

アクロディスクシリンジフィルター製品ガイド

HPLCや溶出試験を含む分析試験用サンプルのろ過



背景

ポールのシリンジフィルターは、お客様の分析機器を保護し、結果の完全性を確保するために広範な分析サンプルの前処理を行なうことに適しています。

この製品ガイドでは、お客様のアプリケーションに適したシリンジフィルター製品をお選びいただくために、製品の品質や性能試験、化学薬品耐性に関する選択ガイドをご紹介します。シリンジフィルターを選定するうえで有益な情報を提供していますので是非ご活用下さい。

ご不明な点がございましたら、最寄りの代理店または、ポールウェブサイト <https://www.pall.com/jp/ja/laboratory.html> にアクセスして下さい。

この製品ガイドは、以下のセクションに分かれています。

- ポール製品の品質保証と認証
- ろ過処理の必要性について
- お客様のアプリケーションに対する最適なフィルターの選定
- 適切なフィルターの孔径選定により、HPLCカラムの寿命がアップ
- 溶出物の発生を最小限に抑え、クロマトグラムへの干渉を低減
- API (医薬品有効成分) の吸着を抑制
- シリンジフィルター製品の特長や仕様、化学薬品耐性について



目次

品質保証と認証.....	4
ISO認証 -ポールの品質-	4
低溶出物 HPLCによる認証.....	4
低溶出物 質量分析による認証.....	4
無機系低溶出物 イオンクロマトグラフィーによる認証.....	5
自動装置適正認証.....	5
製造品質保証.....	6
ろ過処理の必要性	7
溶媒タンクと脱気.....	7
ポンプ.....	9
インジェクター.....	9
インラインフィルターとガードカラム.....	10
分析カラム.....	11
検出器.....	11
チューブ.....	11
メンブレンフィルター選択	12
フィルターの化学薬品耐性.....	12
最適な有効ろ過面積(EFA).....	13
最適なポアサイズ評価.....	14
HPLCカラムの長寿命化	16
カラム故障の原因.....	16
試験方法.....	17
試験結果と考察.....	17
HPLCカラムの長寿命化のためのろ過性能.....	17
終わりに.....	18
サンプル調製時の溶出物と分析の完全性の維持	18
溶出物とは何か、そして溶出物はどこから来るのか？.....	18
なぜアクロディスクシリンジフィルターには多くの種類があるのか？.....	18
溶出物が問題となるのはどのようなケースか？.....	19
溶出物による影響を回避するには？.....	19
アクロディスクシリンジフィルターの品質は？.....	19
HPLC認証の信頼性とは？.....	19
実験・装置条件.....	19
アクロディスクOneシリンジフィルター (wwPTFEメンブレン).....	20
終わりに.....	20
薬物結合に基づく溶出試験用のサンプル調製 で利用できる各種フィルターの適合性	21
実験・測定.....	21
一般的な方法論.....	22
医薬品に関するフィルターの適合性試験.....	23
考察.....	25
終わりに.....	25
ポール製の特長と利点	26
製品の仕様.....	27
構成材質.....	27
仕様.....	28
化学薬品耐性ガイド	30
参考文献.....	31

品質保証と認証

1974年、ポールは分析化学のサンプル調製用にアクロディスクシリンジフィルターを開発しました。現在では、サンプル調製や溶出試験用の高品質なフィルターを製造しており、お客様の独自のアプリケーションに応じています。ポールの微細多孔質材料とろ過装置は、精密かつ高度に制御された条件下で製造されています。ポールの製品製造施設では、最先端のシーリング技術、監視システム、ロボットプラットフォームを駆使して、ロット間の最適な整合性を確保しています。

品質保証や認証については下記をご覧ください。

ISO認証 -ポールの品質-

国際規格や業界固有の規格に準拠した品質認証を取得することで、グローバルに一貫したプロセス、製品、サービスを実現しています。この一貫性は、お客様がどこにいても期待通りの高品質な製品を提供するための礎となっています。

当社の製造拠点では、ISO 9001に準拠した品質管理システムを運用しており、この規格の認証を維持するために外部監査によって評価されています。各サイトの証明書のコピーは、<https://www.pall.com/en/about-pall/quality.html>から入手できます。

ポール・コーポレーションは、医療用フィルター、無菌操作用の滅菌グレードフィルター、実験用フィルターなど、幅広い種類のろ過・分離製品を製造しています。ポール・ラボラトリー事業部では主に実験用フィルターや滅菌グレードフィルターを取り扱っております。

低溶出物 HPLCによる認証

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 用のフィルターは、不要な粒子を除去することで精度を高めるように設計されています。しかし、使用するフィルターの材質などを考慮しないと、フィルターの溶出物によりサンプルがコンタミネーションを起こす可能性があります。このような溶出物は、アーチファクトの原因となりHPLCの分析結果に影響を与えます。例えば、共溶出、偽定量、余剰ピークがあります。

ポールは、最高グレードの素材を厳選し、メンブレン製品に厳格な抽出方法を施すことで、望ましくないアーチファクトの発生を排除しています。

ポールのHPLC認証では、フィルター材料の溶出物によって分析結果が損なわれることはありません。当社のメンブレンは、一般的なHPLC溶媒である水、メタノール、アセトニトリルとの互換性を確立されたHPLCの手順で試験しています。さらに、UV検出可能な溶出物が少ないことを確認するために、HPLCアクロディスクシリンジフィルターの全製品のサンプルを発売前に評価しています。

低溶出物 質量分析による認証

アクロディスクMSのシリンジフィルターに使用されている高水和性ポリテトラフルオロエチレン (wwPTFE) メンブレンは、低レベルの溶出物を保証するために、全ロットが確立されたLCMS技術に基づいて試験されています。

製品1箱には、国際規格との比較で検出されたすべてのピークを示す全イオン電流 (TIC) クロマトグラムを記載した証明書が添付されています。また、完全性試験、バースト試験、流速試験の結果も証明書に記載されています。

無機系低溶出物 イオンクロマトグラフィーによる認証

イオンクロマトグラフィー(IC)用アクロディスクシリンジフィルターは、無機系溶出物をモニターする高感度ICプロトコルで試験されています。ICアクロディスクポリエーテルスルホン(PES)シリンジフィルターは、ICにおいて、無機系溶出物が少ないことが証明されています。フィルター溶出物の実際のバックグラウンドレベルは、塩化物は20 ppb以下、硝酸塩は6 ppb以下、リン酸塩は1 ppb以下、硫酸塩は10 ppb以下です。

自動装置適正認証

アクロディスクPSFシリンジフィルターは、自動化機器との互換性と信頼性を考慮して設計・認証されています。アクロディスクPSFシリンジフィルターは、以下の特徴を有し、24時間安心してご使用いただけます。

- フィルターからフィルターへのスムーズなリリース
- 安定したターレット送り
- 頑丈なハウジング
- 精密なフィルター外部構造

製造品質保証

品質管理

アクロディスクシリンジフィルターは、UV吸収の溶出物を評価するためのHPLC認証に加えて、品質管理試験が行われています。これらの試験は、製品の仕様に適合しているかどうかを確認するものです。

品質管理試験には以下の方法があります。

- 目視による品質検査
- 液体の流速試験
- バブルポイント試験
- パースト試験
- 認証用液体UV/IC溶出物

UV吸収溶出物

UV吸収溶出物試験は、HPLCのサンプル調製に使用するシリンジフィルターが、液体サンプルに有意な量のUV吸収の溶出物が含まれていないことを確認するために実施されます。この試験は、HPLC認証を取得しているすべてのフィルターを対象としています。

バブルポイント試験

アクロディスクシリンジフィルターの各ロットから統計的に代表的なサンプルを選び、バブルポイント試験を行ない、孔径の大きさとメンブレンの密閉性を確認します。バブルポイント試験とは、濡れた孔から気泡を押し出すのに必要な空気圧の大きさを示す指標で、孔径の大きさに反比例します。バブルポイント試験の評価は、最大の孔径から気泡が発生したときに決定されます。孔が大きいほど、気泡を形成するのに必要な圧力は小さくなります。バブルポイントは、ポンド／平方インチ (psi)、barまたはmbar、またはメンブレンの場合はkPaの単位で表されます。(ASTM:F216-80)

パースト/圧力試験

アクロディスクシリンジフィルターは、圧力に対する耐性を試験しています。この試験は、アクロディスクシリンジフィルターのハウジングが定格使用圧力で破裂しないことを確認するための品質と安全性の試験です。製品資料に記載されている最高使用圧力は、実際の製品が破裂する圧力よりもかなり低いものです。この定格圧力は、すべてのロットのフィルターで試験されています。

目視による品質検査

ロボティクスな監視システムは、アクロディスクPSFシリンジフィルターの外觀上の欠陥がないか生産工程全体で検査しています。オペレーターと技術者は、アクロディスクシリンジフィルターに施されたパッド印刷を確認します。各デバイスに印字されている文字の品質、正確さ、適切な色分けを検査します。パッケージのラベリングは、ラベル情報が正確であるかどうかを検査します。

イオンクロマトグラフィー (IC) による溶出物試験

ICアクロディスクシリンジフィルターを18 MΩ/cmの水で溶出し、イオン溶出物の量が十分に少なく、ICに使用した場合に正確な分析結果が得られる製品であるかどうかを判定します。この試験は、イオンクロマトグラフィーの使用のために認証されたすべてのフィルターに適用されます。

液体サンプルの流速試験

液体の流速テストは、アクロディスクシリンジフィルターが流速の仕様を満たしていることを確認するために行われます。この手順を行なうには、シリンジフィルターを調整・加圧されたサンプル溶液の供給源に取り付け、特定の時間間隔で処理された液量から流速を決定します。

質量分析計

アクロディスクMSシリンジフィルターは、50:50のアセトニトリルと水でサンプル液を溶出し、質量分析を用いて溶出したサンプル液を分析します。フィルターからの妨害溶出物がないことを確認するために、ろ液と未ろ過のサンプルを比較します。この全イオン電流 (TIC) によるクロマトグラムと証明書は、このフィルターのすべてのロットに添付され、質量分析用の証明書となります。

HPLC認証メンブレン

推奨の使用条件

メンブレン	強塩基	酸	水溶液	ケトン
フルオロダイン		●	●	
ナイロン	●		●	●
PTFE	●	●		●
スーポア (PES)	●	●	●	
高水和性 ポリテトラフルオロエチレン (wwPTFE)	●	●	●	●

備考: フィルターの選定の前に29ページの化学薬品耐性ガイドをご確認下さい。

ろ過処理の必要性

サンプルおよび移動相のろ過は、HPLCカラムの寿命を延ばし、システムの消耗を低減し、HPLCの完全性を維持するためのシンプルかつ経済的な方法です。このパートでは、不適切なろ過方法がHPLCの各コンポーネントに及ぼす影響について、体系的かつ徹底的に検証します。これらの結果を確認することで、研究者は、ろ過に関連する問題を早期発見することができ、長期化するメンテナンス修理や交換に関する費用の削減や実験の中断を回避することができます。

HPLCカラムの寿命を延ばす分析サンプルと移動相のろ過処理

HPLCに関連する問題は、システムエラーの前兆に注意を払い、定期的なメンテナンスを行なうことで回避することができます。ポンプシールの交換など、HPLCの部品交換のほとんどは必要なメンテナンスとして認識されていますが、分析サンプルや移動相のろ過も重要なメンテナンス工程の1つです。サンプルと移動相の定期的なろ過処理は、HPLCカラムの長寿命化のためのシンプルかつ経済的な方法です。HPLCの技術的な複雑さや費用に依存せず、すべてのHPLCは、Fig. 1に示すように同じ基本構成を備えています。

