[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
一般論文
21(2) 115-123 (1995)]

小児用安全容器の透湿性

日高正人*, 田中淑子, 渡辺 敦, 杉原正泰

東京女子医科大学病院薬剤部†

Water Vapor Permeation of Child Resistant Package

MASATO HIDAKA*, YOSHIKO TANAKA, ATSUSHI WATANABE
and MASAYASU SUGIHARA

Pharmaceutical Department, Tokyo Women's Medical College†

(Received September 20, 1994)
(Accepted January 31, 1995)

The water vapor permeation behavior of the child resistant package (CRP) with a press-and-turn closure, the polyethylene bottle with a screw cap and the glass bottle with a screw cap was investigated. The water vapor permeation increased in the order of the glass bottle, polyethylene bottle and CRP. The amount of water vapor permeated through the CRP showed a linear increment with the passage of time. The effect of applied sealing torques on the water vapor permeation was also investigated. There was not affect on the water vapor permeation of glass bottle and little influence on the of the polyethylene bottle. On the contrary, the water vapor permeation of the CRP showed dependency on the applied sealing torque. These results suggest that the differences in water vapor permeation were due to the specific structure of the CRP closure. Additionally revealed was that in the CRP the relationship between the log applied sealing torque and the water vapor permeation rate produced a near-straight curve.

Keywords—child resistant package, water vapor permeation, press and turn closure, sealing torque

緒 言

医薬品の包装は、医薬品に要求される高い有効性、安全性、安定性の保持の面、および調剤や患者使用時の便利性の面において非常に大きな役割を果たしている。包装の目的の一つとして、内容物の保護、すなわち(1)医薬品が光、温度、湿度、ガスなどの物理化学的因子により受ける変質、劣化の防止、(2)輸送時に受ける振動、落下、衝撃、圧縮な

どの障害から医薬品及び容器を守る破損防止、(3)微生物、昆虫などの侵入、異物の混入、犯罪行為などにより侵されることを防ぐ接触防止が考えられる。特にわが国は梅雨期を有するため、環境湿度は劣化に係る環境ストレスの中でも重点的に検討されるべき因子である。吸湿に伴う固形製剤の特性の変化としては、(1)変色、湿潤・潮解・固化、変形・ひび割れなどの官能的な変化、(2)主薬の分解、崩壊時間の遅延、溶出性の低下、錠剤硬度の低下、散剤流動性の低下などの理化学的な変化、(3)カビ発生などが知られている。これらの変質や劣化は医薬品の使命である薬効に大きく影

† 東京都新宿区河田町 8-1; 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 Japan

響するためその防止は必須であり、吸湿を防止して医薬品の品質を長期間保証するための防湿包装の検討が重要となる。

一方、最近の日本中毒情報センターへの中毒に関する問い合わせにおいて、5才未満の幼児に関する問い合わせが約8割を占めている、と報告されている¹⁾。原因物質は、タバコ、農薬、洗剤、化粧品など様々であるが、医薬品もその上位を占めている。中毒量に達する医薬品を誤飲した場合は症状も重く、死に至ることも多い。従って医薬品の幼児に対する中毒の防止対策が必要である。アメリカにおいては1970年にいち早く、毒性容器防止法(PPPA: Poison Prevention Packaging Act)を制定し^{2,3)}、1972年よりアスピリン製剤他十数品目に対し、CRP(Child Resistant Package: 小児用安全容器)の義務付けが法政化されている。CRPは、5才以下の小児が、ある一定時間内に容器を開け、中毒量までの分量を取り出すのが困難であるが、一方大人には開けやすい包装であると定義されている^{4,5)}。

包装材料には、金属、ガラス、ゴム、プラスチックと多種あり、これらが組み合わされた医薬品容器も金属缶、ガラス瓶、ストリップ・パック(Strip pack: SP)、プレススルーパック(Press-through pack: PTP)等多数存在する。これらの透湿性は一律ではないため、防湿包装の設計にはこれら容器、材料の透湿性を検討する必要がある。しかし、膜や材料の透湿性に関する研究報告⁶⁾は多数みられるが、実際に用いられる包装形態における透湿性に関する報告⁷⁾は未だ少ない。今回はCRPの防湿性について、Screw capのポリエチレン容器およびガラス容器と比較し、容器の材質およびキャップ構造の違いが防湿性にどのように影響するか検討を行った。

