

AKTS/Thermokinetics Ex-situ モード の操作手順

HPLC データによる寿命推定解析の操作手順書

文書 Version 1.07

株式会社パルメトリクス

2014/11/27_2016/09/12

はじめに

AKTS/TK version4 は熱分析, 熱量計データのような数 1,000 点~数 10,000 点の測定データを解析するばかりでなく、等温条件で得られる加速試験データのように数 10 点データの数少ない測定データによる寿命推定が可能です。前者の測定データを In-situ データ、後者の測定データを Ex-situ データと定義しています。主な応用分野は医薬品製剤や火薬・推進薬の寿命推定に有効です。In-situ データは反応モデルを想定しない Differential iso-conversional method (微分等価法) を使用しています。一方の Ex-situ データは数少ない測定データに対し、統計手法の AIC 法; Akaike information criterion (赤池情報理論) と BIC 法; Bootstrapping method (ブートストラップ法) を使い、推定される反応モデルを評価・特定しながら寿命推定します。

通常の寿命推定予測は反応モデルを 1 次式などに仮定して、濃度変化曲線を数学的にフィッティング計算により寿命推定予測をすることになります。仮定した反応モデルの妥当性はとくに考慮されません。一方の AKTS/Thermokinetics_V4.02 は AIC 法により反応モデルをいくつも想定してどの反応モデルがより統計学的に妥当性があるかを決定します。一方で寿命予測の信頼性区間については BIC 法により計算します。

AIC 法、BIC 法あるいは反応モデルの想定についての知識がなくても、ソフトウェアはさまざまな反応モデルに対して自動計算し、すべての反応モデルに対して AIC 法と BIC 法の Statics の計算結果を順位付けでリストアップしてくれます。

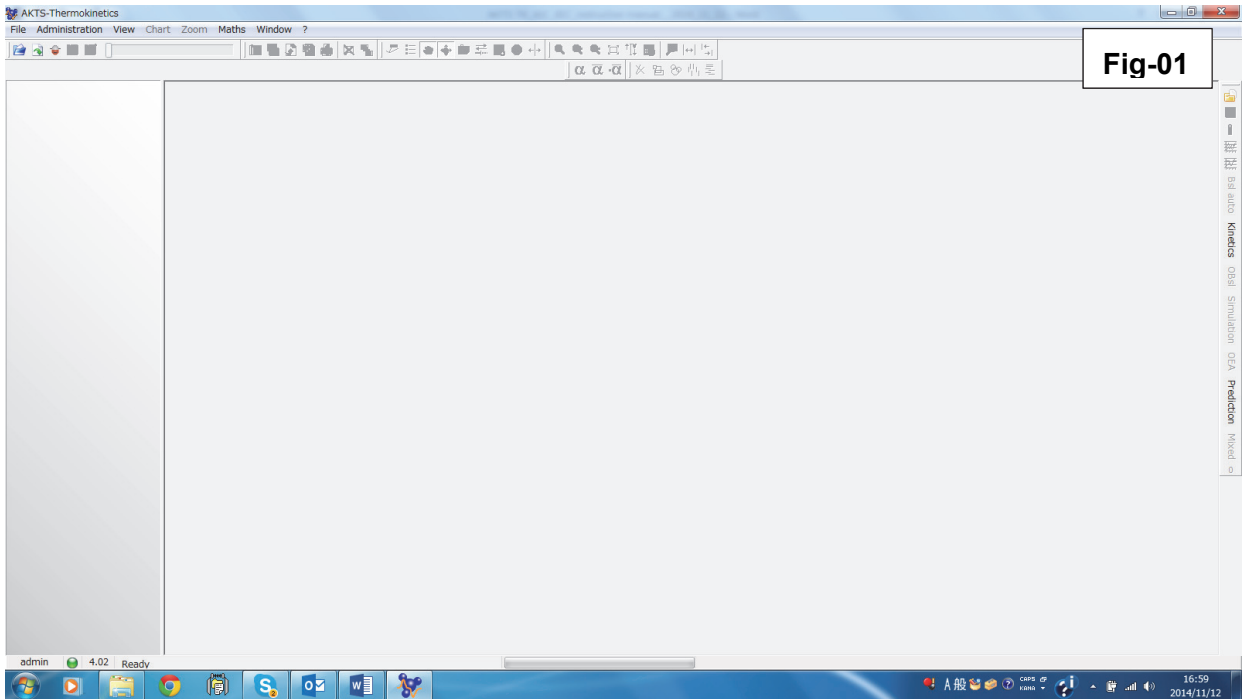


*AIC+BIC法を使う AKTS/TK V4は難解な統計学を駆使するためPCは莫大な計算処理をしています。この計算プロセスを説明する日本語リーフレット(*01)を読む限り、このソフトウェアを駆使するには反応モデルに対して、それ相応の知識が必須と理解していました。ところが実際の解析操作は Automatic のコマンドをクリックするだけの簡単操作です。*



最後に推定された反応モデルに対して、推定される複数の反応式を組み合わせた反応系を手動選択で反応モデルを特定しながら、寿命指定計算をします。

STEP_01 : Thermokinetics を立ち上げた初期画面



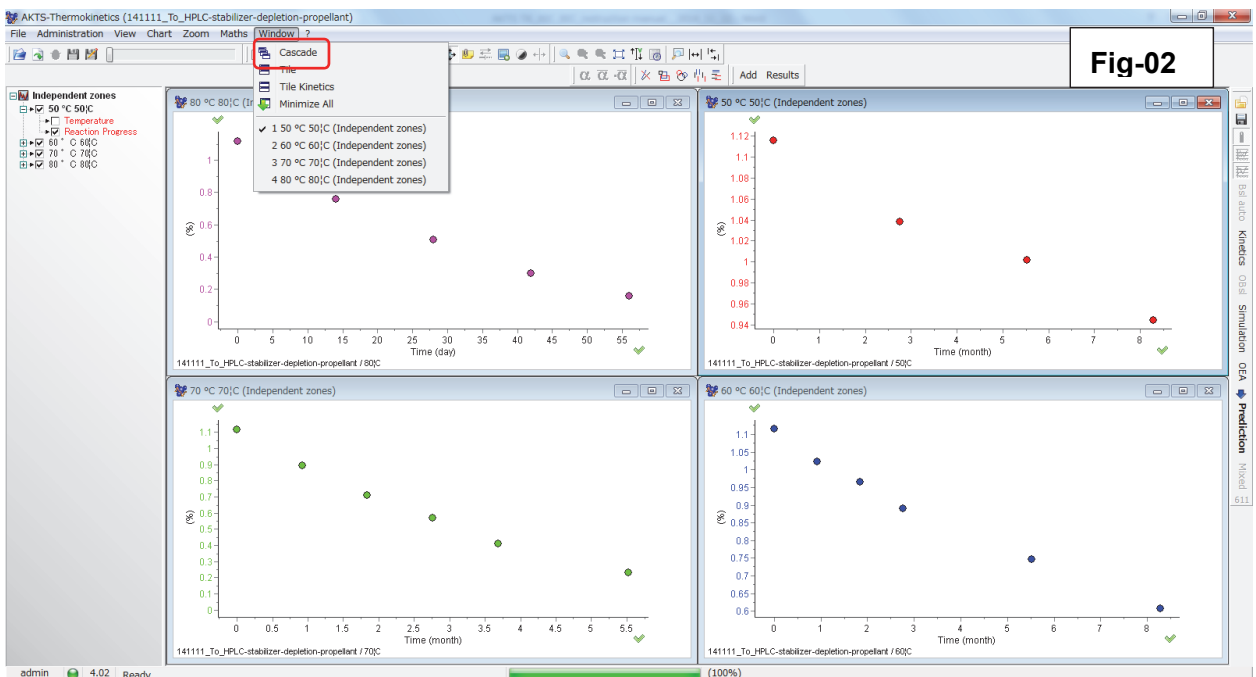
STEP_02 : Ex-situ データを読み込みます。

注 : Ex-situ データとはいくつかの等温条件で得られた加速試験から測定試験サンプルのある物質に注目し、その濃度変化を HPLC などを使って得られた非連続的データ群を意味します。

