

USP-PF, 41(1) Jan.-Feb., 2015, Stimuli to the Revision Process: <671> Containers-Performance Testing: Use of Water-Filled Test Containers for Water Vapor Transmission Rate Determinations

STIMULI TO THE REVISION PROCESS

Stimuli articles do not necessarily reflect the policies
of the USPC or the USP Council of Experts

< 671> Containers—Performance Testing: Use of Water-Filled Test Containers for Water Vapor Transmission Rate Determinations

容器 — 性能試験：水蒸気透過速度（WVTR）測定のための水充填容器の使用

Dwain L. Sparks^a and Seung-yil Yoon, PhD^{a,b}

ABSTRACT (要約)

This *Stimuli* article proposes the use of water as an alternative test-sample fill medium for water-vapor transmission rate (WVTR) determinations described in general chapter *Containers—Performance Testing* { 671 } for container-closure systems for solid oral drug products. The use of water as the test-sample fill medium eliminates problems with the handling of desiccants and also maintains a constant vapor-pressure difference across the container wall for the duration of the study, thereby reducing bias and variability in the WVTR determinations.

この *Stimuli* の論説は、一般情報 <671> “Containers—Performance Testing” (固形内服製剤のための容器—栓システムに対するもの) に述べられた水蒸気透過性速度 (water-vapor transmission rate ; WVTR) に関して、変法の試験-サンプル充填媒体として、水の使用を提案する。試験-サンプル充填媒体としての水の使用は、乾燥剤の取扱いに係わる問題をとり除き、また、調査中期間の、容器壁を横切る水蒸気差圧の一定性を維持し、それによって WVTR 測定のバイアスと変動最を減少させる。

Use of water-filled test containers is already provided in the chapter { 671 } method for the determination of weight loss for *Multiple-Unit Containers* and *Unit-Dose Containers for Liquids*, but has not been extended to the determination of the WVTR of bottle and blister container-closure systems for solid oral drug products.

水充填容器の使用は、既に chapter <671> の *Multiple-Unit Containers* and *Unit-Dose Containers for Liquids* の重量損失の測定方法として与えられているが、しかし固形医薬品の容器とブリスター容器-栓の WVTR の測定にまでは延長されていない。

目 次

1. INTRODUCTION (はじめに)	2
2. USE OF DESICCANTS FOR WVTR DETERMINATION	
(WVTR 測定のための乾燥剤の使用)	3
3 USE OF WATER AS AN ALTERNATIVE FILL MEDIUM	
(代替媒体としての水の使用)	4
3.1 Experience with Water-Filled Test Containers (水充填試験容器での経験)	5
3.2 Amount of Water for Test Containers (試験容器の水の量)	6
3.3 Comparison of Results for Water-Filled and Desiccant-Filled Test Containers	
(水充填と乾燥剤充填の試験容器の結果の比較)	7
4. SUMMARY AND CONCLUSIONS (要約と結論)	8
ACKNOWLEDGMENTS (謝辞)	9
REFERENCES (文献)	9

1. INTRODUCTION (はじめに)

Traditionally, the water-vapor transmission rate (WVTR) of container-closure systems for solid oral drug products has been determined by using desiccant-filled test containers stored in environmental chambers to create a difference in relative humidity (RH) or vapor pressure inside versus outside the test containers. Use of desiccants can be problematic, however, because an inadequate amount of desiccant or incompletely dried desiccant may result in variability of the vapor-pressure differences between the inside and outside of the container during the study. This potential variability of the vapor-pressure difference can both bias and increase variability in WVTR determinations.

従来、固形経口製剤の容器-栓システムの水-蒸気透過速度 (water-vapor transmission rate ; WVTR) は、乾燥剤を充填した試験容器を使用して測定がされている。この試験容器は、試験容器の内外の相対湿

度 (RH) の差異、または水蒸気圧の差異を生じさせるために、環境チャンバーに保存する。しかしながら、乾燥剤の使用は問題をもっている。というのは、乾燥剤の不適切な量あるいは不完全に乾燥した乾燥剤は、調査中の容器の内外間の水蒸気圧力の差異の変動を起こさせる可能性のあることが挙げられる。この水蒸気圧力差の変動性が生じる可能性は、WVTR 測定において「バイアス (偏り)」と「変動性の増大」の両方を生じさせるに違いない。

Eli Lilly and Company has proposed that the water-filled container method be adopted as an industry standard, by inclusion in general chapter < 671 >, for WVTR determinations of container-closure systems for solid oral drug products. The authors anticipate that readers will incorporate this alternative method into their WVTR testing program.