実験の部

1. 試料

小児用安全容器は、reclosable packages(蓋あるいは栓を用いた容器)と non-reclosable packages(SP, PTP)に大別される⁸⁾が、一般に安全キャップを用いたものが、reclosableな安全容器であり、Fig. 1に示した5種類が知られている。わが国では、①の天面を押しながら回す(Press-and-turn型)キャップを用いたCRPが多くみられることから、本実験で使用するCRPもPress-and-turn型安全キャップを用いた容器とした。使用したCRPおよび比較対照として使用したScrew capのポリエチレン容器およびガラス容器の概要をTable 1に示した。

試料容器A-1およびA-2はCRPであり、容器部分の材質は高密度ポリエチレン製(平均肉厚1.0mm)、キャップはポリプロピレン製(2層)で、バックリングに発泡ポリエチレンシート1.0mm(ハイシート)を用いている。各々の重量は35.6および52.4g、容量は30および70.2mlである。A-1およびA-2の構造と寸法をFig. 2に示した。

試料容器A-1およびA-2はFig. 2右サイドに示したように、外キャップと内キャップの二重構造を有している。外キャップの内側と肩部に2種の凸リブがあり、内キャップにそれに対応するスライドリブと凸リブが存在する。閉栓する時は、外キャップの内周上にある凸リブが内キャップのスライドリブにかかり、内キャップと外キャップが連動する。開栓する時は、外キャップに適当な下向きの力を加えながら回さないと、外キャップ全周上の凸リブと内キャップ肩部にある凸リブが連結しないため、外キャップの回転が内キャ

Press-and-turn Squeeze-and-turn Combination-lock Restraining ring Press-and-lift

Fig. 1. Five Basic Types of Safety Closures

Table 1. Materials and Characteristics of Containers

Sample No.	Volume(ml)	Materials of bottle	Materials of cap	Materials of packing	Kinds of Cap
A-1	30.0	HDPE*	PP**(Two-piece)	Foamed PE seat	Press and turn
A-2	70.2	HDPE*	PP**(Two-piece)	Foamed PE seat	Press and turn
B-1	36.0	HDPE*	PP**	Flexible PVC liner	Screw
B-2	70.2	HDPE*	PP**	Flexible PVC liner	Screw
C	50.0	Glass***	Steel	Gum liner	Screw

* High density polyethylene

** Polypropylene

*** JIS R3522 PS5

Fig. 2. Schematic Diagram of CRPs

Fig. 3. Schematic Diagram of Polyethylene Bottles and Glass Bottle

ップに伝達されず開くことが不可能な仕組みである。

試料容器 B-1 および B-2 は Screw 型キャップ構造を有する容器で、その概要は Table 1 に示してある。A と同じく容器部分の材質は高密度ポリエチレン製（平均肉厚 1.0mm）、キャップはポリプロピレン製でパッキン材に軟質塩化ビニールライニングを用いている。各々の重量は30および50g、容量は36および70.2ml である。試料容器 C は Table 1 に示したような概要の Screw 型キャップ構造を有する JJS 規格ガラス瓶 5 号であり、容器部分の材質は軟質硝子製、キャップはスチール製で内面ゴムライニングを用いている。重量は71g、容量は50ml である。B-1、B-2 および C の構造と寸法を Fig. 3 に示した。

2. 透湿量の測定方法

透湿量測定法として重量法⁹⁾である JIS Z0222 を用いた (Fig. 4)。試料容器中に、容器容量の約半分量無水塩化カルシウムを充填し、キャップは5、10、15、20の4種の強さの閉栓トルク (kg・cm) を用いて閉栓し、透湿量測定の試料とした。試料を約 40°C になるまで徐々に一様に予熱した

Fig. 4. Testing Method (JIS Z0222) of the Water Vapor Permeation

後、試料の重量を測定し、恒温恒湿装置内（ナガノ科学 LH-20-01、温度 $40 \pm 1^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $90 \pm 2\%$ 、風速 1m/s）に保存した。経時的（1, 3, 7, 14, 21日後）に試料を取り出して重量を測定し、保存前に測定しておいた試料の重量との差から増加重量を求め、透湿量とした。試験は各々3個の試料容器を用いて行い、その平均を求めた。

3. 閉栓トルクの設定方法

閉栓トルクの設定は、Fig. 5 に示すトルクメー

Fig. 5. Schematic Illustration for the Testing Method of the Torque Meter

ター (TOHNICHI, TYPE EOT) を用いて行った。すなわち、試料容器の容器部分をテーブル上の4つのガイドで固定した後、キャップを右方向に静かに回し、ディスプレイの表示が設定閉栓トルクになるまで閉栓した。

