

高純度医療用水 製造用フィルターの開発



小山工業高等専門学校

物質工学科 講師 田中孝国

医療用水とは...

日本薬局方JP15により設定された規格で、
医療 / 製薬全般に使用される(以下に分類)

- ① 常水 ...②,③の原料水、製造工程の予備洗浄水
- ② 精製水 ...中間体の製造、予備洗浄水、③の原料水
- ③ 注射用水 ...身体に入る水を想定、製薬で使用

※①→③に行くに従って、微生物の発育を阻止する成分が減少していくため、厳密な管理(バイオバーデン試験,工程のバリデーション等)が必要である

具体的な基準

表1 注射剤(用水)の各種基準値 (日本薬局方より)

管理項目	工程管理値 (action level)	管理目標値 (alert level)
導電率 (WFI)	$\leq 1 \mu\text{S}/\text{cm}$	$\leq 0.2 \mu\text{S}/\text{cm}$
生菌数	$\leq 10 \text{ CFU}/100 \text{ ml}$	$\leq 10 \text{ CFU}/1\,000 \text{ ml}$
エンドトキシン (リムルス試験)	$\leq 0.025 \text{ ng}/\text{ml}$	$\leq 0.01 \text{ ng}/\text{ml}$
不溶性微粒子 ($> 10 \mu\text{m}$) JP 13 追補	$\leq 12 \text{ 個}/\text{ml}$	$\leq 1 \text{ 個}/10 \text{ ml}$
〃 ($> 25 \mu\text{m}$) JP 13 追補	$\leq 2 \text{ 個}/\text{ml}$	$\leq 1 \text{ 個}/100 \text{ ml}$
〃 ($> 10 \mu\text{m}$) USP 24	$\leq 12 \text{ 個}/\text{ml}$	
〃 ($> 25 \mu\text{m}$) USP 24	$\leq 2 \text{ 個}/\text{ml}$	
〃 (電気抵抗法) ($> 2 \mu\text{m}$) BP 改正(1994 年)	$\leq 1\,000 \text{ 個}/\text{ml}$	
〃 〃 ($> 5 \mu\text{m}$) 〃	$\leq 100 \text{ 個}/\text{ml}$	
TOC (全有機炭素) in line	$\leq 300 \text{ ppb}$	$\leq 100 \text{ ppb}$
〃 off line	$\leq 500 \text{ ppb}$	



- ・ 生菌数,微粒子の検出だけでは不十分...?
- ・ 2つの間にあるエンドトキシンとは...?

エンドトキシンの発生源

使用前

使用后

バイオフィルム：
配管表面の微小な傷
に付着した生菌・死菌
の積み重なった集団

死菌の管理？

エンドトキシンはバイオフィルム中で
死んだグラム陰性菌の細胞壁から
遊離/剥離する成分の1つである！

エンドトキシンの特長

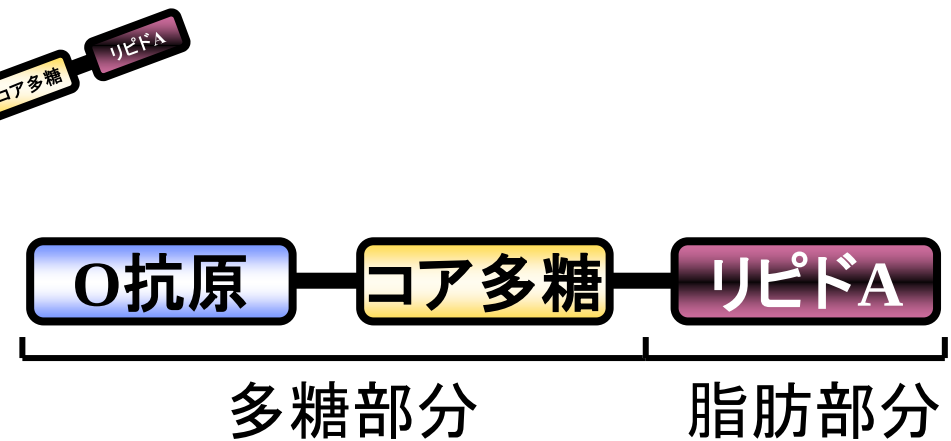
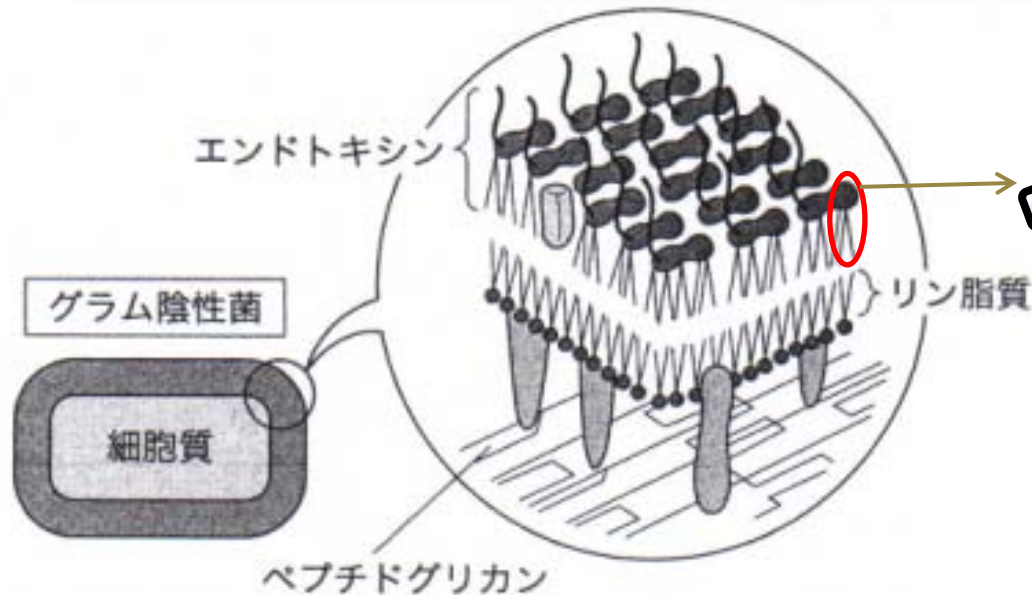