測定データ点数は 4 個の等温条件による濃度変化データの合計数は 30 個以上が推奨されます。

以下の事例の測定データ点数は 22 個です。

Window の Cascade を選択して 4 組の測定データ [50,60,70,80°C等温条件] を表示させます。



STEP_03 : 右縦列のコマンド kinetics をクリックします。

Kinetics の画面が表示されます。この機能はデータ解析の基本条件を設定する重要な操作です。03 の操作は対象物質の減少なら手順・03-1 増加ならば手順・03-2 のいずれかになります。

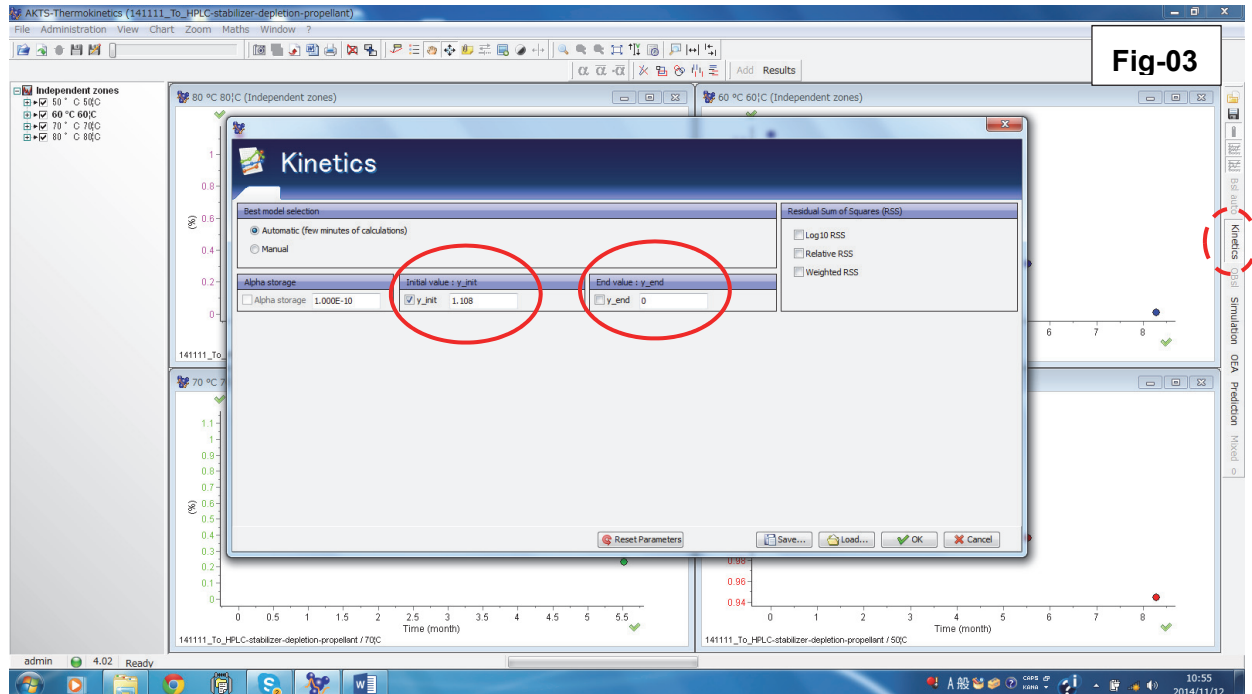


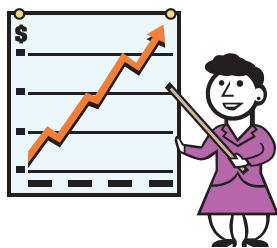
Fig-03

さて Fig-03 の赤丸内の設定はこのソフトウェア操作の最も重要な設定・入力操作です。

基本は□の No check means “value” is fixed & Check means “value” is optimised



減少する系



増加する系

推進剤やポリマーに添加される安定化剤、酸化防止剤のような物質が時間経過とともに減少して、その濃度により寿命が決定されるような系が一般的に想定されます。

この場合は経過時間ゼロにおける濃度 $C_{initial}$ 値が定義できます。また経過時間が無限大 ∞ における濃度が C_{∞} 値がゼロと定義できます。初期値や最終値が定義できる場合は□をチェックしてはいけません。最終値が定義できず、値を最適化計算する場合は□をチェックします。

一方、時間の経過とともにある不純物の濃度が増加して、その濃度により寿命が決定されるような系が想定されるとします。

この場合経過時間ゼロにおける濃度 $C_{initial}$ 値が定義できます。また経過時間が数ヶ月までは測定データが得られるとしても、さらに先の経過時間の濃度 C_{end} 値は定義が不可能で、未知の値となります。最終値が定義できない場合、□にチェックを入れ最適化計算します。この操作の“レの有無”により計算結果が違ってきます。

“レの有無”の意味を十分に理解して操作することが必須です。

STEP_03-1 : Kinetics で最初に 初期濃度および最終濃度を既定します。

- ① 対象とする化学物質が初期濃度から減少して最終濃度ゼロになる場合で
- ② 経過時間ゼロにおける初期濃度が判明している場合

上記の①+②の条件の場合 Initial value: y_init に初期濃度値を入力します。

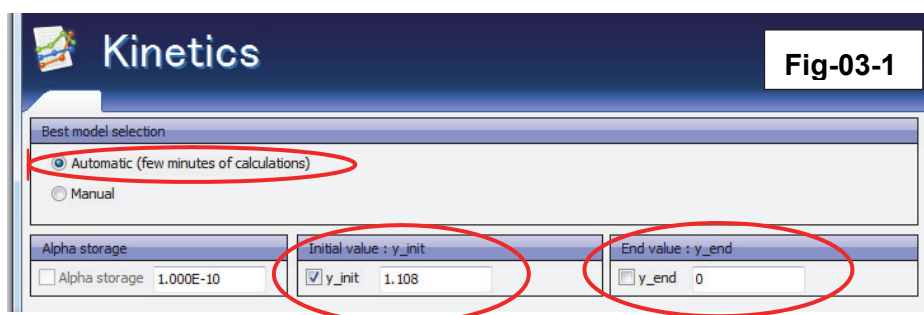
濃度単位はどのような単位でも OK ですが、すべての単位は統一した単位にします。

Fig-03-1 は上記①+②条件で初期濃度が 1.108 であることを“レ無し”で定義既定します。

一方、最終濃度の“レ有り”は最終濃度は不明で最適化計算させることを意味します。

最終濃度値（例えば 0.000 あるいは 0.010 など）が明らかであれば“レ無し”にします。

最後に Automatic を選択して 最下段のコマンド OK をクリックします。



STEP_03-2 : Kinetics で最初に 初期濃度および最終濃度を既定します。

No check means value is fixed Check means value is optimised

- ③ 対象とする化学物質が初期濃度から増加して最終濃度がある濃度になる場合で
経過時間ゼロにおける初期濃度がゼロであることが既定でき
- ④ 経過時間が測定データより長い時間における最終濃度が判明しない場合
上記③+④の条件の場合、Initial value: y_init に初期濃度値 0.000 を入力します。

Fig-03-2 は上記③+④条件で初期濃度が 1.108 であることを“レ無し”既定します。

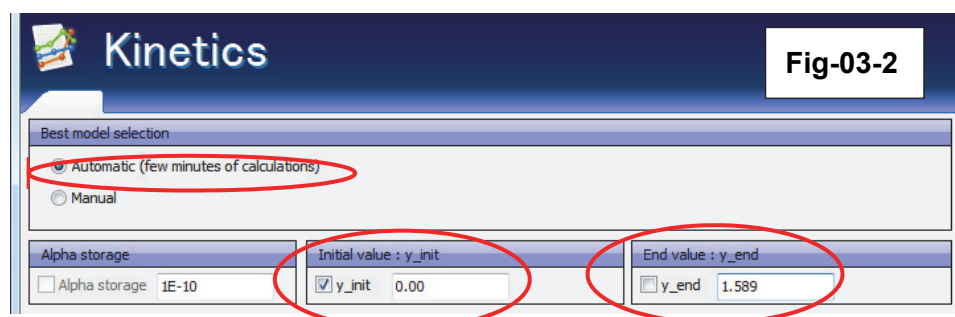
同じく最終濃度は測定データの最大濃度 (1.589) を入力し、“レ有り”とします。

