

● 121℃滅菌対応メディカル容器用ポリエチレン

高分子材料研究所 モールドG

菊地 元三
濱 晋平
中尾 英誉

Polyethylenes(PE) having both excellent transparency and high heat resistance have been developed. The novel PE grades are used for containers of pharmaceuticals needed for 121℃ sterilization such as injection bags composed of multi layered film and injection bottles composed of mono layered blow moldings. Since the novel PE grades are additive-free and show favorable cold resistance, the medical containers of these material can replace conventional 121℃ sterilizable medical containers, made of Polyvinyl chloride and Polypropylene. The results of DSC and SALS measurements indicated that the novel PE grades restricted the growth of the spherulites, although the melting point are quite high(128℃).

1. はじめに

ポリエチレンなどの熱可塑性樹脂を溶融成形することにより、メディカル容器が生産されている。これらの容器に薬効成分を充填した医薬品、特に、直接血液中に投与される注射剤には、無菌性が厳しく求められる¹⁾。無菌性を保証するため、注射剤は加熱滅菌処理されることが一般的であり、安全基準の世界標準化に伴い 121℃での高温加熱滅菌がグローバルスタンダードとなっている²⁾。また、メディカル容器には、薬液の視認性が確保できる程度の透明性も求められ、日本薬局方にて規定された透明性の水準を超えることが義務づけられている³⁾。このような状況で、121℃滅菌対応メディカル容器の原料としては、透明性と耐熱性のバランスに優れるポリプロピレンやポリ塩化ビニルが広く用いられている。しかしながら、ポリプロピレンやポリ塩化ビニルは、酸化防止剤や可塑剤などの添加剤が必須であるため、最終製品への添加剤のブリードアウトが恒久的な課題となっている⁴⁾。また、121℃滅菌対応メディカル容器の原料として使用されるポリプロピレンには、本質的に劣る耐寒衝撃性を補うために、高価なスチレン系ゴム成分などがブレンドされている⁵⁾。そのため、メディカル容器市場では、ポリプロピレン系原料のコストの高さも問題視されている。

ポリエチレンは、ポリプロピレンと比較して酸化劣化しにくいいため、酸化防止剤を必要としないこと、ポリ塩化ビニルのように可塑剤の添加が必要ないことからクリーン性が高い材料として認識されている。しか

し、分岐導入の程度により結晶化度（密度）が制御されるポリエチレンにおいては、透明性と耐熱性が相反するために、121℃滅菌対応のメディカル容器材料に使用することは困難と考えられてきた⁶⁾。具体的には、分岐量が少ない高密度なポリエチレンほど、融点が高くなるため、121℃滅菌に対応できるが、光を散乱する高次構造（球晶）が大きく発達してしまい、日本薬局方の透明性の規格をクリアできなくなってしまう。反対に低密度ポリエチレンは、融点が高いものの透明性は良好であるため、高温加熱滅菌を必要としない点眼薬容器などには好適に使用されている。

既存ポリエチレンにおいて透明性と耐熱性を両立する検討としては、輸液バッグの多層化が挙げられる。同分野では、高密度ポリエチレンを内、外層に、低密度ポリエチレンを中間層に使用する多層フィルム化技術により、透明性と耐熱性を両立する試みがなされてきた^{7)~9)}。しかし、ポリエチレンのみによる多層化では、121℃滅菌対応輸液バッグの市場要求を満足するレベルには至っていないのが現状である。さらに、輸液ボトル製剤やアンプル製剤などは、単層ブロー成形法により生産されているため、ポリエチレン単独で透明性と耐熱性を両立することは不可能と考えられてきた。

本報告では、多層フィルム成形用、単層ブロー成形用に開発した 121℃滅菌対応メディカル容器用の添加剤フリーポリエチレンの特徴、用途開発例を紹介するとともに、ポリエチレンでは相反する透明性と耐熱性を両立し得た理由などを考察する。

2. 121℃滅菌対応グレード

[1] 代表物性とラインナップ

開発グレードの代表物性を表1に示し、既存メディカルグレードと対比した。

(1) インフレ成形グレード

FY11、FY12、FY13は、水冷インフレーション成形により製造される三層構成の輸液バッグをターゲット用途としている。内・外層にて耐熱性を、中間層にて透明性を付与するコンセプトであるため、耐熱性を重視した内・外層用のFY11、FY13と、透明性を重視した中間層用のFY12をラインナップしている。尚、FY13はFY11よりも更に耐熱性を重視した樹脂設計となっている（透明性はFY11より劣る）ため、少量薬液充填用輸液バッグなどで滅菌後に内層同士が融着する場合には、FY13の使用を推奨する。それぞれのグレードの機械特性は、同等密度の既存ポリエチレン同様であるため、同原料からなるメディカル容器は、既存ポリエチレン製容器同様に実用上の問題がなく使用できる。尚、積層構成の最適化により透明性と耐熱性を両立するため、容器物性については、後述の用途開発の項を参照されたい。

