

氏名	おおつか ただし 大塚 忠史
学位(専攻分野)	博士(学術)
学位記番号	博甲第728号
学位授与の日付	平成26年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	工芸科学研究科 先端フアイバ科学専攻
学位論文題目	高品位点眼容器の開発に関する研究
審査委員	(主査)教授 濱田泰以 教授 西村寛之 准教授 奥林里子 住友化学(株)技術経営企画室(技術・研究開発 兼 事業企画)部長 北山威夫 関西医療学園専門学校理学療法学科 臨床教育主任 弓永久哲

論文内容の要旨

プラスチック製点眼容器においては、水蒸気の透過や薬物の容器壁面への吸着が問題になることがある。既存のポリマーを単体で使用するだけでは、これらの問題点を解決するのは困難である。そこで、水蒸気の高透過性、つまり水分バリア性が高いが、薬物の非吸着性が低いPPと、薬物の非吸着性に優れているが水分バリア性が低いPETの複合化について検討した。また現状では、点眼容器の使いやすさの指標としてスクイズ力の測定方法に問題があると考えられているため、筋電図計を用いて測定・数値化する検討も行った。

第1章では、点眼容器の成り立ちを述べるとともに、現代における点眼容器の法規制について説明した上で、問題点とその背景を述べた。第2章では、スキン層がPET、コア層がPPのサンドイッチ成形を検討した結果、薬物である ℓ -メントール非吸着性に対する効果は大きいものの、水分バリア性に対する効果が小さいことを明らかにした。

第3章ではPET/PPポリマーブレンドを検討した。いずれの混合比率においても水分バリア性は大きく向上した。これは、PETがマトリックスを支配する非相溶のモルフォロジーを呈するPETリッチの混合比においても、PPが細長い層状を形成することにより迷路効果を発揮できたためであると考えられる。 ℓ -メントール非吸着性は、PETがマトリックスを支配するモルフォロジーを呈した、PET70%以上の混合比率であれば、期待値以上の非吸着性を確保することができた。 ℓ -メントール非吸着性と水分バリア性の両立という面では、PET:PP=7:3が点眼容器に適していた。一方で、PET/PPブレンド材は機械特性が著しく低下することがわかった。さほど大きな耐荷重を必要としない点眼容器といえども、PET:PP=7:3およびPET:PP=5:5のブレンド材ではその荷重にすら耐えられないことがわかった。

第4章では、PET/PPブレンド系に相容化剤を添加することを検討した。相容化剤を添加することにより、PET/PPが均一に微分散したモルフォロジーを呈したことによって、機械特性が向上し、点眼容器としての耐荷重を確保できることがわかった。一方でPET/PPが均一に微分散することによって、水分バリア性および ℓ -メントール非吸着性については、相容化剤を添加していない系よりも劣ることが明らかになった。

そこで、非相溶アロイの状態でもモルフォロジーを制御する検討として、相容化剤を使用せずに、第5章ではPP粘度を、第6章ではPET粘度を変化させた場合の挙動を検証した。水分バリア性は、PP粘度およびPET粘度のいずれにも依存することなく、どの粘度においても優れた水分バリア性が確保できることがわかった。これはPETリッチの混合比の場合はいずれの粘度においても、ドメインであるPPが細長い層状を呈する迷路効果のモルフォロジーが形成されたことに起因すると考えられる。機械特性については、PET:PP=5:5の混合比において、PPでは高粘度材を、PETでは低粘度材を使用した場合に向上効果が認められた。PPでは低粘度材よりも高粘度材を、PETでは高粘度材よりも低粘度材を使用することで、PPの分散が小さく層状のモルフォロジーを形成されていたためと思われる。 ℓ -メントール非吸着性においても、PET:PP=5:5の混合比の場合に、PPでは高粘度材、PETでは低粘度材を用いた場合に向上効果が認められた。

PET/PPポリマーアロイにおいて、「固有粘度 ≤ 0.72 」のPETと、「固有粘度 ≥ 1.4 」のPPを選択してPET:PP=5:5でブレンドすれば、 ℓ -メントールの非吸着性と水分バリア性が両立でき、なおかつ耐衝撃性に優れた点眼容器を達成できることが明らかになった。