レ有りは最終濃度は 1.589 以上の数値で、最適化計算させることを意味します。

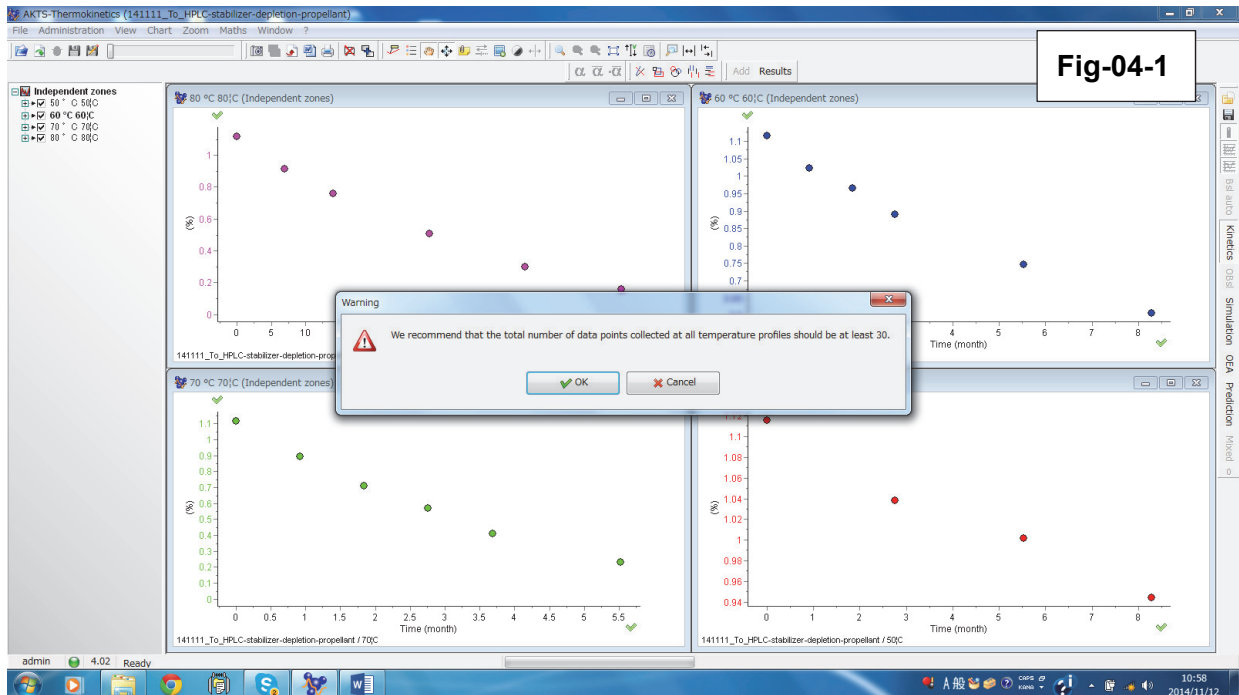
すなわち、不純物の濃度が増加する系で、その最終濃度が不明であっても AKTS/TK はその濃度を推定することができます。

“レ無し” とすれば最終濃度が 1.589 であることを既定することになります。

最後に Automatic を選択して 最下段のコマンド OK をクリックします。

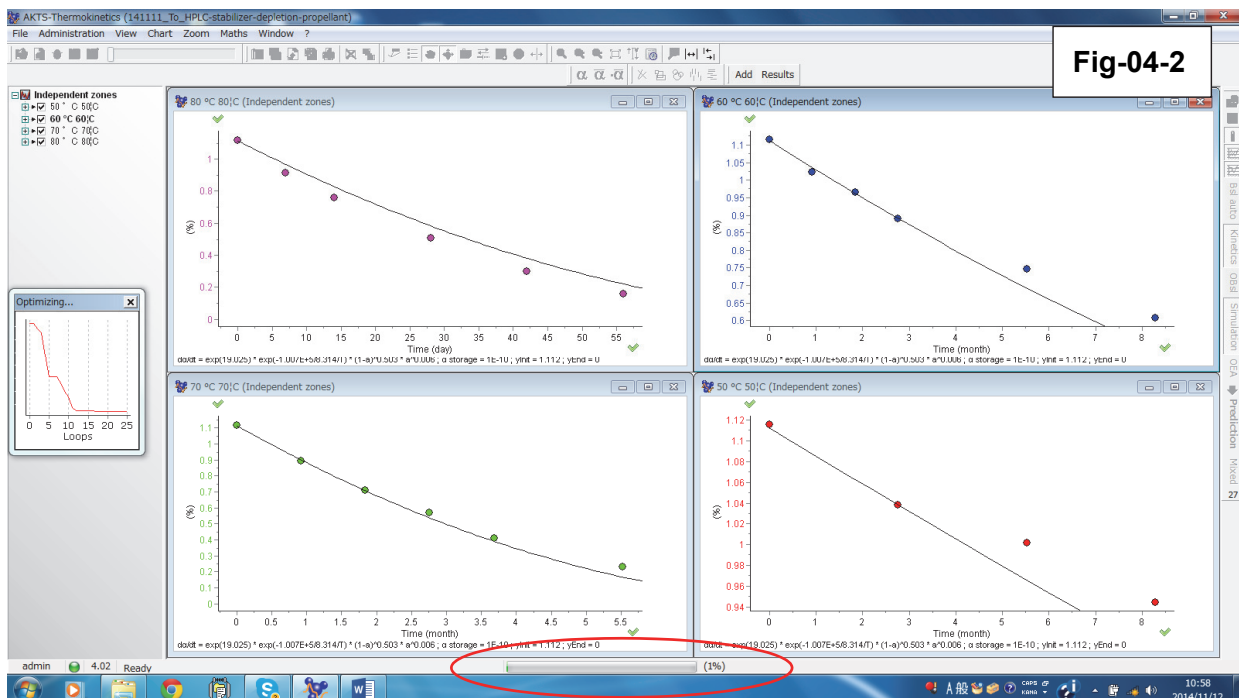


STEP_04-1 OKをクリックすると、データ点数は30個以上を推奨するという注意が表示されます。
 この事例ではデータ点数が22個であるため、たびたびこの注意が表示されます。
 注意を無視してOKをクリックします。

