

医療用ポリエチレンの開発

四日市研究所 P O分野 モールドグループ

坂野 博英
渡邊 憲
雪岡 聡
大嶽 真都

1. はじめに

高度医療技術の発展に伴い医療容器の多様化ならびに利便性が求められ、容器のディスポーザブル仕様が浸透する一方、多量の廃棄物問題もクローズアップされている。安全性に加え、焼却処理が可能なプラスチック素材へのニーズは益々高まる傾向¹⁾と言える。

ガラス素材からの転換が期待されているプラスチック素材の一例としてアンプル用途がある。同用途では、従来ブロー成形後に内壁を洗浄する工程を経ていたのに対して、生産性向上を目的に同洗浄工程を省略すべく、ブロー成形と同時に薬液を充填する同時充填ブロー成形法が開発された(図1)。同時充填ブロー成形では、溶融樹脂中に薬液を直接充填するため従来の後充填方式と比較すると薬液中の微粒子数が増加する。従って、ポリエチレン樹脂には微粒子数の低減すなわち低溶出性(クリーン性)が要求されるようになった。

本技術資料においては微粒子数やTOC(Total Organic Carbon: 全有機炭素)を低減した医療用ポリエチレンの特徴について紹介する。

2. 低微粒子グレードの物性

当社はかねてよりLDPE(Low Density Polyethylene: 低密度ポリエチレン)の医療用グレードとしてペトロセン175Kを上市しており、医薬品容器に使用実績がある。一部の用途では更なる低溶出性の要求があり、日本薬局方プラスチック製医療用品容器の試験規格を満足する低微粒子性、低TOC性のグレードを開発した。

なお、灰化・溶出性、微粒子数、透明性については第14改正日本薬局方プラスチック製医療用品容器試験に基づき試験を実施した。

[1] 代表物性

当社の医療用グレードの代表物性を表1に示す。微粒子数を低減した開発品1は既存品であるペトロセン175Kと同等の樹脂設計をしており、機械特性(引張特性、弾性率)、熱的特性(融点、軟化温度)とも同等の性能を有し、問題なく使用できる。さらに、内容積の大きい製品の成形に適した開発品2、スクイズ性(開栓時の手切れ性)の良好な高密度仕様の開発品3