一般的なHPLCは、溶媒タンク（移動相溶媒）、ポンプ、インジェクター、カラム、検出器、データ記録システムで構成されています。ろ過処理で除去できない粒子の吸着や微生物の繁殖は、ほぼすべてのシステム構成に影響を与えます。

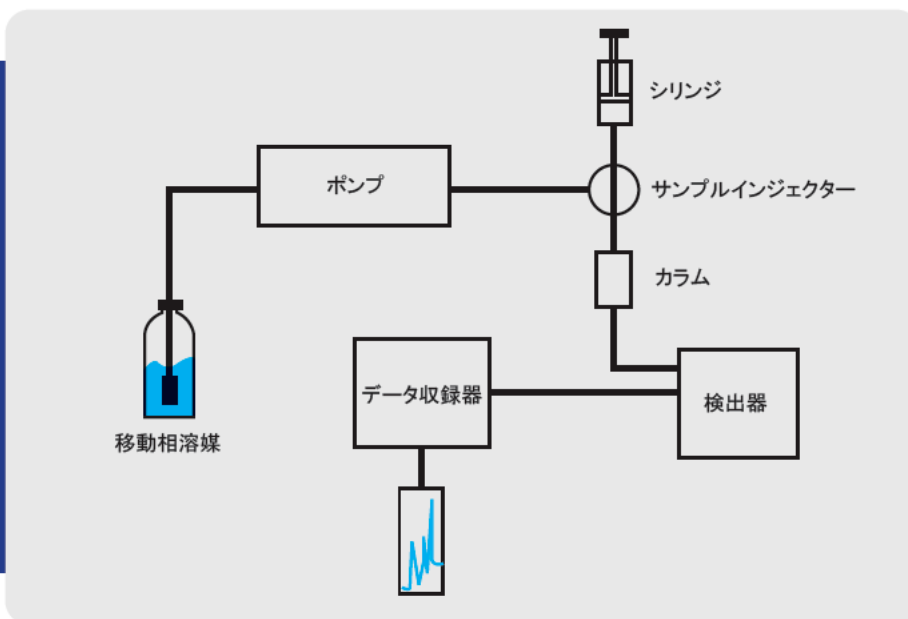


Fig. 1. 基本的なHPLCの構成

溶媒タンクと脱気

溶媒タンクは、不活性容器、ベントキャップ、PTFE製の溶媒インレットライン、10 μmのステンレス製インレットフィルターが含まれています。溶媒タンクには、溶解した空気を除去して溶媒を脱気する機能が付いています。移動相の脱気を頻繁に行なうことで、圧力変動によるポンプからの溶媒の送液が不安定になることを防ぎ、検出器のノイズを低減することができます。また、脱気により溶存酸素を除去することで、UVや屈折率、電気化学、蛍光検出器の感度や動作安定性を低下させる分析サンプルや移動相の酸化を抑制することができます。移動相のろ過処理は、移動相中の微粒子を除去し、シンカーやカラムフリットの目詰まりやコンタミネーションの抑制、ポンプバルブの破損、キャピラリーの詰まり、ピーク形状の異常、余分なピークやバックグラウンドノイズ等の問題を抑制することができます。

移動相のろ過は、溶媒をタンクに入れる前に実施します。移動相溶媒がバッファーの場合は、ベースラインを上昇させる可能性のある微生物の繁殖を排除するために、0.2 μmのフィルターで毎日ろ過する必要があります。

一般的な溶媒ろ過装置をFig.2に示します。ろ過装置からのコンタミネーションを懸念して、多くの研究者が溶媒のろ過を避けています。各溶媒専用の容器を用意し、容器のボトルとインラインフィルターを頻繁に交換・洗浄することで、汚染の問題を軽減することができます。すべてのろ過処理は、移動相を溶媒タンクに入れる前に行なう必要があります。一般的には、ガラス製のフィルターファンネルとフラスコを使用します。

しかし、クロスコンタミネーションを排除するには、各容器に専用のファンネルとフラスコを用意する必要があります。また、ファンネルアセンブリの上部を満たすために、溶媒ボトル自体を実験台の上に高く持ち上げる必要があります。健康リスクと安全上の問題があります。

このような懸念は、ポールのソルバックろ過デバイスを使用することで解消されます。ソルバックは、溶媒ボトルの上部に直接取り付けられるフィルターホルダーです。Fig. 3に示したソルバックの使用例は、複数の溶媒をろ過する際にクロスコンタミネーションを最小限にすることで専用のろ過装置が不要になります。また、ソルバックフィルターホルダーを使用することで、ろ過する前の移動相溶媒の容器を持ち上げ、注ぎながらろ過をする必要性もなくなります。



Fig. 2. 一般的な移動相ろ過装置

Fig. 3. ソルバックろ過装置



溶媒用フィルターを選択される際に考慮する点は、フィルターの材質と溶媒の相性です。ポールでは、様々な種類のHPLC溶媒に対応するため、数種類のフィルターを用意しています。ポールのwwPTFEメンブレンは化学薬品耐性の高いメンブレンで、様々な溶媒に適応しています。一般的な溶媒フィルターは、直径25～90mmのサイズで、膜の孔径は0.2 μm または0.45 μm のものが 있습니다。

ポンプ

ポンプは、HPLCの中で最も重要な構成の一つです。ポンプを確実に動作させるためには、システムの清浄度、溶媒や試薬のグレード、移動相のろ過、移動相の脱気等に注意を払う必要があります。ポンプで発生する問題は、1) 逆止弁、2) プランジャーシール、3) 詰まり、4) 気泡の4つです。ポンプが正しく機能していない場合、ベースラインノイズの増加や不安定な保持時間、操作圧力の上昇などが起こります。

ポンプは10 $\mu\text{L}/\text{min}$ から10 mL/min の流量を供給します。10 mL/min でサンプルを微粒子カラムに送液すると、大きな圧力が発生します。ポンプがろ過されていない移動相を充填カラム内の小さな間隙に循環させると、移動相中に含まれる微粒子が蓄積する可能性があります。そのため、圧力変化をモニタリングすることで、圧力変化によって、フリットやカラムが詰まっているかどうかを迅速に判断することができます。保持時間もシステム圧力の変化によって影響を受けることがあります。移動相の混合物が飽和空気の状態になると、ポンプ内に気泡が発生します。気泡は、ピストンや逆止弁の動作を妨げ、流量や圧力の変動を引き起こします。詰まりや気泡を解消するためには、システムメーカーに連絡して、最適なメンテナンス方法をご確認してください。

逆止弁は、ポンプヘッド内の溶媒の流れの方向を制御し、適切に密閉されていれば安定した圧力を確保することができます。逆止弁内に微粒子が吸着すると、リークや詰まりの原因となり、流量や圧力の問題を引き起こします。逆止弁のリークを防ぐには、HPLCグレードの溶媒のろ過、インラインフィルターの使用、緩衝溶液を含まない移動相による洗浄操作、プランジャーシールの定期交換などがあります。ポンプの脈動ノイズは、プランジャーの動きや逆止弁の動作による流量変化を検出器が感知したものです。移動相の溶媒をろ過することで、このノイズの発生を抑えることができます。極性の高い溶媒を連続して洗浄することで、付着物や微粒子による問題を取り除くことができます。

移動相溶媒のろ過によってプランジャーシールの長寿命化が期待できます。

プランジャーシールは、ポンプヘッド内のプランジャーの動きを円滑にするものです。プランジャーシールは、他のポンプの部品に比べて消耗が早いので、3~6か月ごとに交換する必要があります。プランジャーシールが消耗すると、高圧でのポンピングができなくなったり、ポンプヘッドの背面からリークが生じたり、サンプルの保持能が変化したりすることで明らかになります。プランジャーシールの消耗は、シールの剥がれや、シールから発生するコンタミネーションを引き起こします。また、蒸発した移動相から蓄積されたバッファーの塩も消耗を促進します。プランジャーシールの寿命を延ばすには、移動相の溶媒をろ過して、シールの消耗を加速させる原因となる微粒子を取り除く必要があります。

インジェクター

清浄なサンプルを注入することで、インジェクターやカラムの寿命を延ばすことができます。サンプルは、使い捨てのシリンジフィルターで微粒子やバクテリアを除去します。使い捨てのシリンジフィルターには、サイズ(4~25mm)とポアサイズ(0.2~1.0 μm)があります。シリンジフィルターは、プラスチック製のハウジングに収納されたメンブレンで、ルアーフィッティングでシリンジに取り付けることができます。シリンジで液体サンプルを回収し、シリンジフィルターを取り付け、押し出すことでろ液を各バイアルに文中することができます。Table 1 (10ページに記載)は、シリンジのハウジングに収納されたメンブレンフィルターの種類、ハウジングの材質、プレフィルターの種類を示したものです。メーカー間での物理的・化学的なばらつきを減らすために、サンプルと移動相のろ過製品は同一メーカーから購入することが望ましいと考えられます。

インジェクション前の分析サンプルのプレろ過はインジェクターとカラムの寿命を延ばします。

Table 1
シリンジフィルターの構成材質

メンブレン材質 ナイロン、PTFE、ポリフッ化ビニリデン (PVDF)、ポリエーテルスルホン (PES)、アクリル共重合体、wwPTFE
ハウジングの材質 ポリプロピレン (PP)、ポリエチレン (PE)、変性アクリル
プレフィルターの材質 ガラス、ポリプロピレン、ポリエーテルスルホン (PES)

適切なフィルターを選択するためには、フィルターと溶媒の相性や、フィルターの化学的・物理的特性に関する知識が必要です。これらの特性には、ポアサイズ、ポア分布、フィルターの厚さ、溶出物、疎水性/親水性、結合特性、発熱性、ガスおよび液体の流量、破裂強度、オートクレーブ可/不可、公称微粒子保持量などがあります。通常、HPLC用途では孔径0.45 µmのフィルターが選択されます。一方、バクテリアの除去やUHPLC用途では0.2 µmのフィルターが選択されます。微粒子を含む分析サンプルには、大きなポアサイズのプレフィルターと小さなポアサイズのメンブレンを1つに収納したシリンジフィルターの使用がお勧めです。また、低タンパク質吸着用フィルターや滅菌グレードフィルターも用意しています。

サンプルと溶媒のろ過は、詰まりや傷、漏れから小容量のインジェクターを保護します。

HPLCのインジェクターには、セプタム、セプタムレスのストップフロー装置、手動または自動のバルブシステムなど、様々な種類があります。代表的なものはバルブ式です。インジェクターは、再現性のあるサンプル導入を保証する必要があります。分析サンプルと溶媒のろ過は、少量のインジェクターの継手の詰まり、傷、リークを防ぎます。サンプルループや廃液ラインが詰まると、背圧が高くなり、サンプルループの充填が困難になります。低デッドボリュームフィッティングは、バンド幅の広がりを減少させるためにバルブインジェクターとカラムの間に設置されますが、これも詰まりの原因となります。その他、HPLCのトラブルの原因としては、インジェクターの部品の不適合や破損、サンプル量の変化、リーク、システム圧の上昇などが挙げられます。適切に調整・洗浄されたインジェクターは、ろ過を行なうことで5,000回の注入が可能です。