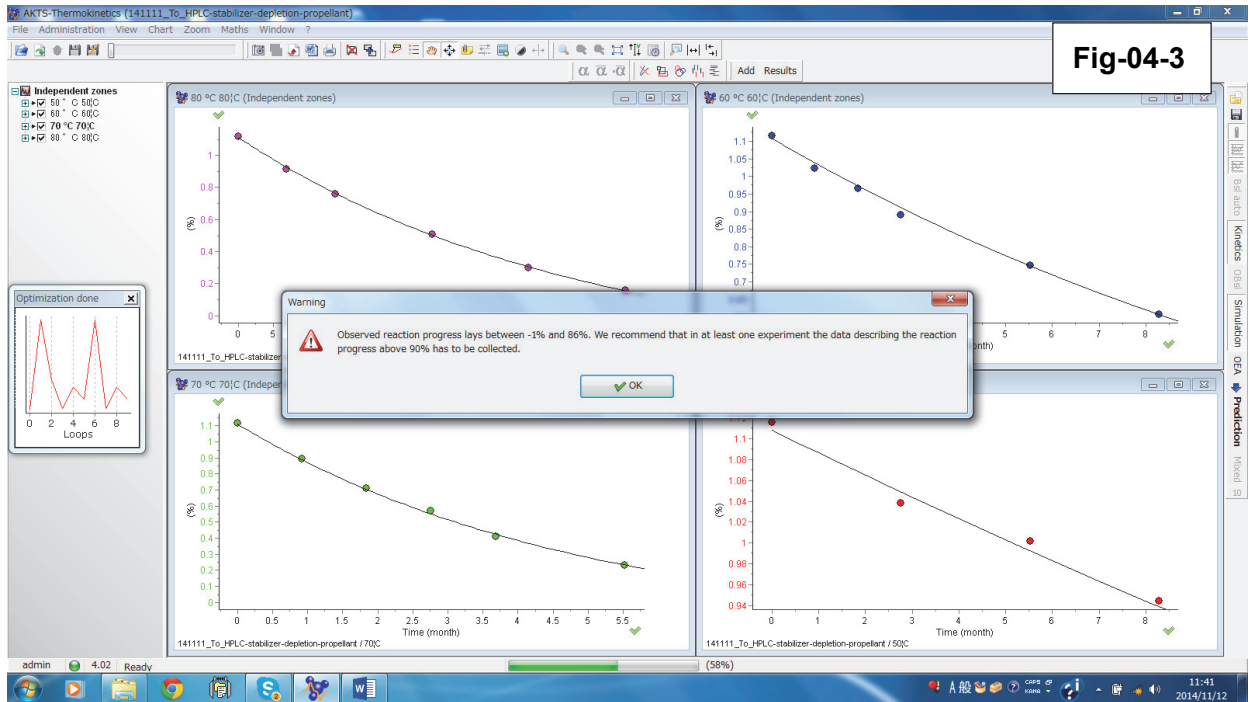


STEP_04-2

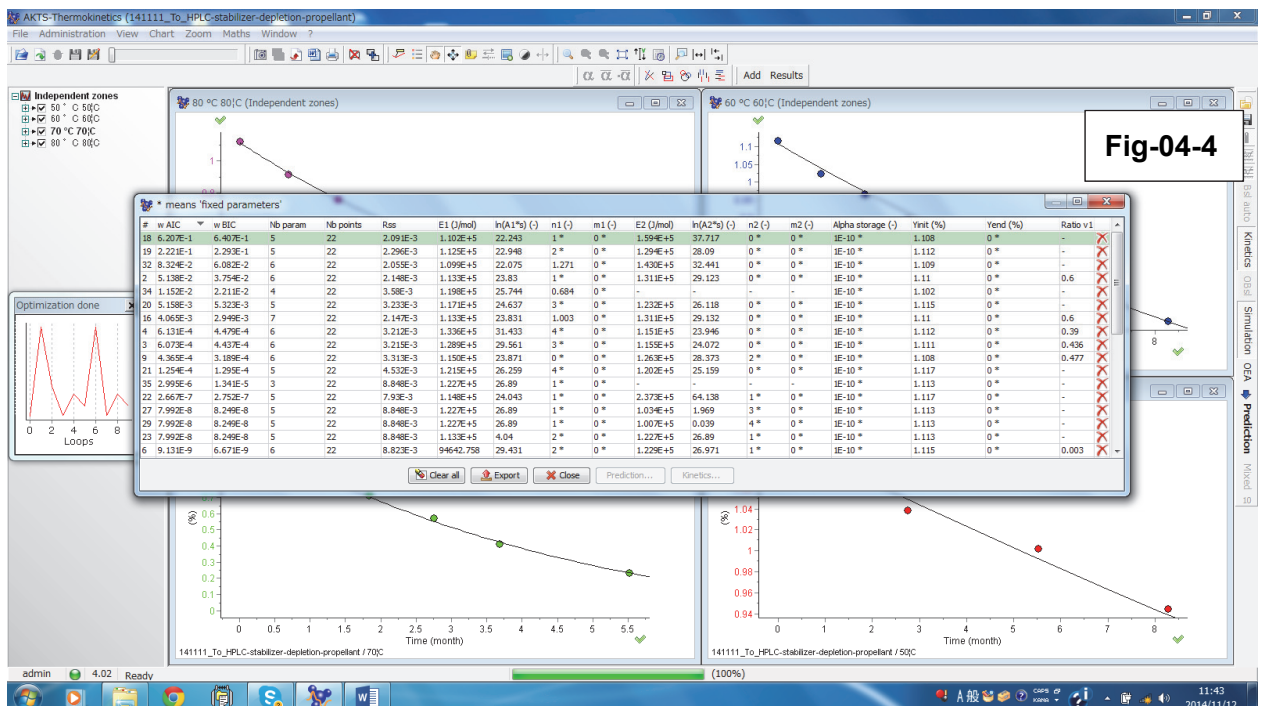
OKをクリックすると最適化計算(Optimizing)を開始します。
 赤丸枠表示は全計算処理の1%を計算中という意味です。表示が100%になるまで計算実行させます。
 計算時間はPCのCPU能力にもよりますが1時間程度を必要とします。
 (DSCデータの解析の計算所要時間に比較して数100倍の時間が必要することをご理解ください。)



STEP_04-3 計算実行中にもデータ点数が 30 個以上を推奨するという注意が表示されます。これも無視して OK をクリックします。(データが少ないことは無視せざると得ません。) Fig-04-3 の計算プロセスは 58% を進行中です。 Fig-04-2 の 0% 表示時点からすでに 43 分間経過しています。



STEP_04-4 計算プロセス 100% を完了したときの画面です。合計の計算時間は 45 分間でした。AIC 法の自動計算結果が表示されます。



STEP_04-5 AIC法の自動計算結果について

Fig-04-4のAIC法のランク付け計算のテーブルを拡大表示しています。

#	w AIC	w BIC	Nb param	Nb points	Rss	E1 (J/mol)	ln(A1*s) (-)	n1 (-)	m1 (-)	E2 (J/mol)	ln(A2*s) (-)	n2 (-)	m2 (-)	Alpha storage (-)	Yinit (%)	Yend (%)	Ratio v1
18	6.207E-1	6.407E-1	5	22	2.091E-3	1.102E+5	22.243	1*	0*	1.594E+5	37.717	0*	0*	1E-10*	1.108	0*	-
19	2.221E-1	2.293E-1	5	22	2.296E-3	1.125E+5	22.948	2*	0*	1.294E+5	28.09	0*	0*	1E-10*	1.112	0*	-
32	8.324E-2	6.082E-2	6	22	2.055E-3	1.099E+5	22.075	1.271	0*	1.430E+5	32.441	0*	0*	1E-10*	1.109	0*	-
2	5.138E-2	3.754E-2	6	22	2.148E-3	1.133E+5	23.83	1*	0*	1.311E+5	29.123	0*	0*	1E-10*	1.11	0*	0.6
34	1.152E-2	2.211E-2	4	22	3.58E-3	1.198E+5	25.744	0.684	0*	-	-	-	-	1E-10*	1.102	0*	-
20	5.158E-3	5.323E-3	5	22	3.233E-3	1.171E+5	24.637	3*	0*	1.232E+5	26.118	0*	0*	1E-10*	1.115	0*	-
16	4.065E-3	2.949E-3	7	22	2.147E-3	1.133E+5	23.831	1.003	0*	1.311E+5	29.132	0*	0*	1E-10*	1.11	0*	0.6
4	6.131E-4	4.479E-4	6	22	3.212E-3	1.336E+5	31.433	4*	0*	1.151E+5	23.946	0*	0*	1E-10*	1.112	0*	0.39
3	6.073E-4	4.437E-4	6	22	3.215E-3	1.289E+5	29.561	3*	0*	1.155E+5	24.072	0*	0*	1E-10*	1.111	0*	0.436
9	4.365E-4	3.189E-4	6	22	3.313E-3	1.150E+5	23.871	0*	0*	1.263E+5	28.373	2*	0*	1E-10*	1.108	0*	0.477
21	1.254E-4	1.295E-4	5	22	4.532E-3	1.215E+5	26.259	4*	0*	1.202E+5	25.159	0*	0*	1E-10*	1.117	0*	-
35	2.995E-6	1.341E-5	3	22	8.848E-3	1.227E+5	26.89	1*	0*	-	-	-	-	1E-10*	1.113	0*	-
22	2.667E-7	2.752E-7	5	22	7.93E-3	1.148E+5	24.043	1*	0*	2.373E+5	64.138	1*	0*	1E-10*	1.117	0*	-
27	7.992E-8	8.249E-8	5	22	8.848E-3	1.227E+5	26.89	1*	0*	1.034E+5	1.969	3*	0*	1E-10*	1.113	0*	-
29	7.992E-8	8.249E-8	5	22	8.848E-3	1.227E+5	26.89	1*	0*	1.007E+5	0.039	4*	0*	1E-10*	1.113	0*	-
23	7.992E-8	8.249E-8	5	22	8.848E-3	1.133E+5	4.04	2*	0*	1.227E+5	26.89	1*	0*	1E-10*	1.113	0*	-
6	9.131E-9	6.671E-9	6	22	8.823E-3	94642.758	29.431	2*	0*	1.229E+5	26.971	1*	0*	1E-10*	1.115	0*	0.003