図2 エンドトキシンの構造 (リポ多糖)

図1 グラム陰性菌とエンドトキシン*

特長

- ・死んだ細菌の破片で、活性中心はリポドAである
- ・分子量は数千～数万と幅広い (図2)
- ・微量で生体毒性を強く示す (エンドトキシンショック, 発熱・痙攣を伴う)
- ・非常に高い耐熱性を持ち、失活には250℃, 1時間以上の乾熱滅菌が必要

⇒ 除去・失活させるのが非常に困難である

現在のエンドトキシン(Et)除去法

① 高分子フィルタータイプ

- 様々な化学メーカーより市販
- RO, UF膜による分子ふるい/吸着除去
- 洗浄(逆洗や薬液)による**再利用は行わない**
- 代表的な製品として、ポリミキシン(東レ), リクセル(カネカ)等、その他に帝人, ニプロ等からも多くの製品が出ている

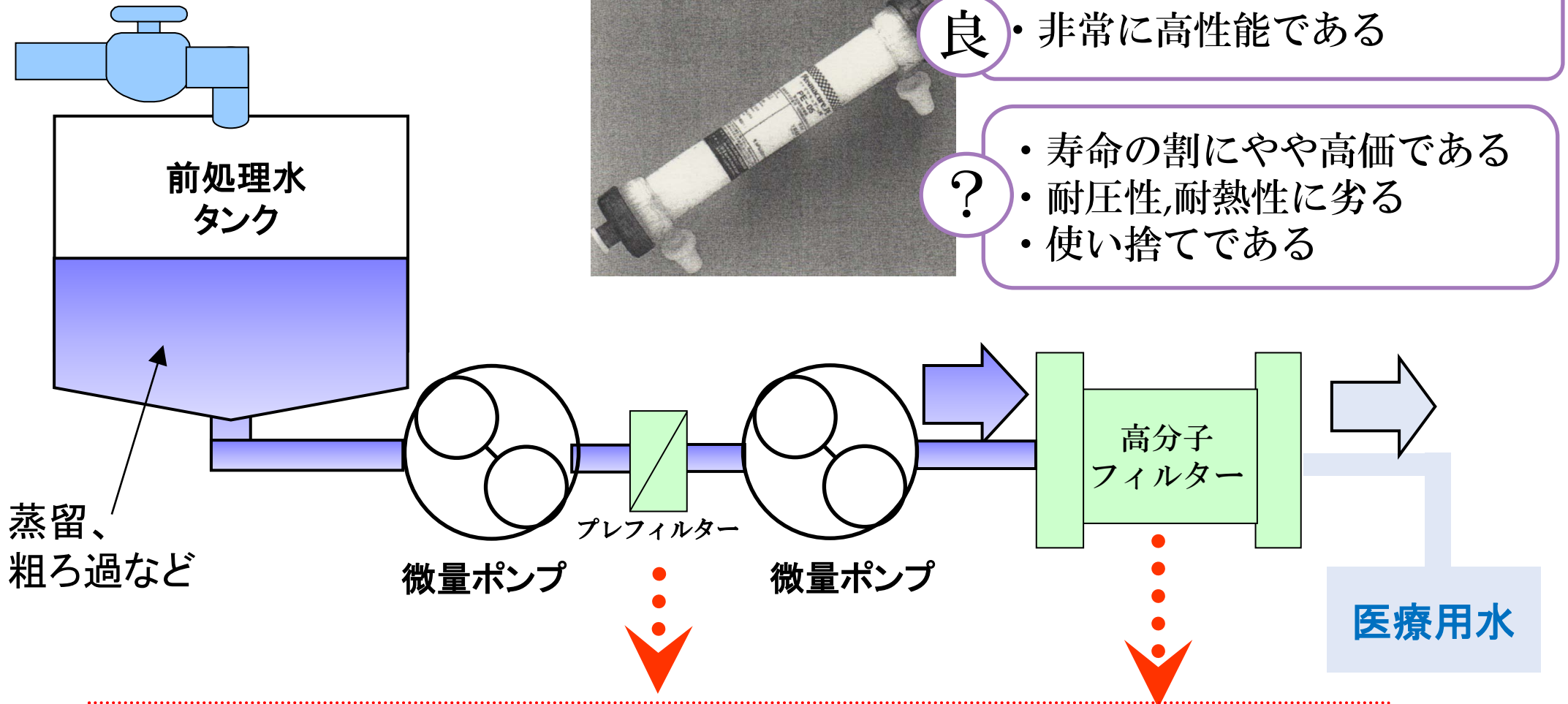
② 無機素材タイプ

- 超純水製造装置に充填剤として組み込まれている(ミリポア, BIO-RAD等)
- ゼオライト・ハイドロキシアパタイト・活性炭等を使用する
- 代表的な製品として、ヘモソーバ(旭化成メディカル), DHP-1(クラレメディカル)がある
- 医療用で無ければ、無機素材部分は再利用可能な場合もあるが、担体は**非常に脆く再充填が困難なため、使い捨て**である

欠点

性能重視のため、使い捨てが基本である

一般的な医療用水製造プロセス(Et除去法)