Eli Lilly and Company は、固形内服剤の容器栓システムの WVTR 測定に対して、業界標準として、水充填容器法 (water-filled container method) を、general chapter <671> に採用することを提案する。筆者等は、この論説を読まれた方々が WVTR 試験プログラムに、この変法を含めることを期待するものである。

2. USE OF DESICCANTS FOR WVTR DETERMINATION

(WVTR 測定のための乾燥剤の使用)

According to the WVTR methods described in chapter *Containers—Performance Testing* < 671 >, test containers are to be filled with sufficient anhydrous desiccant to maintain an inside RH close to 0% during the study. Desiccant-filled test containers are held in an environmental chamber, and weight determinations are made over time. Under constant environmental conditions, plastic [e.g., polyethylene, polypropylene, polyvinylchloride (PVC), and polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)] container walls reach a steady state of water concentration after a preconditioning period.

chapter *Containers—Performance Testing* <671> に述べられている WVTR に従えば、試験容器は十分な量の無水の乾燥剤 (anhydrous desiccant) を充填する。これは、調査中には、容器内を 0%に近い相対湿度に維持するたである。乾燥剤を充填した試験容器を環境チャンバー中に置き、経時的 (over time) に重量を測定する。一定の環境条件下で、プラスチック (例えば、polyethylene、polypropylene、polyvinylchloride (PVC) および polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)) 製容器の壁は、プレコンディショニング期間後に、水分濃度が一定の状態 (steady state) に到達する。

The inside RH remains constant during testing if adequate anhydrous desiccant is present. The weight gain of the desiccant is determined at this steady-state condition and is translated into a permeation rate for the test container-closure system. In this *Stimuli* article, %RH is used to express the environmental chamber conditions and the headspace inside the test containers.

試験容器の内側の相対湿度は、もし、適切な無水の乾燥剤が存在しているのであれば、試験期間中は一定の状態が存在している。この定常状態条件 (steady-state condition) で、この乾燥剤の重量増加 (weight gain) の測定を行い、試験対象となった容器-栓システムの透過速度 (permeation rate) を算出する。この *Stimuli* の論説では、“%RH”は、「環境用チャンバー (environmental chamber) の条件」と「試験容器内側のヘッドスペース (上部空間)」を表現するために使用する。

To obtain reliable WVTR determinations, humidity must remain constant inside and outside the test container throughout the study. Results from desiccant-filled test containers do not account for potential variability introduced if the internal RH of test containers neither starts at 0%, nor remains at 0% during the study. A recent *Stimuli* article describes improvements in desiccant preparation that are designed to maintain the internal RH below 10% throughout the study. However, this internal RH range (0%–10%) translates to variability in the internal RH. In contrast, a test container filled with water will maintain a constant RH (100%) from the beginning to the end of the WVTR study, thereby reducing potential variability.

信頼できる WVTR の測定を得るために、湿度 (humidity ; 訳注 相対湿度であろう。以下同じ) は、調査期間を通じて、試験容器内外を一定に保たねばならない。乾燥剤を充填した試験容器からの結果は、試験容器の内部の RH が 0% でスタートしたか、あるいは試験中に 0% に維持されていたかが判らず、入ってくる変動因子に関しての説明として利用できない。この *Stimuli* の論説では、調査中に内部の RH が 10%以下に維持されるように設計された乾燥剤充填試験容器 (desiccant preparation) の改善を述べたものである。しかし、この内部の RH が範囲 (0%–10%) を持つことは、内部 RH のバラツキにも反映 (translate) されることである。それとは対称的に、水で満たした試験容器は、WVTR の開始から終わりまでの期間、一定の RH (100%)で維持されるが、それはバラツキが減少することにも繋がるものである。

3 USE OF WATER AS AN ALTERNATIVE FILL MEDIUM

(代替媒体としての水の使用)

To address the challenges involved in the use of desiccant-filled test containers, it is proposed to use the water-filled container method as an alternative approach for the determination of

WVTR of container-closure systems for solid oral drug products. Desiccant-filled test containers stored in a 40°/75% RH chamber achieve a vapor-pressure difference of 65%–75% if the internal RH created by the desiccant ranges from 0% to 10%. On the other hand, water-filled test containers stored in an environmental chamber at 40°/25% RH achieve and maintain a constant vapor pressure difference of 75%.