さらに赤枠を拡大表示すると

#	w AIC	w BIC	Nb param	Nb points	Rss	E1 (J/mol)
18	6.207E-1	6.407E-1	5	22	2.091E-3	1.102E+5
19	2.221E-1	2.293E-1	5	22	2.296E-3	1.125E+5
32	8.324E-2	6.082E-2	6	22	2.055E-3	1.099E+5
2	5.138E-2	3.754E-2	6	22	2.148E-3	1.133E+5
34	1.152E-2	2.211E-2	4	22	3.58E-3	1.198E+5
20	5.158E-3	5.323E-3	5	22	3.233E-3	1.171E+5
16	4.065E-3	2.949E-3	7	22	2.147E-3	1.133E+5
4	6.131E-4	4.479E-4	6	22	3.212E-3	1.336E+5
3	6.073E-4	4.437E-4	6	22	3.215E-3	1.289E+5
9	4.365E-4	3.189E-4	6	22	3.313E-3	1.150E+5
21	1.254E-4	1.295E-4	5	22	4.532E-3	1.215E+5
35	2.995E-6	1.341E-5	3	22	8.848E-3	1.227E+5
22	2.667E-7	2.752E-7	5	22	7.93E-3	1.148E+5
27	7.992E-8	8.249E-8	5	22	8.848E-3	1.227E+5
29	7.992E-8	8.249E-8	5	22	8.848E-3	1.227E+5
23	7.992E-8	8.249E-8	5	22	8.848E-3	1.133E+5
6	9.131E-9	6.671E-9	6	22	8.823E-3	94642.758

赤丸枠内の項目は左から

wAIC ランク 1 の 6.207E1 は 0.627
 次ランク 2.221E-1 は 0.2221 となる。

wBIC

Nb param パラメータの数

Nb points 測定データ点数

Rss

E1(J/mol) 活性化エネルギー

ln(A1*s) (-)	n1 (-)	m1 (-)	E2 (J/mol)	ln(A2*s) (-)	n2 (-)	m2 (-)
22.243	1 *	0 *	1.594E+5	37.717	0 *	0 *
22.948	2 *	0 *	1.294E+5	28.09	0 *	0 *
22.075	1.271	0 *	1.430E+5	32.441	0 *	0 *
23.83	1 *	0 *	1.311E+5	29.123	0 *	0 *
25.744	0.684	0 *	-	-	-	-
24.637	3 *	0 *	1.232E+5	26.118	0 *	0 *
23.831	1.003	0 *	1.311E+5	29.132	0 *	0 *
31.433	4 *	0 *	1.151E+5	23.946	0 *	0 *
29.561	3 *	0 *	1.155E+5	24.072	0 *	0 *
23.871	0 *	0 *	1.263E+5	28.373	2 *	0 *
26.259	4 *	0 *	1.202E+5	25.159	0 *	0 *
26.89	1 *	0 *	-	-	-	-
24.043	1 *	0 *	2.373E+5	64.138	1 *	0 *
26.89	1 *	0 *	1.034E+5	1.969	3 *	0 *
26.89	1 *	0 *	1.007E+5	0.039	4 *	0 *
4.04	2 *	0 *	1.227E+5	26.89	1 *	0 *
29.431	2 *	0 *	1.229E+5	26.971	1 *	0 *

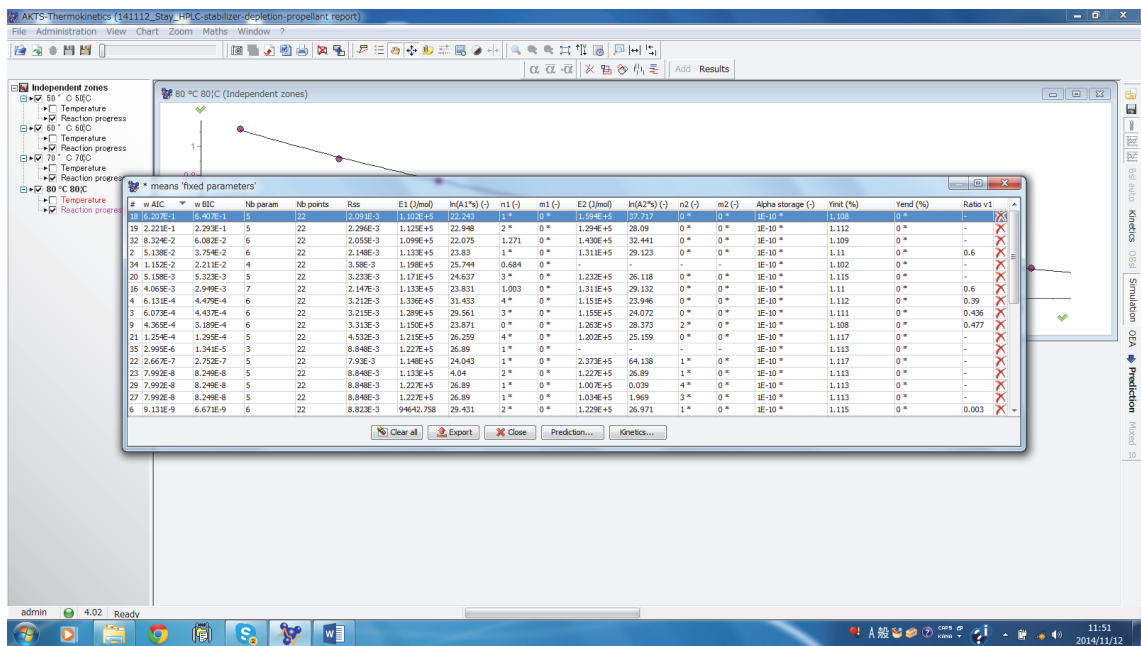
Export Prediction... Kinetics...

Alpha storage (-)	Yinit (%)	Yend (%)	Ratio v1
1E-10 *	1.108	0 *	-
1E-10 *	1.112	0 *	-
1E-10 *	1.109	0 *	-
1E-10 *	1.11	0 *	0.6
1E-10 *	1.102	0 *	-
1E-10 *	1.115	0 *	-
1E-10 *	1.11	0 *	0.6
1E-10 *	1.112	0 *	0.39
1E-10 *	1.111	0 *	0.436
1E-10 *	1.108	0 *	0.477
1E-10 *	1.117	0 *	-
1E-10 *	1.113	0 *	-
1E-10 *	1.117	0 *	-
1E-10 *	1.113	0 *	-
1E-10 *	1.113	0 *	-
1E-10 *	1.113	0 *	-
1E-10 *	1.113	0 *	-
1E-10 *	1.115	0 *	0.003

