

---

東京高分子

# アルミニウム溶出防止加工

---



東京高分子株式会社

〒340-0831 埼玉県八潮市南後谷 371

お問い合わせ先 TEL 048-935-7313

FAX 048-931-3965

e-mail [soka@tokyokobunshi.co.jp](mailto:soka@tokyokobunshi.co.jp)

Website: <https://tokyokobunshi.co.jp/>

## Silicone coating : Preventing elution of aluminum

### はじめに

アルミニウムの神経毒性に関する研究は古くから行われており、特に腎機能に問題のある場合は重大な結果をもたらすことが知られています。

アメリカでは中心静脈栄養に使用される注射剤中のアルミニウムの規制が検討されてきました。FDAでは、輸液製剤中のアルミニウムの規制は2004年7月26日に実施致しました。その規制値は、100ml以上の大容量注射剤は25ppbを上限とし、小容量注射剤は有効期限終了時のアルミニウムの最高濃度をラベルに記載することになっております。

薬剤の安定保存容器として、ガラス容器は従来から最も実績のある容器であります。しかし、ガラス容器は、その組成中にアルミナ（Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>）を含有しています。特にタイプIの容器は、ホウケイ酸ガラスでありアルミナの含有量が多くなっています。

そのため、ガラス容器からのアルミニウムの溶出が問題となっております。

弊社は、ガラス容器からのアルミニウム溶出を防止できる加工技術を見いだしました。これは新たな処方によるシリコーン加工であります。

シリコーン加工は、ガラス表面をシリコーンの皮膜で覆い、撥水加工を行います。シリコーン加工の特徴は、撥水性のためガラス表面への吸着防止、凍結乾燥時のケーキの形状安定と破瓶防止などがあり、また液剤の安定性向上に効果があります。フレークス防止にもある程度の効果があります。

弊社は、シリコーン加工技術の改良、改善に努め、アルミニウムのガラスからの溶出防止加工を見出すことが出来ました。

別紙に測定結果を示します。弊社のアルミニウム溶出防止加工は、薬剤へのガラスからのアルミニウム溶出を抑えることが判ります。

## Silicone coating : Preventing elution of aluminum

## アルミニウム溶出防止効果について

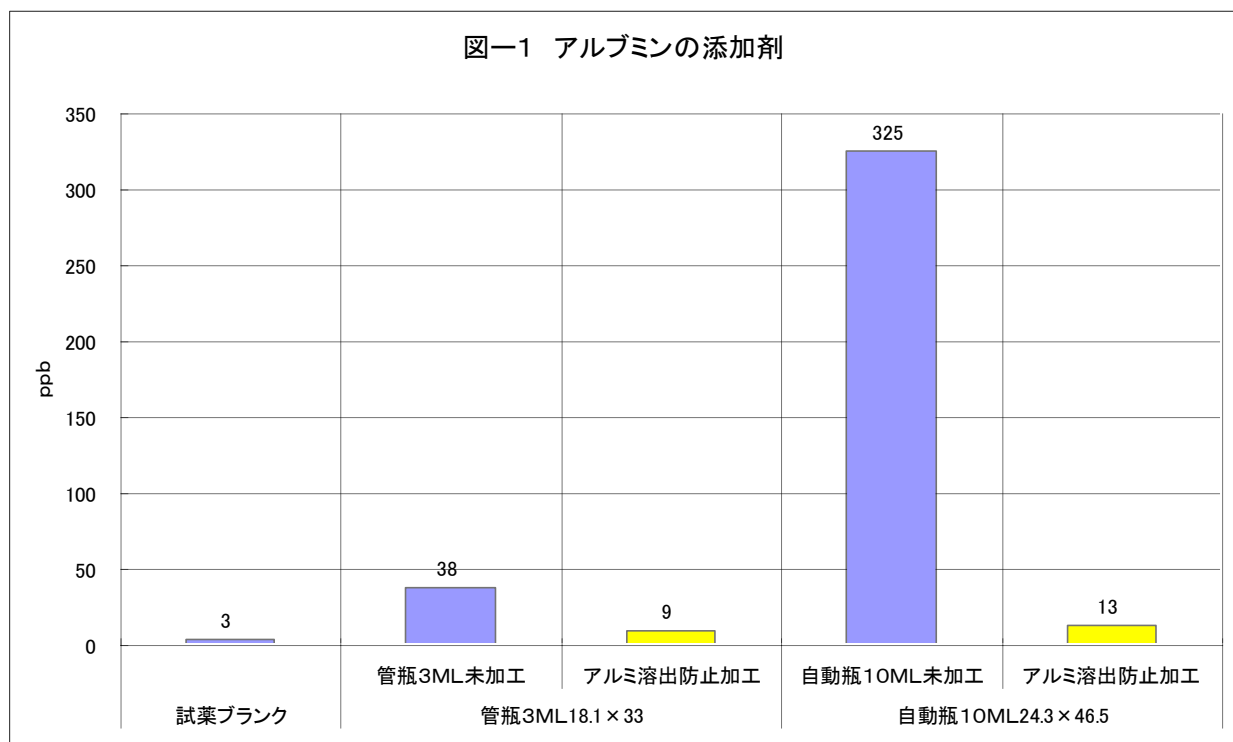
管瓶（ホウケイ酸ガラス）が、アルミニウムの含有量（6～8%）多いので、管瓶を選んで、充填液の違いでの溶出防止効果を観ました。＜資料－1参照＞

加速試験として、オートクレーブで121℃60分加熱しました。これは、アルカリ溶出の加速試験として、121℃60分は30℃で1年（25℃1.5年）に対応すると言われております。

充填液は、アルブミン製剤の添加剤を、更に代表的なpH緩衝液として、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液及びフタル酸緩衝液を選びました。特にクエン酸緩衝液はアルミニウムとキレートを形成すると言われております。比較として、注射用水でのテストも行いました。緩衝液は全て局方に準じて調製致しました。

### ・アルブミン添加剤

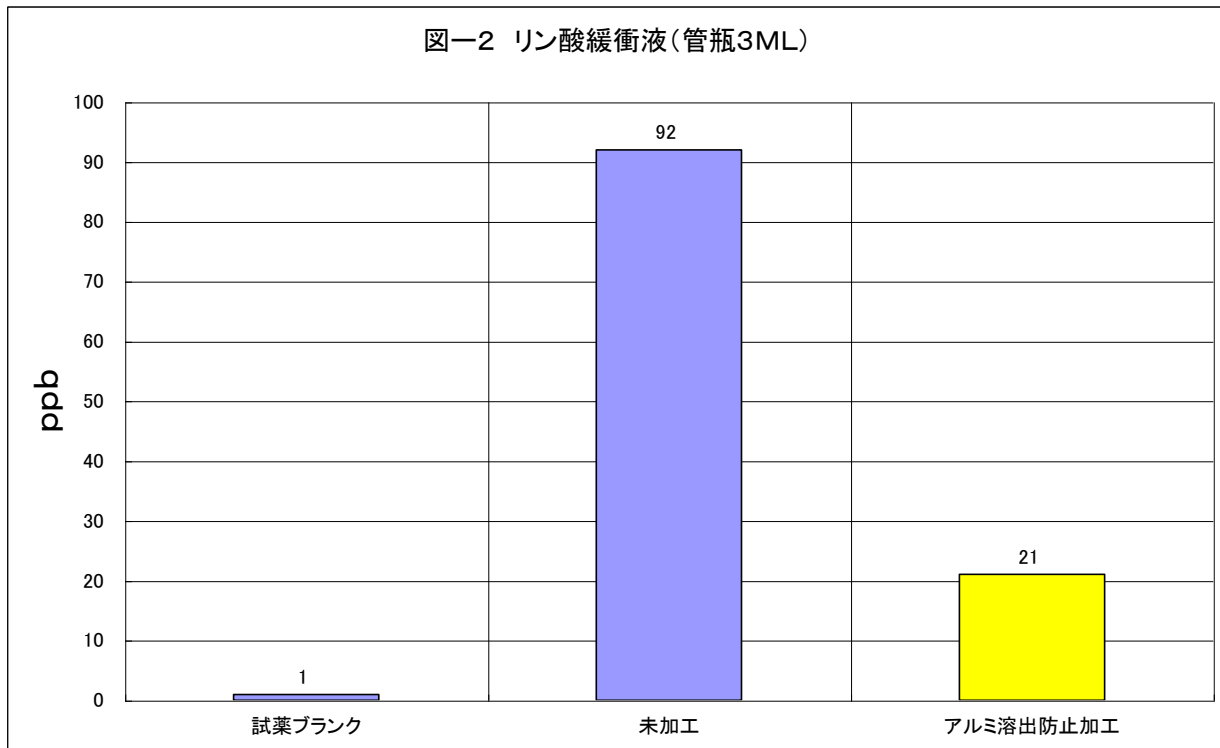
アルブミン添加剤は、管瓶で約1/4、自動瓶で約1/25でありました。＜図－1参照＞