高性能で再利用型フィルター/除去法の開発は不可能か？

目的

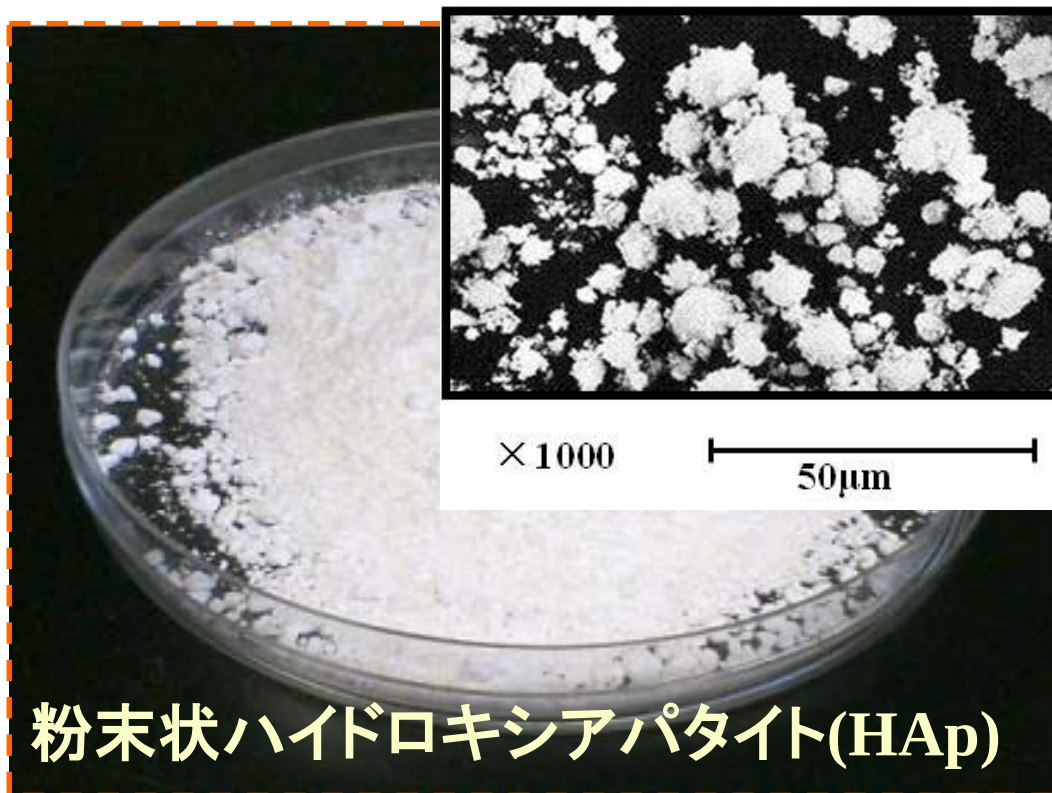
再利用可能なフィルターによる 新しいエンドトキシン除去法の開発

- ・医療用水製造コストを抑える
 - 医療費負担の軽減
- ・医療現場に再利用の概念を導入
 - 資源の有効利用

再利用を考慮したEt吸着・除去の条件

- ・吸着面積が広い素材
- ・Etの失活温度(250℃)に耐えられる

⇒ バイオセラミックス



化学式： $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

長所：

- ・生体物質と強く吸着する
- ・吸着面積が広い
- ・Etの失活温度(250℃)に耐えられる

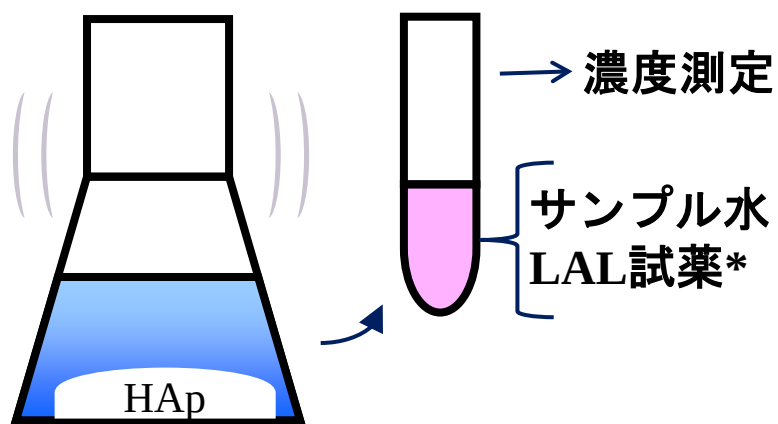
短所：

- ・強度に乏しく微細粉化しやすい

⇒ 再利用可能なEt除去剤として利用できる

粉末状HApのEt除去特性

吸着実験



*LAL試薬: limulus amebocyte lysate(Et検出試薬)