結果および考察

1. 各試料容器における透湿量の経時的な変化

各試料容器における透湿量の経時的な変化を Fig. 6 に示した。

3種の試料容器を比較すると、透湿量はガラス容器、ポリエチレン容器、CRPの順に大きい値

を示した。ガラス容器であるCでは21日間にわたりほとんど透湿量の増大は認められず、この容器の透湿性は非常に低いことが認められた。しかし、容器部分やキャップ部分の材質が同じ試料容器であるAおよびBについては、経時的な透湿量の増大が観察された。CRPであるAにおける透湿量およびその経時的増加率は、Bと比較して著しく大であり、CRPにおける透湿挙動は経時的に直線的な増加を示した。試料容器AとBの容器部分の材質および肉厚は同じであり、またA-1とB-1、A-2とB-2は容器容量がほぼ同じで表面積もほぼ同じであることから、試料容器AとBに

A-1

A-2

Fig. 6. Water Vapor Permeation Behavior of Sample Bottles under Several Sealing Torques ($40 \pm 1^\circ\text{C}$ and $90 \pm 2\%$ R.H., $n=3$)

おける透湿挙動の差はキャップ部分の構造の違いによるものと考えられた。さらに、試料容器BとCの差は、Cの容器材質が水蒸気不透過であるガラスであるためと考えられた。

2. 透湿量への閉栓トルク値の大きさの影響

Fig. 7 には各試料容器における21日後の透湿量と、閉栓トルク値の大きさとの関係を示した。ガラス容器のCでは、いずれのトルク値でも透湿量が20mg以下と低い値であった。また、試料容

器Bでもトルク値の影響はほとんど認められず、さらに容器容量の違いによる透湿量の差もわずかであった。B-1よりも容器容量が大であるB-2で、閉栓トルク値が5kg·cmの時のみ高い透湿量を示したが、他のトルク値のときはB-1とB-2に差が認められないことから、容器の大きさすなわち容器ポリエチレン膜からの透湿量は小であった。このことから、B-2における閉栓トルク値が5kg·cmの時の高い透湿量は、容器材質の高分

Fig. 7. Influences of the Sealing Torque on Water Vapor Permeation ($40 \pm 1^\circ\text{C}$ and $90 \pm 2\%$ R.H., $n=3$)

子の水蒸気透過¹⁰⁾によるものではなく、閉めトルクが小さいためキャップの締まりがゆるく、容器口とライナー間のすき間から水蒸気の拡散が進んだためと考えられた。同じ $5 \text{ kg} \cdot \text{cm}$ の閉栓トルク値でも B-1での透湿量が低いのは、容器の口外径が小さいためキャップの緩みが起きなかったものと思われた。以上のことから、B-1およびB-2のような種類の容器において高い防湿機能を得る

ためには、 $10 \text{ kg} \cdot \text{cm}$ 以上の閉栓トルクが必要であった。

一方、CRPのAでは閉栓トルク値が小さいほど吸湿量は大きく、透湿量は閉栓トルク値に依存していることが明らかとなった。A-1とA-2の各閉栓トルク値における透湿量を比較すると大きな差は認められなかったが、容量・口外径の大きいA-2の方が若干大きな透湿量を示していた。特に閉栓トルク値 $5, 10 \text{ kg} \cdot \text{cm}$ におけるAの吸湿量は大きく、この閉栓トルク値では水蒸気の侵入を防止するのは困難であった。Aにおいて高い防湿機能を得るためには、 $20 \text{ kg} \cdot \text{cm}$ 以上の閉栓トルクが必要と思われた。容器材質がほぼ同じ試験容器のAとBではすべての閉栓トルク値においてAの方の透湿量が高かった。この原因の一つとしてパッキング材質および形状(Aで用いた発泡ポリエチレンシートよりも、BのPVCライニングが透湿に関する表面積・断面積が小さい)の影響が考えられた。また、CRPは閉栓トルク値、つまりキャップのしめ強弱による透湿量の変動が、他のガラス容器やポリエチレン容器よりも大であった。これはCRPの構造において、Fig. 2に示すキャップ部分のスライドリブ部が開放状態になっていることに起因するもので、その特異な

Fig. 8. Correlation between the Sealing Torque and the Water Vapor Permeation Rate ($40 \pm 1^\circ\text{C}$ and $90 \pm 2\%$ R.H., $n=3$)