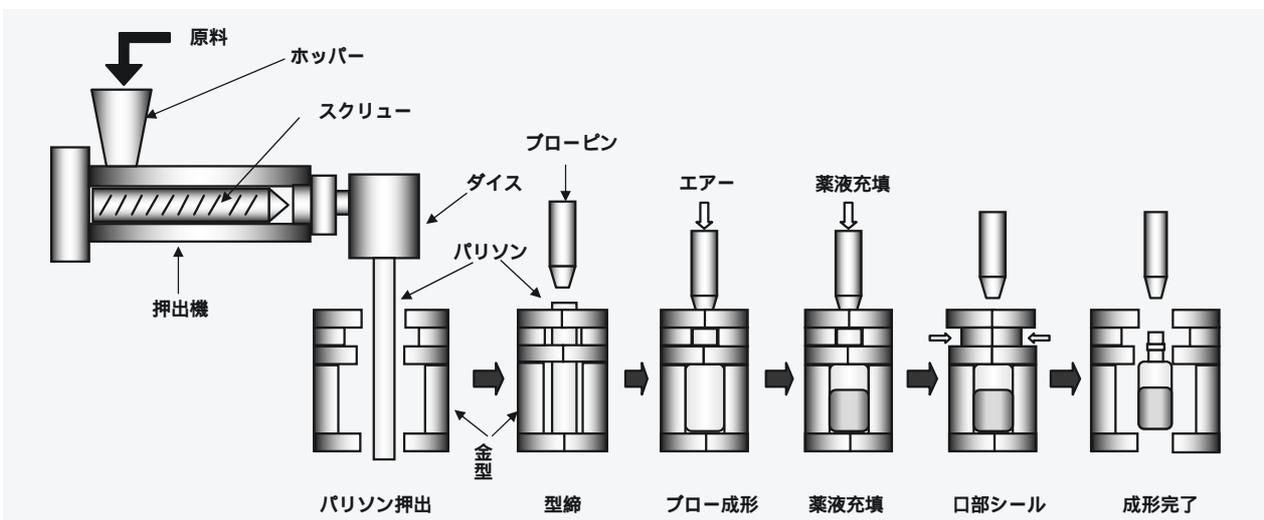


図1 同時充填ブロー成形の模式図

表1 医療用LDPEグレードの代表物性

項目	試験法	対象ISO規格	単位	175K 既存品	開発品1 低微粒子品	開発品2 低微粒子品	開発品3 低微粒子品
メルトマスフローレイト	JIS K6922-1	ISO 1872-1	g/10min	0.6	0.6	0.5	0.9
密度	JIS K6922-1	ISO 1872-1	kg/m ³	922	922	923	929
引張降伏応力	JIS K6922-2	ISO 1872-2	MPa	10	10	11	15
引張破壊応力	JIS K6922-2	ISO 1872-2	MPa	14	18	18	16
引張破壊呼びひずみ	JIS K6922-2	ISO 1872-2	%	500	620	510	500
引張弾性率	JIS K6922-2	ISO 1872-2	MPa	240	290	280	130
曲げ弾性率	JIS K6922-2	ISO 1872-2	MPa	260	290	300	230
デュロメーターD硬さ	JIS K7215	ISO 868		53	53	59	59
溶融温度(DSC)	JIS K6922-2	ISO 1872-2		111	111	111	117
ピカット軟化温度	JIS K7206	ISO 306		94	94	97	103
ぜい化温度	JIS K7216			< -70	< -70	< -70	< -70
試験片の成形法	JIS K6922-2	ISO 1872-2	-	圧縮	圧縮	圧縮	射出
特長				DMF ¹⁾ 登録 透明性	低微粒子 透明性	低微粒子 透明性	低微粒子 スクイズ性
成形分野				中空			
用途				プラスチックアンプル、点眼容器			
衛生性	薬発第336号	点眼剤用プラスチック容器試験		()	()	()	()
	第14改正日本薬局方	プラスチック製医薬品容器試験		()	()	()	()
	食品衛生法	厚生労働省告示第20号		()	()	()	()
	ポリオレフィン等衛生協議会自主規制基準適合			()	()	()	()

数値は代表値であり規格値ではありません。

衛生性中の()は取得予定

1) DMF : Drug Master Fileの略

も用意し、品揃えの強化を図っている。衛生性については、ペトロセン175Kは既にDMF (Drug Master File : 欧米における医薬品等登録原簿) に登録しており、各種衛生試験にも適合している。今回開発した低微粒子グレードも各種衛生試験の規格に適合するものと考えられ、今後取得の予定である。

[2] 灰化・溶出性

容器試験法に定められた灰化、溶出物試験の結果を表2に示す。低微粒子グレードは既存の医療グレードと同様に同規格をクリアしている。

[3] 微粒子数、TOC

充填水として純水を用いて同時充填ブロー成形後、105℃で30分間蒸気滅菌を行い、充填水の微粒子数とTOCを測定した。その結果を表3、図2に示す。

微粒子数は光遮へい型の自動微粒子測定装置を用いて測定され、規格では5μm以上の微粒子を計測することが定められている。微粒子は粒子径が小さくなるほど数は多くなる傾向にあるので、医療品メーカーではより厳しい条件である1μm以上の微粒子数を管理している場合が多い。当社においても1μm以上の微粒子数の低減を図っている。低微粒子グレードは既存の医療グレードと比較して微粒子数が大幅に低減して

表2 医療用グレードの灰化・溶出物試験結果

項目	単位	規格値	175K 既存品	開発品1 低微粒子品	開発品2 低微粒子品	開発品3 低微粒子品	
灰化試験	強熱残分	%	0.10%以下	0.06			
	重金属	μg/g	検出限度(20μg/g)以下	20以下			
溶出物試験	泡消え時間	s	180s以内に消失	30以内			
	pH	-	1.5以下	0.1			
	過マンガン酸カリウム還元物質	ml	1.0ml以下	0.2			
	紫外吸収スペクトル の吸光度	220~241nm	-	0.08以下	0.01		
		241~350nm	-	0.05以下	0.01		
	蒸発残留物	mg	1.0mg以下	0.2			