乾燥剤を充填した試験容器の使用に伴う困難な点に対処するために、固形内服剤の容器-栓システムの WVTR 測定のための変法 (alternative approach) として、水充填容器法 (water-filled container method) の使用を提案する。チャンバー (40°C, 75% RH) 中に保管した乾燥剤を充填した試験容器は、もし内部の RH を 0% ~ 10%の乾燥範囲 (desiccant ranges) とした時は、65%~75%の水蒸気の差異となる。一方、環境チャンバーの 40°Cで 25%の中に保存した「水を充填した試験容器」は、75%という一定な水蒸気圧を達成し、かつ維持がされる。

3.1 Experience with Water-Filled Test Containers (水充填試験容器での経験)

In practice, multiple benefits have been realized by implementing WVTR testing using water as the test medium for blister samples. With water, the variability of the fill amount does not result in variability of internal RH, and no interaction with container walls has been observed. The stability of the internal RH afforded by water facilitates holding the samples or reusing them at a later time, or in multiple studies (e.g., different storage conditions using the same samples). Additional measurements or extensions of studies are possible without concern about depleting the water.

実際に、ブリスター (blister) サンプル用の試験媒体として水を使用した WVTR 試験を実施することにより、多様な便益の得られることが実現となる。水では充填量の変動は、内部の RH の変動を生じるさせることは無く、容器の壁との相互作用 (interaction) も存在していない。水によって与えられる内部 RH の安定は、サンプルの保持や、後日にそれを使用することや、他の調査 (例えば、同じサンプルを使用しての各種の保存条件) で、それを再使用することを容易とする。また、その水が無くなるという心配なしに、調査の追加的な測定や延長が可能となる。

In addition, potential exposure of desiccant to moisture during filling and handling before testing is eliminated with the water-filled container method, and physical damage to foil lidding caused by desiccant is also eliminated. This includes elimination of special handling requirements to protect desiccant-filled blister samples from excessive exposure to moisture before testing. Also, samples filled with aqueous dye can be used for leak testing before or after WVTR testing. Use of dye enhances visual detection of gross leaks during the study.

更に、水を充填した容器法では、試験前の充填や取扱い中に、湿気に対してその乾燥剤が曝露される可能性が排除される。そして乾燥剤によって生じる foil lidding (訳注：意味不詳。例えば、内面をアルミなどでコート部分か?) に対する物理的損傷もまた取り除ける。これには、乾燥剤を充填したブリスターのサンプルを、試験前の湿気に対する過剰な曝露から保護するための、特別な取扱いの要求も除去されることも含まれている。また、水溶性色素液で充填したサンプルを、WVTR 試験前後のリーク試験にも使用することが出来る。

Sample preparation techniques are important for filling blisters with water. The best practice for delivering water into the cavities on the packaging line was developed using a manual syringe filled with water, allowing delivery of a few drops of water to each cavity without causing sealing problems.

ブリスターを水で充填するためのサンプル調製テクニックが重要となる。水を充填したマニュアル(手で操作する) シリンジを使用して、包装ラインにあるキャビティ (cavities : (訳注) カプセルを収納するクボミ) に、水を充填する最も良い方法を開発した。これは、シーリング上での問題を生じさせることも無く、各キャビティに水の数滴を入れることを可能にするものであった。

3.2 Amount of Water for Test Containers (試験容器の水の量)

For blisters, approximately 10–100 mg of water (about 1–10 drops), depending upon expected WVTR, is adequate for all blister types at 40°/25% RH. As an example, consider the preparation of a low-barrier WVTR package, e.g., a PVC water-filled blister as shown in [Table 1](#). The expected WVTR is about 1.5 mg water/(day × cavity) at 40° and a 75% RH vapor-pressure difference. The initial amount of water required to create 100% RH at 40° in this blister (approximately 0.5 cc volume) is 0.025 mg of water, on the basis of absolute humidity. For a typical WVTR study of a low-barrier blister, 2 days are allowed for equilibration, followed by a study period of 15 days for obtaining 3–5 weight determinations. This is a total exposure time, or permeation time, of 17 days. According to *Equation 1*, a minimum of 25.5 mg of water is needed.