キャップ構造のためにキャップ部分からの透湿が主となり、閉栓トルク値が容器の透湿量に大きく影響したものと考えられた。

3. CRP における透湿量と閉栓トルク値の関係

試料容器Aでは、Fig. 6に示したように透湿量は時間に対して直線的に増大したことから、21日後の透湿量を日数で除して1日あたりの透湿速度 $q(\text{g/day})$ を求め、閉栓トルク値 $T(\text{kg} \cdot \text{cm})$ との間の相関を検討した。Fig. 8に示したように閉栓トルク値の対数に対して透湿速度をプロットすると良好な直線関係が認められ、今回用いたCRP容器では、温度、外湿度一定のとき、閉栓トルク値 T と単位時間あたりの透湿量 q との間に(1)式が成立することが認められた。

$$q = a + b \log T \quad \dots\dots\dots(1)$$

定数 a は、閉栓トルクが限りなく0に近い、つまり完全にシールされてない状態の時の透湿速度と考えられ、容器材質の透湿および容器口とライナー間のすき間からの水蒸気拡散が主たるものである。そのため、容器容量(容器の表面積)および容器口とライナー間のすき間を形勢するキャップの口径が影響すると考えられた。実際、定数 a は試料容器A-1で17.14、A-2で19.08と、容器容量やキャップ口径が大であるA-2の方が大きな値であった。定数 b は負の値で、透湿速度の閉栓トルク値変化への依存性を示しており、この値が大きいほど閉栓トルク値のわずかな変化が透湿速度に大きく影響することになるので、適切な閉栓トルクの設定に注意が必要である。定数 b は、A-1で11.97、A-2で13.22であった。

結 語

本実験の試料容器では、透湿量はガラス容器、ポリエチレン容器、CRPの順に大きい値を示した。最近では、Press-and-turn方式のCRPにおいてもスライドリブ部が密閉構造となっているタイプなどが開発されているが、CRP容器に医薬品を保存する際は、開封性、小児安全性のみならず透湿性を十分考慮する必要があると考えられた。CRPにおいて透湿量は閉栓トルク値の影

響を大きく受け、高い防湿性を得るためにはガラス容器や一般ポリエチレン容器と比較してより大きな閉栓トルク値を設定しなければならないことが明らかとなった。しかし、閉栓トルク値は透湿性のみでなくキャップの開封性に大きな影響を与えることから、キャップの開封性も考慮した適正な閉栓トルク値の設定が重要と考えられる。閉栓トルク値が大きくなるとキャップを開けるための開栓トルク値も大きくなり、CRPが高齢者や女性には開封しにくいという要因にもなる可能性がある。適正閉栓トルク値を左右する容器側の要因の一つにキャップの直径などが考えられている。つまり、大きな外径のびんは所定の保護性を確保するために大きなトルク値を要するが、一方で同一のトルク値ならキャップ直径の大きいほうが開封が容易となる¹¹⁾。USPによるとスクリューキャップの外径 D_0 と適正トルク値 T_a の関係は(2)式で表されるといわれている。

$$T_a = 0.5D_0 \quad \dots\dots\dots(2)$$

(2)式から考えると、キャップ径の大きいA-2の方がA-1よりも適正閉栓トルク値が大であるはずであるが、本実験で、高い防湿性を得るためにはA-1およびA-2とも $20\text{kg} \cdot \text{cm}$ 以上の閉栓トルクが必要であった。キャップ径の透湿量への影響は今後さらに検討したいと考えている。

引 用 文 献

- 1) 新谷 茂, 吉田敏治, 後藤京子, 石沢淳子, 山田容子, 磯村千鶴, 島津恵子, 中毒研究, 2, 429—430 (1989).
- 2) Public Law 91-601 91st Congress S2162, Dec. (1970).
- 3) American Society for Testing and Materials, STP609 (1976).
- 4) 杉原正泰, 中毒研究, 5, 11—19 (1992).
- 5) 杉原正泰, “医薬品の包装設計”, 杉原正泰編, 南山堂, 東京, 1984, pp.107—124.
- 6) K. Nakabayashi, T. Shimamoto and H. Mima, *Chem. Pharm. Bull.*, 28, 1090—1098; *ibid.*, 28, 1099—1106; 中林 靖, 武田研究所報, 41, 114—140 (1982).
- 7) 中林 靖, “保険薬局における医薬品の品質管理”, 大阪府衛生部大阪府薬剤師会編, 1975, pp. 2—17.

- 8) 中林 靖, 武田研究所報, **34**, 569—585 (1975).
- 9) JIS Z 0222-1959「防湿包装容器の透湿度試験方法」.
- 10) “化学便覧 応用編 改訂2版”, 日本化学会編, 丸善, 東京, 1973. pp.803—1062.
- 11) 三浦秀雄, “医薬品包装の使用性とその評価”, 杉原正泰編, 講談社, 東京, 1990, pp.200—202.