#	w BIC	Nb param	Nb points	Rss	E1 (J/mol)	ln(A1%) (°)	n1 (°)	m1 (°)	E2 (J/mol)	ln(A2%) (°)	n2 (°)	m2 (°)	Alpha storage (°)	Yint (%)	Yend (%)	Ratio v1	
18	6.207E-1	6.407E-1	5	22	2.091E-3	1.102E+5	22.243	1*	0*	1.591E+5	37.717	0*	0*	1E-10*	1.108	0*	-
19	2.221E-1	2.429E-1	5	22	2.296E-3	1.125E+5	22.948	2**	0*	1.294E+5	28.09	0*	0*	1E-10*	1.112	0*	-
32	5.324E-2	6.082E-2	6	22	2.053E-3	1.099E+5	22.075	1.271	0*	1.430E+5	32.441	0*	0*	1E-10*	1.109	0*	-
2	5.138E-2	3.794E-2	6	22	2.148E-3	1.133E+5	23.83	1**	0*	1.311E+5	29.123	0*	0*	1E-10*	1.111	0*	0.6
34	1.152E-2	2.211E-2	4	22	3.58E-3	1.198E+5	25.744	0.684	0*	-	-	-	-	1E-10*	1.102	0*	-
5	1.58E-3	5.32E-3	5	22	3.233E-3	1.171E+5	24.637	3**	0*	1.232E+5	26.118	0*	0*	1E-10*	1.115	0*	-
16	4.065E-3	2.945E-3	7	22	2.147E-3	1.133E+5	23.831	1.003	0*	1.311E+5	29.132	0*	0*	1E-10*	1.111	0*	0.6
4	6.131E-4	4.479E-4	6	22	3.212E-3	1.136E+5	31.433	4**	0*	1.151E+5	23.946	0*	0*	1E-10*	1.112	0*	0.39
3	6.072E-4	4.437E-4	6	22	3.213E-3	1.136E+5	29.561	3**	0*	1.155E+5	24.072	0*	0*	1E-10*	1.111	0*	0.435
9	4.365E-4	3.185E-4	6	22	3.313E-3	1.150E+5	23.871	0**	0*	1.263E+5	28.373	2**	0*	1E-10*	1.108	0*	0.477
11	1.254E-4	1.295E-4	5	22	4.532E-3	1.215E+5	26.259	4**	0*	1.202E+5	25.159	0*	0*	1E-10*	1.117	0*	-
35	5.295E-6	1.341E-5	3	22	8.848E-3	1.227E+5	26.89	1**	0*	-	-	-	-	1E-10*	1.113	0*	-
22	2.667E-7	2.752E-7	5	22	7.93E-3	1.148E+5	24.043	1**	0*	2.373E+5	64.138	1**	0*	1E-10*	1.117	0*	-
27	7.992E-8	8.249E-8	5	22	8.848E-3	1.227E+5	26.89	1**	0*	1.024E+5	1.969	3**	0*	1E-10*	1.113	0*	-
29	7.992E-8	8.249E-8	5	22	8.848E-3	1.227E+5	26.89	1**	0*	1.024E+5	0.039	4**	0*	1E-10*	1.113	0*	-
23	7.992E-8	8.249E-8	5	22	8.848E-3	1.133E+5	4.04	2**	0*	1.227E+5	26.89	1**	0*	1E-10*	1.113	0*	-
6	9.131E-9	6.671E-9	6	22	8.823E-3	94642.758	29.431	2**	0*	1.229E+5	26.971	1**	0*	1E-10*	1.115	0*	0.003
7	9.121E-9	6.664E-9	6	22	8.823E-3	73168.455	25.297	3**	0*	1.229E+5	26.973	1**	0*	1E-10*	1.115	0*	-
5	8.895E-9	6.472E-9	6	22	8.847E-3	1.048E+5	4.157	1**	0*	1.226E+5	26.883	1**	0*	1E-10*	1.113	0*	6.178E-12
8	8.855E-9	6.47E-9	6	22	8.848E-3	1.226E+5	6.645	4**	0*	1.227E+5	26.89	1**	0*	1E-10*	1.113	0*	1.601E-12
1	1.061E-11	7.752E-12	6	22	1.631E-2	1.046E+5	15.522	0**	0*	1.137E+5	23.533	0**	0*	1E-10*	1.082	0**	0.181
33	6.472E-14	6.679E-14	5	22	3.167E-2	1.036E+5	20.018	0.505	2.058E-6	-	-	-	-	1E-10*	1.111	0**	-
36	6.303E-14	2.822E-13	3	22	4.413E-2	1.139E+5	23.297	0**	0*	-	-	-	-	1E-10*	1.062	0**	-
17	2.929E-15	3.022E-15	5	22	4.196E-2	1.713E+5	41.803	0**	0*	96830.428	17.077	0**	0*	1E-10*	1.068	0**	-
24	1.722E-17	1.788E-17	5	22	5.693E-2	86040.46	12.303	2**	0*	1.386E+5	32.749	2**	0*	1E-10*	1.136	0**	-
16	1.665E-17	1.718E-17	5	22	6.713E-2	1.060E+5	2.789	4**	0*	1.317E+5	30.467	2**	0*	1E-10*	1.134	0**	-
25	1.665E-17	1.718E-17	5	22	6.713E-2	1.107E+5	2.943	3**	0*	1.317E+5	30.467	2**	0*	1E-10*	1.134	0**	-
10	1.848E-18	1.348E-18	6	22	6.713E-2	98807.349	20.679	2**	0*	1.315E+5	30.415	2**	0*	1E-10*	1.134	0**	1.441E-15
11	1.848E-18	1.348E-18	6	22	6.713E-2	95853.7	12.929	3**	0*	1.317E+5	30.467	2**	0*	1E-10*	1.134	0**	-
13	1.848E-18	1.348E-18	6	22	6.713E-2	1.117E+5	30.467	2**	0*	96835.962	11.136	4**	0*	1E-10*	1.134	0**	1
30	2.659E-21	2.744E-21	5	22	1.486E-1	1.421E+5	34.489	3**	0*	1.097E+5	6.757	4**	0*	1E-10*	1.139	0**	-
28	2.659E-21	2.744E-21	5	22	1.486E-1	1.421E+5	34.489	3**	0*	1.141E+5	14.784	3**	0*	1E-10*	1.139	0**	-
14	2.948E-22	2.153E-22	6	22	1.486E-1	1.421E+5	34.482	3**	0*	91674.451	22.121	4**	0*	1E-10*	1.139	0**	1
12	2.948E-22	2.152E-22	6	22	1.486E-1	1.421E+5	34.489	3**	0*	1.038E+5	13.625	3**	0*	1E-10*	1.139	0**	1
31	2.277E-23	2.33E-23	5	22	2.291E-1	1.547E+5	39.271	4**	0*	1.152E+5	11.423	4**	0*	1E-10*	1.137	0**	-
15	2.501E-24	1.827E-24	6	22	2.293E-1	93786.614	4.217	4**	0*	1.524E+5	38.48	4**	0*	1E-10*	1.139	0**	1.990E-13

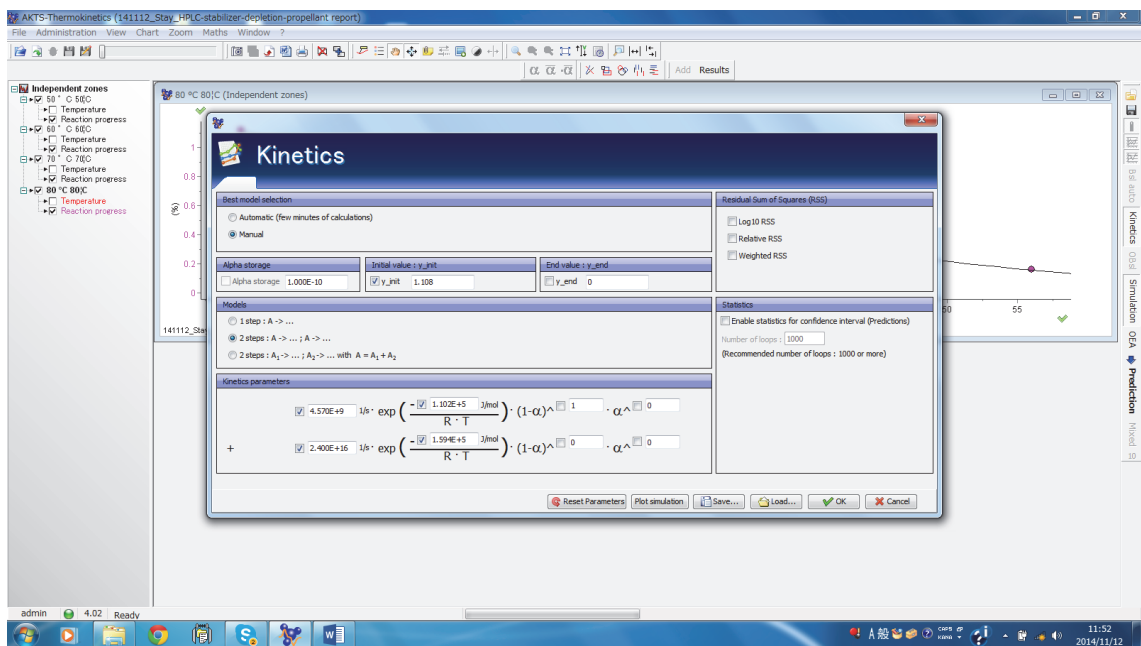
STEP_04-6 計算結果の kpf ファイルを保存します。
 例では 141111_Stay_HPLC_Stabilizer_depletion_propellant としています。