ブリスターに対しては、予想される WVTR に基づいて、約 10~100 mg (約 1~10 滴) の水の添加が、40°C/25% RH での全てのブリスタータイプに適切なものである。一つの事例として、表 1 に示したような、PVC の水充填ブリスターの様な、低バリアー性 WVTR 包装の標品を考えてみる。その予想される WVTR は、40°C で 75% RH の水蒸気の差圧で、約 1.5 mg water/(day × cavity) である。このブリスター(約 0.5 cc 容量)での 40°C での 100% RH を生じさせるために必要な水の初期量は、

絶対湿度 (absolute humidity) に基づき、水 0.025 mg となる。低バリアー性のブリスターの代表的な WVTR 調査に対して、平衡となるのに 2 日間をとり、3～5 回の重量測定に対して約 15 日間をとる。したがって、全曝露時間 (または透過時間) は 17 日となる。式 1 に従って、水の最小量は、25.5 mg となる。

$$1.5 \text{ mg water} / (\text{day} \times \text{cavity}) \times 17 \text{ days} + 0.025 \text{ mg} = 25.5 \text{ mg water/cavity} \text{ (1) (式 1)}$$

The recommended amount of water for this blister system is about 50 mg. Equation 1 can be used to determine the minimum amount of water for all blister types, and this amount should then be multiplied by 2–3 to achieve an excess. For bottles, a 10%–25% fill volume of water will create and maintain 100% RH during the entire study.

このブリスターシステムに対する水の推奨量は、約 50mg である。式 1 は、全てのブリスターのタイプの水の最小量を決定するために使用することが出来るものであり、そして、安全量とするために、2～3 の係数を乗じること。ボトル (bottles ; 瓶) に対しては、水の 10 ~ 25% の充填容量が、調査期間の全体に対して 100% RH を生じさせ、かつ維持するものである。

3.3 Comparison of Results for Water-Filled and Desiccant-Filled Test Containers

(水充填と乾燥剤充填の試験容器の結果の比較)

Observed differences in WVTR results for water-filled test containers versus desiccant-filled test containers are practically insignificant. Several sets of data are provided in [Table 1](#). The raw data for each set are shown graphically in [Figure 1](#).

水を充填した試験容器に対する乾燥剤充填試験容器についての WVTR 結果の観察された差異は、實際上、取るに足らないものであった。幾つかのデータセットを表 1 に示した。各セットについての生データを Figure 1 に図示した。

Table 1. Summary of WVTR Studies Comparing Desiccant-Filled and Water-Filled Samples
(表1 乾燥剤充填と水充填のサンプルを比較する WVTR 調査の要約)

Sample description	Fill medium	Chamber conditions	Number of test containers	Average WVTR
7.5 mil PVC	Molecular sieves	40°C/75% RH	10	1.46 mg/(day × cavity)
	Water	40°C/25% RH	5	1.39 mg/(day × cavity)
0.6 mil PCTFE	Calcium chloride	40°C/75% RH	10	0.161 mg/(day × cavity)
	Water	40°C/25% RH	6	0.162 mg/(day × cavity)
2 mil PCTFE	Molecular sieves	40°C/75% RH	10	0.104 mg/(day × cavity)
	Water	40°C/25% RH	10	0.105 mg/(day × cavity)
325 mL HIS ^a HDPE ^b Bottle	Molecular sieves	40°C/75% RH	10	2.97 mg/(day × package)
325 mL HIS HDPE Bottle	Water	40°C/25% RH	5	3.20 mg/(day × package)

^a HIS, heat induction sealed.
^b HDPE, high-density polyethylene.