オートサンプラーを安全に操作するため、あらかじめ分析サンプルをろ過し、清澄化すると誤動作が少なくなります。また、サンプル用バイアルにゴミが付着していないことも、サンプルの清浄化につながります。サンプル針、接続チューブ、インジェクターの詰まりを減らすためには、微粒子のないサンプルが不可欠です。接続チューブの詰まりは、サンプルの微粒子、セプタムの破片、内径の小さいチューブなどが原因です。分析サンプル、移動相、インラインフィルター製品を使用することで、このような状況を防ぐことができます。インジェクターの低圧側での詰まりは、ニードルとニードルバルブのチューブをチェックする必要があります。症状としては、ピークの高さが予想よりも小さくなったり、ピークが消失したりします。高圧側では、接続金具を緩めて、カラムヘッドから上流に向かって原因となる場所を探します。詰まりの場所を特定したら、ろ過された清浄化溶媒で洗浄します。

インラインフィルターとガードカラム

インラインフィルターとガードカラムは、メインカラムの前段階で微粒子を除去することができます。これらの2つのフィルタは、HPLCにおいて、①サンプルインジェクター ②インラインフィルター ③ガードカラム ④メインカラムという順番で構成されています。これらのフィルターは、分析サンプルの前処理や、分析サンプルと溶媒のろ過に代わるものではありません。微粒子の多いサンプルは、インラインフィルターとガードカラムにすぐに負荷がかかり、粒子がメインカラムに入り込んでしまう恐れがあります。インラインフィルターの重要性は、ポンプやサンプルインジェクターのプランジャーシールの消耗を防ぐ役割があることです。インラインフィルターは、カラムフリットと背圧のリストリクターの詰まりを軽減する機能があります。インラインフィルターは、頻繁に交換できるように0.45～2.0 µmの取り外し可能なフリットを持ち、デッドボリュームの少ないハウジングであることが望ましいと考えられています。ガードカラムは、メインカラムを詰まらせ、カラムボイドの原因となり、化学的および物理的な廃棄物を回収すること役割があります。ガードカラムは、カラムを劣化させて寿命を縮める不可逆的な成分や強結合した成分を保持するため、頻繁にカラムを交換する必要がなく、安価な代替手段となります。ガードカラムのフリットは通常2.0 µmですが、これでは微粒子の除去には不十分です。分析サンプルと移動相を精密ろ過することで、ガードカラムの本来の用途である化学汚染の除去能力を維持することができます。

サンプルと移動相のろ過は、使用目的に応じたガードカラムの性能を維持します。

分析カラム

HPLCカラムを適切に選択することは、化合物の分離・同定を効率的に行なうために非常に重要です。高性能カラムは、均一な微粒子で構成されています。最適なピークを得るためにはカラムの操作特性に依存し、検出器に依存しないことが望まれます。カラムは、サンプルの種類やサンプル前処理、実験者のろ過方法にも依存しますが、数回から数千回のインジェクションに耐えることができます。HPLCカラムで発生しうる問題は、大きく分けて化学的変化と物理的変化の2つが存在します。化学的変化はガードカラムで防ぐことができます。物理的変化には、フリットの詰まりや流路の空隙があります。空隙は、粒子状物質や圧力衝撃によって生じます。保持時間の変化なしに、テーリングピークやスプリットピークなどのピーク形状の変化が見られる場合は、フリットの詰まりやカラムポイドの発生が考えられます。

このような物理的変化を防ぐために、4つのアドバイスがあります。

- 孔径0.2または0.45 μm のシリンジフィルターで溶媒をろ過する。
- 細菌の増殖を防ぐため、移動相バッファーを毎日0.2 μm のフィルターでプレろ過する。
- サンプルを0.2または0.45 μm のフィルターでろ過する。
- 0.5 μm のインラインフィルターでインジェクターやポンプの微粒子を捕捉する。

溶媒の強さ、pH、温度、イオンペア試薬などの移動相添加剤の変化によるものではなく、閉塞やカラムポイド体積によるものであることを確認してから対処してください。

検出器

HPLC用の検出器は、バルク特性と溶質特性の2つに分類されます。バルク特性の検出器は、移動相中の溶質の物性の差を移動相のみと比較して測定するものです。溶質特性の検出器は、溶質の物理的または化学的特性に反応し、移動相に依存しません。例えば、UV/VIS分光光度計、蛍光検出器、RI検出器があります。検出器の感度が高くなるにつれて、フィルターの選択が重要になります。最も感度の高い検出器のひとつに質量分析計があり、化合物の電荷と質量比によって分離することができます。そのためアクロディスクMSシリンジフィルターは、高密度のポリエチレンハウジングに特殊なwwPTFE膜を使用しています。このシリンジフィルターはHPLCの高感度検出器で検出される低レベルの溶出物の可能性を最小限に抑えることができます。

0.2 μm または0.45 μm の孔径をもつメンブレンフィルターでバッファーをろ過することで、検出器に影響を及ぼす酸素を除去する

移動相の脱気が不十分な場合、気泡による圧力変動や急激なノイズが発生します。気泡は、移動相混合液が空気で飽和したときに発生し、検出器の動作に支障をきたす場合があります。また、サンプル中に酸素が含まれると酸化が起こり、感度が低下します。脱気方法には、移動相をろ過した後、ヘリウムガスによるバブリングや超音波処理、吸引処理、激しく攪拌しながら加熱するなどの連続脱気方法があります。検出器内の酸素の悪影響を除去する方法としては、連続的なパーージや0.2 または 0.45 μm のメンブレンフィルターによるバッファーのろ過、HPLCグレードの溶媒の使用などがあります。

チューブ

チューブの長さや内径は、システムの劣化を防ぐために慎重に選択する必要があります。内径は圧力特性により決定し、流量特性により0.18 ~ 1.0 mmの範囲で使用します。インジェクターからカラム、カラムから検出器へのチューブは、一般にステンレス製かテフロン製で、内径0.25 mmが主流です。小さなピーク体積が要求されるアプリケーションでは、マイクロ孔径のチューブを使用します。内径の小さいチューブは詰まりの発生は早いですが、チューブが完全に閉塞するのは稀です。一般的には、インラインフィルターやフリットで閉塞が発生します。閉塞の影響としては、圧力の大幅な上昇、フィッティングやシールのリークなどがあります。閉塞の原因は、移動相のろ過不良、インジェクションサンプル中の粒子、ポンプ/インジェクターシールの劣化、ガードカラムや分析カラムからのシリカ粒子の漏れ、移動相バッファーの塩の沈殿、HPLCシステム内の粒子状物質などが挙げられます。

メンブレンフィルター選択

用途に応じて最適なメンブレンフィルターを選択するための4つの考慮すべきポイント

1. あなたのアプリケーションは自動化されていますか？または手動ですか？
2. フィルターの化学薬品耐性は？

- ・使用するメンブレンの化学薬品耐性
- ・溶出物
- ・吸着性

3. ろ過に必要な有効ろ過面積 (EFA) は？
4. サンプルの洗浄に最適な孔径は？

フィルターの化学薬品耐性

酸や塩基、有機溶媒への耐性は必要ですか？サンプル前処理用のシリンジフィルターや移動相溶媒用ディスクフィルターを選択するために、化学薬品耐性を調べることは非常に重要です。

基本情報として、あらゆる溶媒に対して、どのメンブレン材質を使用すべきか紹介しています。

水溶液

水溶性サンプルのろ過には、親水性のメンブレン材質を選択するのがお勧めです。

材質: wwPTFE (高水和性ポリテトラフルオロエチレン), PES (ポリエーテルスルホン), ナイロン, PVDF (ポリフッ化ビニリデン)

ガスと腐食性有機溶媒

有機溶媒のろ過には疎水性のメンブレン材質がお勧めです。

材質: PTFE

水溶液と有機溶媒

高分子膜は種類によって化学薬品耐性が異なります。しかし、wwPTFEは水溶液、有機溶媒に限らず広範な溶媒ろ過に向いており、汎用的なメンブレン材質です。材質: wwPTFE



極めて低レベルの溶出物

メンブレンフィルターは、不要な微粒子を除去して、検出精度を高めるためにサンプルの前処理として使用されます。しかし、メンブレンフィルターの材質によっては、フィルターからの溶出物によってサンプルをコンタミネーションリスクにさらすことがあります。このようなアーチファクトは、分析結果に悪影響を与える可能性があります。そのため、低溶出物のメンブレンフィルターを選択する必要があります。

サンプル吸着

医薬品サンプルのルーチン分析における不要な薬物結合は、深刻な問題であり、想定外の結果を引き起こす可能性があります。単一の分析法では、すべてのメンブレンフィルターについて、フィルター特性の比較と溶出物の全範囲について、信頼できる情報を提供することはできません。したがって、wwPTFEメンブレンのアクロディスクOneシリンジフィルターのような低吸着性のメンブレンフィルターを選択することをお勧めしています。wwPTFEメンブレンは、生体分子やAPIの結合が極めて低いです。一般的な結合レベルは5%以下です。

最適な有効ろ過面積 (EFA)

サンプル中に含まれる微粒子は、フィルターの寿命に影響します。このことはサンプル中に含まれる微粒子がフィルターの孔をふさぎ目詰まりを起こし、ろ過効率が損なうためです。そのため、サンプルをろ過する容量に応じて、有効ろ過面積を大きくすることでフィルターの寿命を延ばし、効果的なろ過作業を実施できます。

メンブレンフィルターには、96フィルタープレートから、遠心デバイスフィルター、シリンジフィルターまで、さまざまなサイズがあります。25 mm径のアクロディスク PSFシリンジフィルターや、より少量のサンプル用に13 mm径のものもあり、様々なメンブレンや孔径を選択できます。

保持液量

また、フィルターのサイズを選ぶ際のポイントとして、保持容量 (ホールドアップ量) というものがあります。これは、フィルター内に残存する液体の量を指しています。高価なサンプルのろ過には、保持容量の少ないフィルターをお勧めします。

ポールは、広範なサイズのメンブレンフィルターを提供しています。ミニスパイク型の13 mmシリンジフィルターは、サンプルの保持容量を最小限に抑え、バイアルへの分注を容易にします。その他のオプションとして、ナノセップMF遠心デバイスやアクロプレップフィルタープレートもあります。

Table 2は、液量に応じて適切なフィルターサイズをお選びいただくためのガイドラインです。

Table 2 液体の異なる容量におけるフィルターサイズの選定

ろ過容量	フィルターの種類	保持容量
<500 µL	ナノセップ MFデバイス	<2 µL
<900 µL	アクロプレップ96フィルタープレート, 1 mL	1ウェルあたり18 µL未満
<2 mL	4 mm アクロディスクシリンジフィルター	<10 µL
<10 mL	13 mm アクロディスクシリンジフィルター (ミニスパイク)	<14 µL
<10 mL	13 mmアクロディスクシリンジフィルター	<30 µL
<125 mL	25 mmアクロディスクPSFシリンジフィルター	<200 µL

ろ過を実施するのが困難なサンプルには、GxF多層ガラス繊維のプレフィルター付きのアクロディスクPSFシリンジフィルターが最適です。

サンプルのプレろ過

ろ過を実施するのが困難なサンプル（例：微粒子が非常に多いサンプルなど）には、GxF多層ガラス繊維のプレフィルター付きのアクロディスクPSFシリンジフィルターが最適です。