(2) ブロー成形グレード

開発品Aは、ブロー成形により製造される輸液ボトルやアンプルをターゲット用途としている。開発品A

の融点は、128℃であるため、121℃滅菌に対応が可能である。また、開発品Aの機械特性は、弾性率がやや高い以外、既存ポリエチレンとほぼ同等である。ブロー成形グレードは、単層で透明性と耐熱性を両立することを特長としているため、透明性（容器物性）については、後述の用途開発の項を参照されたい。

[2] クリーン性

容器試験法に定められた溶出物試験の結果を表2に示す。開発品は全て、既存メディカル用ポリエチレンと同様に同規格をクリアしている。

3. 121℃滅菌対応グレードの応用例

[1] 輸液バッグ（三層水冷インフレーション成形）

(1) 成形性

三層水冷インフレーション成形は、押出された三層からなる円筒状溶融物を水槽中で固化させながら引き取り、急冷延伸フィルムを製造する方法である。三層水冷インフレーション成形機を使用し、内・外層がFY11、中間層がFY12よりなる総フィルム厚み250 μ mの開発フィルムを成形した。

(2) 容器特性

開発フィルムの透明性、及び開発フィルム製バッグ

表1 開発グレードの代表物性

項目	試験法	対象 ISO 規格	単位	インフレ成形用			ブロー成形用 開発品 A	既存メディカル グレード ベトロセン 175K
				内外層用		中間層用		
				FY11	FY13	FY12		
メルトマスフローレイト	JIS K6922-1	ISO 1872-1	g/10min	1.1	1.1	1.4	1.7	0.6
密度	JIS K6922-1	ISO 1872-1	kg/m ³	930	950	915	930	922
引張降伏応力	JIS K6922-2	ISO 1872-2	MPa	13	22	8	16	10
引張破壊応力	JIS K6922-2	ISO 1872-2	MPa	21	15	17	>25	14
引張破壊呼びひずみ	JIS K6922-2	ISO 1872-2	%	460	250	420	>700	500
引張弾性率	JIS K6922-2	ISO 1872-2	MPa	390	826	161	610	240
曲げ弾性率	JIS K6922-2	ISO 1872-2	MPa	360	783	172	666	260
デュロメーター D 硬さ	JIS K7215	ISO 868		59	65	56	65	53
熔融温度 (DSC)	JIS K6922-2	ISO 1872-2	℃	130	133	128	128	111
ピカット軟化温度	JIS K7206	ISO 306	℃	113	125	96	110	94
ぜい化温度	JIS K7216		℃	<-70	<-70	<-70	<-70	<-70
試験片の成形法	JIS K6922-2	ISO 1872-2	—	射出	射出	射出	圧縮	圧縮
特長				耐熱性 透明性	高耐熱性	高透明性	耐熱性 透明性	高透明性
成形分野				フィルム			中空	中空、フィルム
用途				バッグ			ボトル	ボトル、バッグ

数値は代表値であり規格値ではありません。

表2 医療用グレードの溶出物試験結果

項目	単位	規格値	ブロー成形用 開発品 A	インフレ成形用			既存メディカル グレード ペトロセン 175K		
				内外層用		中間層用			
				FY11	FY13	FY12			
溶出物試験	泡消え時間	s	180s 以内に消失	13	13	10	10	18	
	ΔpH	—	1.5 以下	0.1	0.1	0	0.1	0.1	
	過マンガン酸カリウム還元物質	ml	1.0ml 以下	0	0	0.19	0	0.14	
	紫外吸収スペクトル の吸光度	220~241nm	—	0.08 以下	0	0	0.001	0.002	0.002
		241~350nm	—	0.05 以下	0	0	0	0.001	0.001
	蒸発残留物	mg	1.0mg 以下	0	0	0	0	0	

試験方法：第17改正日本薬局方プラスチック製医薬品容器試験

の耐熱性評価を実施した。耐熱性は、水を充填したバッグを使用し、121℃、20分間滅菌処理した後の容器外観を目視観察して評価した。透明性は、121℃滅菌後のバッグから切り出した試験片を使用し、日本薬局方に準拠した方法（紫外可視光度測定法）にて、波長450nmの光線透過率を測定して評価した¹⁰⁾。結果を表3に示す。開発フィルムの透明性は、光線透過率80%以上あり、市販のポリプロピレン製輸液バッグ用フィルムとほぼ同等であった。また開発フィルムからなるバッグは、121℃滅菌後も大きな変形がなく、良好な容器外観を維持していた。

