

# 塩基性化合物の吸着を抑制した新規ガラスバイアルの性能評価

## The evaluation of a novel vial reduced adsorption of basic compounds

○城内朝葉<sup>1</sup>、中島みのり<sup>1</sup>、並木孝介<sup>2</sup>、佐藤友紀<sup>2</sup>、尾坂裕輔<sup>1</sup>  
 (1 島津製作所、2 島津ジーエルシー)

Tomoha Shirouchi\*(1), Minori Nakashima (1), Kosuke Namiki (2), Yuki Sato (2), Yusuke Osaka (1);  
 (1) Shimadzu Corporation, (2) Shimadzu GLC Ltd.

### 1. 背景と目的

ガラスバイアルは、HPLC分析において試料調製に欠かせない消耗品である一方、ラスガラス表面への分析試料の吸着による定量精度、感度、および再現性の低下が問題視されている。特に、医薬品の多くを占める塩基性化合物の吸着が顕著な傾向がある。これは、ガラスの加工性や耐薬品性を向上させる目的で添加された金属酸化物<sup>1,2</sup>由来の、ナトリウム (Na) イオン等のアルカリイオンがガラス表面に存在し<sup>3</sup>、溶出することで生成したシラノール(Si-O)と、塩基性化合物 (BH<sup>+</sup>)がイオン交換反応を起こすためと考えられる<sup>4</sup>(Figure 1)。この現象は、分析結果のばらつきや、低濃度領域において分析対象物の消失につながりうるため、塩基性化合物の低吸着を実現するにはNaの溶出を抑制することが重要であると考えられる。

そこで我々は、ガラスの成形時に特殊な処理を行うことにより、塩基性化合物に対する吸着を抑制した新規ガラスバイアルShim-vial™ Hを開発した。本発表では、Shim-vial Hを含む数種のバイアルで、Naイオンの溶出と吸着抑制効果について検討した結果を報告する。



Figure 1 The proposed ion exchange mechanism between basic compounds and silanol groups

### 2. 実験方法

#### 2.1 Naイオンの溶出評価

- LCシステムには超高速液体クロマトグラフNexera X2 (島津製作所) を、検出器にはシングル四重極型質量分析計LCMS™-2020 (島津製作所) を用いた。
- Shim-vial Hの比較対象として、市販のガラスバイアル (L: LC用途、M: LC及びLC-MS用途、H: 低吸着性を謳ったLC-MS分析用途) を用いた。

#### 2.2 吸着抑制評価

- LCシステムには超高速液体クロマトグラフNexera X3 (島津製作所) を、検出器にはトリプル四重極型質量分析計LCMS-8050 (島津製作所) を用いた。
- 分析対象として、塩基性化合物であるThiamine、Atenololを用い、ガラスバイアルに500 µL分注してから1時間後の吸着量を評価した。
- 分析カラムには、Shim-pack Scepter™ Claris (島津製作所) を用いた。
- Shim-vial Hの面積値を100%としたときの他バイアルでのピーク面積値から回収率を算出した。

### 3. 結果

#### 3.1 Naイオンの溶出評価

未洗浄バイアルに1.5 mLの蒸留水を加え、121°C、60分のオートクレーブを行った後に原子吸光度計を用いてNa量を測定した結果をFigure 2に示す。Shim-vial HではNa溶出量が最も少ない結果が得られた。

LC-MSによる評価について、分析条件をTable 1に、Meloxicam(Figure 3) の付加体と付加後の質量電荷比をTable 2に示す。Na付加体の割合は、Meloxicamのカチオン付加体のピーク面積値の合計に対するNa付加体のピーク面積値の割合として算出した。Figure 4にバイアルごとのNa付加体の割合を示す。Shim-vial Hは、他社バイアルと比較してNaの溶出が抑制されていることを確認した。

原子吸光度計の測定によるバイアル中のNa溶出量と、MeloxicamのNa付加体の割合に相関関係が見られるか確認した(Figure 4)。相関係数は0.76であり強い正の相関関係が見られた。