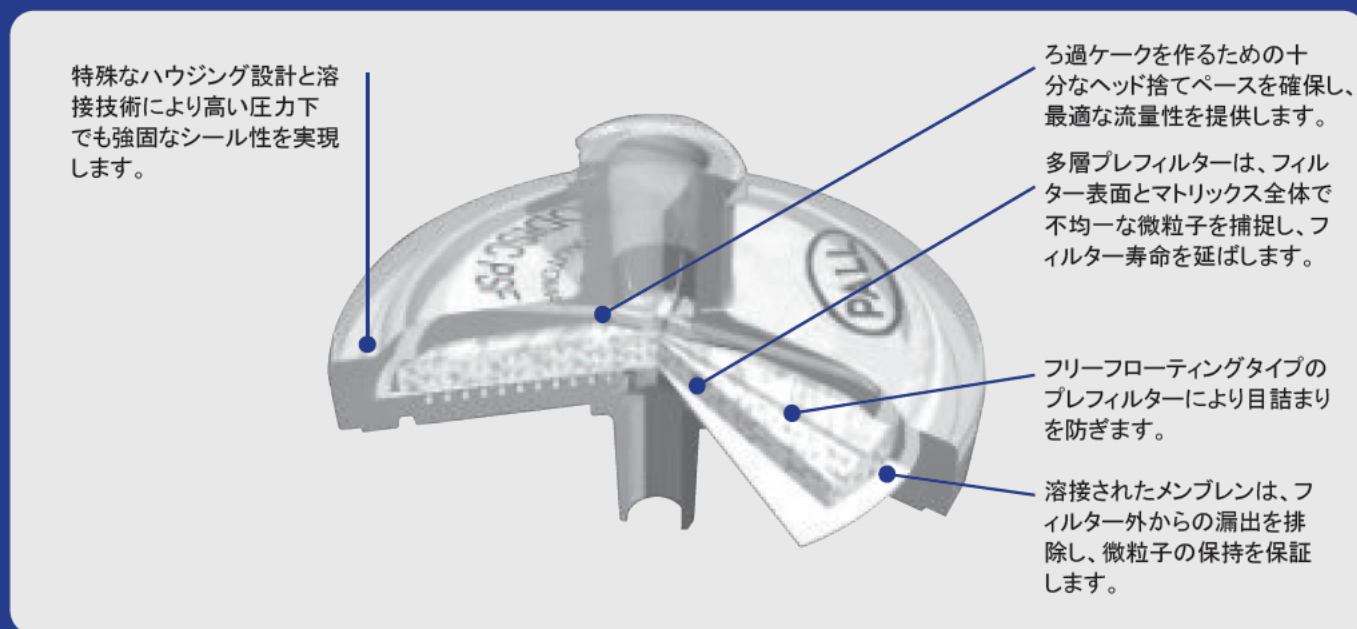


Fig. 4. アクロディスクPSF GxFシリンジフィルター

このアクロディスクPSF GxFシリンジフィルターは、ガラス繊維のプレフィルターにより、標準的なガラス繊維プレフィルターより高流量特性を有し、スループットを加速させます。

40 μm から1 μm までの多層プレフィルターが微粒子を捕捉し、フィルター寿命を延ばします。

簡単な識別

13 mmと25 mmのアクロディスクシリンジフィルターには、それぞれのフィルターにメンブレンの種類と孔径が色分けして印字されています。

- | | |
|----------|---------|
| ● wwPTFE | ● ナイロン |
| ● PTFE | ● ガラス繊維 |
| ● PVDF | ● PES |

最適なポアサイズ評価

サンプルのプレろ過は、カラムの寿命を延ばし、HPLC周りのシステムのメンテナンスを減らすことができます。一方で、プレろ過に使用するフィルターの孔径は、カラムの充填剤サイズに基づいて決定する必要があります。Fig. 5で示すように、カラム充填剤の粒子は互いに接触しています。理想的には、充填剤の粒子間のスペースに汚染物質が入らないようにすることが重要です。この空間 (Flow Pathと表示) の大きさを調べ、その大きさの同程度の粒子を除去することです。例えば、3 μm のパッキングサイズから始めて、Fig. 5に示されているように、いくつかの正三角形を描きます。一辺の長さが0.75 μm の正三角形を周回することによって、カラムを通過することができる最大の粒子を決定します。

今度はFigを拡大して観察します。一辺の長さが0.75 μm になる正三角形が並んでいる様子をイメージしてください。Fig. 6は、短辺が球の半径に相当する直角三角形です。角度は60°の半分、つまり30°になります。この新しい直角三角形の水平の辺の長さは、0.75 μm の半分の0.375 μm になります。30°の正接を計算すると、反対側の辺の長さの隣接する辺に対する比が得られ、この場合、0.58となります。つまり、三角形の短辺は0.58 \times 0.375 = 0.217 μm に等しいことがわかります。偶然にも、これは粒子の半径でもあります。つまり、カラムの粒子パッキングの中心直径が3 μm であれば、流路は0.43 μm と計算できます。

HPLCカラムの充填サイズが3 μm 以下の場合、0.45 μm のシリンジフィルターを使用すると粒子が通過してカラムを詰まらせる可能性があるため、0.2 μm のアクロディスクOneシリンジフィルターを使用する必要があります。

シリンジフィルターは、粒子を正確に保持できているのか？

3 μm 以上のカラムを使用するHPLCシステムでは、シリンジフィルターおよび移動相膜のろ過の孔径は0.45 μm がお勧めです。UPLCのマイクロポアを用いるカラムを含む3 μm 以下のカラムや、微生物の繁殖が懸念される場合は、0.2 μm のフィルターを使用することが推奨されます。

最適な孔径を選択し、サンプルのプレろ過を行なうことでカラムの寿命を延ばし、分析結果の質を向上させることが期待されます。

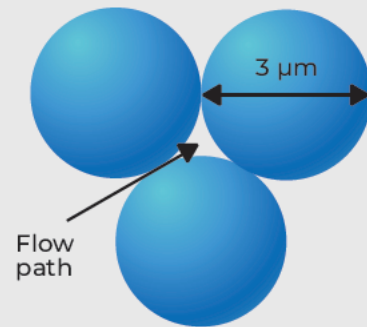
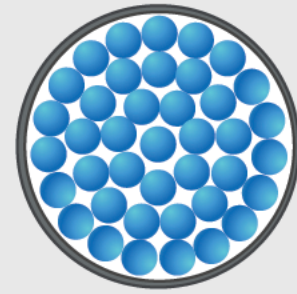


Fig. 5

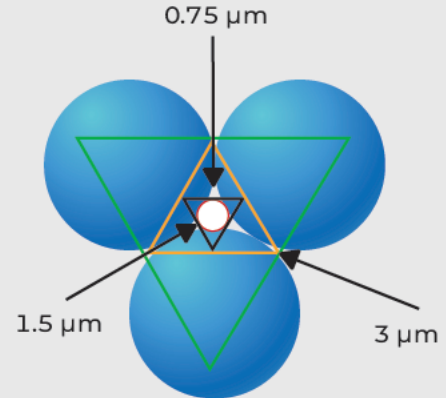


Fig. 6

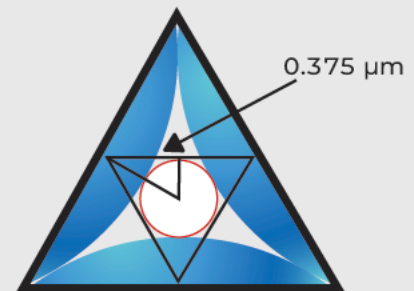


Fig. 7

HPLCカラムの長寿命化

微粒子を多く含むサンプルのHPLCへのインジェクションは、カラムの目詰まりを引き起こし、インジェクターやカラムの寿命が低下し、ポンプシステムのメンテナンスに時間を要することになります。カラムに混入した微粒子は、カラム背圧の上昇、ピーク形状の変化に影響を与える可能性があり、その結果として分析結果の解釈が困難になります。wwPTFEメンブレンを有するアクロディスクOneシリンジフィルターを利用するプレろ過は、このような微粒ウィを除去し、HPLCの周辺機器の寿命を引き延ばす効率的な方法です。0.45 µmのアクロディスクOneシリンジフィルターの平均保持効率は、平均直径0.45 µmのラテックス粒子の懸濁液をろ過した場合、94%となりました。

アクロディスクOneシリンジフィルターは、HPLCカラムの寿命を大幅に延ばすことができます。

カラム故障の原因

HPLCカラム不良の4つの原因は、目詰まり、カラムポイド、サンプル吸着、腐食があります。この中で分析化学者が最も頻繁に遭遇するのが目詰まりです。微粒子を含むサンプルを注入すると、最終的にカラムの注入口がふさがり、カラム背圧が高くなり、カラムの劣化につながります。ポンプ、インジェクター、検出器の動作においても、プレろ過したサンプルを利用する方がトラブルの減少につながる事が予想されます。HPLCの場合、微粒子を除去するために孔径0.45 µmのメンブレンフィルターが一般的に選択されます。

HPLC分析を実施する際に周辺機器やカラムの保全として、サンプルのプレろ過は主要な方法です。インジェクション前にサンプルをろ過すれば、微粒子の目詰まりによるカラムの不良を回避することができますが、カラム寿命の時間は十分に定量化されていません。そこでポールでは、HPLCサンプルの前処理用フィルターを選択し、どの程度カラムの寿命を延ばすことができるかを検討しました。

0.45 µmのシリンジフィルター2種（ポール社および他社）の保持効率を、平均直径0.45 µmのラテックス粒子を用いて検討しました。この実験は、サンプル調製とフィルター効率測定の間方で最高の再現性を得るために、既知のサイズを持つラテックス粒子を用いて実施しました。

実際の用途と微粒子の保持を関連付けるために、HPLCカラムの寿命に対するろ過の定量的な影響を検討しました。これは、サンプルのプレろ過を行わずカラムに通液させた場合とプレろ過を実施したサンプルを通液させた場合のカラム寿命を比較しました。この比較は、カラムの寿命が、サンプル中の微粒子濃度に依存していることを前提として実施しております。

試験方法

材質

- ラテックス粒子と界面活性剤は、Sigma社から購入しました。ラテックス粒子の平均孔径は0.45 µmです。
- 0.45 µm, 25 mmシリンジフィルターは、ポール製品と他社製品を使用しました。

計測装置

- HPLC
- Waters社616ポンプ
- Waters社600sコントローラー
- Waters社717plusオートサンプラー
- UV/VIS分光光度計, HP 8452A ダイオードアレイ

カラム

- Lunau 5 µm C18 (2) サイズ: 30 x 3.0 mm (Phenomenex社)

試験方法

ラテックスの懸濁液の吸光度測定には、紫外可視分光光度計を使用しました。ラテックス懸濁液の最大吸光度は272 nmで観測され、ラテックス粒子濃度と吸光度の相関をとるために使用しました。ラテックス粒子を含まない0.1% Triton X-100の界面活性剤溶液をブランクとして272 nmで吸光度を測定しました。0.0025%, 0.0050%, 0.0075%, 0.01% 0.45 μmラテックス粒子濃度の一連の標準溶液を作成し、検量線の作成に使用しました。ラテックス粒子の濃度と吸光度の間には、Beerの法則に従った直線関係が成立していることが確認されました。相関係数は1.0000でした。保持効率の検討には、0.01% 0.45 μm 平均直径ラテックス懸濁液を使用しました。この溶液を個々のシリンジフィルターに通し、3 mLの溶出液を採取して272 nmで吸光度を測定しました。各社3つのロットのシリンジフィルターを試験しました。