## Silicone coating : Preventing elution of aluminum

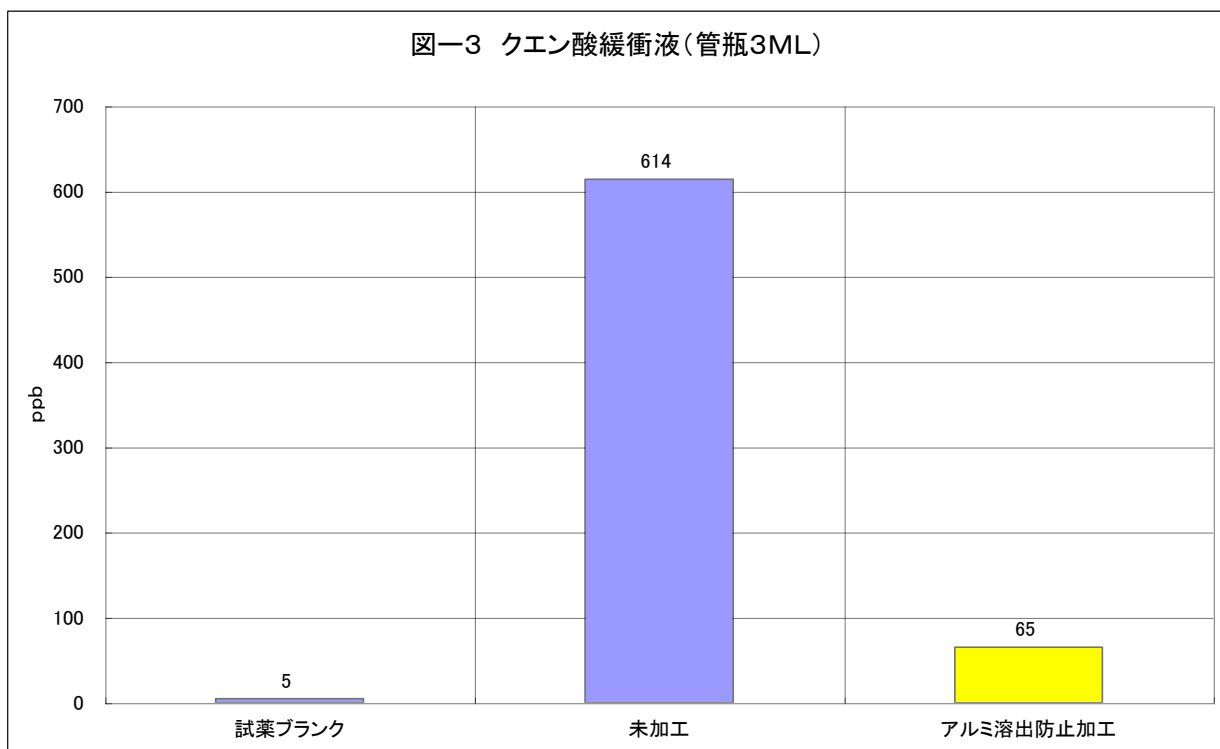
## ・リン酸緩衝液

リン酸緩衝液は、管瓶で約 1 / 4 でありました。＜図－ 2 参照＞



## ・クエン酸緩衝液

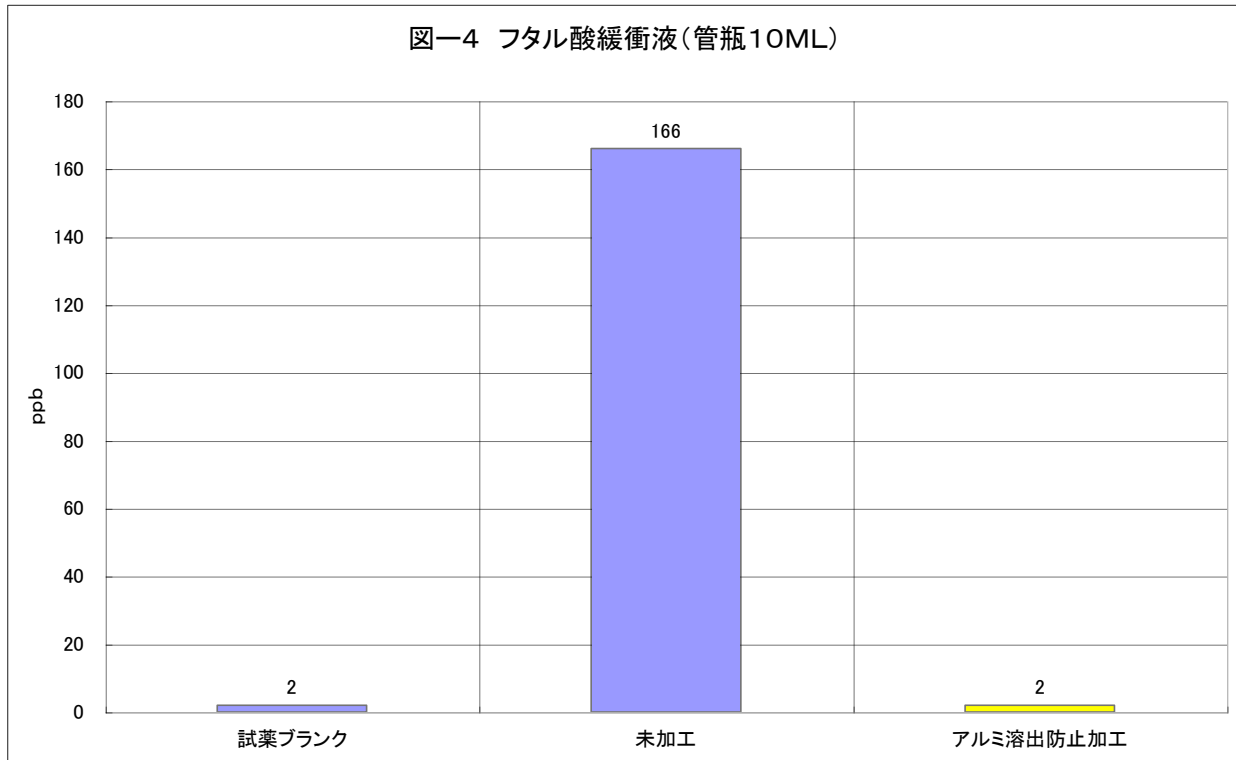
クエン酸緩衝液は、管瓶で約 1 / 9 でありました。＜図－ 3 参照＞



## Silicone coating : Preventing elution of aluminum

## ・フタル酸緩衝液

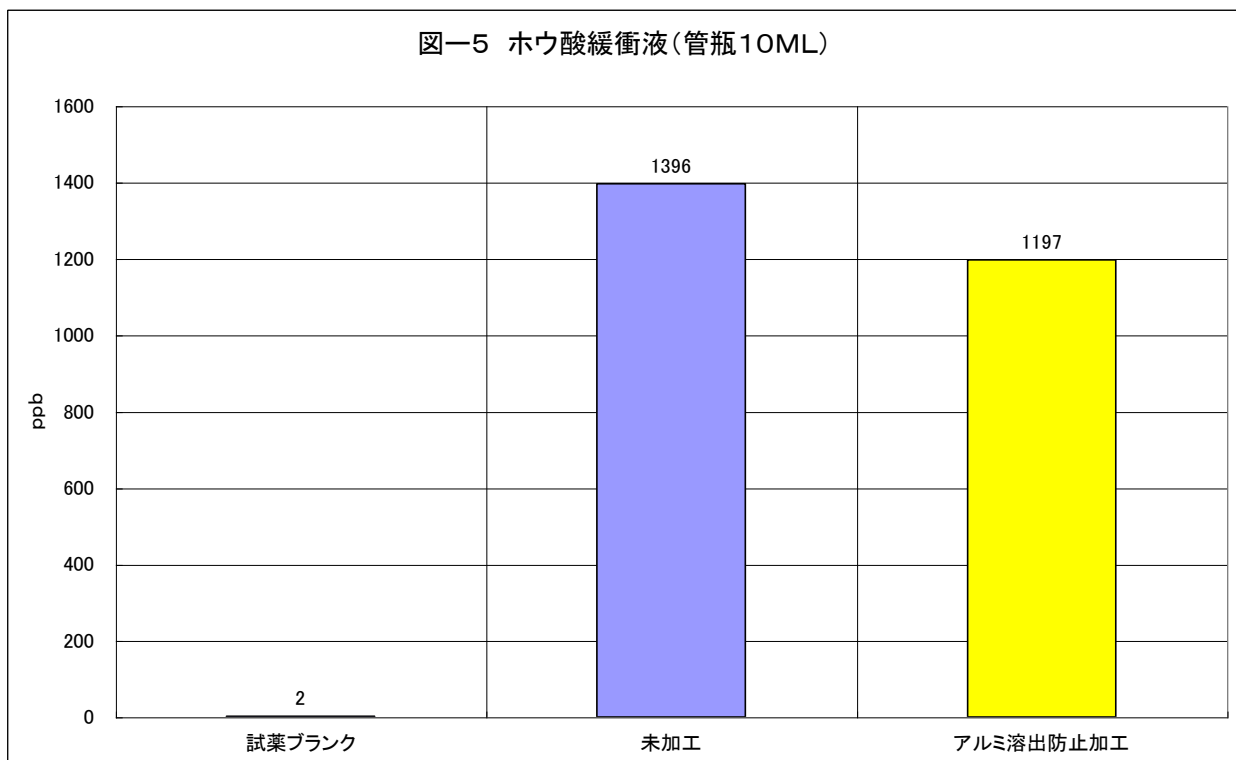
フタル酸緩衝液は、約 1 / 8 0 でありました。〈図- 4 参照〉



## ・ホウ酸緩衝液

ホウ酸緩衝液は、あまりアルミニウムの溶出防止効果がありませんでした。これは、pHが 8.4 であるため、ガラスと同様にシリコンがアルカリに侵蝕されたためであると思います。