第7章では、スクイズ力を定量化する試みとして、筋電図計を用いて腕の筋肉を測定する方法を検討した。短橈側手根伸筋及び橈側手根屈筋を被験筋として、%MVCにより数値化すれば、人間が実際に感じている負担を有体に表すことができた。

第8章では、第2章から第6章で、 θ -メントール非吸着性、水分バリア性および機械特性（衝撃強度）の全てを満足することができた点眼容器を、第7章で検討した「筋電図を用いた点眼スクイズ力の測定方法」を用いて検証した結果、既存の点眼容器で使用されている、Neat PET材やNeat PP材のスクイズ性の範囲を逸脱することなく、良好な使用性を維持できることがわかった。

論文審査の結果の要旨

本論文では、プラスチック製点眼容器ならではの使いやすさ、つまり押しやすさを保持したまま、容器の水分バリア性向上と、薬物の容器壁面への吸着制御を両立させることを目的とし、PET/PPの複合成形およびPET/PP複合材料を検討している。過去にデータが存在しなかったPET/PPブレンド系の水分バリア性および、薬物である θ -メントール非吸着性に関する挙動を明らかにしたことは、工学上意義が大きい。また、一般的には非相溶で力学特性が非常に悪いとされているPET/PPブレンド系に対して、相容化剤の添加のみならず、樹脂の分子量変動によるモルフォロジー制御を検証している。その結果、相容化剤を使用することによって機械特性は向上できるものの、微分散で均一に相溶してしまうことにより、水分バリア性と θ -メントール非吸着性が低下することを明らかにしている。また、樹脂の分子量の検討により、PPは高粘度材を、PETは低粘度材を使用して、水分バリア性、 θ -メントール非吸着性ならびに機械特性の全てを満足できる組成比を見出していることは工業上意義深い。これらのことは、安全性と安定性が要求されさらに、良好な使用性が求められる点眼容器用の樹脂としてPET/PPアロイという新しい概念を提案できている。

さらに、点眼容器の使いやすさの要因として重要である滴下時のスクイズ力については、筋電図計を使用して筋肉の活動量を数値化するという斬新なアイデアで研究を行った結果、点眼時に人間が感じる主観的な感覚を数値として表すことを達成できている。

これらの結果は、アドヒアランス向上のためにもますます高品位化が要求されていく点眼容器の開発の一助となることに大きな期待がもてる。

本論文の内容は次の5報に報告されている。

- 1. Barrier, Adsorptive, and Mechanical Properties of Containers Molded from PET/PP Blends for Use in Pharmaceutical Solutions**
Tadashi Otsuka, Ayako Kurosawa, Masaki Maeda, Kazushi Yamada, Masuo Murakami, Hiroyuki Hamada
Materials Sciences and Applications, 2013, 4, 589-594
- 2. ADSORPTION AND BARRIER PROPERTIES OF PET/PP BLEND IN INJECTION MOLDING**
Tadashi Otsuka, Ayako Kurosawa, Kazushi Yamada, Hiroyuki Hamada
SPE-ANTEC Technical Papers, 58, 1260068 (2012)
- 3. PERFORMANCE EVALUATION AND MORPHOLOGY OBSERVATION OF PET/PP BLENDS IN INJECTION MOLDING**
Tadashi Otsuka, Ayako Kurosawa, Kazushi Yamada, Hiroyuki Hamada
SPE-ANTEC Technical Papers, 59, 1592193 (2013)
- 4. 筋電図による点眼スクイズ感覚の定量化に関する研究**
大塚忠史, 弓永久哲, 成田智恵子, 黒澤絢子, 濱田泰以
人間生活工学 (受理済)
- 5. 点眼アドヒアランスの向上を指向した医療用点眼容器の開発**
大塚忠史
人間生活工学, 第12巻第1号, 32頁~38頁, 2011年3月

以上の結果より、本論文の内容は十分な新規性と独創性、さらに工業的な意義があり、博士論文として優秀であると審査員全員が認めた。