HPLCは、カラムの目詰まりに関する実験に使用しました。カラム寿命は、初期背圧とインジェクション後の背圧を比較することで評価しました。新しいLUNA[®] C18(2) 00A-4252-Y0 カラム (S/N: 160111-3) を設置し、カラムの出口を検出器から切り離し、液を流出できるようにしました。このセットアップにより、迅速なインジェクションが可能になり、カラム背圧をより効率的に測定することができます。移動相にはアセトニトリル:水(35:65 (v/v))を使用し、流速は1 mL/minとしました。カラム温度は25 °Cで制御しました。システムは、毎回50 μLが自動的にインジェクションされるように設定しました。カラムの目詰まりを試験する溶液は、0.002% Triton X-100, 0.05% (w/w) 0.45 μm平均直径ラテックス粒子から構成されています。まず、この溶液をろ過をせずインジェクションし、カラムがどの程度耐えられるかを確認しました。カラムが詰まった後(カラム背圧が241.3 bar (507.6 kPa) に達したとき)、新しいLUNA C18(2) 00A-4252-Y0 カラム (S/N: 159485-4) を設置しました。今回は、同じラテックス懸濁液を他社のシリンジフィルターでろ過を行ないました。他社のシリンジフィルター30枚(3ロット各10枚)を用いて30サンプルを作成しました。インジェクションはサンプルバイアル1からバイアル30まで行い、この順序で繰り返しました。カラム背圧は注入回数とともに記録しました。この手順を新しいカラムで繰り返し、ポールのシリンジフィルターを用いた試験も同様に実施しました。

試験結果と考察

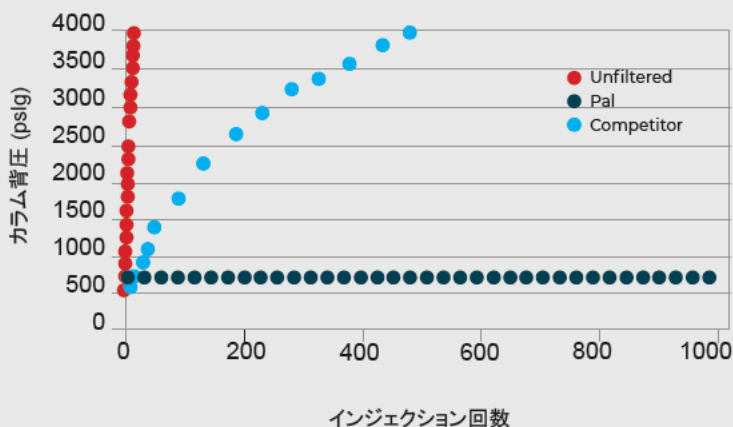
ラテックス粒子の保持率

ポールのアクロディスクOneシリンジフィルター (wwPTFEメンブレン) は、平均直径0.45 μmのラテックス粒子を94.3±3.0%保持することが分かりました。この結果に対して、他社製のシリンジフィルターでは、77.1±17.5%のラテックス粒子を保持することができます。

計測

Fig. 8は、カラム背圧とインジェクション回数の関係を示しています。サンプルをフィルターに通液させない場合は、19回のインジェクションで目詰まりによるカラム不良が観察されました。他社製のシリンジフィルターで0.05%ラテックス懸濁液をろ過した後インジェクションを行なった場合は、500回のインジェクションでカラムの目詰まりが発生しました。一方、同一条件のサンプルをポールのアクロディスクOneシリンジフィルターでろ過した場合は、1000回のインジェクションにおいてもカラム背圧が上昇しませんでした。

Fig. 8. 各社0.45 μm孔径シリンジフィルターを用いた場合のカラム寿命の比較



未ろ過及びブレろ過した0.05%ラテックス懸濁液をインジェクションした際のHPLCカラム寿命におけるフィルターの影響を観察しました。未ろ過のサンプルは、19回のインジェクションで目詰まりを起こしています。他社製のシリンジフィルターでろ過した場合、500回のインジェクションまでカラムは耐えることが分かりました。一方、ポールのアクロディスクOneシリンジフィルターでは1000回のインジェクションにおいてもカラム背圧が上昇しませんでした。

試験結果と考察

ポールのアクロディスクOneシリンジフィルター (wwPTFE) は、他社製と比較して、ラテックス粒子に対して高い保持率を示しました。これらの結果から、HPLCに使用するサンプルは、事前のろ過が非常に重要であることを示唆しています。同じ孔径表示でも各社シリンジフィルターの性能が異なります。今回平均直径0.45 μmのラテックス粒子を用いると、ポールのシリンジフィルターがカラム背圧の上昇なしで、カラムの寿命を52倍に延ばしました。

ポールのアクロディスクOneシリンジフィルター (wwPTFE) は、カラム背圧の上昇なしにカラム寿命を52倍引き延ばしました。

サンプル調製時の溶出物と分析の完全性の維持

ポールは、分析サンプル調製用として、アクロディスク及びアクロディスクPSFシリンジフィルターを製造しています。HPLCをはじめとする分析手法は、感度が高く、定性・定量分析が可能であるため、サンプルの完全性を維持することが重要です。ポールは、製造するシリンジフィルターに対して、溶出物の量を評価する試験を行なっています。

溶出物とは何か？溶出物はどこから発生するのか？

シリンジフィルターの溶出物は、サンプルに溶出する成分として好ましくないアーチファクトです。この溶出物は、メンブレンやハウジングの材質由来である場合もあれば、製造または包装時に導入される成分である場合もあります。サンプル調製中に溶出物がサンプルに溶出するメカニズム (溶解、粒子置換、化学相互作用、拡散) には4種類あり、溶解と粒子置換が最も一般的です。シリンジフィルターの溶出物の発生は、サンプルに対する溶出物の溶解度に依存します。ポリマー樹脂や溶媒、細孔径製剤、ハウジング材料などの化学成分は、サンプルに溶出される可能性があります。

メンブレンやハウジングの成分がサンプル液に溶解しやすくなると、溶出成分が増加します。シリンジフィルターが使用するサンプル液に化学薬品耐性があるか判断するには、主成分と副成分を考慮する必要があります。溶解度は、温度や濃度、暴露時間に依存するため、これらのパラメーターは化学薬品耐性を決定するうえで重要です。また、変位現象は、メンブレン細孔構造に巻き込まれた残留製造材料が外れることで発生します。ポールはこのリスクを防ぐためにメンブレン製品に対して厳密な溶出方法を実施・試験しています。

なぜ、アクロディスクシリンジフィルターには多くの種類があるのか？

高分子膜の種類によって化学薬品耐性が異なります。アプリケーションと化学薬品耐性に基づいて、それにマッチしたシリンジフィルターを選択する必要があります。例えば、強酸性のサンプルには、PVDFまたはwwPTFEメンブレンがお勧めです。一方、ナイロン製のメンブレンは強酸には適性がありません。また、強塩基性サンプルには、ナイロンとPTFEメンブレンが適しています。しかし、PVDFメンブレンは強塩基には適していません。有機溶媒においては、PTFEまたはwwPTFEを推奨します。

広範な溶媒用途として汎用されるのはwwPTFEメンブレンを搭載したフィルターです。ポールは、wwPTFEメンブレンを搭載したアクロディスクOneシリンジフィルターを取り扱っています。One for Allのコンセプトで製造されたこのフィルターは、様々な溶媒に対して化学薬品耐性を有しており、非常に汎用性の高いフィルターです。また、微粒子を非常に多いサンプルのろ過には、ガラス製のプレフィルター (GxF/wwPTFE) を搭載したシリンジフィルターも取り扱っています。

ポールのPTFEメンブレンは、広範なアプリケーションに対応できます。

溶出物が問題となるのはどのようなケースか？

サンプル中に溶出された成分は分析結果に影響を与えることが示唆されています。クロマトグラフィー分析において、溶出物が分析結果に影響を与えるパラメーターとして、サンプルの吸着や溶出、外来ピークが挙げられます。一般的に医薬品のクロマトグラムに含まれる未知のピークが全体の0.1%に相当する場合はアーチファクトの調査が必要です。

溶出物は、分析対象物の濃度が希薄であるほど分析結果のアーチファクトとして影響を与えます。最近のHPLCカラムの傾向として、内径の小さなカラム(マイクロLCでは1 mm未満)や充填量の小さなカラムが使用されており、微量成分の分離・検出能が向上しています。それに伴い溶出物の懸念も高まっています。

溶出物による影響を回避するには？

溶出物によるアーチファクトを回避するためには主に3つの方法があります。その一つがアプリケーション試験です。アプリケーション試験では、ろ過前のサンプル液を分析します。この結果をろ過後のサンプル結果と比較します。定量的な違いが生じる場合は、別種類のフィルターを選択する必要があります。アプリケーション試験のもう一つの方法は、マトリックス溶媒をシリンジフィルターに通液し、分析結果を評価することです。これにより清浄な溶媒に溶出されるかどうかを確認できます。3つ目の方法は、フラッシングです。余剰にサンプル液がある場合、シリンジフィルターから通液した最初の数mLを廃棄します。一般的にフィルターから溶出される成分の量は通液する量に比例して減少します。溶出物の成分を許容できるレベルまで減少させるには、およそ3 mLを通液させる必要があります。

アクロディスクシリンジフィルターの品質は？

メンブレンフィルターの製造メーカーは、独自の配合と異なる製造技術を使用しています。そのため、ポールのメンブレンやアクロディスク、アクロディスクPSFシリンジフィルターは、他の類似品と完全に同じではありません。原料の品質、品質管理、メンブレンの溶出方法、後処理などの製造に関わる工程や材料は、メンブレン特性や溶出物の量に影響します。ポールは、特に最高グレードの原料を選択し、数回の溶出を行ない、サンプルのろ過時に溶出成分を可能な限り抑えた製品であることを確認しています。また、ハウジングの素材であるポリプロピレンは、添加物を最小限に抑えた最高級のプラスチックで、米国薬局方(USP)の生体反応性試験、In Vivo <88>プラスチック試験に合格しています。

HPLC認証の信頼性とは？

以下の溶出実験は、wwPTFE、PVDF、ナイロン、PTFEを含むアクロディスクおよびアクロディスクPSFシリンジフィルター製品群の品質を保証するために実施されています。幅広い利用者に対応するため、溶出実験は一般的な移動相と溶出溶媒を用いた典型的なHPLC条件下で行ないました。この情報は、移動相ろ過用のメンブレンディスクや他のサイズのアクロディスクシリンジフィルターにも、同じフィルター素材が使用されているため適用されます。

実験・装置条件

クロマトグラムに示される最初の溶出試験として、特定のサンプルをアクロディスクシリンジフィルターを通して最初の初留1 mLを回収しました。このステップをさらに2つのフィルターを追加して同様に初留1 mLを回収しました。これら3つの溶出液をすべてバイアル内に移し、3つのフィルターが1つのサンプルに寄与するように分析しました。3つのフィルターを使用するのは、フィルターのロット間のばらつきを除去するためです。シリンジフィルター1枚当たり1 mLのろ液を採取することで溶出成分の検出能力を向上させました。HPLC分析は、フォトダイオードアレイ検出器を搭載したWaters社のAcquity UPLCシステムを使用しました。カラムは、同様にWaters社のNova-Paku 4 μm C18, 4.6 mm x 150.0 mmを使用しました。溶出液と移動相、アセトニトリル、水、メタノールはすべてHPLCグレードの試薬を使用しました。