〈図- 5 参照〉



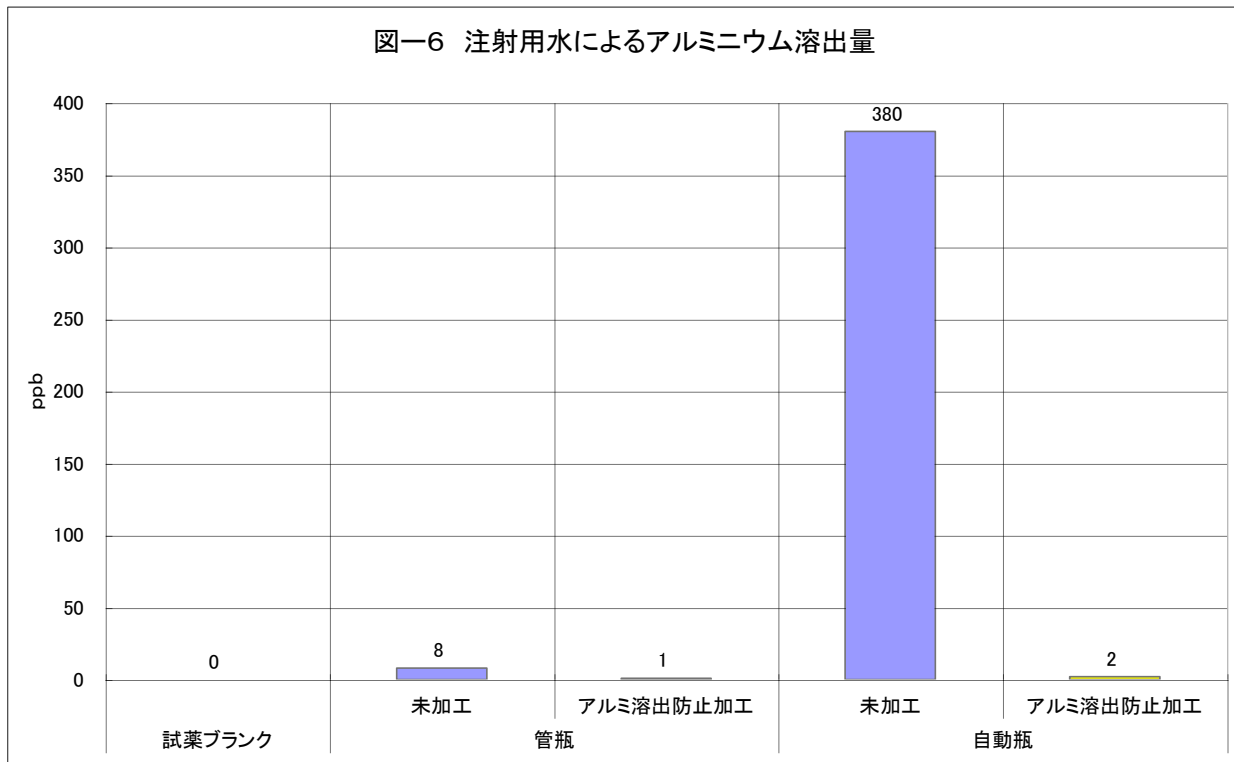
## Silicone coating : Preventing elution of aluminum

## ・注射用水

コントロールテストとして、注射用水を用いて、オートクレーブ加速試験を行いました。

管瓶の場合は、未加工でも溶出がかなり低いですが、自動瓶は未加工で、クエン酸緩衝液と殆ど同じぐらいのアルミニウム溶出が観られました。これは、ガラスからのアルカリ溶出量と関連があると思われます。ガラスからアルカリが溶出しその抜けた穴が多いため、また溶出アルカリによるガラス表面への作用のため、アルミニウム溶出が増大したと思われます。

そのため自動瓶の場合、充填液が何であろうと、未加工ではアルミニウムが同程度溶出すると思われます。＜図－6 参照＞



アルミニウム溶出防止加工を施せば、注射用水に対しては、ほぼ完全にアルミニウムの溶出を抑えることが出来ました。

## Silicone coating : Preventing elution of aluminum

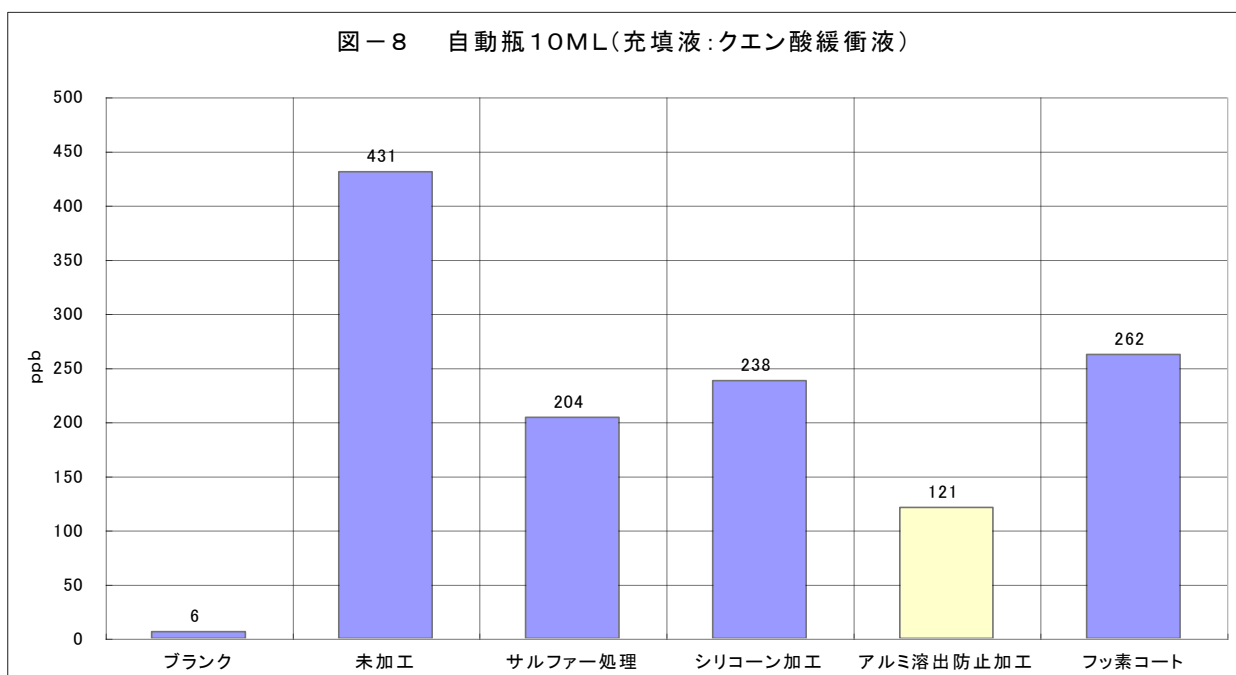
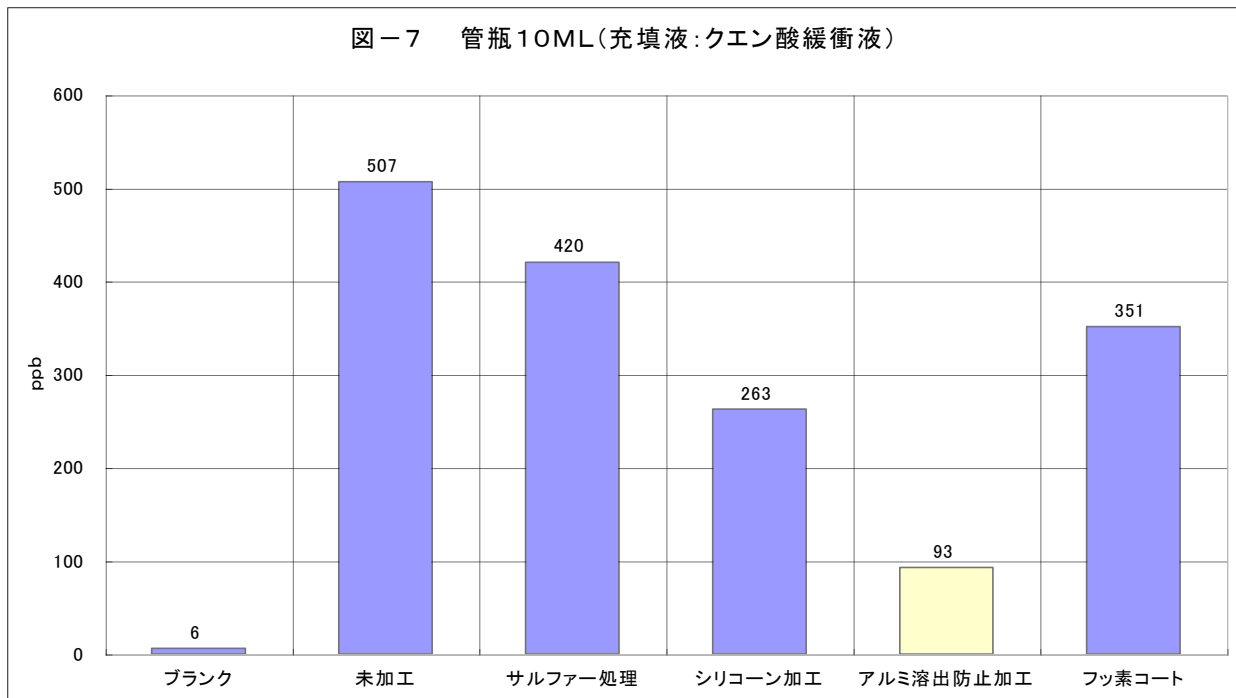
## ・各処理法の比較