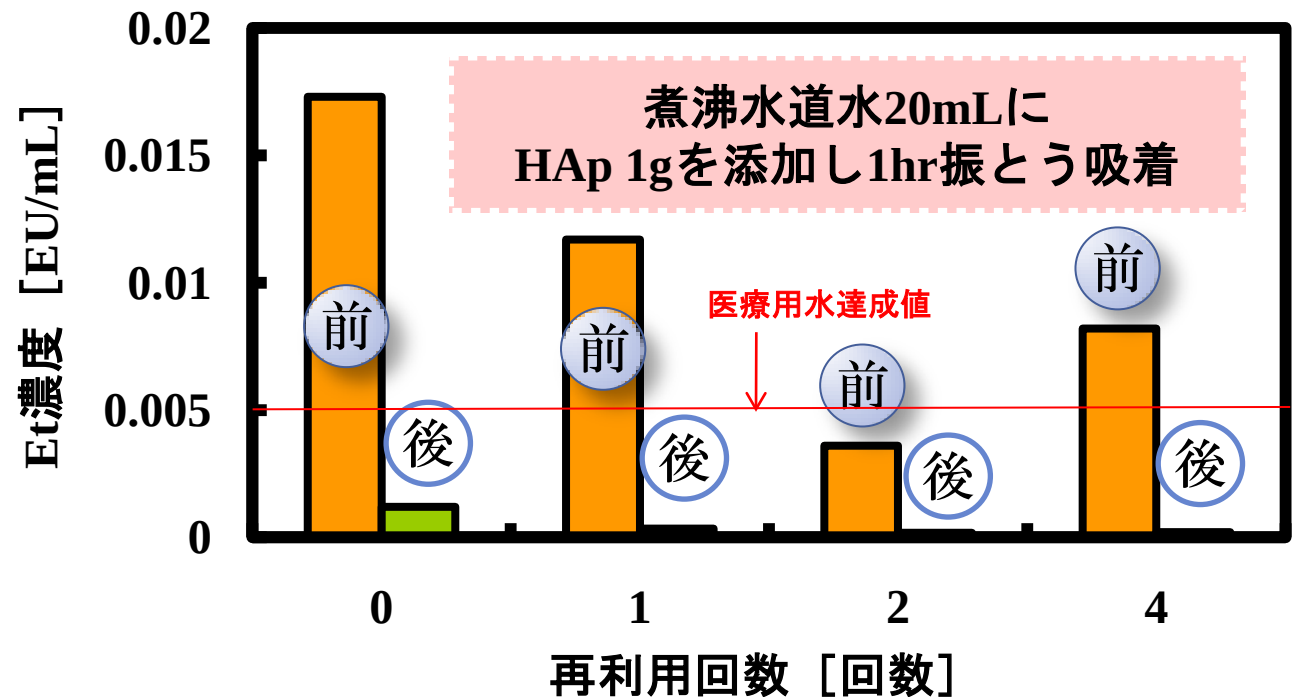


Fig. 1 粉末状HApのEt除去能

粉末状HApはEt除去を強く行い、複数回の再利用が可能であったが、3回以上再利用は、HApの微細粉化のため困難であることが判明した



粉末状での使用は難しい

HApの利用形状

粉末状

- ・実験/研究用に使用
- ・一般には使用されず

焼結体ペレット

- ・一般的な使用方法
 - ・強度に乏しい
- 用途：超純水用の吸着材

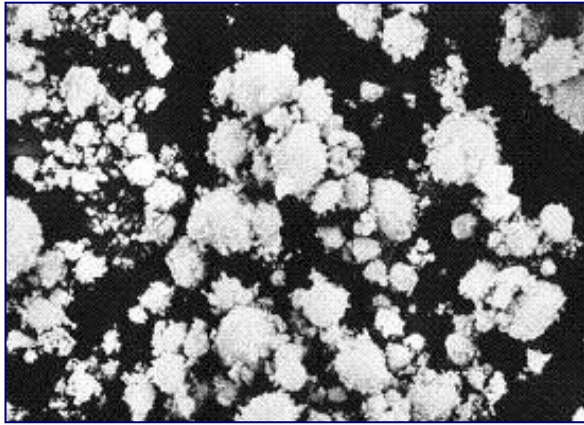
コーティング

HApを支持体(金属等)にプラズマ溶射法によるコーティングを行い、強度を保持する
用途：人工骨・歯など



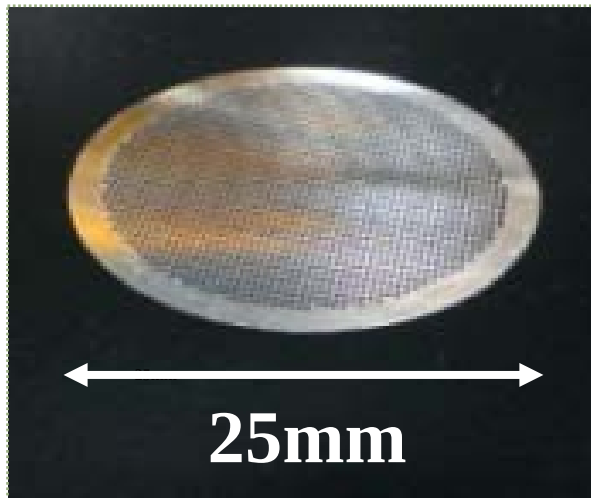
⇒ **金属メッシュへのプラズマ溶射**

HApのコーティング

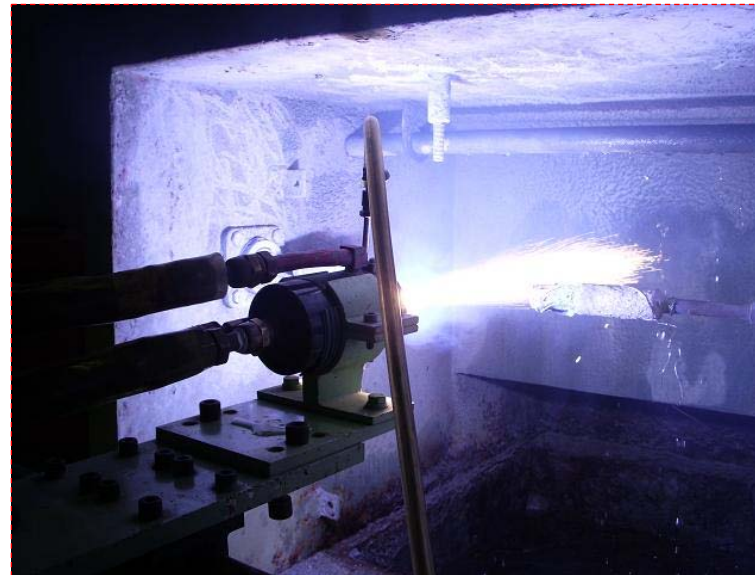


粉末状HAp

+



SUS支持体



プラズマ溶射装置

溶射条件

中間層：チタン

溶射電流：400 A

溶射距離：120 mm

溶射時間：30 sec.