試験方法：第14改正日本薬局方プラスチック製医薬品容器試験

表3 医療用グレードの容器物性

項目	単位	175K 既存品	開発品1 低微粒子品	開発品2 低微粒子品	他社品
メルトマスフローレイト	g/10min	0.6	0.6	0.5	1
密度	kg/m ³	922	922	923	921
微粒子数 (1μm以上)	未滅菌	41	12	13	331
	滅菌後	104	12	11	210
TOC(全有機炭素)	ppm	0.53	0.34	0.34	0.47
透過率	%	73	75	76	64

成形：同時充填ブロー成形(容器容量200ml、厚み500μm)
 充填液：純水(100ml)
 滅菌条件：105 × 30分蒸気滅菌

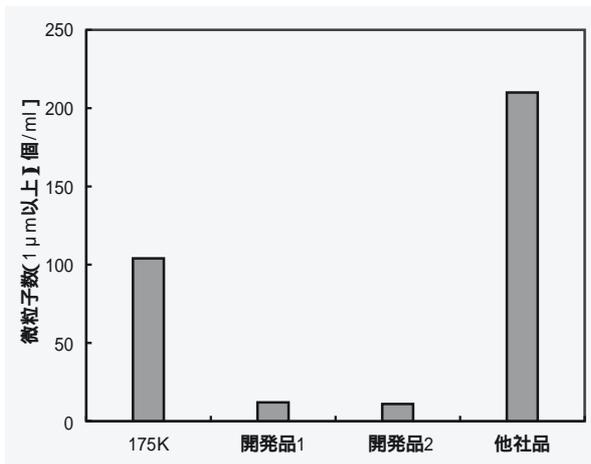


図2 医療用LDPEグレードの微粒子数

成形：同時充填ブロー成形
 充填液：純水
 滅菌条件：105 × 30分蒸気滅菌

おり、滅菌によっても微粒子数は増加しない。

TOCは試料水中の酸化されうる有機物の全量を主要構成成分である炭素の量で示したものであり、有機物中の炭素を酸化して二酸化炭素とし、赤外吸収法で定量される。プラスチック製医療品容器試験には規定されていないものの重要な評価項目であり、TOCが少ないほど製品(薬液)の有効期間が長くなる。低微粒子グレードは既存の医療グレードと比較してTOCが少なく、規格の厳しい製品に使用可能であり、有効

期間を長くすることが可能となる。

[4] 透明性

透明性は紫外可視光度測定法により波長450nmの透過率を測定した(表3)。低微粒子グレードは既存の医療グレードと同等であり、規格の55%以上を満足する。また、他社品よりも良好な値を有している。

[5] 加工性

ブロー成形を行うには、溶融物性の中でダイスウェルと溶融張力が重要となる。ダイスウェルとは押出成形において溶融物の径がダイの径よりも大きくなる現象であり、一般的にダイスウェルや溶融張力が大きい樹脂ほど内容積の大きい製品の成形が可能となる。ダイスウェルと溶融張力を表4に示す。また、190における溶融粘度を図3に示す。

開発品1は従来の医療グレードと同等の加工性(ダイスウェル、溶融張力、溶融粘度)を示す。開発品2は既存の医療グレードと比較して高分子量成分を多く含む様に設計している。一般にダイスウェルや溶融張力を大きくすると溶融粘度は高くなる傾向があるが、開発品2は既存品に近い溶融粘度を維持しつつ、ダイスウェル、溶融張力を高くして、より内容積の大きい製品への適用を目指している。

表4 医療用LDPEグレードの加工性(ダイスウェル、溶融張力)

項目	単位	175K 既存品	開発品1 低微粒子品	開発品2 低微粒子品
ダイスウェル(at 190)	-	1.9	2.0	2.2
溶融張力(at 190)	mN	120	140	220

ダイスウェル 使用機器：メルトインデクサー
 押出量：3g/min
 溶融張力 使用機器：毛管粘度計
 キャピラリ：L/D=8/2.095mm
 押出速度：10mm/min