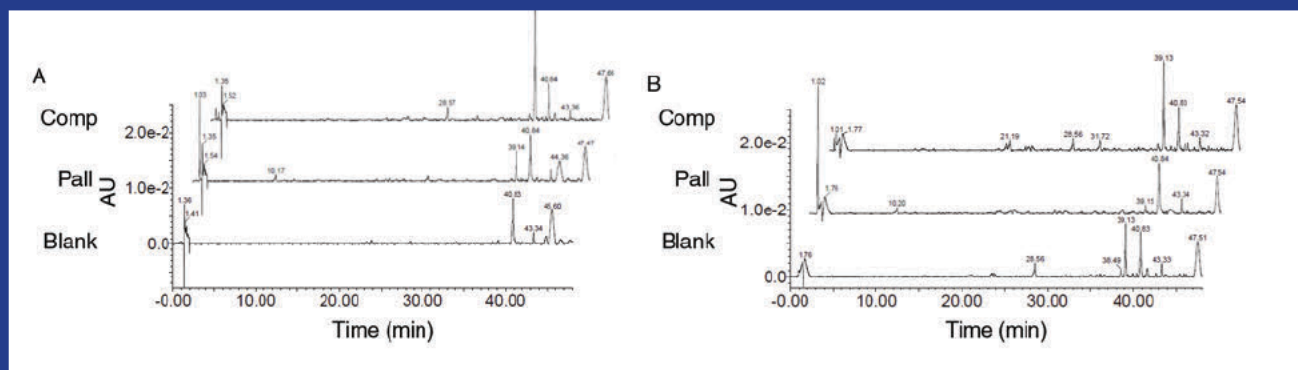
溶出液および清浄な溶媒(ブランク)(各100μL)をグラジエント移動相条件で分析しました。初期条件は、95%水:5%アセトニトリルで3分間保持し、その後、40分かけて直線的な濃度勾配変化を行ない、最終的に水0%:アセトニトリル100%の条件で5分間保持しました。再インジェクションする前に10分間システムを平衡化しました。関心波長である214, 254, 280 nmは、フォトダイオード検出器で取得されました。

他社製の25 mmシリンジフィルターも追加して分析を実施しました。但し匿名性を確保するためにポールの製品のみ特定するものとしています。3種類の溶出溶媒(メタノール、アセトニトリル、水)を用いて上記と同様に手順でシリンジフィルターを通した初留1 mLを分析に使用しました。検出ピークは、3波長(214, 254, 280 nm)から得られました。またすべての試験においてブランク溶液も同様に分析しました。このような溶出試験の分析は、クロマトグラムを比較することでピークが溶媒によるものか、シリンジフィルターの溶出成分によるものか決定するのに利用できます。

アクロディスクOneシリンジフィルター (wwPTFEメンブレン)

Fig. 9で示しているクロマトグラムは、メタノールとアセトニトリルをポールのアクロディスクOneシリンジフィルターと他社製のシリンジフィルターを用いて溶出し、そのサンプルを測定波長214 nmでピーク検出を行なった結果です。このことは、メーカー間差やメンブレン・ハウジングの素材によって、溶出試験の結果が異なることを示しています。

Fig. 9. 0.45 μmの親水性PTFEメンブレンを搭載したシリンジフィルターの溶媒溶出試験



Aはメタノール、Bはアセトニトリルを溶媒とし、50 μLのろ液（ポール (Pall) と他社 (Comp) およびブランク (Blank) を、ダイオードアレイ検出器を備えたWaters Acquity UPLCシステムで分析し、2.1 x 50 mm, 4 μm Waters Nova-Pak C18, 4.6 mm X 150 mm 逆相カラムを用い、水とアセトニトリルからなる移動相を用い、流速1 mL/min、カラム温度30°Cのグラジエント条件下で分析しました。初期条件として5%アセトニトリルを3分間保持し、その後100%アセトニトリルで91分間保持しました。その後、次のサンプルをインジェクションする前に、カラムを5%アセトニトリルで108分間平衡化しました。クロマトグラムは測定波長214 nmで取得しました。

終わりに

Fig. 9のクロマトグラムは、シリンジフィルターは、デザインやメンブレン・ハウジング素材が類似していても、溶出物の影響が異なることを示しています。ポールは高品質の原料を使用し、HPLC製品に使用するメンブレンには徹底した処理を行ない、溶出物の発生を最小限に抑えています。UVIによる検出可能な溶出物が少ないことを確認するために、HPLC用アクロディスクシリンジフィルターはすべて製造工程における溶出物の可能性を評価しています。

ポールが設定するHPLC認証は、アクロディスク、アクロディスクPSF、アクロディスクOneシリンジフィルターが溶出物を最小限に抑えるように最適化されていることを保証するものです。

また、ろ過したサンプルの完全性を保証するもので、信頼性と再現性の高いデータ品質が得られることが期待できます。フィルターからの溶出物がほとんどないため、ろ過によるサンプル前処理によって余計なピーク生成を懸念する必要がありません。

アプリケーションに応じた最適なメンブレンフィルターを選定するために、適正試験を行なうことをお勧めします。

薬物結合に基づく溶出試験用のサンプル調製 で利用できる各種フィルターの適合性

ろ過工程は、HPLCへのインジェクション前に溶出試験のサンプル前処理として行われる一般的な方法です。サンプルのろ過の目的は、HPLCへのインジェクション前に非溶解性の固形物を除去することです。このような非溶解性の固形物は、蓄積することでカラムを詰まらせる要因となりえ、分析結果に影響を与える可能性があります。このことから、サンプルのプレろ過は再現性の高い結果とカラムの長寿命化につながることは前述したとおりです。

溶出試験におけるサンプルのプレろ過には、考慮すべき点が存在します。一つは医薬品化合物がフィルターに吸着し、ろ液の濃度が低下する可能性があります。

フィルターへの不要な薬剤の吸着や、フィルターからの溶出物の存在は、正確なクロマトグラフィーの結果に影響を与えます。単一の関性試験では、フィルター特性の比較や溶出物の有無について十分な情報を得ることは困難です。

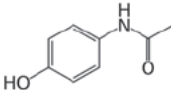
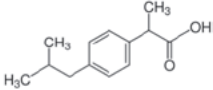
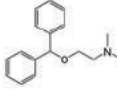
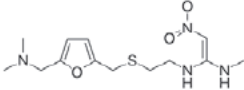
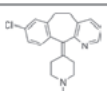
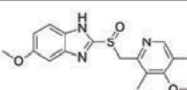
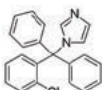
本試験では、医薬品の吸着に関するフィルターの評価を検討しました。本試験で対象となる医薬品は、化学構造やイオン化特性、分子量などが異なる多種多様な化合物を使用するためフィルターに対する吸着性も異なります。また、各フィルターの溶出物を評価するために様々なフィルター材質を使用しました。今回の試験は、十分に最適化されたUSP法に基づいて設計されています。この試験によって、シリンジフィルターの正しい選択とその使用により、フィルターと医薬品に対する吸着性を評価し、HPLC分析に与える影響を低減することを検討しました。使用した7つの医薬品は、様々な分子構造と化学的性質を表しているため、フィルターメンブレンへの吸着にばらつきがあることが予想されます。

実験・測定

今回試験したシリンジフィルターは、2種類のアクロディスクOneシリンジフィルター (0.45 μm , wwPTFE と GxFプレフィルター付き 0.45 μm , wwPTFE) を使用しました。

今回試験した医薬品有効成分は、様々な機能性と化学的構造を有しており、メンブレンフィルターへの吸着性も異なることが考えられます。Table 3 では、今回使用した医薬品の化学構造を示しています。単一の芳香環から複数の芳香環、非芳香族、多環構造まで様々であり、さらに酸、塩基、アミド、ウレタン、エステル、ラクトン構造も含まれます。また、アセトアミノフェンのような平面的な構造からイブuprofenやラニチジン塩酸塩のような平面的かつ柔軟な構造、オメプラゾールやクロロリマゾールのように固い立体構造まで存在します。

Table 3
医薬品

医薬品名 (ブランド名)	化合物	化合物構造	HPLC 移動相
アセトアミノフェン (タイレノール) タブレット	アセトアミド MW 151.16		混合液 メタノール:水 = 25:75
イブプロフェン (Motrin) タブレット	フェニルプロミオン酸 MW 206.28		混合液 アセトニトリル:クロロ酢酸 = 60:40, pH 3.0
ジフェンヒドラミン (Benadryl) タブレット	2-ジフェニルメトキシ- N,N-ジメチルエチルアミン MW 291.82		混合液 アセトニトリルと水溶性緩衝液, pH 3.0
ラニチジン (Zantac) タブレット	N-[2-[5-[(ジメチルアミノ メチル]フルフリルチオ]エチ ル]-N'-メチル-2-ニトロ-1,1- エテンジアミン MW 350.87		混合液 アセトニトリルとリン酸緩衝液, pH 7.1
ロラタジン (クラリチン) タブレット	ロラタジン MW 382.88		混合液 アセトニトリル:メタノール:リン酸 緩衝液 = 60:60:70
オメプラゾール (Prilosec) タブレット	ベンジミダゾール MW 345.42		混合液 アセトニトリル:メタノール:グリシ ン酸緩衝液, pH 9.0
クロトリマゾール (Lotrimin) タブレット	1-[(2-クロロフェニル)- ジフェニルメチル]イミダール MW 344.84		混合液 アセトニトリル:リン酸緩衝液 = 75:25

一般的な方法論

USP (米国薬局方) の方法は、薬物検査を目的としています。薬物検査ではなく、フィルター比較のために、USPの方法のサンプル処理に若干の変更が必要です。十分に最適化された医薬品サンプルを二重、三重に分析し、統計的評価を行なうことで、様々な医薬品に対するフィルターの適性について知ることができます。

結果はUV検出器付きのHPLC分析で得られます。すべての計算は、適切で、十分に最適化された(認証された)、対応するUSP標準に対して、それぞれの特定のUSP手順にしたがって行ないます。各薬剤の表示量(% LC)は、各ろ液中に検出された薬物量と試験溶液中に存在する量との比として計算され、百分率で表示します。各薬物のろ液回収率(遠心分離に対する%LC)は、各ろ液中に存在する量と遠心分離後の試料中に存在する量との比として算出し、百分率で表示します。

Table.3 に示した医薬品を含む市販薬は、正確な試験手順で行なうと、表示値は98-102%です。サンプルの追加操作(例えば、ろ過や遠心分離)は、誤差や不正確さの原因となるため、ろ過されたサンプルに対して、許容範囲の広い 97-103% の表示値を満たすように設定します。この基準は、個々のフィルターの適合性にかかわらず、フィルター処理がサンプル分析に1%以上の誤差を与えないことを前提に設定します。

この前提をもとに、フィルター試験を実施しました。ろ過のみに起因するデータの広がり [%相対標準偏差 (RSD)] は、すべてのフィルターで1%未満でした (Table 4)。したがって、97-103%の表示値から外れる場合は、OOS結果を示し、フィルターの不適合性の可能性を示しています。各OOS結果は、本テクニカルガイドの考察セクションで個別に扱われています。

可溶性の薬物は、一般に疎水性のフィルターメンブレンに吸着されにくく、溶液中に残存する可能性が高いです。疎水性の高い化合物は、沈殿を生じることがあります。そこで、フィルターメンブレンに対する吸着効果を調べるために、水溶液でラニチジン塩酸塩の吸着を調べます。

イブプロフェンと、アセトニトリル含有量の多いものと少ないものの2種類の混合物を選び、異なる溶媒中で非極性薬剤が遊離形態でフィルターメンブレンに結合するかどうか検証しました。



医薬品に関するフィルターの適合性試験

安定したサンプル分析に必要な洗浄量は、3つのステップで決定します。ステップ1では、各医薬品の遠心分離したサンプルを2つ調製し、表示値に対する医薬品化合物の平均回収率を分析します。すべての試験は、USPIに記載される方法に従っています。この結果はTable 4 - 6 に示しました。

ステップ2では、20 mLのサンプル溶液をそれぞれフィルターに通します。1, 2, 3, 5, 10, 15, 20回目のろ液1 mLを回収し分析します。医薬品の薬物濃度はろ過後に測定します。各フィルターに1 mLずつ7回注入し、それぞれの薬物を2回ずつ分析します (計280サンプル)。ステップ2の洗浄量の評価は、ろ過後のサンプルの回収値が遠心分離後のサンプルの表示値97 - 103%以内であれば十分と判断します。