次に、アルミニウム溶出が多かった、クエン酸緩衝液を用いて、管瓶、自動瓶、及びガラス容器の各種処理法との比較を行いました。＜資料－２参照＞

未加工の場合、管瓶と自動瓶と比較すると、アルミニウム含有量の多い管瓶の方が、アルミニウム溶出量が多かった。しかし、ガラス生地のアルミニウム含有量ほどの差（A12O3として管瓶6～8%、自動瓶1～2%）はありませんでした。＜図－7、図－8参照＞

サルファー処理は、管瓶にはあまり有効ではないようですが、自動瓶ではアルミニウムの溶出を約1/2に抑えることが出来ました。

アルミニウム溶出防止加工は、自動瓶ではサルファー処理の約1/2に、また管瓶でも、自動瓶のアルミニウム溶出防止加工と同程度までアルミニウムの溶出を抑えることが出来ました。



## Silicone coating : Preventing elution of aluminum

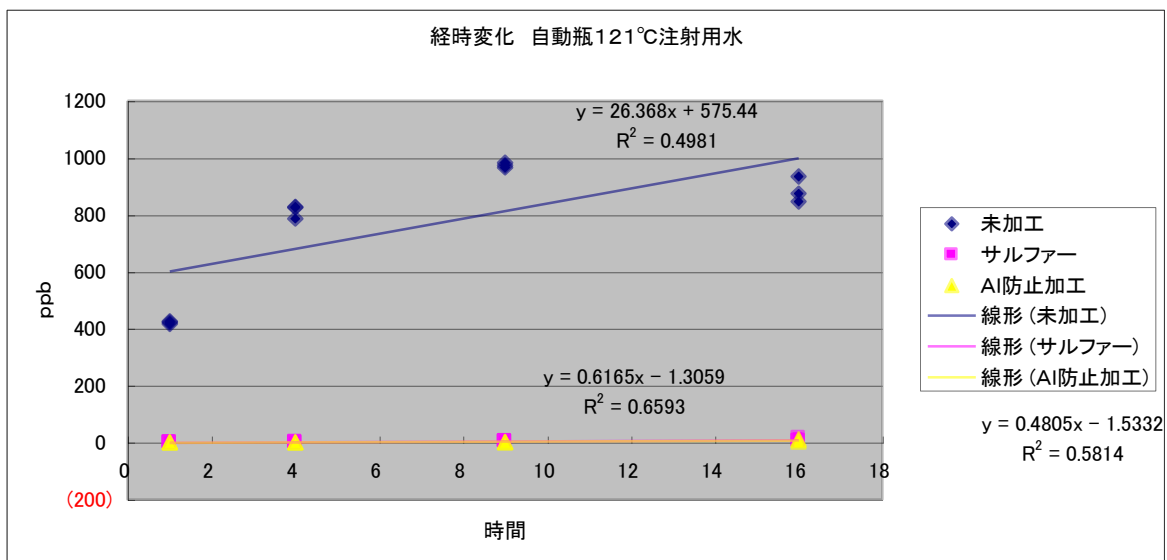
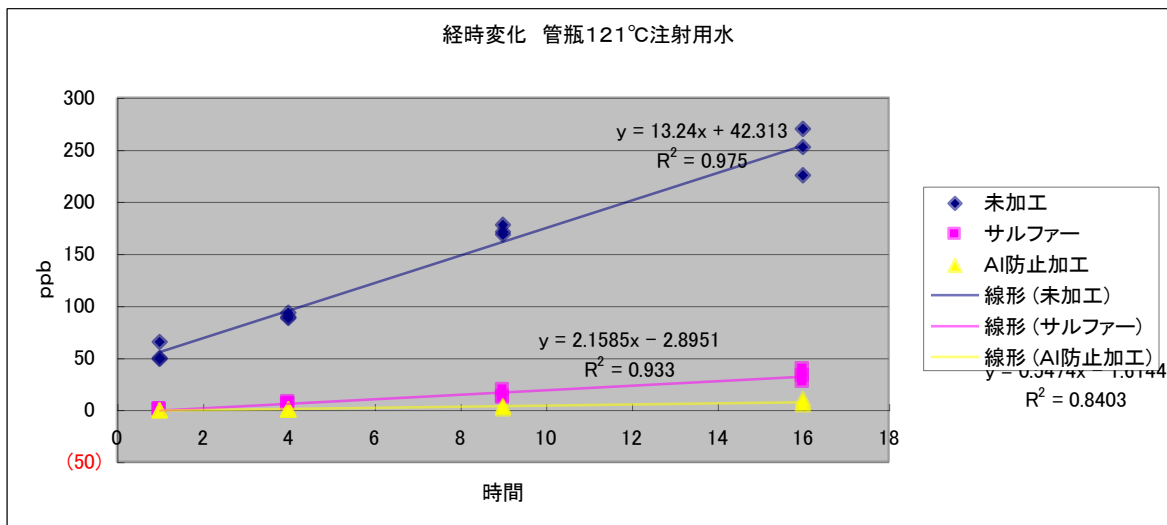
## ・経時変化の測定