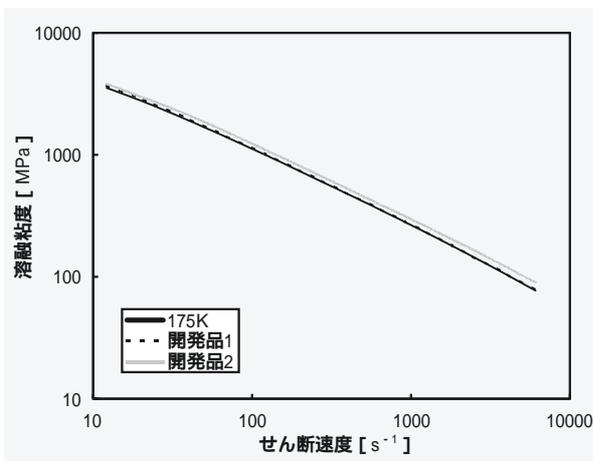


図3 医療用LDPEグレードの粘度曲線

使用機器：毛管粘度計

温度：190

キャピラリ：L/D=20/1mm

3. ブレンドによる物性の改良とその応用

医薬品容器は、容器の形状や内容積のみならず内溶液の種類などにも応じて要求性能が多岐にわたるので、そのニーズに対応すべくLLDPE（Linear Low Density Polyethylene：直鎖状低密度ポリエチレン）ブレンド系の検討を進めた。LLDPEのブレンドによりLLDPEの優れた機械的強度、耐熱性、低微粒子性とLDPEの優れた加工性を両立させることが可能になる。

[1] 微粒子

LDPEにLLDPEをブレンドしたときの微粒子数を図4

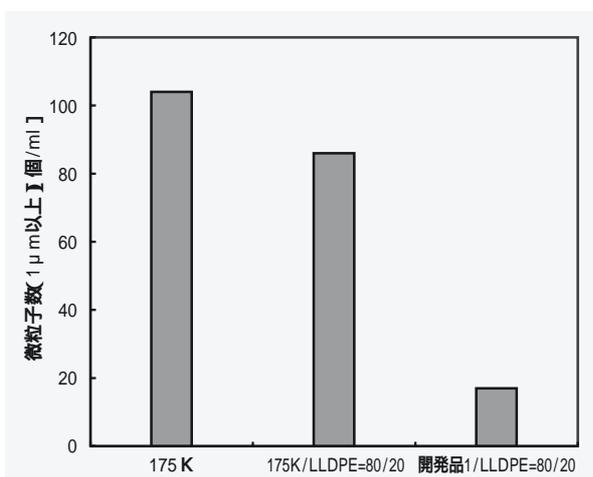


図4 LDPE/LLDPEブレンド品の微粒子数

成形：同時充填ブロー成形

充填液：純水

滅菌条件：105 × 30分蒸気滅菌

LLDPE：MFR = 2 [g/10min]、d = 90 [kg/m³]

に示す。微粒子数はLLDPEのブレンドにより低減し、LDPEを低微粒子グレードに変更することにより更なる低減が可能である。

[2] 透明性

LDPEにLLDPEをブレンドしたときの透明性（光線透過率）を図5に示す。LLDPEのブレンド量と共に光線透過率は向上する。一方で光線透過率は製品厚みに依存し、製品厚みが厚くなると光線透過率は低下するものの、LLDPEのブレンドにより光線透過率が向上できることから、LDPE単独よりも使用できる製品厚みの範囲が広がる。

[3] ESCR

ESCR（Environmental Stress Cracking Resistance：耐ストレスクラック性）は製品が応力を受けると亀裂を生じる現象であり、薬品中ではさらに促進される。LDPEにLLDPEをブレンドしたときのESCRを図6に示す。ESCRはLLDPEのブレンド量の増加と共に向上し、ブレンドするLLDPEについてはMFRと密度を低くすることが効果的である。LLDPEの選定とブレンド量により使用できる薬液の適用範囲が広がるものと期待される。

[4] 加工性

LLDPEをブレンドしたときのドロウダウン性を図7に示す。ドロウダウンはブロー成形時に押出されたバリソン（円筒状溶融物）が自重により垂れ下がる現象である。所定の長さにバリソンが到達する時間が一

