

固形製剤の中間品保管容器の許容漏れ量の推定

2008年5月

ファルマ・ソリューションズ 株式会社

1. 目的

経口固形製剤の工程間搬送及び、中間品の保管容器内の雰囲気において湿度の劣化を防ぐために陽圧状態を維持する為に許容される単位時間あたりの漏れ量（漏れ率）を推定します。

中間品保管容器内の圧力が周辺に対して陰圧とならない限り、コンテナ内に外気が流入することはありません。IBC内の圧力が空気の漏れ等により下降し、更に何らかの要因で外気圧が上昇した場合に逆転現象が発生することが考えられます。

従って、保管期間において、外気の変動範囲より大きな圧力を維持出来る気密性を持つことが必要となります。

2. 単位時間あたりの漏れ量に関する考え方（漏れ率の定義）

密閉容器を加圧、減圧した場合の単位時間あたりの漏れ量は、圧縮性流体の密度が圧力と温度に依存することから、体積流量ではなく、質量流量を用いて表します。

質量流量（とみなす）としての単位としては[Pa・m³/s]、[Torr・L/s]、[Lusec]等があります。ここでは[Pa・L/s]を使用して以下に式を表します。

$$Q = \Delta p \times V_0 / t \dots \text{式①}$$

Q : 漏れ量 [Pa・L/s]

Δp : 容器圧力変動 [Pa]

V_0 : 容器の容積 [L]

t : 放置時間 [s]

※ 温度を一定とした場合に状態方程式 $PV = nRT$ より、圧力、体積の積の表現から、モル分子量を用いて、質量流量の換算が可能であるため、質量流量と見なすとされます。

※ この計算方法では、リーク量は密閉容器内の気体の質量の変化を計算しています。

3. 外気の圧力変動

外気の変動巾としては、現実には空調設備により緩和されるものの、外気の圧力変動を過去の気象データから参照します。

外気の圧力変動巾	62 hPa	
・最低気圧	957 hPa	1991年（データ中の最低値）
・平均気圧	1,019 hPa	2008年（平均値の中で最大値）

※ 気象庁過去統計資料ある地域の1966年～2000年のデータより引用
最大気圧はデータが確認出来なかった為、平均値の中で最大となる数値を引用しました。

4. 中間品保管容器における単位時間あたりの許容漏れ量の推定

保管期間内において、外気の圧力変動巾以上の差圧が維持出来る単位時間あたりの漏れ量を推定します。

下記の条件にて推定を行います。

容積	600 L
初期圧力	9,800 Pa (0.1kg/cm ²)
保管期間	7日間 (168 h=604,800 s) 7日毎に再加圧されるものとします。

※ 周辺温度は空調設備により±4℃に制御されており、長期間の保管を想定する本検討では温度による影響は無視できるものと考えます。

$$\text{初期圧力}-\text{外気の圧力変動巾}=9,800-6,200= \mathbf{3,600} \text{ [Pa]}$$

式①に当てはめ、許容される単位時間あたりの漏れ量Qを想定します。

$$Q=3600 \times 600 / 604,800= \mathbf{3.57} \text{ [Pa} \cdot \text{L/s]}$$

※ 中間品保管容器は加圧方向にて使用するため、内部の粉体などから出る放出ガスの影響は、ほぼ無視できると考えます。

5. 中間品保管容器漏れ量の簡易的な確認方法について

中間品保管容器漏れ量の簡易的な確認方法としては、容器に加圧及び圧力測定系を組み漏れテストを実施します。

中間品保管容器内を実際の加圧条件に近い、約9,800paに加圧し、周辺温度を一定にした条件（又はボイル=シャルルの法則からの換算）にて一定時間放置し、中間品保管容器の圧力降下が64pa以下であることを確認します。