緩衝液のうちアルミニウムの溶出量が多いクエン酸緩衝液と、比較のため注射用水を用いて、経時変化を測定致しました。

オートクレーブによる121℃と、恒温器による30、40、50℃の経時変化を測定致しました。

それぞれ10MLの管瓶と自動瓶を用いて、未加工とアルミニウム溶出防止加工及びサルファー処理の比較を行いました。

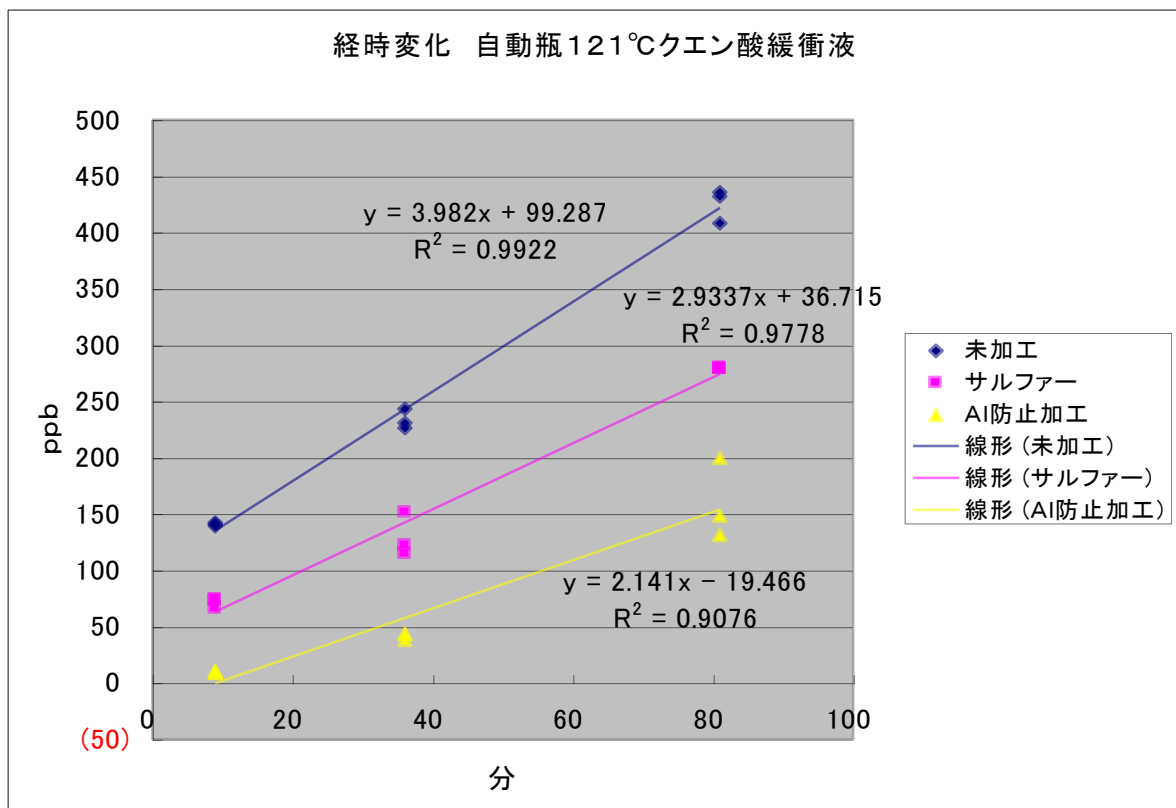
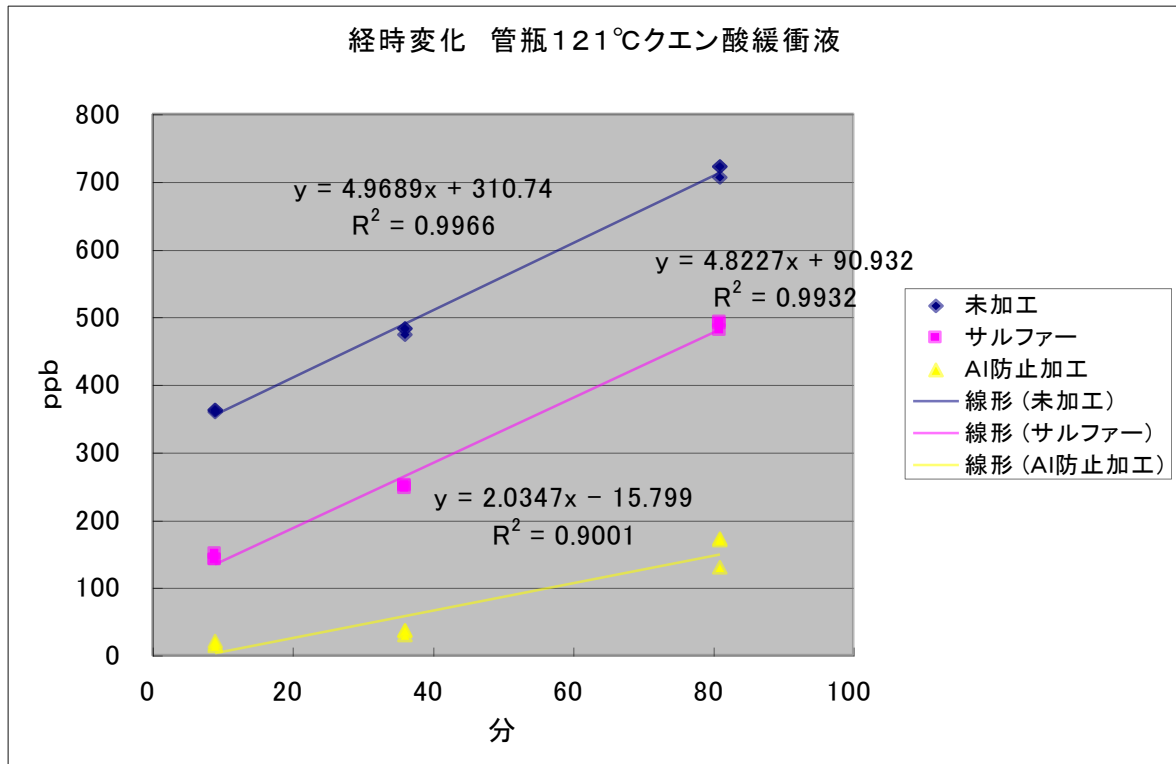
## ・オートクレーブによる経時変化



注射用水の場合、121℃16時間でもサルファー処理、アルミニウム溶出防止加工かなり、アルミニウムの溶出を抑えることが出来ます。特に、自動瓶は顕著であります。



## Silicone coating : Preventing elution of aluminum



クエン酸緩衝液の場合、アルミニウム溶出防止加工のアルミニウム溶出防止効果は、管瓶に顕著でありました。サルファー処理はあまり効果がありませんでした。

## Silicone coating : Preventing elution of aluminum

## ・恒温器による経時変化

管瓶を用いて、恒温器による経時変化を測定致しました。

## a. 注射用水

データ

温度	未加工				サルファー処理				Al溶出防止加工				総計
	16日	49	100	169	16	49	100	169	16	49	100	169	
30℃	1	14	33	36	0	0	0	2	0	0	0	0	
	1	12	32	31	0	0	0	4	0	0	0	0	1
	2	10	23	30	0	0	0	4	0	0	0	0	0
40℃	9	70	114	124	0	0	13	21	1	0	2	8	
	9	48	95	139	1	0	10	19	1	0	1	13	
	8	43	121	110	0	0	12	17	0	0	1	10	
50℃	58	135	203	141	0	9	22	24	0	2	17	22	
	64	139	178	167	0	5	26	18	0	2	13	19	
	55	117	164	137	0	5	29	25	0	3	20	20	
計	207	588	963	915	1	19	112	134	2	7	54	93	3095
総平均	28.65740741												
仮平均	29												

## 分散分析

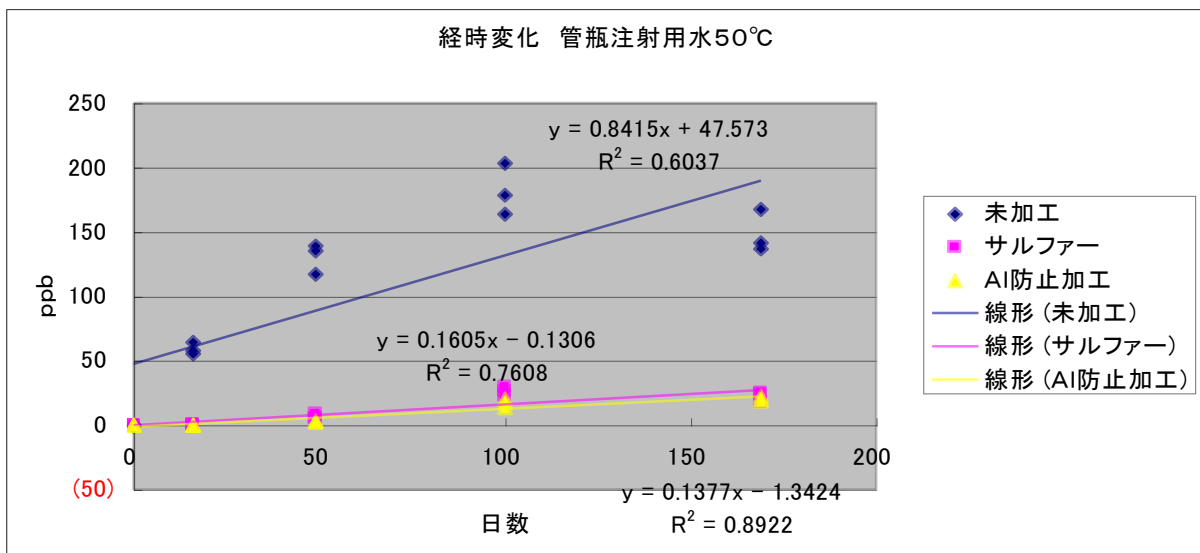
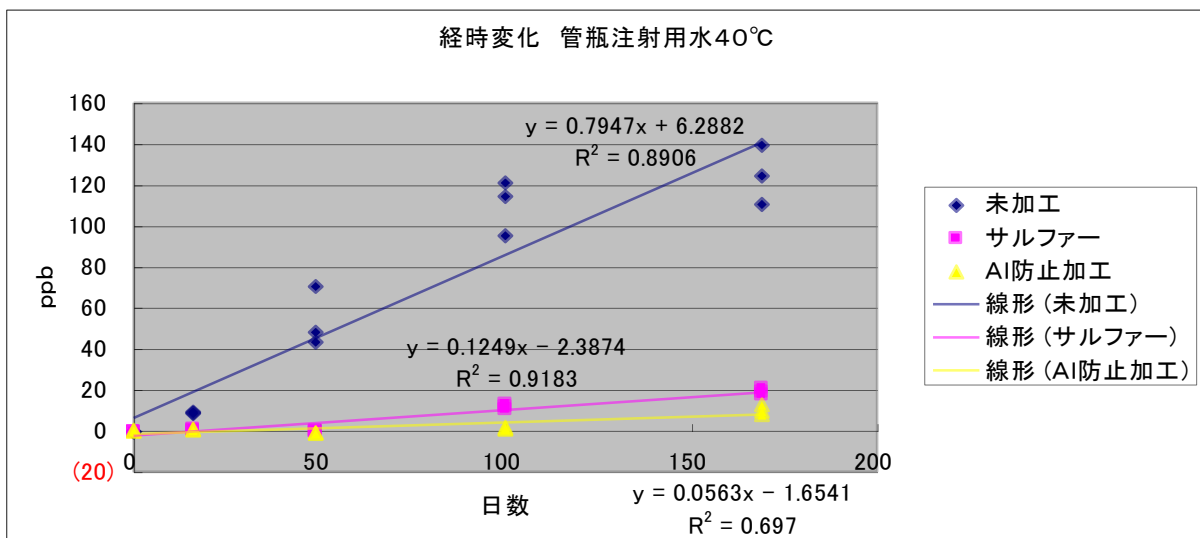
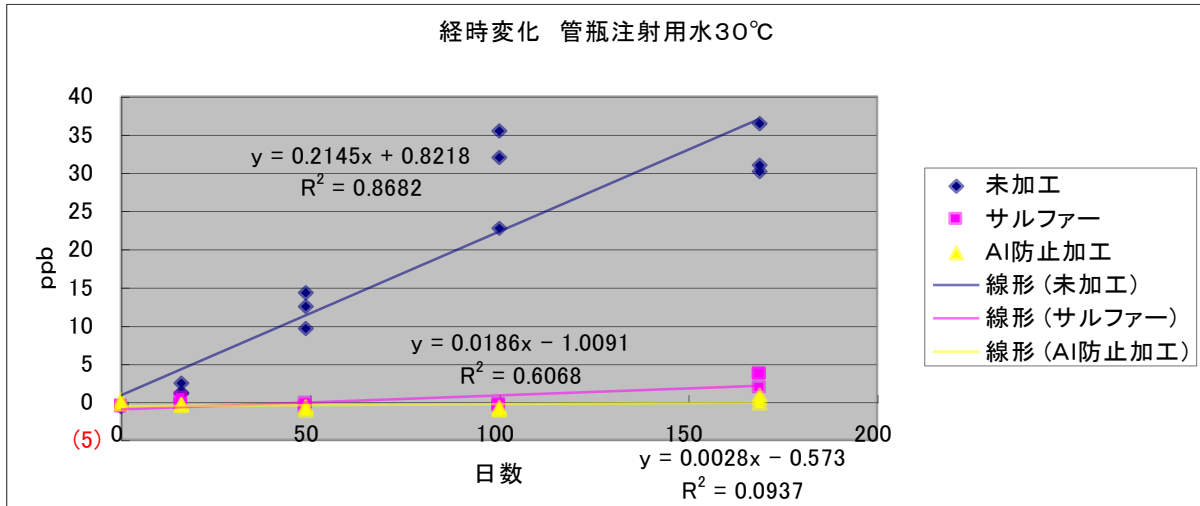
	要因	S.S.	$\phi$	M.S.	F0	有意差有無	寄与率%	F(2,72,0.05)	=	3.13
加工法	Sa	112417.02	2	56208.509	1331.8383	**	45.69866	F(2,72,0.01)	=	4.92
経時時間	Sb	22412.769	3	7470.9228	177.02055	**	9.111018	F(3,72,0.05)	=	2.74
経時温度	Sc	35694.685	2	17847.343	422.8857	**	14.51025	F(3,72,0.01)	=	4.08
加工×時間	Sa*b	20438.537	6	3406.4228	80.713836	**	8.308473	F(4,72,0.05)	=	2.50
加工×温度	Sa*c	39918.704	4	9979.6759	236.46446	**	16.22736	F(4,72,0.01)	=	3.60
温度×時間	Sb*c	6675.0926	6	1112.5154	26.360611	**	2.713493	F(6,72,0.05)	=	2.32
加×温×時	Sa*b*c	5400.8519	12	450.07099	10.664253	**	2.195501	F(6,72,0.01)	=	3.07
誤差	Se	3038.6667	72	42.203704	⇒Ve			F(12,72,0.05)	=	1.89
総変動	St	245996.32	107	2299.0311				F(12,72,0.01)	=	2.45