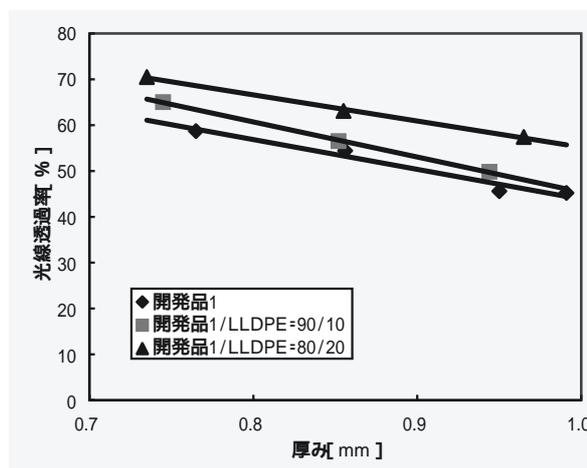


図5 LDPE/LLDPEブレンド品の透明性

成形：ダイレクトブロー成形

温度：200

滅菌：なし

LLDPE：MFR = 4 [g/10min]、d = 92 [kg/m³]

光線透過率：450nm

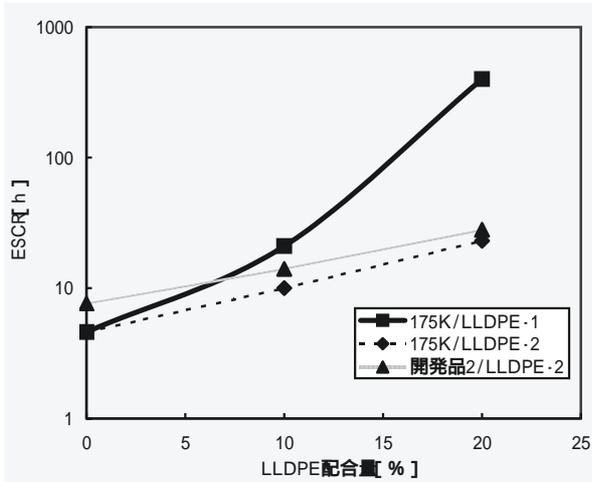


図6 LDPE/LLDPEブレンド品のESCR

試験温度：50
 LLDPE-1：MFR=2[g/10min] d=90[kg/m³]
 LLDPE-2：MFR=4[g/10min] d=92[kg/m³]

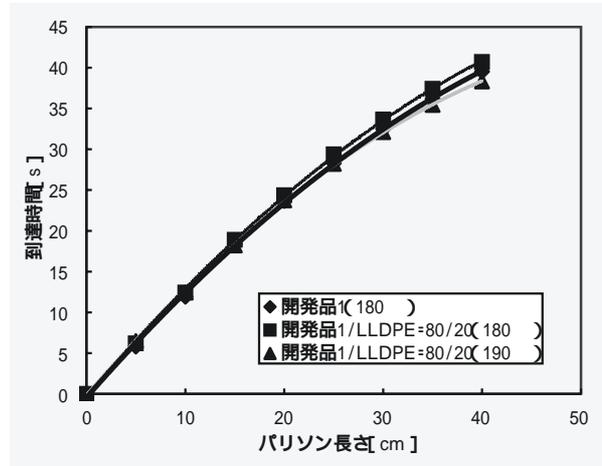


図7 LDPE/LLDPEブレンド品のドロウダウン性 (パリソン長さと到達時間の関係)

形成機：65mm ブロー成形機
 ダイス/コア径：40/39mm、ダイバージョンタイプ
 LLDPE：MFR=2[g/10min] d=90[kg/m³]

つの目安となり、ドロウダウンが大きい(到達時間が短い)樹脂は均一な製品厚みが得られにくい。LDPEにLLDPEをブレンドするとドロウダウン性は小さく(到達時間は長く)なる傾向にある。一方、LLDPEのブレンド量が増加すると押出製品の表面にシャークスキン(鮫肌)が発生するので、加工温度を高くする必要がある。高温加工ではドロウダウン性が大きくなりブレンド量に限界があるものの、実用上は問題ないレベルにあり、製品化の実績も多数ある。

4. おわりに

本技術資料では同時充填ブロー成形用の医薬品容器

に適した低微粒子グレードを中心に紹介した。医薬品容器のプラスチック化の傾向を受けて、今後も引き続き低微粒子、低TOCグレードの特徴を生かした用途開発が期待される。また、多様化するニーズに対応すべく同時充填成形ブローはもちろんのこと、その他の医薬品容器についても新たなグレード開発を進めていく予定である。

引用文献

- 1) 矢野経済研究所編；“医薬品容器・包装市場の現状と展望2006年版”