[2] 輸液ボトル（単層ブロー成形）

(1) 成形性

ブロー成形は、押出された肉厚の円筒状溶融物（パリソン）を金型で挟み込んだ後に、空気を吹き込むこ

とで賦形する成形方法である。ブロー成形機を使用し、厚み400μmの角型ボトルを成形した。開発品Aは、既存低密度ポリエチレンよりもパリソンが垂下しやすいものの、クリアランス調整により、均一な厚みのボトル成形が問題なく可能であった。

(2) 容器特性

透明性と耐熱性の評価方法は、上述の角型ボトルを使用した以外は、[1] 輸液バッグに記載した方法と同様である。結果を表4に示す。開発品からなる容器は、121℃滅菌後も大きな変形がなく、既存高密度ポリエチレン同様に良好な容器外観を維持していた。一方、既存低密度ポリエチレン（当社ペトロセン175K）からなる容器は、溶融して形状を保持できなかった。また、開発品の透明性は、61%であり、規格の55%以上を十分上回った。尚、既存高密度ポリエチレン（当

表3 121℃滅菌済みPEバッグの特性評価結果

試料		121℃滅菌済みバッグ特性	
サンプル	積層構成	耐熱性	透明性
		容器形状	光線透過率 (%)
開発品	FY11 / FY12 / FY11	良好	83
現行品	PP系樹脂 / PP系樹脂 / PP系樹脂	良好	≥85

表4 121℃滅菌済みPEボトルの特性評価結果

試料				121℃滅菌済み容器特性	
樹脂	グレード	代表物性値		耐熱性	透明性
		MFR (g/10min)	密度 (kg/m ³)	容器形状	光線透過率 (%)
開発品 A	—	1.7	930	良好	61
既存低密度 PE	ペトロセン 175K	0.6	922	不良	n.d.
既存高密度 PE	ニポロンハード 5700	1.0	954	良好	20
目標値				良好	>55

社ニポロンハード 5700) の光線透過率は、20%であり、内容物の視認性が確保できないことを確認した。既存低密度ポリエチレンについては、121℃滅菌により溶融してしまったため、透明性の評価はできなかった。

4. 121℃滅菌対応グレードの構造と物性

[1] ポリエチレンの高次構造について

諸言でも述べた通り、一般的にポリエチレンでは、結晶化度が高くなるほど融点が向上（耐熱性が向上）する一方で、球晶が大きく発達して光を散乱してしまうため、耐熱性と透明性を両立することはできないと考えられてきた。今回我々は、独自の触媒技術と樹脂設計により、融点が高いにもかかわらず、球晶が大きく発達しないようにポリエチレンの高次構造を制御することで、ポリエチレンの透明性と耐熱性を両立し得ることを見出した。耐熱性を考察するために、図1に、示差走査熱量測定により得られた開発品Aの融解挙動を示す。融点（ピーク温度）128℃を頂点とした比較的シャープな融解挙動であるため、開発品Aを使用した容器は、121℃滅菌後でも形状を維持することが可能となっている。次に透明性を考察するために、球晶の解析法である光散乱法を説明する。光散乱法とは、特定波長のレーザーを試料に照射させ、試料からの散乱光の強度分布を二次元 CCD カメラなどにより検出する方法である^{11)、12)}。ここで、偏光子と検光子の偏光方向が直交する場合の光学系がHvと呼ばれており、ポリエチレンのように、中心から放射状の光学異方性を有する球晶が形成される場合には、四つ葉状のHv光散乱像が観察される^{11)、12)}（図2）。図3に、既存高密度ポリエチレン（当社ニポロンハード 5700）と開発品AのHv光散乱パターンを示す。既存高密度ポリエチレンでは明瞭な四つ葉状パターンが観察され、散乱強度も高いため、光を強く散乱する球晶構造が形成されていることを確認した。一方、開発品Aでは、四