ステップ3では、ろ過したサンプル (ステップ2) と遠心分離したサンプル (ステップ1) を比較します。各医薬品の回収率は、USPの方法に従って、表示値の割合及び遠心分離したサンプルの表示値の割合として決定します。各フィルターによる各医薬品の平均回収率はTable 4 - 6に示しました。

クロマトグラフィーの条件と標準物質を下記及びTable 4に示しました。

使用機器

1. Waters社HPLC 1525 (2487 UV検出器付)
2. HPLCカラム (USPの記載にあるHPLCカラムのリストより選定)
3. 一般実験器具とクラスA分析ガラス器具

Table 4

遠心分離したサンプル(%LC_C)およびアクロディスクPSFシリンジフィルター Gx_F/0.45 μm GHPメンブレンでろ過したサンプル(%LC_F)の表示値に対するパーセントで表した医薬品の量を示しました。また、ろ過または遠心分離後の各医薬品の回収率の差を%LC_{ΔFC}として示しました。医薬品濃度は、USPの方法に従い、アセトアミノフェンは243 nm、イブプロフェンは254 nm、ラニチジン塩酸塩は230 nm、ロラチジンは254 nm、オメプラゾールは305 nm、クロトリマゾールは206 nmの紫外波長領域によるHPLC分析により測定しました。

Table 4 アクロディスクPSF Gx_F/0.45 μm GHPメンブレンのシリンジフィルターによる各医薬品をろ過した際の表示値の比較

フラクション	アセトアミノフェン タイレノール		イブプロフェン Motrin		ジフェンヒドラミン塩酸塩 Benadryl		ラニチジン Zantac		ロラチジン クラリチン		オメプラゾール Prilosec		クロトリマゾール Lotrimin	
	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}
% LC _C	101.3		101.2		101.6		99.0		96.0		99.6		100.8	
1st mL	101.3	0.1	101.4	0.2	64.4	-36.6	99.1	0.1	95.6	-0.4	99.9	0.2	101.1	0.3
2st mL	100.7	-0.6	101.2	0.0	101.4	-0.1	99.3	0.2	97.3	1.4	99.9	0.1	101.1	0.3
3rd mL	100.8	-0.4	101.7	0.5	101.0	-0.6	99.3	0.3	97.6	1.7	99.9	0.2	101.1	0.3
5th mL	101.0	-0.3	101.6	0.4	99.9	-1.6	99.2	0.2	98.2	2.3	99.9	0.2	101.1	0.2
10th mL	101.0	-0.2	101.4	0.2	101.8	0.2	99.1	0.1	97.8	1.9	99.9	0.3	100.7	-0.1
15th mL	100.5	-0.8	101.8	0.6	100.9	-0.6	99.2	0.2	98.0	2.1	100.2	0.6	102.2	1.4
20th mL	100.3	-0.5	101.0	-0.1	101.7	0.1	99.1	0.1	98.1	2.3	100.0	0.4	102.6	1.7

※GHPメンブレンのアクロディスクPSFシリンジフィルターは販売終了しております。

Table 5

遠心分離したサンプル(%LC_C)およびアクロディスクPSFシリンジフィルター Gx_F/0.45 μm wwPTFEメンブレでろ過したサンプル(%LC_F)の表示値に対するパーセントで表した医薬品の量を示しました。また、ろ過または遠心分離後の各医薬品の回収率の差を%LC_{ΔFC}として示しました。医薬品濃度は、USPの方法に従い、アセトアミノフェンは243 nm、イブプロフェンは254 nm、ラニチジン塩酸塩は230 nm、ロラチジンは254 nm、オメプラゾールは305 nm、クロトリマゾールは206 nmの紫外波長領域によるHPLC分析により測定しました。

Table 5 アクロディスクPSF Gx_F/0.45 μm wwPTFEメンブレンのシリンジフィルターによる各医薬品をろ過した際の表示値の比較

フラクション	アセトアミノフェン タイレノール		イブプロフェン Motrin		ジフェンヒドラミン塩酸塩 Benadryl		ラニチジン Zantac		ロラチジン クラリチン		オメプラゾール Prilosec		クロトリマゾール Lotrimin	
	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}
% LC _C	101.3		101.2		101.6		99.0		96.0		99.6		100.8	
1st mL	100.7	0.5	101.2	0.0	93.2	-8.3	99.4	0.3	99.5	3.7	100.5	0.9	100.3	-0.5
2st mL	100.2	-1.1	101.2	0.0	100.8	-0.7	99.3	0.3	99.1	3.2	100.5	0.9	100.2	-0.6
3rd mL	101.6	0.3	101.5	0.4	101.2	-0.3	99.3	0.3	99.7	3.9	100.3	0.7	100.3	-0.5
5th mL	99.9	-1.3	101.4	0.3	100.9	-0.7	99.3	0.3	99.0	3.2	100.4	0.8	100.2	-0.6
10th mL	100.2	-1.0	101.1	-0.1	100.7	-0.9	99.3	0.3	99.0	3.2	100.4	0.8	100.1	-0.7
15th mL	100.8	-0.4	101.6	0.4	99.4	-2.1	99.1	0.1	98.1	2.2	100.4	0.8	99.8	-1.0
20th mL	100.5	-0.7	101.3	0.1	100.7	-0.9	99.0	0.0	98.1	2.2	100.3	0.7	100.9	0.1

Table 6

遠心分離したサンプル(%LC_C)およびアクロディスクシリンジフィルター0.45 μm wwPTFEメンブレンでろ過したサンプル(%LC_F)の表示値に対するパーセントで表した医薬品の量を示しました。また、ろ過または遠心分離後の各医薬品の回収率の差を%LC_{ΔFC}として示しました。医薬品濃度は、USPの方法に従い、アセトアミノフェンは243 nm、イブプロフェンは254 nm、ラニチジン塩酸塩は230 nm、ロラチジンは254 nm、オメプラゾールは305 nm、クロトリマゾールは206 nmの紫外波長領域によるHPLC分析により測定しました。

Table 6

フラクション	アセトアミノフェン タイレノール		イブプロフェン Motrin		ジフェンヒドラミン塩酸塩 Benadryl		ラニチジン Zantac		ロラチジン クラリチン		オメプラゾール Prilosec		クロトリマゾール Lotrimin	
	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}	% LC _F	% LC _{ΔFC}
% LC _C	101.3		101.2		101.6		99.0		96.0		99.6		100.8	
1st mL	100.4	-0.8	101.2	-0.2	102.2	0.6	99.5	0.4	98.0	2.1	99.7	0.1	101.0	0.2
2st mL	100.5	-0.8	100.9	-0.4	101.7	0.2	99.2	0.2	97.7	1.9	99.7	0.1	101.7	0.9
3rd mL	100.6	-0.6	100.7	0.1	101.8	0.3	99.2	0.1	97.9	2.1	99.7	0.1	100.9	0.1
5th mL	100.7	-0.5	100.8	-0.4	102.0	0.4	99.2	0.2	97.9	2.0	99.7	0.1	101.0	0.2
10th mL	100.9	-0.4	100.9	-0.2	102.0	0.4	99.1	0.1	97.4	1.4	99.7	0.1	101.1	0.3
15th mL	101.0	-0.3	101.2	0.1	102.0	0.4	99.3	0.3	98.1	2.2	100.0	0.4	100.5	-0.3
20th mL	101.1	-0.1	101.0	-0.2	102.0	0.4	99.2	0.2	98.0	2.2	99.9	0.3	100.3	-0.5

考察

今回試験したシリンジフィルターは、Table 3に記載した医薬品に対して吸着性がなく、ろ過性能が高いことを示しています。この試験では、有効成分のフィルターへの吸着を連続したろ液で評価して、遠心分離したサンプルと比較しました。この試験により、連続したろ液成分においても表示値から外れることなく、このろ過試験方法の実現可能性を明らかにしました。その後、各医薬品をHPLCによるUV検出を用いて、フィルター性能を比較しました。

有効医薬品成分をろ過する際にOOS (規格外) 結果を補うために一定の洗浄量が必要であると仮定していましたが、プレフィルター無しのアクロディスクOneシリンジフィルター (wwPTFE) において、どの医薬品においても洗浄は必要ないことが示されました。また、GxFプレフィルター付きのアクロディスクOneシリンジフィルターでは、ジフェンヒドラミン塩酸塩のみ1 mLの洗浄が必要であることが分かりました。また、ろ過1回目のサンプルから20回目のサンプルまで表示値の範囲内に収まりました。アクロディスクOneシリンジフィルターを使用する場合は、医薬品に対する結合性が低いため、濃度の損失なくHPLC分析を実施することができます。この結果は、試験に用いたシリンジフィルターがTable 3に示した医薬品の吸着に影響しないことを確認し、表示値97 - 103%の範囲内に収まることを示しています。

終わりに

ろ過工程で使用するメンブレンと医薬品の化学的性質は、医薬品がメンブレンに吸着するといったしばしば負の影響を与えることが知られています。医薬品がフィルターメディアに吸着すると、分析結果がOOSになる可能性があります。溶出試験において、正確にHPLC分析を行なうためには、医薬品吸着性の低い適切なフィルター材質を選択する必要があります。この試験結果から、GxFプレフィルター付きまたはプレフィルターなしのアクロディスクOneシリンジフィルター (wwPTFE) は、様々な構造の違う医薬品において低薬物結合性であることが示されました。

アクロディスクOneシリンジフィルター (wwPTFE) は、プレフィルターの有無にかかわらず、薬物結合性が低いです。

ポール製品の特長と利点

特長	利点
ポールはcGMPIに準拠した施設で、ISO9001認証を受けています。	常に最高品質の製品を提供する優れた品質管理を実行します。
アクロディスクPSFシリンジフィルターは、単層と多層ガラス繊維プレフィルター付と2種類あります。	ろ過が難しいサンプルを容易にします。
アクロディスクPSFシリンジフィルターは、自動化装置用に設計されており、自動化認証を受けています。AutoPackパッケージングで包装されています。	自動化装置を利用するアプリケーションにおいて、信頼性の高い安定した性能を提供します。フィルターのワークステーションに直接設置することができます。
アクロディスクシリンジフィルターは、一体型のメンブレンシールにより、高い操作圧力に耐えられるように設計されています。	高い保持効率と操作圧力の耐久性があるため、本体の損傷の心配がありません。
アクロディスクシリンジフィルターは、保持効率に優れています。	HPLCカラムの寿命を長く保ちます。結果的にメンテナンスコストを抑えられます。
HPLC認証とIC認証を取得可能です。	溶出物による干渉が少なく、安定したクロマトグラムが得られます。
ポールは、世界最大のフィルトレーションメーカーです。	ポールのメンブレン製造の管理は、最高品質を保証するために行なっています。お客様のニーズに合わせて材料の組み合わせが可能です。
ポールは、創薬から製造までの医薬品開発のあらゆる局面で使用できる製品の販売しております。	お客様のニーズと要望を十分に理解し、その知識を部門間に共有します。FDAや大手製薬会社からの定期的な監査を受けています。そして、10年以上にわたる監査で「483's」を受けたことはありません。

製品の仕様

構成材質

HPLCとIC認証のシリンジフィルター

ハウジング

ポリプロピレン

フィルターメディア

ナイロン: 親水性ナイロン

PVDF: 親水性ポリフッ化ビニリデン

PTFE: 疎水性ポリテトラエチレン

wwPTFE: 高水和性ポリテトラエチレン、IC: スーパー (親水性ポリエーテルスルホン)

ガラス繊維: 親水性ボロシリケートガラス繊維

フィッティング

メスルーロックインレットインレット、標準型のルアーロックまたはミニスパイク型アウトレット

質量分析認証シリンジフィルター

ハウジング

高密度ポリエチレン

フィルターメディア

wwPTFE: 高水和性ポリテトラエチレン、IC: スーパー (親水性ポリエーテルスルホン)