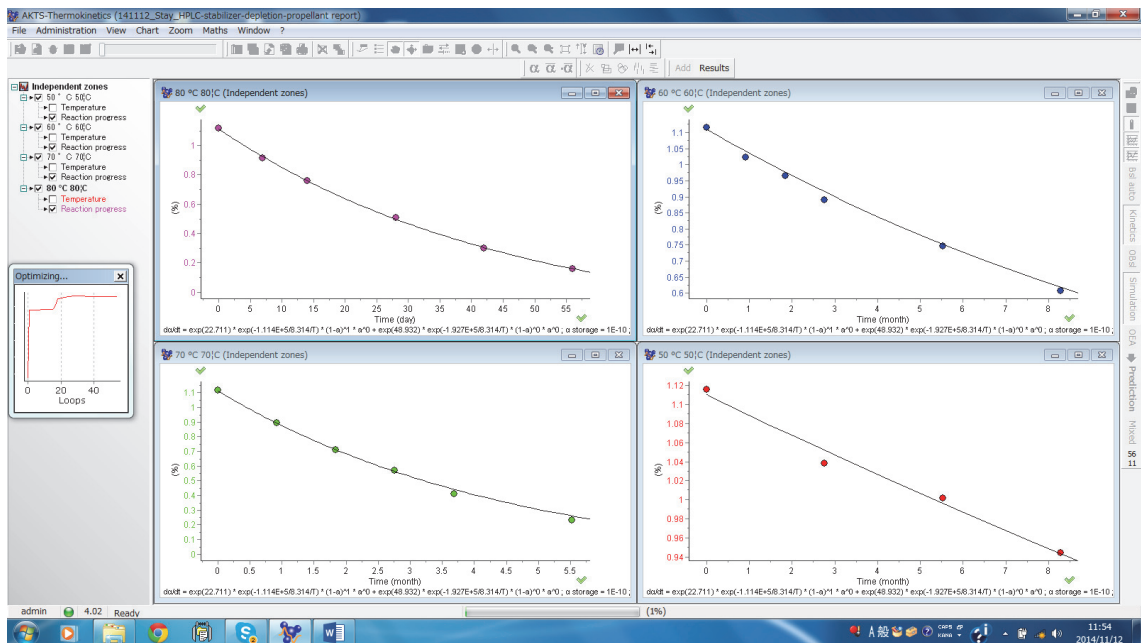
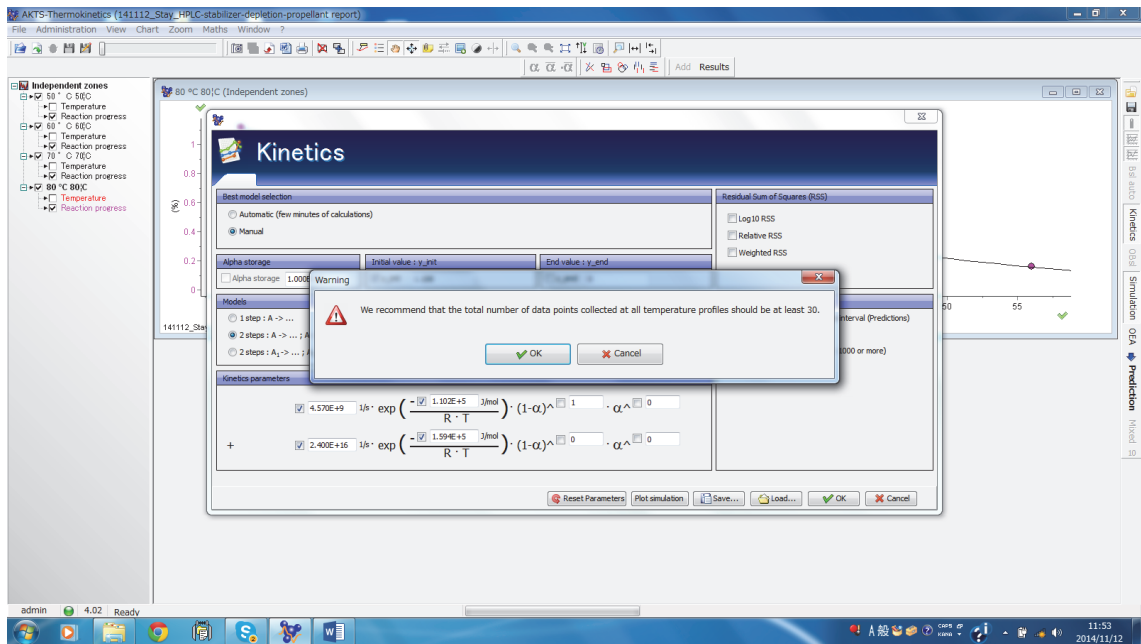
The screenshot displays the AKTS-Thermokinetics software interface. A central window titled '名前を付けて保存' (Save As) is open, showing the file path 'コンピュター - ローカル ディスク (C:) > AKTS-Thermokinetics - 4.02 > save'. The file name is '141111_Stay_HPLC-stabilizer-depletion-propellant' and the file type is 'Kinetics Project Files (*.kpf)'. The background shows a simulation plot with three 'Independent zones' for temperatures 80°C, 70°C, and 60°C. The y-axis represents percentage (%) and the x-axis represents time in months. A 'Save' button is highlighted in the dialog box.



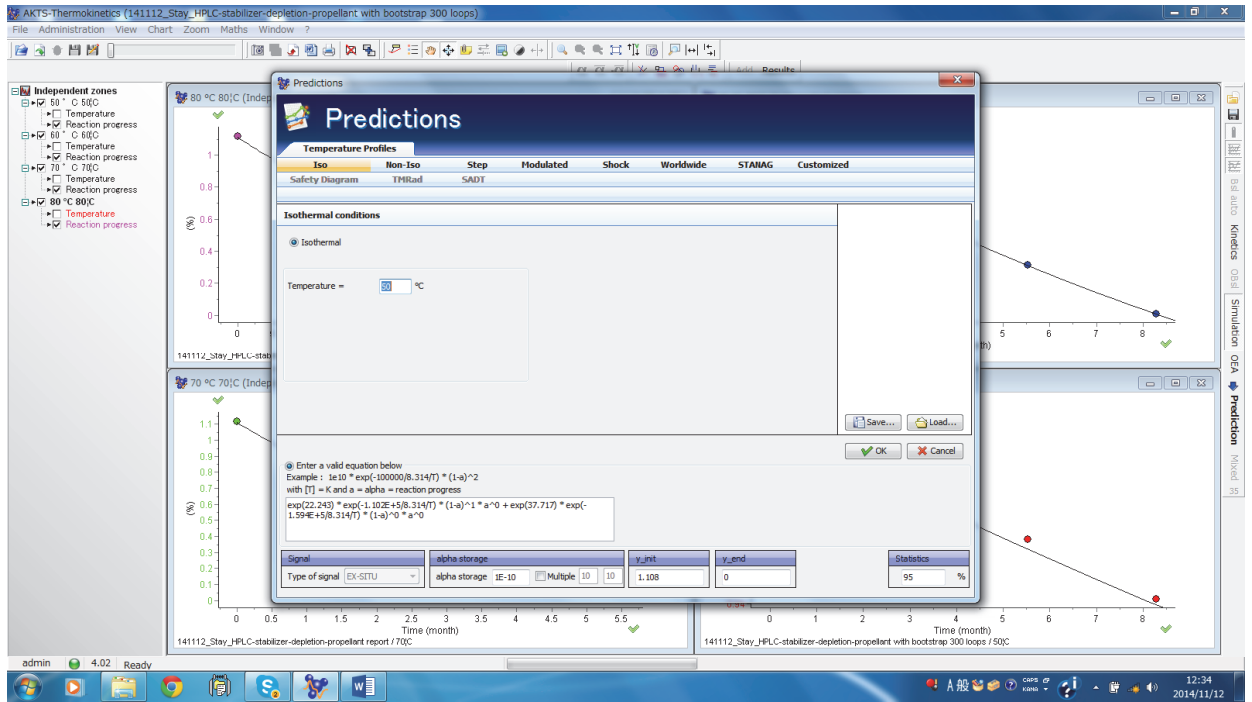
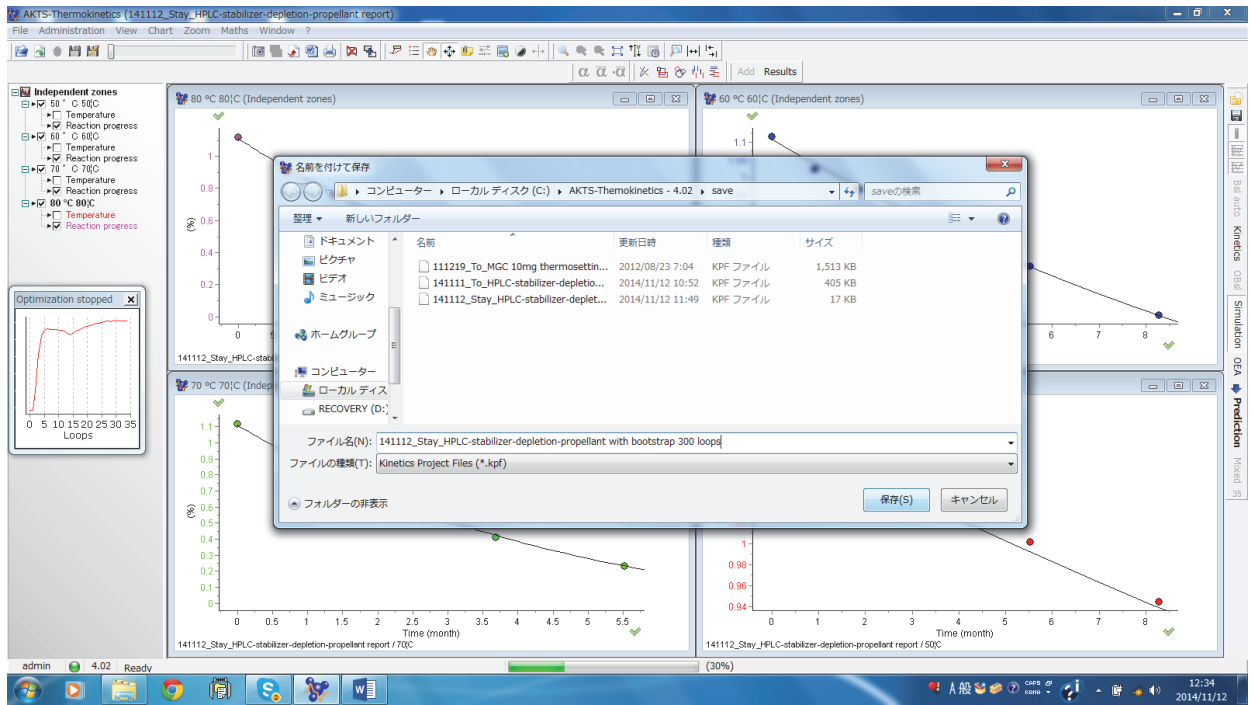
最終ステップ：