これにより、アルミニウム溶出防止には、加工法により相違が大きく、効果大であることが判ります。

処理条件と温度が影響を及ぼすことが判りました。

充填液が注射用水の場合、サルファー処理、アルミニウム溶出防止加工とも有効であります。

## Silicone coating : Preventing elution of aluminum



注射用水の場合、サルファー処理、アルミニウム溶出防止加工ともアルミニウムの溶出を防止しました。

## Silicone coating : Preventing elution of aluminum

## b. クエン酸緩衝液

## データ

温度	未加工				サルファー処理				Al溶出防止加工				
	16日	49	100	169	16	49	100	169	16	49	100	169	
30℃	239	422	662	888	77	235	468	704	8	19	110	261	
	245	432	654	875	81	230	478	734	7	20	75	225	
	258	416	659	868	79	236	469	728	7	22	86	295	
40℃	403	715	1517	1717	213	596	1184	1638	19	184	613	1226	
	406	708	1341	1736	214	587	1176	1651	18	229	565	1094	
	387	697	1324	1687	218	595	1165	1691	24	194	654	1226	
50℃	535	1285	2249	3601	365	1103	2162	3864	67	668	1644	2989	
	543	1259	2288	4011	357	1117	2157	3688	53	684	1648	3086	
	550	1239	2216	3997	357	1149	2149	3791	51	586	1619	3031	総計
計	3566	7173	12910	19380	1961	5848	11408	18489	254	2606	7014	13433	104042
総平均						963.4							
	仮平均	964											

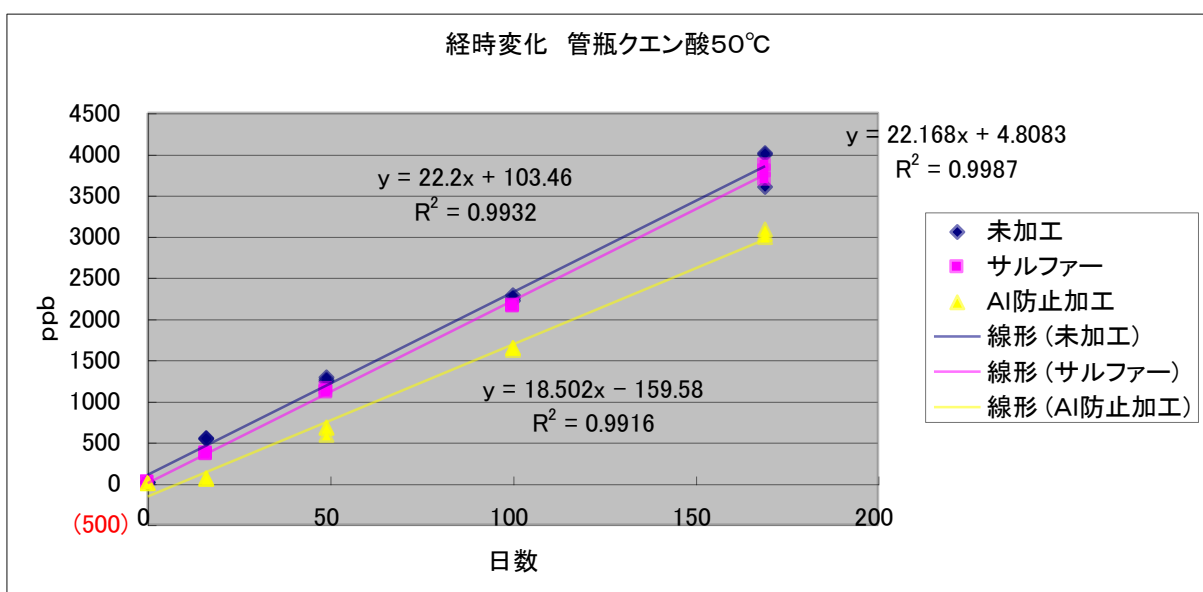
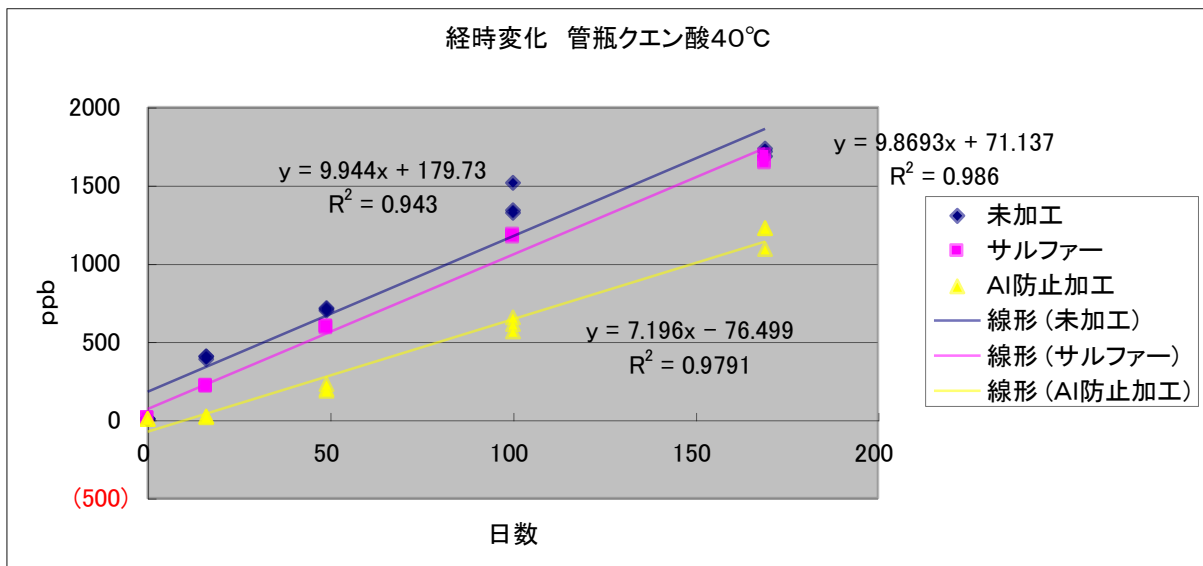
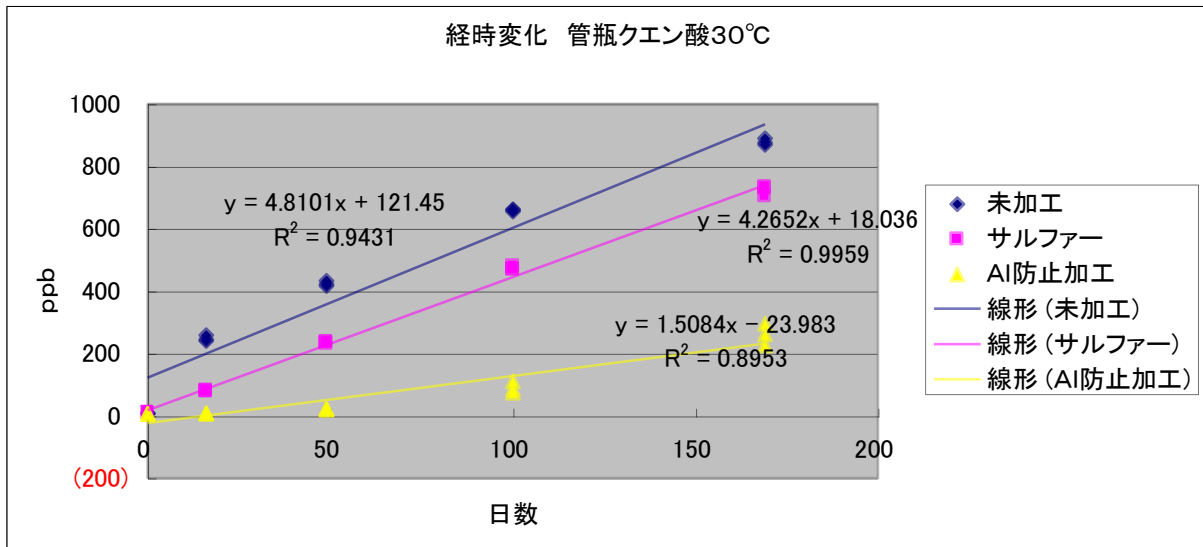
## 分散分析