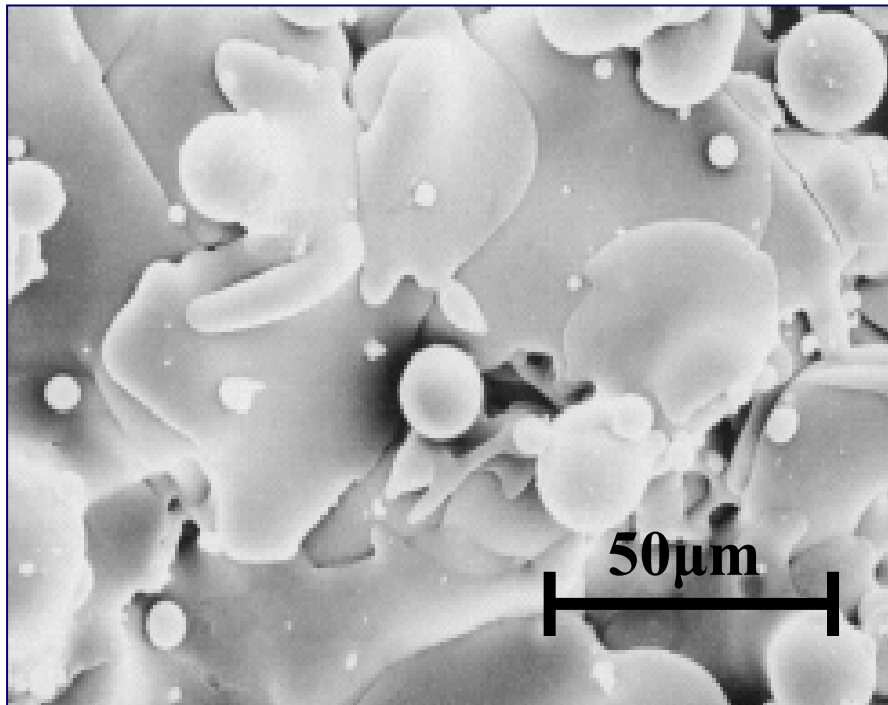
Miller Thermal Inc.社製



HApフィルター

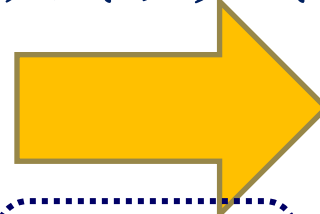
中間層にチタンを入れた
ことにより強度が上昇した

HApフィルターの問題点と改良

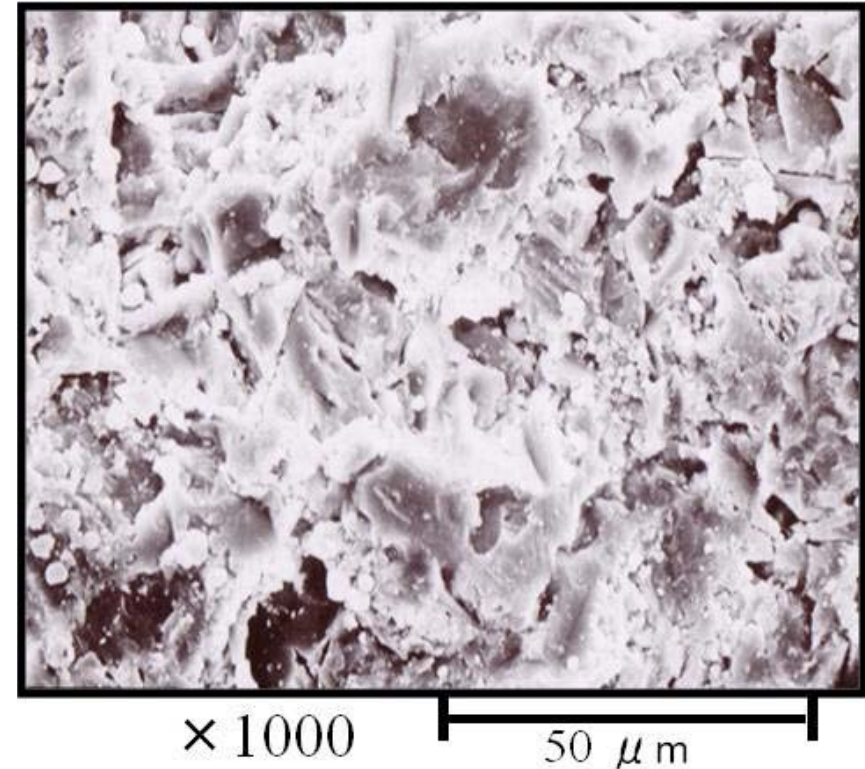


フィルター表面が平滑化し、
Et除去能が大幅に低下した
↓
HApの結晶性変化により、
表面積が失われた

フィルター表面
の粗化处理
(サンドブラスト)



