

[調査研究]

メンブランフィルターへの化学物質の吸着現象について

医薬品課 ○井手 陶子、三島 英悟、中山 秀幸

[目的]

平成29年度の佐賀県内の医薬品メーカーの点眼剤の収去試験において、規格値超過の疑い事例が発生した。問題となったのは、内標準物質に p-ヒドロキシ安息香酸ブチルを用いたグリチルリチン酸二カリウムの高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による定量であった。原因を調査したところ、妥当性評価時は試験溶液のろ過はテフロン(PTFE)製のメンブランフィルターを用いていたのに対し、検査時にはセルロースアセテート(CA)製を用いていたことが判明した。HPLC 測定データから、内標準物質である p-ヒドロキシ安息香酸ブチルがメンブランフィルターに吸着し、標準溶液と試験溶液で吸着率が異なっていたため、みかけの定量値が増加したものと考えられた。化学物質のメンブランフィルターへの吸着は、測定値に大きな影響を及ぼすことから、各種医薬品等を用いて調査を行ったので報告する。

[方法]

メンブランフィルターによるろ過を行う前後の試料溶液の面積値を HPLC により測定し、面積比を次式により算出した。

$$\text{面積比 (\%)} = \frac{\text{ろ過後面積値}}{\text{ろ過前面積値}} \times 100$$

試料溶液の調製

各種医薬品等(表-1)をメタノールで希釈し、0.25 mg/mL の標準溶液を作成した。この標準溶液を精製水で希釈し、10 μg/mL としたものを試料溶液とした。

メンブランフィルター

メンブランフィルターは以下の仕様のものを使用し、ろ液が 1 mL となるように試料溶液をろ過した。

1. CA 製(販売:国内 A 社)
直径:13 mm 孔径:0.45 μm
ハウジング:ポリプロピレン
2. PTFE 製(販売:国内 A 社)
直径:13, 25 mm 孔径:0.45 μm
ハウジング:ポリプロピレン
3. PTFE 製(販売:国外 B 社)
直径:4 mm 孔径:0.2 μm
ハウジング:ポリエチレン

HPLC 分析条件

装置:Agilent1200 シリーズ
カラム:CAPCELL PAK C18 UG120 粒径 5 μm
4.6 mm × 150 mm (資生堂製)
移動相:リン酸(1→1000):アセトニトリル= 3 : 2
流量:0.7 mL/min 注入量:5 μL
測定波長:200 nm

表-1 測定試料 (83品目)

アスピリン	アセチルシステイン	アセトアニド	アセトアミノフェン	アテノロール	アミノフィリン
4-アミノフェール塩酸塩	アモキシシリン	アモキシシリン	エテンザミド	オメプラゾール	オランザピン
ガチフロキサシン	カフェイン	グアイフェネシン	クエチアピン	クレマスチンフマル酸	クロリマゾール
クロニジン	クロルフェニラミンマレイン酸塩	クロルプロマジン	クトコナゾール	酢酸コルチゾン	サリチル酸
ジアゼパム	ジシピラミド	3,5-ジヒドロキシ安息香酸	ジフェニヒドラミン	シメチジン	スコボラミン臭化水素酸塩
スピベロン	スピロラクトン	スルファメトキサゾール	ツロプテロール	テオフィリン	テトラブチルアンモニウムブロミド
トリアゾラム	トリコルメチアジド	ニカルジピン	ニコチン酸	ニコチン酸アミド	ニフェジピン
ハロペリドール	ハロペリドール	バンコマイシン	ピサコジル	ヒドララジン	p-ヒドロキシ安息香酸
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	p-ヒドロキシ安息香酸メチル	p-ヒドロキシ安息香酸プロピル	ヒドロコルチゾン酪酸エステル	ピロキシチン塩酸塩	ファモチジン
フルフェナジン	フルボキサミンマレイン酸	フレドニゾン	フロセミド	プロカテク酸	プロマゼパム
プロムベドール	プロメタジン塩酸塩	ベルベリン塩化物	没食子酸一水和物	ミコナゾール	ミダゾラム
メキシフェナミン	メロペナム三水和物	ラニチジン塩酸塩	ランソプラゾール	リスベドリン	リドカイン
リボフラビン標準品	硫酸アトロピン	リンコマイシン塩酸塩	レセルピン	レゾルシン	レバミピド
ロキソプロフェン	ロキシスロマイシン	ロラゼパム	ロラタジン	ロルメタゼパム	