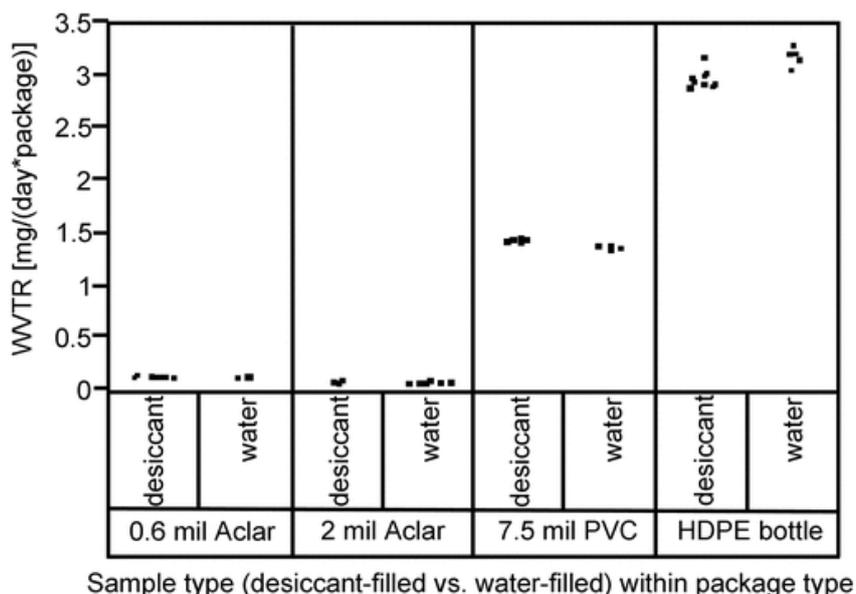


Figure 1. Graphic representation of raw data for [Table 1](#).

(図1. 表1の生データのグラフによる表示)

訳注：水蒸気の差圧は、何れも 75%RH で、その時の温度は 40°Cである

4. SUMMARY AND CONCLUSIONS (要約と結論)

WVTR can be measured in terms of desiccant weight gain or water weight loss for a container-closure system held in an environment with constant temperature and RH. Test containers filled with water provide a constant vapor-pressure difference across test container walls, offering potential improvements in WVTR testing compared to desiccant-filled

containers where the vapor pressure inside may neither start nor remain at 0% RH. Also, use of water-filled containers mitigates many of the challenges inherent in the preparation and handling of desiccant and desiccant-filled containers. Eli Lilly and Company has proposed that the water-filled container method be included in general chapter < 671 > and be adopted as an industry standard for WVTR determinations of container-closure systems for solid oral drug products.

WVTR は、一定の温度および相対湿度での環境中に置かれた容器-栓システムに対して、乾燥剤の重量増加 (desiccant weight gain) あるいは水分重量 (water weight loss) の損失の観点から測定することが出来る。水で充填した試験容器は、試験容器の壁を横切る水蒸気の一定した差圧を与える。乾燥剤充填容器では、容器内側の水蒸気圧が 0% RH でスタートしないかも知れないし、0% RH に保持されなかも知れないが、それと比較して、水を充填した試験容器での WVTR 試験は、その状況改善の可能性を提供するものである。同じく、水を充填した試験容器の使用は、乾燥剤および乾燥剤充填容器の作成と取扱いにおける固有な困難の多くを軽減するものである。Eli Lilly and Company は、general chapter <671>に、水充填容器法 (water-filled container method) を包括させ、固形内服剤の容器-栓システムの WVTR 測定の業界標準として採用することを提案する。

ACKNOWLEDGMENTS (謝辞)

The authors would like to acknowledge Lilly colleagues for their contributions to this work: Juan Arandia, Tamara Edelman, Allan Hoepers, Timothy Kramer, Jacob Lewis, David Pena, Michael Skibic, and Randy Thackrey. Also, the authors acknowledge that the contributions by Mocon and the members of the USP < 671 > Expert Panel and the PQRI Container/Closure Systems Working Group continue to be an important and valuable resource for the science of permeation testing and for the utilization of WVTR values for drug product registrations.

REFERENCES (文献)

1. Hunt D, Sparks DL, Eakins MN, Foster MG. Pharmaceutical packaging: moisture permeation and integrity testing. Stimuli to the Revision Process. *Pharmaceutical Forum*. 2014;40(2).
2. USP. In-Process Revision of General Chapter < 671 > Containers—Performance Testing. Moisture vapor transmission: barrier protection determination for packaging systems for solid oral dosage forms. *Pharmaceutical Forum*. 2013;39(2).

PF. 41(1). Stimuli to the Revision Process: <671> *Containers-Performance Testing: Use of Water-Filled Test Containers for Water Vapor Transmission Rate Determinations* この記事は、USP <761>の改定のための裏付け論文です。(注意喚起のために、参考訳文を付しての紹介です) <761> の記載は、最新の USP を参照下さい。 **Page 10 of 10 pages**

3. 〈 671 〉 *Containers—Performance Testing*. Moisture permeation (multiple-unit containers for capsules and tablets; single-unit containers and unit-Dose containers for capsules and tablets; multiple-unit containers and unit-dose containers for liquids). In: *USP 37–NF 32*. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention, Inc.; c2014. p. 330–332.

^a Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN

^b Correspondence should be addressed to: Desmond Hunt, Senior Scientific Liaison, US Pharmacopeial Convention, 12601

Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852; tel: 301.816.8341, email: dgh@usp.org.