アルミナ粒子
圧力: 3 kg/cm²
粗化時間: 1 分



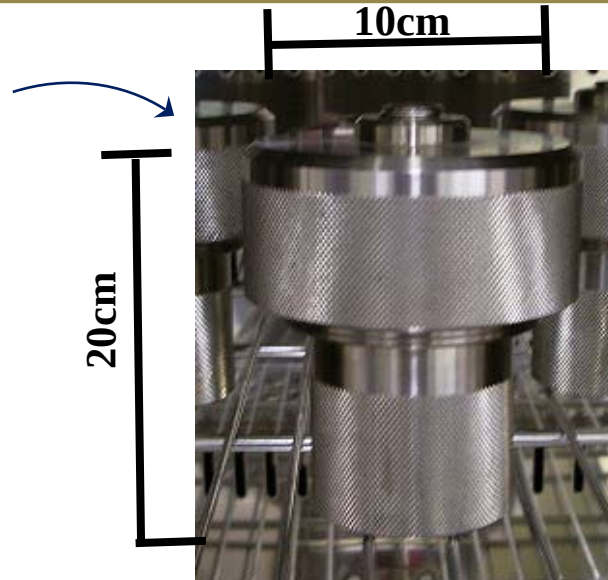
Et除去能の数%回復が見ら
れたが、医療用水レベルに
は不十分であった

根本的な結晶性の変化が必要

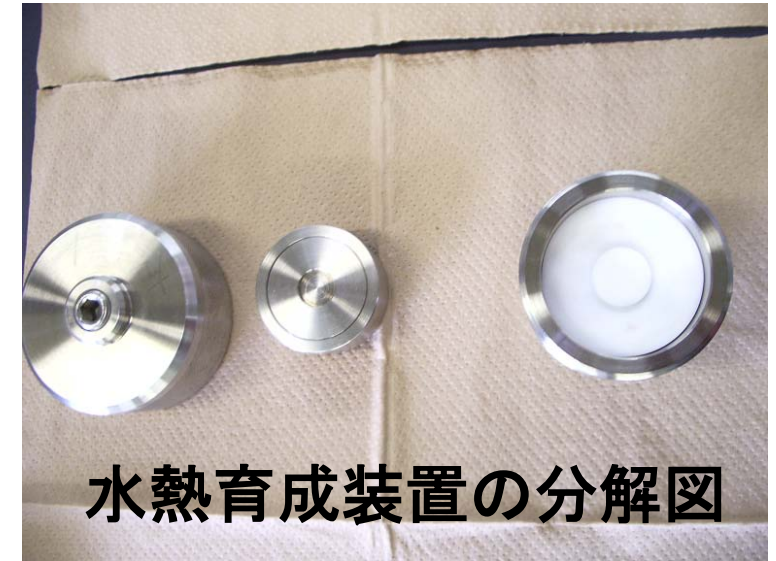
水熱法を施したHApフィルターの作製



HApフィルター



水熱育成装置



水熱育成装置の分解図

『水熱法』とは...

バイオセラミックスの結晶性変化を促す手段である。通常はアパタイト合成法に用いられる。水酸アパタイト形状の変化にも使用可とされ、水熱反応と同時に有機物と反応させる手法について報告例がある*。

*Ref. 永田夫久江 他：水熱反応による水酸アパタイトの携帯制御，無機マテリアル，Vol.4, No.5 p.246-250 (1997)

水熱反応条件

昇温速度：5℃/min

最高温度：200℃

保持時間：3hr

冷却方法：自然冷却

反応溶液：

条件①アンモニア水浸漬

条件②クエン酸浸漬

条件③酢酸浸漬

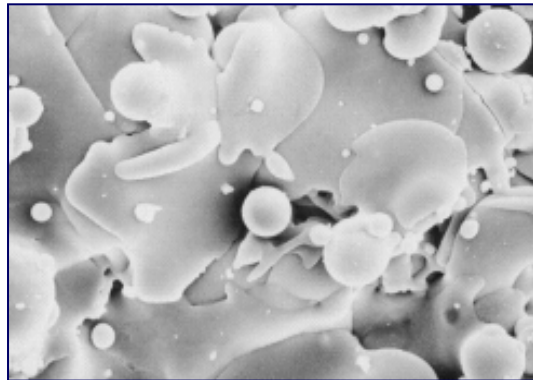
条件④エチルアミン 浸漬

条件⑤メタノール浸漬

Et除去能評価

水熱法を施したHApフィルターの評価

未処理のHApフィルター

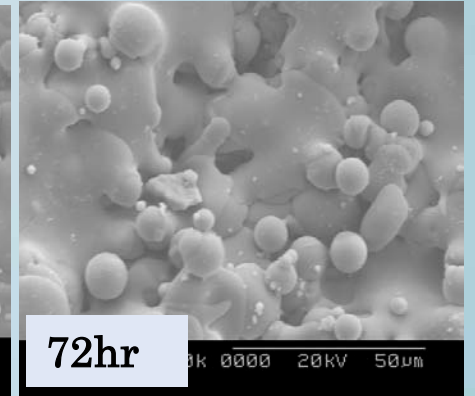
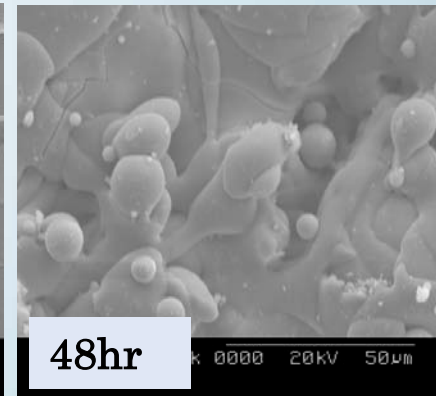
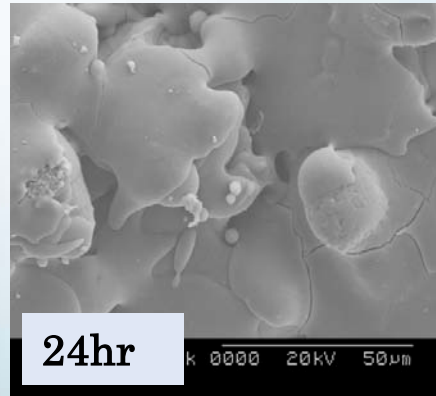


50μm

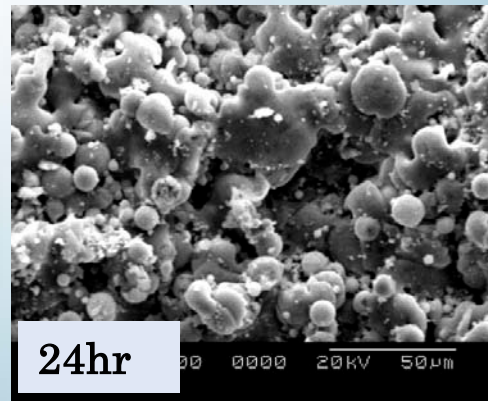
アンモニア水浸漬



クエン酸浸漬



酢酸浸漬



水熱法後の変化：

- ・フィルター表面の結晶性が細かく(粗く)なることが判明した。
- ・析出した粒子は、観察形状からHApでは無いと考えられた。
- ・酢酸浸漬時のみ、Et除去特性を確認出来たが、まだ不十分な除去量であった。