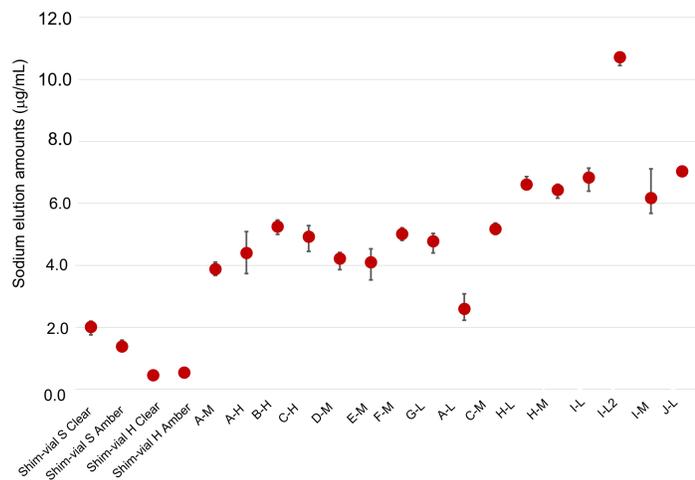


Figure 2 Comparison of sodium elution amounts using atomic absorption photometer

Table 1 Analytical Conditions

Mobile Phase	: Water/Acetonitrile=90/10
Flow Rate	: 0.2 mL/min
Column Temperature	: 40 °C
Injection Volume	: 1 µL
Ionization	: ESI, Positive
Mode	: SIM ( <i>m/z</i> 352, 359, 374, 391, 407, 414)
Sample	: 5 µg/L Meloxicam
Sample Solution	: ultra pure water

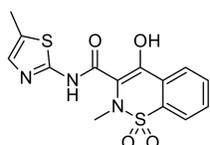


Figure 3 Meloxicam(M.W.=351.40)

Table 2 The mass-to-charge ratio after adduction

Adducts	<i>m/z</i>
Meloxicam + H <sup>+</sup>	352
Meloxicam + NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	359
Meloxicam + Na <sup>+</sup>	374
Meloxicam + K <sup>+</sup>	391
Meloxicam + Fe <sup>2+</sup>	407
Meloxicam + Cu <sup>2+</sup>	414

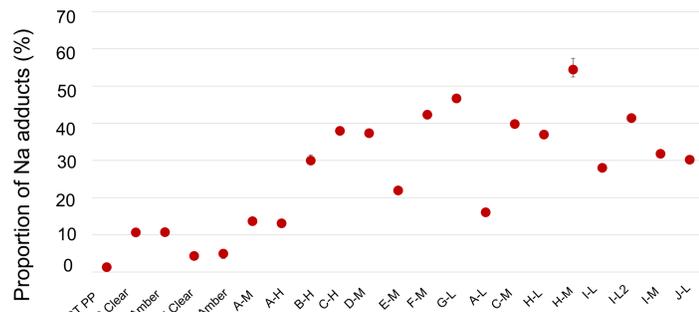


Figure 4 The proportion of meloxicam sodium adducts in each vial

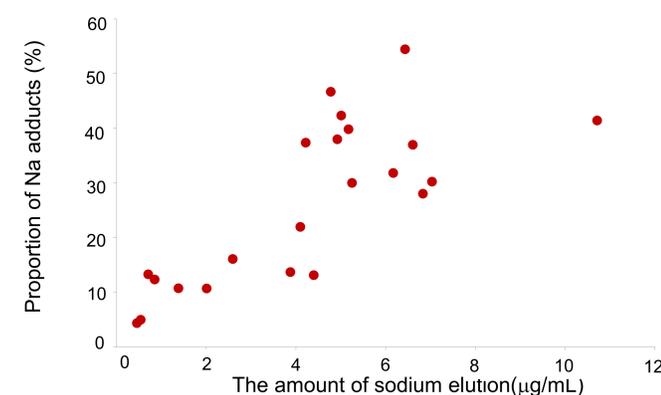


Figure 5 The correlation between the proportion of sodium adduct and the amount of sodium elution.