フィッティング

メスルーロックインレット、標準型のルアーロックまたはミニスパイク型アウトレット



仕様

型式	概要	孔径	典型的な保持液量	最大操作温度	最大操作圧力	水溶液に対する流量特性 *一部例外を除く
AP-4527 AP-4523 AP-4529	GxF/ガラス	1 μm	< 125 μL	82°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	795 mL/min (100 kPa下で)
AP-4786 AP-4787 AP-4788	GxF/ナイロン	0.2 μm	< 150 μL	55°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	115 mL/min (210 kPa下で)
AP-4548 AP-4549 AP-4528	GxF/スーポア	0.45 μm	< 150 μL	55°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	215 mL/min (210 kPa下で)
AP-4789 AP-4790 AP-4791	GxF/PTFE	0.2 μm	< 125 μL	100°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	NA
AP-4301 AP-4303 AP-4302	GxF/PTFE	0.45 μm	< 125 μL	100°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	395 mL/min (100 kPa下で) メタノールで試験
AP-4792 AP-4793 AP-4794	GxF/PVDF	0.2 μm	< 125 μL	82°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	95 mL/min (210 kPa下で)
AP-4309 AP-4310 AP-4308	GxF/PVDF	0.45 μm	< 125 μL	82°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	144 mL/min (210 kPa下で)
AP-4798 AP-4799 AP-4800	GxF/Supor	0.2 μm	≤ 200 μL	100°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	190 mL/min (210 kPa下で)
AP-4424 AP-4425 AP-4426	GxF/Supor	0.45 μm	≤ 200 μL	100°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	360 mL/min (210 kPa下で)
AP-4913 AP-4914 AP-4915	GxF/wwPTFE	0.2 μm	≤ 220 μL	55°C (210 kPa下で)	620 kPa, 21-24°C	112 mL/min (206 kPa下で)
AP-4919 AP-4920 AP-4921	GxF/wwPTFE	0.45 μm	≤ 220 μL	55°C (210 kPa下で)	620 kPa, 21-24°C	112 mL/min (206 kPa下で)
AP-4801 AP-4802 AP-4803	IC (PES)	0.2 μm	< 125 μL	100°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	195 mL/min (210 kPa下で)
AP-4585 AP-4785	IC (PES)	0.45 μm	< 125 μL	100°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	420 mL/min (210 kPa下で)
AP-4437 AP-4436 AP-4522	ナイロン	0.2 μm	< 125 μL	100°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	115 mL/min (210 kPa下で)
AP-4517 AP-4438 AP-4502	ナイロン	0.45 μm	< 125 μL	55°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	245 mL/min (210 kPa下で)

仕様

型式	概要	孔径	典型的な保持液量	最大操作温度	最大操作圧力	水溶液に対する流量特性 *一部例外を除く
AP-4520 AP-4225 AP-4521	PTFE	0.2 μm	< 125 μL	100°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	245 mL/min (100 kPa下で) メタノールで試験
AP-4518 AP-4219 AP-4501	PTFE	0.45 μm	< 125 μL	82°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	510 mL/min (100 kPa下で) メタノールで試験
AP-4795 AP-4796 AP-4797	PVDF	0.2 μm	< 100 μL	82°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	95 mL/min (210 kPa下で)
AP-4519 AP-4408 AP-4500	PVDF	0.45 μm	< 100 μL	82°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	144 mL/min (210 kPa下で)
AP-4190 AP-4189 AP-4568	パーサポア	0.8 μm	< 125 μL	55°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	905 mL/min (310 kPa下で)
AP-4000 AP-4001 AP-4002	パーサポア	10 μm	< 125 μL	82°C (210 kPa下で)	410 kPa, 21-24°C	1182 mL/min (100 kPa下で)
AP-4910 AP-4911 AP-4912	wwPTFE	0.2 μm	< 100 μL	55°C (210 kPa下で)	620 kPa, 21-24°C	151 mL/min (206 kPa下で)
AP-4916 AP-4917 AP-4918	wwPTFE	0.45 μm	< 100 μL	55°C (210 kPa下で)	620 kPa, 21-24°C	263 mL/min at 2.06 bar (30 psi)



化学薬品耐性ガイド

溶媒	wwPTFE	PTFE	ガラス	パーサポア	ナイロン	スーポア (PES)	PVDF
アセトン	R	R	R	NR	R	NR	NR
アセトニトリル	R	R	R	NR	R	R	R
水酢酸	R	R	R	NR	NR	R	R
n-ブタノール	R	R	R	R	R	R	R
クロロホルム	R	R	R	NR	R	NR	NR
ジメチルホルムアミド	R	R	R	NR	R	NR	NR
ジメチルスルホキシド (DMSO)	R	R	R	NR	R	NR	R
エタノール	R	R	R	R	R	R	R
エチル酢酸	R	R	R	R	R	NR	R
エチルエーテル	R	R	R	R	R	R	R
1 M 塩酸	R	R	R	•	NR	R	R
ヘキサン	R	R	R	R	R	LR	R
メタノール	R	R	R	R	R	R	R
塩化メチレン	R	R	R	NR	R	NR	R
メチルエチルケトン	R	R	R	NR	R	NR	NR
N-メチルピロリドン	R	R	R	•	NR	NR	R
イソプロパノール	R	R	R	R	R	R	R
3 M 水酸化ナトリウム	R	R	R	R	R	R	NR
テトラヒドロフラン	R	R	R	NR	R	NR	NR
テトラヒドロフラン/水 (50/50, v/v)	R	R	R	•	R	•	R
トルエン	R	R	R	R	R	R	R
水溶液	R	R	R	R	R	R	•
アンモニウム	R	R	R	•	•	•	•

Rは、Resistanceで溶剤に対する適合性が高いという意味です。メンブレンの流速やバブルポイントに大きな変化は見られないため、各溶剤に対してRマークが付与されているメンブレンは使用をお勧めします。一方、LRは、Limited Resistanceでその溶剤に対する適合性が低いという意味です。メンブレンの中程度の損傷が確認されていますので、各溶媒に対してLRがマークされているメンブレンの使用はお勧めしません。

NRは、Non Resistanceで溶剤に対する適合性がありません。ほとんどの場合、メンブレンの広範囲な収縮や膨張が起こります。

•は十分な比較データがありません。もし使用を検討する場合はプレ試験を実施してください。

試験方法: この化学薬品耐性に関する上記の表は、ポールによる特定の化学物質を用いる試験、製造会社のデータ、またはPruett, KM氏の「Compass Corrosion Guide」の適合性に関する推奨事項をまとめたものです。この適合性データは、25°Cで特定の溶剤に48時間暴露するというものです。上記の表はあくまで目安の表となりますので完全な精度を保証するものではありません。実際の実験条件においては、温度や圧力、薬剤の濃度によってフィルターメンブレンと溶剤の適合性が変化しますのであらかじめご了承ください。

参考文献

- Azopharma Contract Pharmaceutical Services, Filter Evaluation Study Report Number R050T18B, (October 2005) (Internal Pall Report)
- B. Pearce and W.L. Thomas, *Anal. Chem.*, 44, 1107 (1972).
- D. Parriott, *A Practical Guide to HPLC Detection* (Academic Press Inc, 1993).
- Dressman B., Lindenberg M., Wiegand C., *Comparison of the Adsorption of Several Drugs to Typical Filter Materials*, Dissolution Technologies, (2005).
- F.M. Rabel, *J. Chromatogr. Sci.*, 18, 222 (1980).
- H. Spaans, H. Terol, and A. Onderwater, *J. Chromatogr. Sci.*, 14, 246 (1976).
- J.A. Dean, *Analytical Chemistry Handbook*, McGraw-Hill, Inc. (1995).
- J.G. Nikelly and D.A. Ventura, *Anal. Chem.*, 51, 1585 (1979).
- J. Merrill, *American Laboratory*, 19 (10), 74 (1987).
- *Jones Chromatography Manual*, Lakewood, CO, (1995).
- J.W. Dolan and L.R. Snyder, *Troubleshooting LC Systems*, Humana Press Clifton, NJ, (1989).
- L.R. Snyder, J.J. Kirkland, and J.L. Glajch, *Practical HPLC Method Development*, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1997).
- L.V. Berry and B.L. Karger, *Anal. Chem.*, 45, 819A (1973).
- R.W. Yost, L.S. Ettre, and R.D. Conlon, *Practical Liquid Chromatography. An Introduction*, Perkin-Elmer, Norwalk, (1980).
- W.W. Yau, J.J. Kirkland, and D.D. Bly, *Modern Size-Exclusion Liquid Chromatography*, Wiley, New York, (1979).
- M. Lindenberg, C. Wiegand, B. Dressman, *Comparison of the Adsorption of Several Drugs to Typical Filter Materials*, Dissolution Technologies, (2005).
- M.L. Mayer, *LCGC*. 14 (10), 902 (1996).
- M.L. Mayer, *American Laboratory*, 29 (1), 1 (1997).
- M. Martin, G. Blu, C. Eon, and G. Guiochon, *J. Chromatogr. Sci.*, 112, 399 (1975).
- P. Achener, S.R. Abbott, and R.L. Stevenson, *J. Chromatogr. Sci.*, 130, 29 (1977).
- R.E. Jentoft and T.H. Gouw, *J. Chromatogr. Sci.*, 14, 246 (1976).
- R.E. Majors, *LCGC*. 13 (5), 364 (1995).
- R.M. Cassidy and R.W. Frei, *Anal. Chem.*, 44, 2250 (1972).
- USP 28 – NF 23, page 1702, 1704 (Ranitidine Hydrochloride Monograph). *Pharmacopeial Forum: Volume Number 30(6)*, page 2033.
- USP 28 – NF 23, page 1770, 1771 (Simvastatin Monograph). *Pharmacopeial Forum: Volume Number 30(5)*, page 1647. *Pharmacopeial Forum: Volume Number 29(2)*, page 437.
- *The Waters Chromatography Handbook*, Milford, MA (1993-1994).
- T.W. Smuts, D.J. Solms, F.A. Van Niekerk, and V. Petorius, *J. Chromatogr. Sci.*, 7, 24 (1969).
- USP 28 – NF 23, page 16, 17, 19 (Acetaminophen Monograph). *Pharmacopeial Forum: Volume Number 27(3)*, page 2494, 2495.
- USP 28 – NF 23, page 991, 993 (Ibuprofen Monograph). *Pharmacopeial Forum: Volume Number 27(4)*, page 2740.
- USP 28 – NF 23, page 1149, 1151 (Loratadine Monograph) USP 28 – NF 23 Supplement: No. 2, page 3500.
- *Pharmacopeial Forum: Volume Number 30(6)*, page 2011. *Pharmacopeial Forum: Volume Number 29(4)*, page 1045.
- V.R. Meyer, 2nd Edition, *Practical HPLC*, John Wiley and Sons LTD, (1994).



ラボラトリー事業部
〒163-0325 東京都新宿区西新宿6-5-1
TEL: 03 (6386) 0993
FAX: 03 (6386) 0994

ポールのWebサイトはこちらから：
<https://www.pall.com/jp/ja/laboratory.html>

お問い合わせは、<https://www.pall.com/jp/ja/laboratory.html>
のサイトの下にある「問い合わせ」をクリックしてください。

© Copyright 2022, Pall Corporation. Pall, , AcroPrep, Acrodisc, Supor, Seitz, Omega, Mustang and BioTraceは、Pall Corporationの商標です。® は米国で登録された商標を示します。

03/28, PM28.0301