現在までのまとめ

従来の除去技術より進歩した部分：

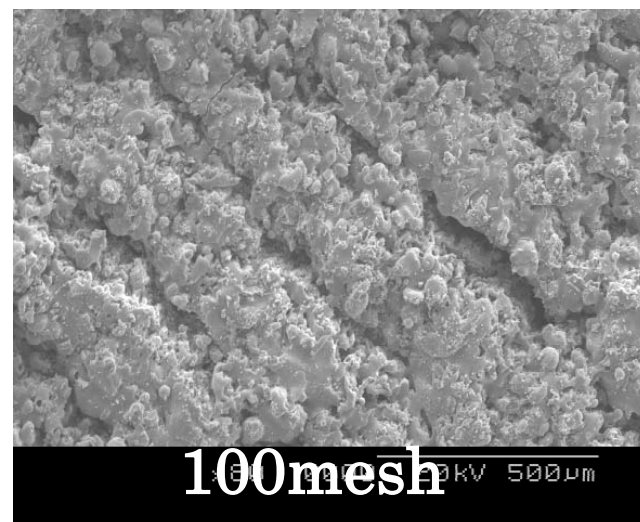
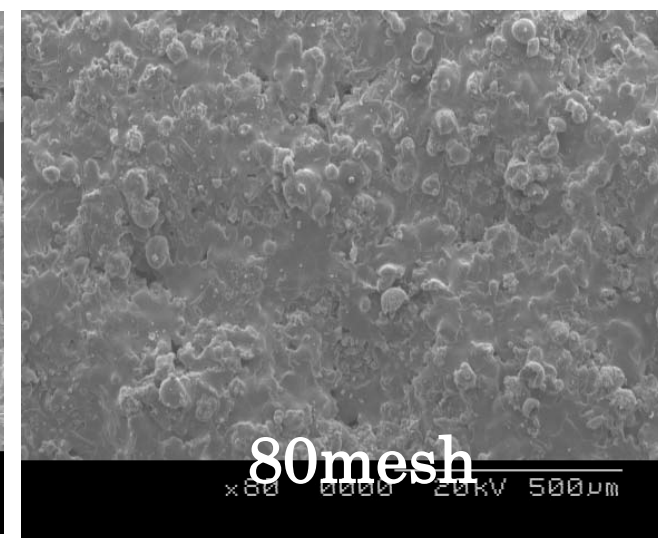
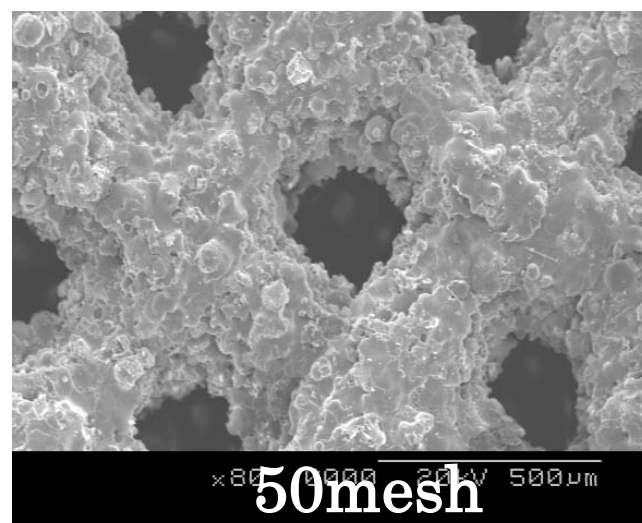
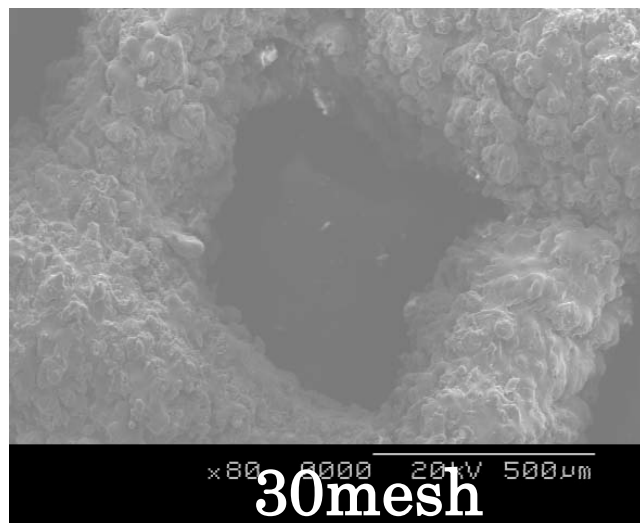
- ① 強度 (10回以上使用しても壊れない)
- ② 再利用性 (除去→水洗浄→滅菌→繰り返し)が可能
- ③ 扱いやすさ (フィルター化したことで)

