算出

RSSとw値により反応モデルを判定

反応モデル式の $\Delta E$ 、Aから反応率曲線  
シミュレーション(寿命推定)実行

ブートラップ法による95%信頼区間計算

バリデーション・データによる寿命予測の検証

室温環境、気象環境による寿命推定

従来の寿命推定法となにか違うの？

従来、実施されている寿命推定の計算ステップは  
とかなり大雑把な寿命予測計算  
です。AKTS/Thermokinetics・Version3.8はこれ  
に と の計算プロセスを加えたことにより、  
客観・妥当性のある寿命予測が可能になります。



数少ないHPLCデータから5,10年先の  
寿命を高精度で予測するには、下記の  
必要条件があります。

1つは、初期濃度が明確なこと。

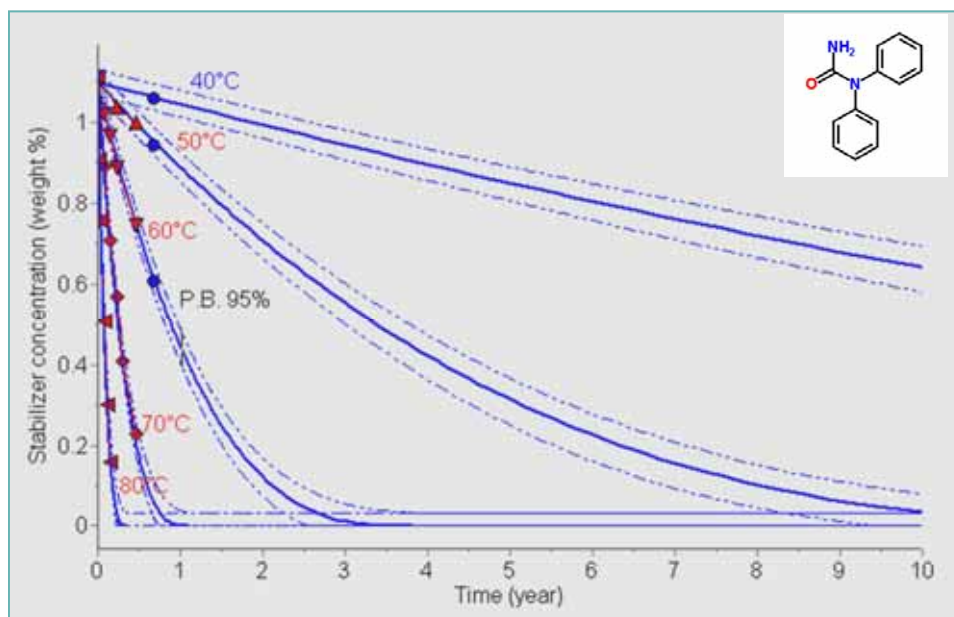
1つは、高温の加速試験で広い範囲の濃度変化  
データが得られること。  
(室温付近、あるいは低温の加速試験データの濃度  
変化範囲は少ないのが普通です。)

1つは加速試験の等温条件が4~5段階あること。

1つは本ソフトウェアでシミュレーションしたのち、適当  
な時期に低温加速試験の測定サンプルによる測定  
データにより検証すること。

Fig-07で示した推進薬1,1-Diphenylureaについて  
70日の加速試験による測定データから5年,10年先  
の寿命予測を算出したのが Fig-09 です。  
解析にはAKTS/Thermokinetics version3.80を使用  
しました。

## 10 : 10年先の寿命は？



加速試験によるHPLCなどの  
濃度データで寿命予測シミュ  
レーションをご希望の方は問い  
合わせください。

HPLCなどの濃度データに限ら  
ず、加速試験による物性値の  
変化を捉えたデータでも寿命  
予測が可能です。



Fig-09: 推進薬 安定剤1,1-Diphenylureaの濃度曲線(寿命推定曲線)



Advanced Kinetics and Technology Solutions



A global solution for kinetic analysis and determination of the thermal stability of materials.

## Advanced Thermokinetics Software

Add Powerful New Capabilities to the Elaboration of Thermoanalytical Data

> for all Thermoanalytical and Calorimetric Labs Monitoring DSC DTA TG TG-MS Signals

## Advanced Thermal Safety Software

Scale-up, Safety & Hazard Testing and Analysis

> for Safety Labs

## Advanced Reaction Calorimetry Software

Batch, Semi-Batch, Continuous Stirred Tank, Plug Flow & Microreactor Simulations

> for Chemical Process Safety, Synthesis and Development Labs

## Advanced Thermal Analysis Software

Your Expert in Modern and Efficient Treatment of Thermoanalytical Signals

> for all Thermoanalytical and Calorimetric Labs

## Advanced Diffusion Software for Multilayer Packaging

Ensure the Safety, Quality and Traceability of Packaged Materials

> for Pharmaceutical and Food Industry

お問い合わせ先

熱危険性評価・寿命推定シミュレーションのAKTS社 日本総代理店



株式会社パルメトリクス さやま研究室

〒350-1328 埼玉県狭山市広瀬台2丁目16-15 さやまIC21

電話 04-2941-3090 FAX 04-2941-3095

E-mail info@palmetrics.co.jp

詳しい情報は <http://www.palmetrics.co.jp> まで