6. 理論上の漏れ量との比較

IBC内に微少な穴があると仮定した場合、その穴より漏れる量はベルヌーイの定理より以下のように表されます。

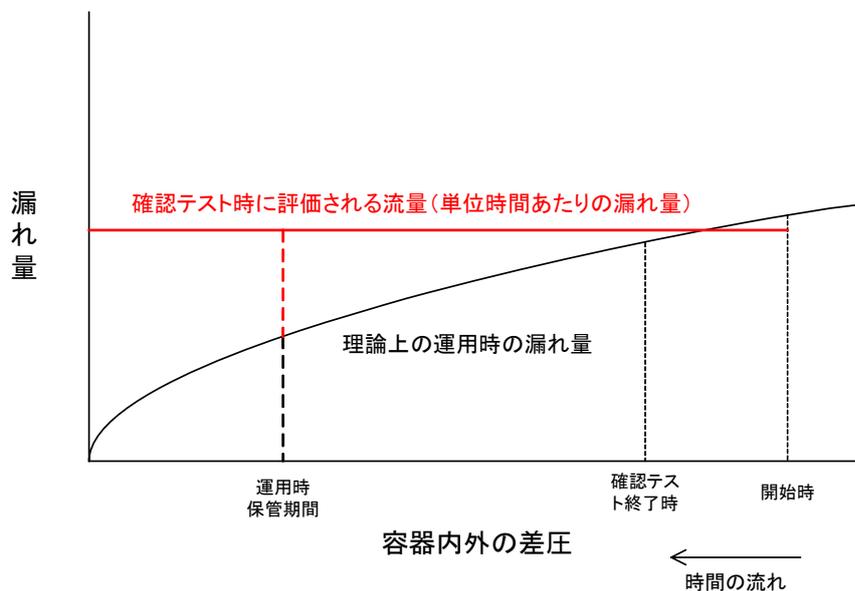
$$Q = V2 \times A \quad \dots \text{式②}$$

$$V2 = \sqrt{2g / r(p1 - p2)} \quad \dots \text{式③}$$

Q	: 漏れ量	g	: 重力加速度
p1	: IBC内圧力	r	: 流体の比重
p2	: IBC外部圧力	A	: 開口面積
V1	: IBC内流速 (V1=0)		
V2	: 穴部における流速		

漏れにより、中間品保管容器内の圧力が低下してくることから、IBC内外の差圧は経時的に変化します。式②、③より、漏れ量とある微小開口のある中間品保管容器内外の差圧の関係は下図のようになります。

第5項に示した中間品保管容器の漏れテストにおいて確認される漏れ量はテスト開始時からテスト終了時までの単位時間あたりの漏れ量にて評価することになり、漏れ量は内外の差圧に関係なく一定となります。



この確認テストにて評価される漏れ量は理論上の漏れ量に対して、安全側で評価されます。

以上

<参考1> 他の容器における単位時間あたりの漏れ量（漏れ率）の事例

試験方法や、容器の正確が異なる為、直接の比較は出来ませんが、参考として注射剤において使用される密閉容器の許容漏れ率を記します。

凍結乾燥注射剤の製造に使用される、凍結乾燥機等の真空容器の漏れ率は一般的に Lusec [μ torr·L/s]（リューセック）という単位にて表現されます。

リーク量 Q [Pa·L/s] の Lusec への換算（7.501 は換算係数）

$$Q_{\text{Lusec}} = 7.501 \times Q$$

今回想定した中間品保管容器の漏れ率は Lusec に換算すると以下ようになります。

$$Q_{\text{Lusec}} = 7.501 \times 3.57 = 26.78 \text{ [Lusec]}$$

例 1) 凍結乾燥機にて規定される許容漏れ率の例 10 Lusec

近年 5 Lusec と厳しい方向になってきていますが、非常に小さな数値であり、環境の影響が非常に大きくなります。そのため、庫内温度を $\pm 1^\circ\text{C}$ 未満に制御し、内部の水分及び異物からの放出ガスの影響が無い状態清掃／乾燥を十分に行うなどの対応をした上で測定を行います。

例 2) 高圧蒸気滅菌機 国内メーカー（実績より算出） 80 Lusec

一般に付属の真空ポンプにて減圧した後の圧力上昇にて評価しており、漏れ率までは計算していません。

※ 上記数値は比較のために、測定結果から算出した数値であり規定した数値ではありません。

<参考2> アイソレーターにおける漏れ評価方法の事例

PDA Technical Report No. 34 にアイソレーターの漏れテストについて紹介されています。

圧力を1時間保持し、テスト開始時及び終了時の圧力、温度を測定し、判定基準は単位時間あたりの漏れ量が容積の0.5%以下となることが記されています。

$$Q/V = 60 / (t_f - t_s) \times \{((P_f \times T_s) / (P_s \times T_f)) - 1\} \dots \text{式③}$$

P_s	: 開始時の圧力 [mmH2O]	P_f	: 終了時の圧力 [mmH2O]
t_s	: 開始時の時刻 [minutes]	t_f	: 終了時の時刻 [minutes]
T_s	: 開始時の温度 [° K]	T_f	: 終了時の温度 [° K]

PDA Technical Report No. 34 より抜粋

式③では式①の式にボイル=シャルルの法則にて温度補正をかけて評価しており、リーク量について同じ考え方をしています。

以上