	要因	S.S.	$\phi$	M.S.	F0	有意差有無	寄与率%	F(2,72,0.05)	=	3.13
加工法	Sa	5783544.574	2	2891772.287	1112.79474	**	5.44081969	F(2,72,0.01)	=	4.92
経時時間	Sb	43889928.78	3	14629976.26	5629.82108	**	41.28907206	F(3,72,0.05)	=	2.74
経時温度	Sc	35634543.63	2	17817271.81	6856.33734	**	33.52288967	F(3,72,0.01)	=	4.08
加工×時間	Sa*b	425076.8333	6	70846.13889	27.2625929	**	0.399887366	F(4,72,0.05)	=	2.50
加工×温度	Sa*c	175220.0926	4	43805.02315	16.8567904	**	0.164836791	F(4,72,0.01)	=	3.60
温度×時間	Sb*c	20102975.11	6	3350495.852	1289.31803	**	18.9117005	F(6,72,0.05)	=	2.32
加×温×時	Sa*b*c	100748.2778	12	8395.689815	3.23077978	**	0.094778074	F(6,72,0.01)	=	3.07
誤差	Se	187103.3333	72	2598.657407	⇒Ve			F(12,72,0.05)	=	1.89
総変動	St	106299140.6	107	993449.9124				F(12,72,0.01)	=	2.45

充填液がクエン酸緩衝液の場合、経時時間と温度による影響が大きいことが判ります。加工法による差もあります。30℃、40℃の場合は、アルミニウム溶出防止加工は有効であると思います。

注射用水では有効であったサルファー処理は、クエン酸緩衝液では殆ど効果がありませんでした。

## Silicone coating : Preventing elution of aluminum



クエン酸緩衝液の場合、50℃ではあまり効果がありませんでした。

## Silicone coating : Preventing elution of aluminum

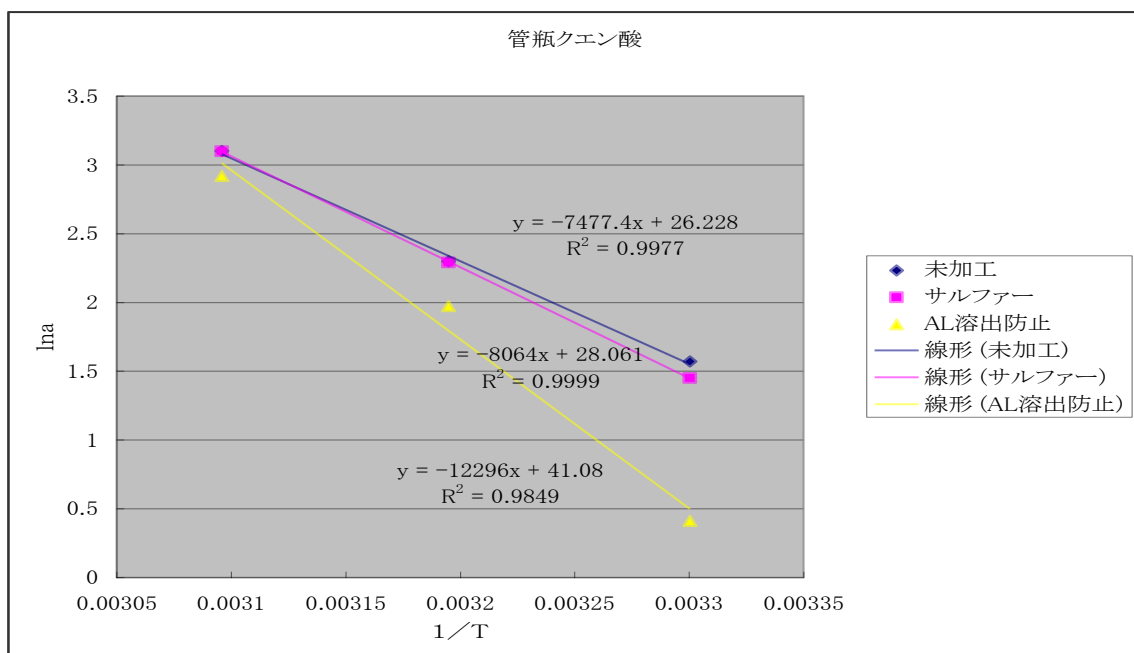
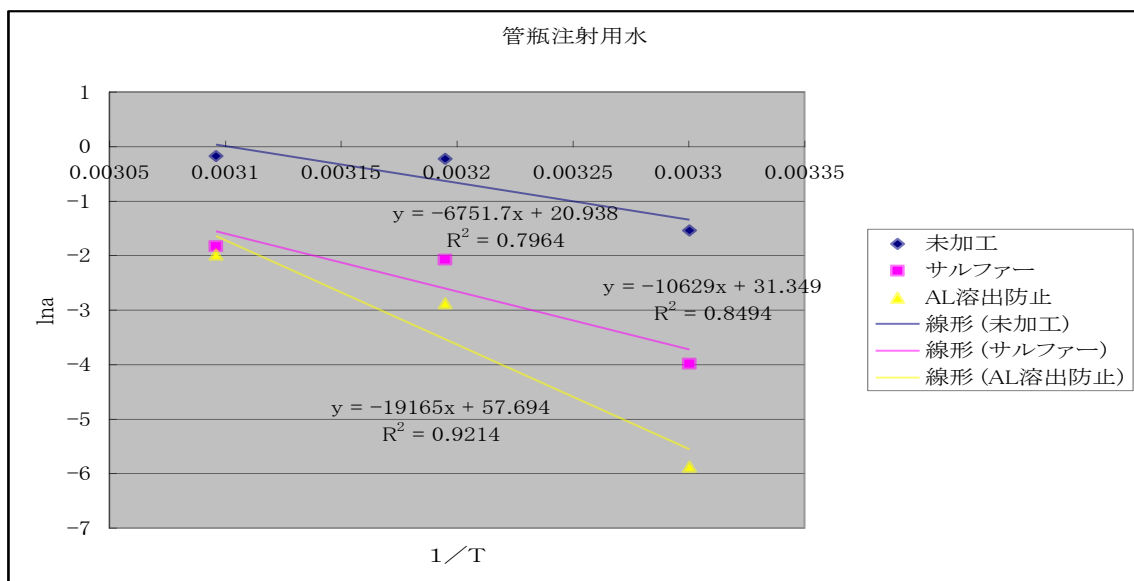
## ・ 溶出速度定数の温度依存性

経時変化のグラフから、アルミニウム溶出速度定数の温度依存性を求めました。

$$\begin{aligned} \text{回帰直線 } y=ax+b & \quad \ln a = \ln \chi - E/R \cdot T & \quad m=E/R, x=1/T \text{ とすると } y=-mx+n \\ & \quad E=m \cdot R & \quad R:\text{気体定数 } 8.31415\text{JK}^{-1}\text{mol}^{-1} \end{aligned}$$