#### 3.2 吸着抑制評価

Shim-vial Hの比較バイアルとして、低吸着性を謳ったLC/MS分析用途バイアル (C-H) 及びLC及びLC/MS用途バイアル (C-M) を用いた。Table 3に分析条件、Table 4に各サンプルの面積値およびShim-vial Hの面積値を100%としたときの回収率、Figure 6に2種のサンプルを分析したクロマトグラムを示す。Shim-vial Hでは塩基性化合物Thiamine、Atenololのいずれにおいても、他のバイアルと比べて吸着抑制効果が確認された。また、Na溶出量が多いバイアルほどサンプルの回収率が悪い結果であった。

Table 3 Analytical Conditions

Column	: Shim-pack Scepter Claris (100 mm L. x 2.1 mm I.D., 1.9 µm)
Mobile Phase	: A: 0.1 % Formic acid in water B: Acetonitrile Thiamine : 75%B Atenolol : 65%B
Flow Rate	: 0.3 mL/min
Column Temperature	: 40 °C
Injection Volume	: 1 µL
Mode	: Thiamine : MRM(265.1 > 122.15) Atenolol : MRM(267.02 > 145.10)
Sample Concentration	: 1 µg/L
Sample Solution	: 0.1 % Formic acid in water/Acetonitrile=50/50

Table 4 Comparison of sample recovery rates among three types of vials

	Thiamine	Atenolol
Shim-vial H	13275	15132
C-H	3815 (29%)	9956 (66%)
C-M	3678 (28%)	7936 (52%)

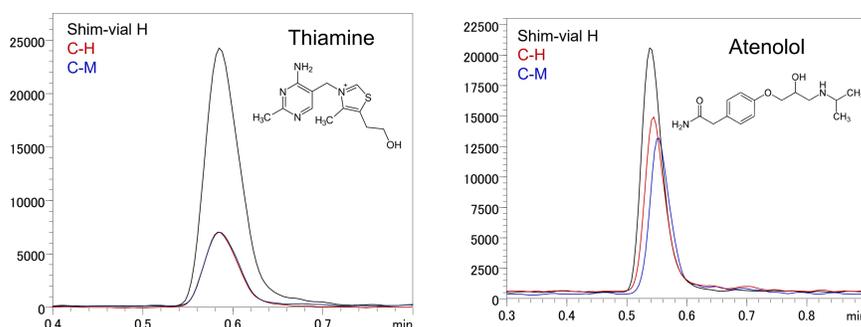


Figure 6 Chromatogram of 2 types of compounds

### 4. まとめ・考察

Shim-vial Hと数種のガラスバイアルを用いてNaイオンの溶出量を原子吸光度計およびLC-MSで分析した結果、Shim-vial HではNaイオンの溶出が抑制されていることが明らかとなった。塩基性化合物の吸着について分析した結果、Shim-vial Hではいずれの化合物でも吸着の抑制が確認された。原子吸光度計の測定によるバイアル中のNa溶出量とMeloxicamのNa付加体の割合に相関関係が見られたことから、Na付加体の生成量はバイアルからのNa溶出量に比例する考えられる。また、各バイアルのNa溶出量とThiamine、Atenololの回収率の間には負の相関があり、ガラス表面でNaイオンが脱離したシラノールと、塩基性化合物がイオン交換反応を起こすことで吸着が起こる機構を裏付ける結果が得られた。

以上の結果から、Shim-vial Hは製造時の特殊な処理によって、ガラスバイアルの主要な吸着サイト (Si-O-Na<sup>+</sup>) からNaイオンを洗い流し、シリカガラス化 (Si-O-Si) することで塩基性化合物の吸着を抑制していると考えられる。水系溶媒へのNaの溶出は、pHの上昇をもたらす可能性があることから、試料溶媒の液性を制御する点においてもShim-vial Hの有用性は高いと考えられる。