[調査研究]

[結果及び考察]

1. 収去試験の検討

規格値超過の疑いが発生した収去試験について検討した。測定物質のグリチルリチン酸二カリウムは、PTFE 製フィルターと CA 製フィルターのいずれを使用した場合でも、面積比の変化は見られなかった。しかし、内標準物質のp-ヒドロキシ安息香酸ブチルは、CA 製フィルターでろ過した場合に面積比の減少が見られた(図-1)。

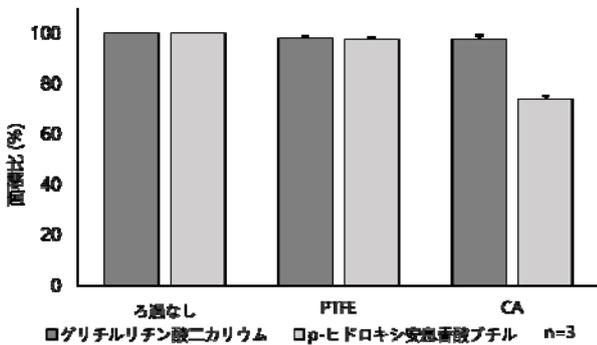


図-1 収去試験条件でのフィルターへの吸着

2. ろ過の通液量による変化

通液量の影響について検討するため、p-ヒドロキシ安息香酸ブチルの試験溶液 20mL を 1mL の分画に分けて測定した。通液量が増加するに連れて面積比は増加したが、100%にはならなかった(図-2)。

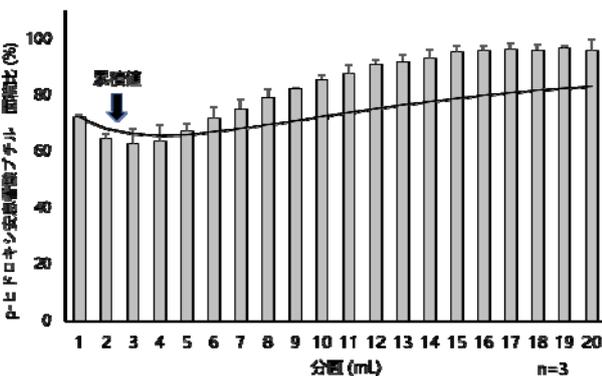


図-2 通液量ごとの面積比と累積比

3. CA 製フィルター、PTFE 製フィルターへの吸着

83 品目の試料溶液を用いて、フィルターへの吸着について調査した(表-1)。5%以上面積比が減少したものは、CA 製フィルターでろ過した場合は 15 品目、PTFE 製フィルターでろ過した場合は 10 品目だった