下のグラフの傾きから、注射用水、クエン酸緩衝液ともアルミニウム溶出防止加工が活性化エネルギーが最も高く、アルミニウム溶出を最も抑えることが判ります。

計算値(KJ/mol)	未加工	サルファー処理	アルミニウム溶出防止
注射用水	56.14	88.37	159.35
クエン酸緩衝液	62.17	67.05	102.24



## 充填液の比較

### 1. 試料

#### 1-1. 容器

内容液に対するガラス内表面積が大きくなるように、出来るだけ小さいガラス容器を選定した。

ホウケイ酸ガラス	管瓶 3 ML (18.1×33) 及び 管瓶 10 ML (24.3×46.5)
ソーダ石灰ガラス	自動瓶 10 ML (24.3×46.5)

#### 1-2. 内容液

##### 1) アルブミン製剤の添加剤

アセチルトリプトファンナトリウム	250 mg / 50 ml
カプリル酸ナトリウム	150 mg / 50 ml

注射用水に溶解し、水酸化ナトリウムと塩酸で pH7.0 に調整した。

##### 2) リン酸塩緩衝液

第14改正日本薬局方リン酸塩緩衝液 pH6.0 に準拠して調製。

##### 3) クエン酸緩衝液

第14改正日本薬局方リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 pH6.0 に準拠して調製。

##### 4) フタル酸緩衝液

第14改正日本薬局方フタル酸水素カリウム緩衝液 pH4.6 に準拠して調整。

##### 5) ホウ酸緩衝液

第14改正日本薬局方ホウ酸・水酸化ナトリウム緩衝液 pH8.4 に準拠して調整。

##### 6) 注射用水

大塚製薬製注射用水を使用。

#### 1-3. 試料作製

##### 1) 瓶の加工

管瓶 3 ML、自動瓶 10 ML を、それぞれアルミ溶出防止加工を施し試験に供した。

##### 2) 瓶の洗浄及び液充填

純水超音波洗浄 3 分 → 純水濯ぎ 2 回 → 注射用水濯ぎ 3 回 → 各試験液充填 → フッ素ラミネートゴム打栓 → アルミキャップ巻締め  
尚、ゴム栓は 5 % 硝酸に 3 分間浸漬後、純水超音波洗浄 3 分、純水濯ぎ 3 回、注射用水濯ぎを行った。

##### 3) 検体作製

アルミニウム溶出を促進させるため、オートクレーブにて 121℃ 60 分加熱を行って測定用検体とした。

### 2. 測定

#### 2-1. 測定法

㈱シノテスト製「輸液中アルミニウム測定システム『Chomatracer A1』」を用い、高速液体クロマトの蛍光法で測定した。

#### 2-2. 結果

未加工瓶に比して、アルミ溶出防止加工を施した瓶は、アルミニウムの溶出量をかなり抑えることが判った。

## Silicone coating : Preventing elution of aluminum

資料 1 - 2

充填液の比較			
1. アルミニウムの添加剤		アセチルトリブトファンナトリウム カプリル酸ナトリウム	
		250mg/50ml 150mg/50ml	
項目	No.	ppb	平均(ppb)
試薬ブランク	1	3	3
	2	4	
	3	4	
管瓶3ML 18.1×33	未加工		38
	1	31	
	2	33	
	アルミ溶出防止加工		9
	1	9	
	2	9	
自動瓶10ML24.3 ×46.5	未加工		325
	1	325	
	2	326	
	アルミ溶出防止加工		13
	1	13	
	2	13	
2. リン酸緩衝液			
14局リン酸塩緩衝液pH6.0に準拠			
項目	No.	ppb	平均(ppb)
試薬ブランク	1	0	1
	2	1	
	3	1	
管瓶3ML 18.1×33	未加工		92
	1	88	
	2	84	
	アルミ溶出防止加工		21
	1	19	
	2	22	
3. クエン酸緩衝液			
14局リン酸水素第二ナトリウム・クエン酸緩衝液pH6.0に準拠			
項目	No.	ppb	平均(ppb)
試薬ブランク	1	5	5
	2	5	
	3	5	
管瓶3ML 18.1×33	未加工		614
	1	606	
	2	650	
	アルミ溶出防止加工		65
	1	69	
	2	68	
4. フタル酸緩衝液			
14局フタル酸水素カリウム緩衝液pH4.6に準拠			
項目	No.	ppb	平均(ppb)
試薬ブランク	1	2	2
	2	2	
	3	2	
管瓶1 OML	未加工		166
	1	177	
	2	162	
	アルミ溶出防止加工		2
	1	2	
	2	2	



## Silicone coating : Preventing elution of aluminum

資料 1 - 3

5. ホウ酸緩衝液		14局ホウ酸・水酸化ナトリウム緩衝液pH8.4に準拠		
項目	No.	ppb	平均(ppb)	
試薬ブランク	1	2	2	
	2	2		
	3	2		
管瓶1 OML	未加工	1	1382	1396
		2	1362	
		3	1443	
	アルミ溶出防止加工	1	1212	1197
		2	1216	
		3	1163	
6. 局方注射用水		大塚製薬製注射用水		
項目	No.	ppb	平均(ppb)	
試薬ブランク	1	-1	0	
	2	0		
	3	0		
管瓶	未加工	1	9	8
		2	8	
		3	7	
	アルミ溶出防止加工	1	1	1
		2	1	
		3	0	
自動瓶	未加工	1	375	380
		2	382	
		3	384	
	アルミ溶出防止加工	1	1	2
		2	1	
		3	3	

## ガラス処理法の比較

前回の測定で、最もアルミニウム溶出が多かったクエン酸緩衝液を充填液に用いて、管瓶と自動瓶の比較及び、ガラスに対する種々の加工方法の比較を行った。

### 1. 試料

#### 1-1. 容器

管瓶及び自動瓶共に、容量 10 ml (24.3×46.5) のものを使用。

#### 1-2. 加工方法

一般に知られているガラス容器の内面処理方法を、管瓶、自動瓶それぞれに施し比較試料とした。

管瓶は、未加工、サルファー処理、新サルファー、シリコーン加工、アルミ溶出防止加工、フッ素加工、アルカリ洗浄の 8 種類を比較した。

自動瓶は、未加工、サルファー処理、新サルファー、シリコーン加工、アルミ溶出防止加工、フッ素加工、アルカリ洗浄の 8 種類を比較した。

#### 1-3. クエン酸緩衝液

日本薬局方 14 局リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 pH6.0 に準拠して調製。

#### 1-4. 試料作製

##### 1) 瓶の加工

管瓶、自動瓶それぞれ上記の加工を施し、試験に供した。

##### 2) 瓶の洗浄及び液充填

純水超音波洗浄 3 分→純水濯ぎ 2 回→注射用水濯ぎ 3 回→各試験液充填→フッ素ラミネートゴム打栓→アルミキャップ巻締め

尚、ゴム栓は 5%硝酸に 3 分間浸漬後、純水超音波洗浄 3 分、純水濯ぎ 3 回、注射用水濯ぎを行った。

##### 3) 検体作製

試料瓶それぞれに試験液を充填し、ゴム栓及びアルミキャップを施した。アルミニウム溶出を促進させるため、オートクレーブにて 121℃60 分加熱を行って測定用検体とした。

### 2. 測定

#### 2-1. 測定法

(株)シノテスト製「輸液中アルミニウム測定システム『Chomatracer A1』」を用い、高速液体クロマトの蛍光法で測定した。

#### 2-2. 結果

他の加工法に比して、アルミ溶出防止加工を施した瓶は、アルミニウムの溶出量をかなり抑えることが判った。

また、自動瓶はガラス自体のアルミ含有量が少ないにも関わらず、注射用水のみでもアルミの溶出量が多かった。管瓶は注射用水のみでは、殆どアルミの溶出は無かった。

## Silicone coating : Preventing elution of aluminum

資料 2 - 2

ガラス処理法の比較				
ガラス容器の各加工法によるアルミニウムの溶出を測定				
容器	管瓶10ml(24.3×46.5)		自動瓶10ml(24.3×46.5)	
充填液	クエン酸緩衝液(14局用) 酸水素第二ナトリウム+クエン酸緩衝液pH6.0(に準拠)			
	注射用水(市販注射用水)			
充填液の測定	ブランク			ppb
	1	2	3	平均
注射用水	-1	0	0	0
クエン酸緩衝液	6	6	6	6
クエン酸緩衝液				
1. 管瓶				
				ppb
加工法\No.	1	2	3	平均
未加工	512	505	504	507
サルファー処理	420	422	419	420
新サルファー	372	373	374	373
シリコーン加工	277	273	238	263
アルミ溶出防止加工	122	113	44	93
フッ素コート	348	353	352	351
2. 自動瓶				
				ppb
加工法\No.	1	2	3	平均
未加工	434	434	425	431
サルファー処理	169	229	215	204
新サルファー	199	177	149	175
シリコーン加工	241	236	237	238
アルミ溶出防止加工	116	140	107	121
フッ素コート	246	247	293	262