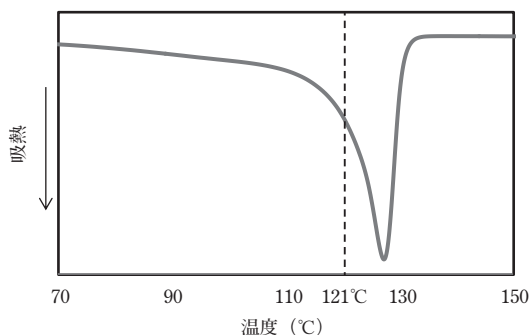


図1 開発品Aの融解挙動（DSC融解曲線）

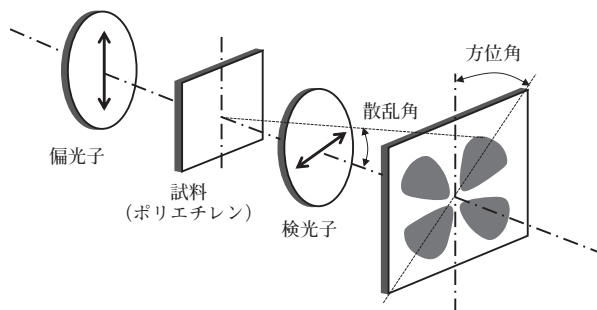


図2 光散乱の基礎図

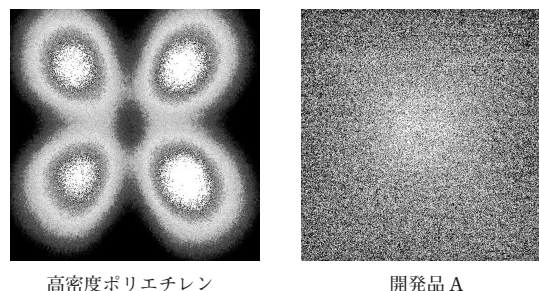


図3 光散乱パターン

つ葉状パターンが観察されず、散乱強度も弱いことから、球晶構造が形成されていない、あるいは、微細となっているため、光が散乱されにくいと推察した。

[2] 耐寒衝撃性

ポリプロピレンのガラス転移温度は、1～-10℃程度であることが知られている¹³⁾。寒冷地域でポリプロピレン製容器を使用する場合、取扱い時に破損してしまう恐れがあるため、医療容器の原料として使用されるポリプロピレンには、ゴム成分がブレンドされ、耐寒衝撃性を高める工夫が為されている⁵⁾。対して、ポリエチレンのガラス転移温度は、測定方法により、異なった値が報告されているものの、-20℃以下であると一般的に考えられている^{13)、14)}。したがって、ガラス転移温度を考慮すると、現行のポリプロピレン/ゴムブレンド製容器よりも、ポリエチレン製容器のほうが、耐寒衝撃性に優れる可能性がある。そこで、市場から入手した121℃滅菌対応ポリプロピレン系樹脂製輸液ボトルと、当社開発品Aを使用したブロー成形ボトルを使用し、耐寒衝撃性の比較を実施した。結果を表5に示す。開発品A製ボトルは、明らかに市販のポリプロピレン系樹脂製ボトルよりも耐寒衝撃性に優れることから、当社開発ポリエチレンの使用により、寒冷地域での輸液製剤の破損トラブルを現状よりも軽減できる可能性がある。

表5 121℃滅菌対応材料の耐寒衝撃性

試料		衝撃強度 (kJ/m ²)
サンプル	材料	
開発品 A	PE	992
現行品	PP系樹脂	169

引張衝撃試験 (ASTM D1822 準拠)

試験機：引張衝撃試験機 (東洋精機製作所製)

ハンマー容量：60kg・cm

試験温度：-20℃

試験片：ASTMD1822 Sタイプ
(厚み 300~400 μm)

13) Brandrupetal et al., Polymer Hand Book, 4th Edition, 1 (IV), A Wiley-Interscience publication (1999)

14) 松浦ら、ポリエチレン技術読本、(株)工業調査会、46 (2001)

5. おわりに

本稿では、121℃滅菌対応メディカル容器用の原料として開発した添加剤フリーポリエチレンの特徴、用途開発例を紹介した。また、従来、ポリエチレンでは相反すると考えられていた透明性と耐熱性は、高次構造の制御により両立可能であることを示した。医薬品製造業界においては、容器のプラスチック化、シングルユース化の流れを受け、引き続きポリエチレンに対する需要は堅調に推移すると予測している。当社は、長年培ってきたメディカル分野でのポリエチレン製造及び販売の経験を活かして、多様化するニーズに対応すべく、今回開発した技術の深化を含め、新たなグレード開発をしていく予定である。

文献

- 1) 古賀ら、PHARM TECH JAPAN、30 (14)、35 (2014)
- 2) 佐々木、PHARM TECH JAPAN、32 (7)、41 (2016)
- 3) 第十七改正日本薬局方 (平成 28 年 3 月 7 日厚生労働省告示第 64 号)、155
- 4) 日本 PDA 製薬学会無菌製品 GMP 委員会、PDA Journal of GMP and Validation in JAPAN、17 (2)、151 (2015)
- 5) 豊田ら、JSR Technical Review、110、19 (2003)
- 6) 松浦ら、ポリエチレン技術読本、(株)工業調査会、42 (2001)
- 7) 特開平 8-244791
- 8) 特開平 8-309939
- 9) 特開平 9-047486
- 10) 第十七改正日本薬局方 (平成 28 年 3 月 7 日厚生労働省告示第 64 号)、153
- 11) 齊藤、日本ゴム協会誌、84 (3)、22 (2011)
- 12) Meeten, Optical Properties of Polymers, Elsevier Applied Science Publishers LTD, 167 (1986)