従来の技術を超えていない部分：

- ① エンドトキシン除去能
 - 水熱反応により解決中
- ② フィルターの孔サイズが大きい
 - 支持体のメッシュサイズを変更して検討中

現在進行中

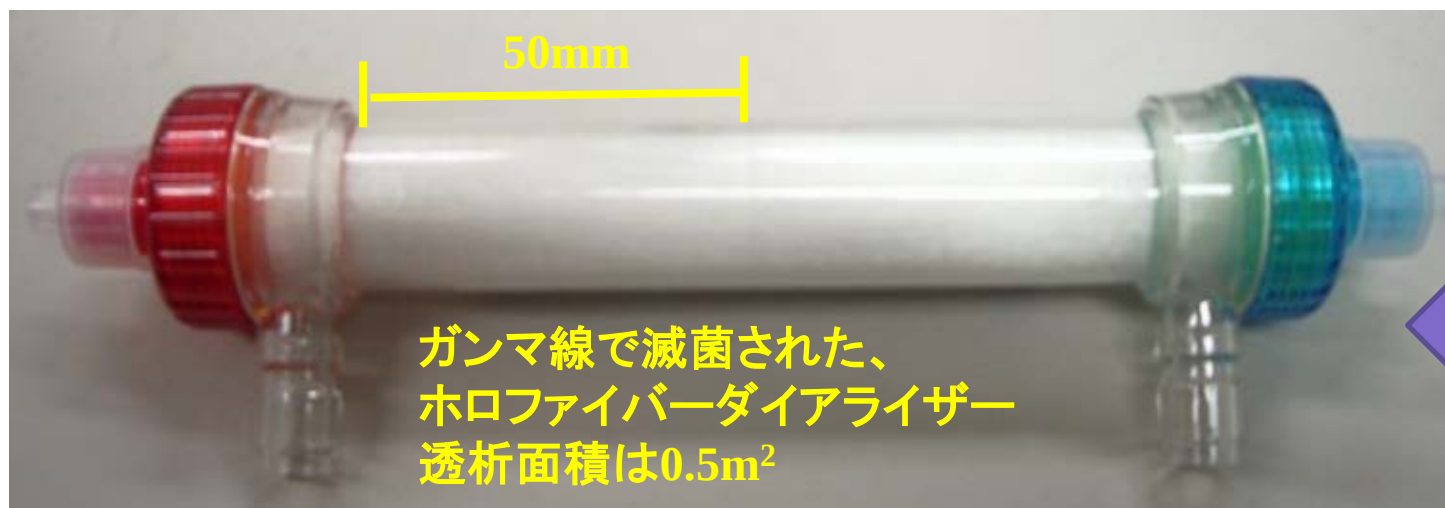
Meshサイズの違いによる新規HApフィルターの作製



⇒ 支持体を変化させて
細孔径を制御中

従来技術とその問題点

既に実用化されている医療用水製造用フィルター製品は、高分子製品が主である。高性能である反面、寿命が短く、高価格、洗浄困難といった問題があり、医療費の高騰を招いている。特に、医療用水を大量に使用する透析患者への負担は大きい。また、扱う側も複雑な取付技術が必要であり、二次汚染の危険性も指摘されている。高品質＋再利用可、の医療用器材の開発が必要であると考えられる。



某社から市販されている、透析用の中空糸フィルター(Cellulose Triacetate製)

従来技術との比較

- ・従来技術(製品)の問題点であった、“再利用性”について、無機素材を使用することにより克服出来た。
- ・“強度”についても、従来より水圧に耐えられ、大量のろ過に使用できるようになった。
- ・エンドトキシンを失活させる乾熱処理を複数回行っても、強度を保ち寿命が長くなった。
- ・まだエンドトキシン除去用としては、すぐに利用することは困難であるが、再利用型無機フィルターとしての利用性が高いことがわかった。

想定される用途

・経済発展の著しいBRICs諸国*, 中近東, 発展途上国は水資源の奪い合い？

衛生概念も大幅に向上している各国は、安全性と同時に安価で簡便な手法による水浄化技術を強く求めている。特に医療現場の衛生管理は深刻である。その現場で安価に医療用水を作製できるHApフィルターは大いに活用されると考えられる。また、それ以外にも**再利用型無機フィルター**として活躍の場があると考えられる。

*Brazil, Russia, India, China諸国の頭文字

想定される業界

想定されるユーザー：

透析用水等を製造する病院関係者，製薬系研究所や工場，化粧品などの人体に触れる製品を製造するメーカー

想定される市場予想：

現在，日本の水資源と水に関する技術が注目を浴びている。まだ上下水道の技術や製品に対する注目のみであるが近い将来、各国の衛生管理の重要性が増すことが考えられる。その際に、乾熱処理のみで再利用可能なHApフィルターは、サニタリー分野に市場形成することが可能である。

実用化に向けた課題

- ・現在、強度と再利用性までの技術は確保済みである。10回以上の再利用でも破損しない特長を持つ技術である。更に粉末状からフィルター化したことで、扱いやすさも向上しているが、大型化はまだ未試験である。
- ・エンドトキシンの除去能を一層高めていく予定である。
- ・フィルターの孔サイズを変更し、エンドトキン除去だけではなく用途の拡大を狙っている。無機フィルターであること、熱に強いことを生かした活用法を考えていく予定である。

企業の方々への期待

エンドキシンの吸着能については、現在の水熱法で解決できると考えている。その他の利用法については、まだ検討段階であるが、熱に強い再利用型フィルターとして試験をしていく予定である。従って、膜ろ過や水処理の技術を持つ企業の方々との共同研究を希望している。特に試験できる現場をお持ちの方々と、実証試験をしていきたいと考えている。

同時に、フィルターを開発中の企業の方々、分離膜分野や水処理分野への展開を考えている企業の方々には、是非、本技術を役立たせて頂きたい。

本技術に対するお問い合わせ先

コーディネーター連絡先:

〒323-0806 栃木県小山市中久喜771

小山高専 電気情報工学科 教授 小林幸夫

TEL 0285-20-2226 / FAX 0285-20-2885

e-mail ykoba@oyama-ct.ac.jp

または、本人

小山高専 物質工学科 講師 田中孝国

TEL 0282-20-2804 / FAX.0285-20-2887

E-mail : tanakatakakuni@oyama-ct.ac.jp

URL : <http://www.oyama-ct.ac.jp/C/tanaka/tanaka.html>