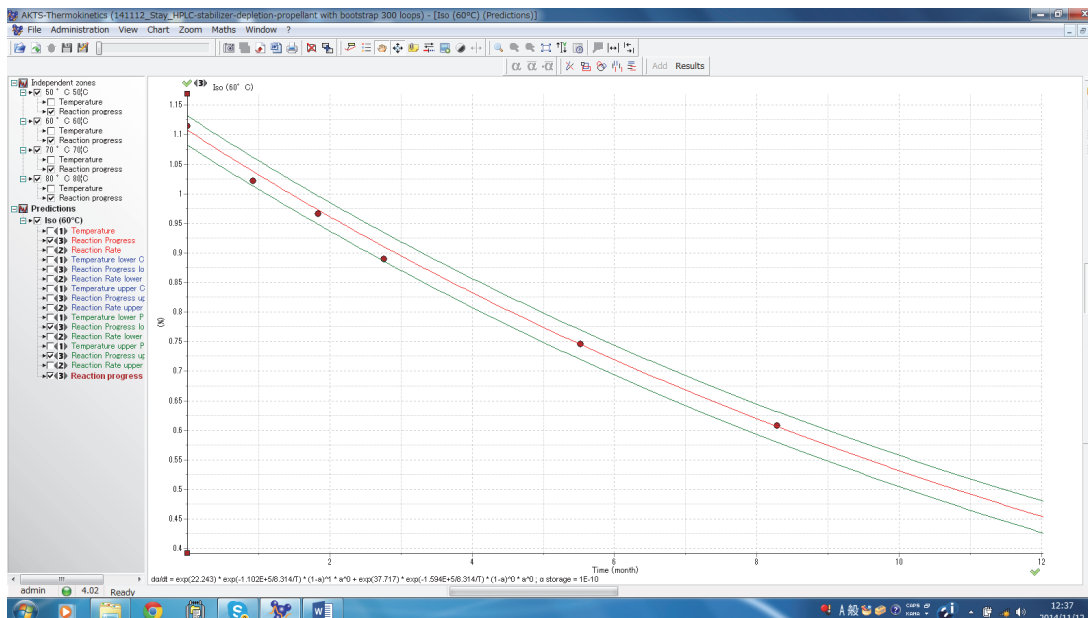
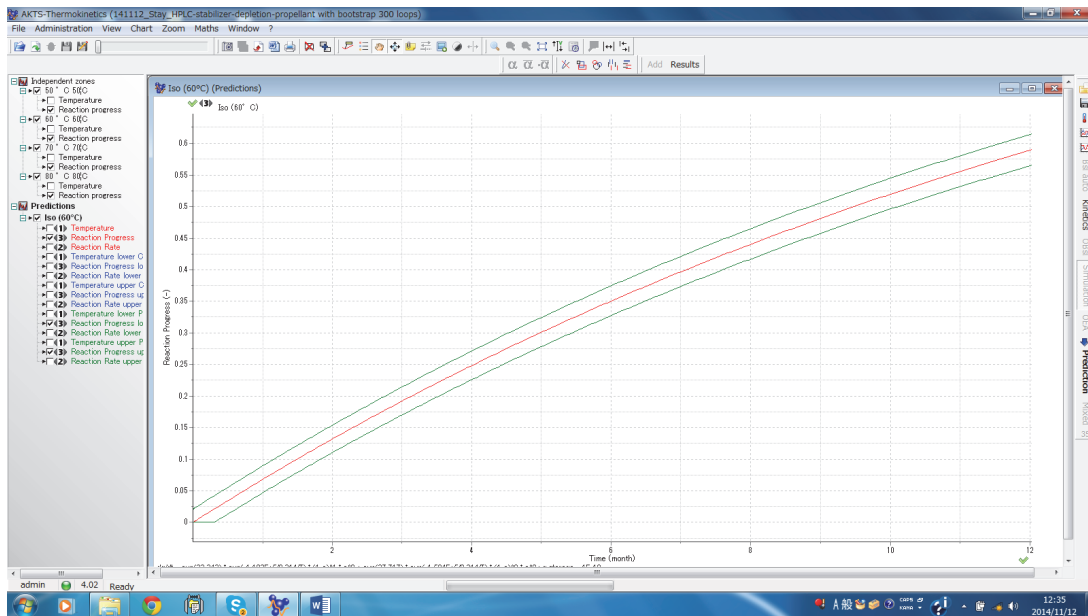
AIC/BIC で予測される確度の高い反応モデルで手動計算を実施する。





この操作手順書は AKTS/Thermokinetics Vesion 4.02 (2015/1/19 時点) を使用
 PC は日本語 Windows7 画面表示は 1600×900 です。





画面表示は Version4.02 による

2016_09_12 時点では Version4.30 です。

AKTS_Thermokientics Version4.3 までは“Ex-situ モード”と呼ばれていたが Version4.43 から Discontinus data モード(非連続データモード)と呼称され、大幅に改善されました。

旧 Version4.3 未満の Ex-situ モードで反応モデル探索、寿命推定はお勧めできません。

また Version 5 以降は非連続モードの計算スピードが改善されました。

寿命推定・反応モデル探索という観点から云えば、Version5 以降の TKsd (Sparse_data) の Version の実用性がさらに改善されています。

したがって旧 Version の Ex-situ モードの和文説明書はこれが最終版ですが、Version 5 以降も基本的な計算アプローチは同じです。

2021_06_22