(図-3)。

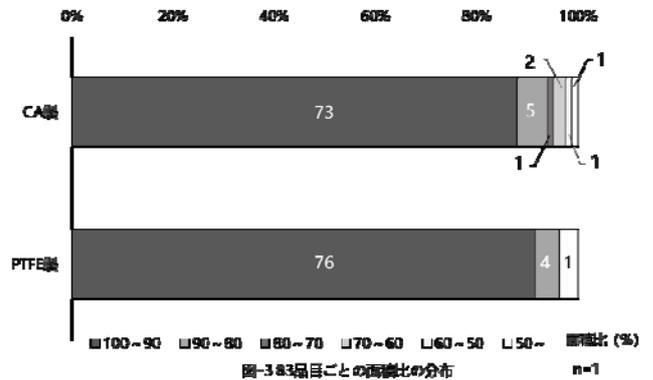


図-3 83品目ごとの面積比の分布

最も面積比が減少した測定試料は、CA 製フィルターではクロトリマゾールで約 32%、PTFE 製フィルターではブロムペリドールで約 21%だった(図-4,5)。

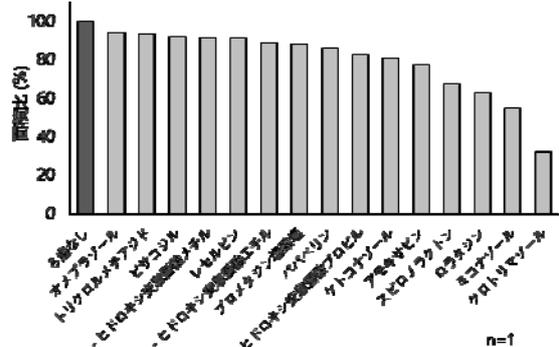


図-4 CA製フィルターへ吸着する試料

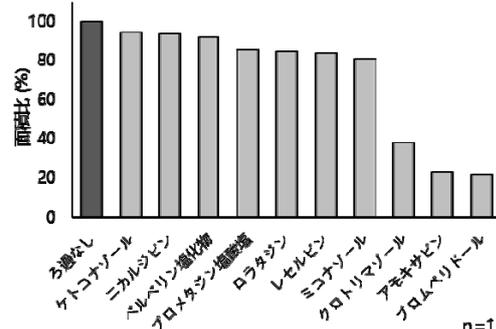


図-5 PTFE製フィルタへ吸着する試料

4. 各種 PTFE 製フィルターによる吸着の違い

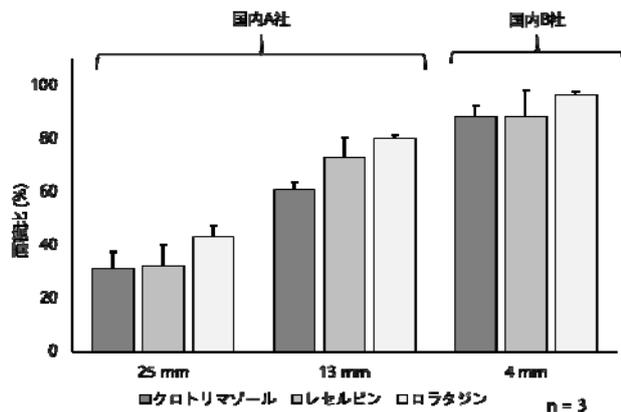
クロトリマゾール、レセルピン、ロラタジンの3品について、確認のため、同一メーカー国内 A 社の PTFE 製フィルター(直径:25,13 mm)および別メーカー(国外 B 社)の販売する PTFE 製フィルター(直径:4 mm)を用いて実験したところ、いずれのフィルターにおい

[調査研究]

でも面積比の減少が確認された(表-2)(図-6)。

表-2 各社PTFE製フィルターの特性

	A社		B社
	直径 (mm)	25	13
有効ろ過面積 (cm ²)	4	0.9	0.1
孔径 (μm)	0.45	0.45	0.2
材質	親水性PTFE	親水性PTFE	親水性PTFE
ハウジング	ポリプロピレン	ポリプロピレン	ポリエチレン



[まとめ]

問題となった収去試験では、p-ヒドロキシ安息香酸ブチルはCA製フィルターには吸着したが、PTFE製フィルターには吸着しなかった。しかし、本検討により、いくつかの試料において、PTFE製フィルターに吸着し、試験検査に影響を及ぼす可能性が示唆されて。ろ過面積が小さい場合などは、面積比の減少は大きく観察できないこともある。そのため、妥当性試験の段階でサンプルのフィルター吸着について適切に評価し、SOPで明確化したうえで試験検査を行うことが望ましいと考えられる。

[発表]

- 第55回全国薬事指導協議会総会
- 第55回全国衛生化学技術協議会年会