

B-24 ナノろ過膜による医薬品の阻止性能の pH 依存性

東京工業大学大学院理工学研究科土木工学専攻
同 上○佐藤孝太
浦瀬太郎

1. はじめに

近年、水環境中の医薬品に関する研究が行われるようになり、水域生態系へのこれらの微量物質の影響が懸念されている¹⁾。医薬品は生態に取り組み易くするために親水性のあるものが多く、生体内での効果が持続するように難分解性であり、生物に対して何らかの活性を持っている。また、今後、処理水を地下水涵養に用い、一方で、地下水資源を有効に利用するシステムを考えると、水溶性を持つが難分解性の物質である医薬品を確実に除去することが重要となる。こうした微量物質を除去する技術としてナノろ過膜を使った水処理技術に注目が集まっている。

本研究では、下水処理水の高度処理を念頭に塩の阻止率の低いルーズなナノろ過膜による、10種類の医薬品の阻止特性を実験室タイプのテストセルを用いて調べ、ナノろ過膜における医薬品の阻止特性に影響を与える因子を調べた。

2. 実験概要

2. 1 医薬品の種類

表1に今回用いた医薬品の物性値を示す。分子幅は木曾ら²⁾の考え方に従ってChem-Officeで求めた。これらの対象医薬品は、解熱鎮痛剤や高脂血症治療薬など、日本での使用量³⁾を参考に選んだ。

表1 医薬品の物性値

S/N	Chemical Name	Abbrev.	Mol. Formula	Mol. Weight	Mol. Width	LogK _{ow}	pKa
1	Clofibric acid	CA	C ₁₀ H ₁₁ ClO ₃	214.65	0.262	2.57	
2	Gemfibrozil	GFZ	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	250.34	0.315	4.77	
3	Ibuprofen	IBP	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	206.29	0.276	3.97	4.91
4	Fenoprofen	FEP	C ₁₅ H ₁₄ O ₃	242.28	0.293	3.90	7.3
5	Ketoprofen	KEP	C ₁₆ H ₁₄ O ₃	254.29	0.295	3.12	4.45
6	Naproxen	NPX	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	230.27	0.284	3.18	4.15
7	Diclofenac	DCF	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	296.16	0.293	4.51	4.15
8	Indomethacin	IDM	C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄	357.80	0.348	4.27	4.50
9	Propyphenazone	PPZ	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	230.31	0.286	1.94	
10	Carbamazepine	CAZ	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	236.28	0.315	2.45	

2. 2 実験方法

本実験はポンプ加圧による薄層流クロスフロー方式で行った。分離実験に供した膜は、ナノろ過膜に属するUTC60（東レ（株）製、材質：Aromatic polyamides、公称脱塩率：55%）であり、有効膜面積は60cm²である。10種の医薬品を100μg/Lに調整した溶液に、実排水を模擬するために、浸出水を5%添加したものを原水とした。なお、原水温度は25±2℃に保ち、圧力は0.30MPaで操作した。また、原水をpH3～9の範囲で調整し、pH3、5、7、9においてサンプルを採取した。各pHにおいて、2時間後と4時間後においてサンプルの採取を行い、阻止率が十分に平衡状態になっていることを確認した。

医薬品は、pH=2の酸性条件でC18ディスク型固相抽出、PFBBR誘導体化の後、2,3-dichlorophenoxyacetate

をサロゲート、chrysene-d12 を内標準として、GC/MS 法で分析した。また、膜の性能を表す指標として各 pH において Flux と塩化物イオン、E₃₉₀ の阻止率を測定した。

3. 実験結果と考察

3. 1 Flux と塩化物イオンの阻止率の pH 依存性

各 pH において、2 時間後と 4 時間後における医薬品透過率の差は、概ね 5% 以内であった。このことにより、阻止率が安定し、平衡状態に達していることを確認することができた。以後の解析では 2 時間後と 4 時間後での平均の阻止率で議論する。

図 1 に各 pH における容積 Flux と塩化物イオンの阻止率を示す。Flux は、pH3 において最も低い値となり、pH5 から 9 においては、ほぼ一定の値となった。また、塩化物イオンの阻止率は、pH が 9 から 5 に下がるとともに阻止率も低下し、UTC60 の等電点に近いと考えられる pH4~5 付近において阻止率は最低となった。また、フミン酸系有機物の指標である E₃₉₀ の阻止率は条件によらず 99% 以上であった。

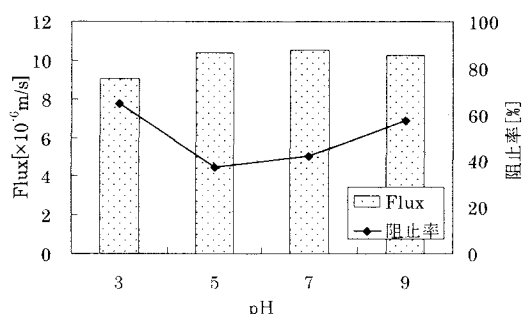


図 1. 各 pH における Flux と塩化物イオンの阻止率

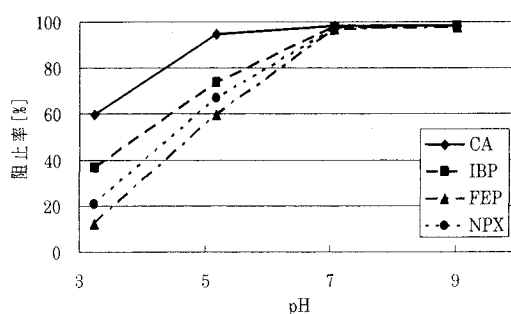


図 2-a. CA, IBP, FEP, NAP の各 pH における阻止率

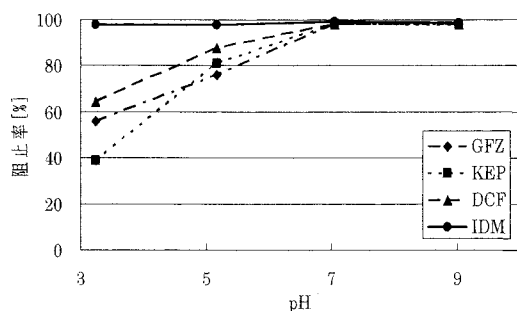


図 2-b. GFZ, KEP, DCF, IDM の各 pH における阻止率

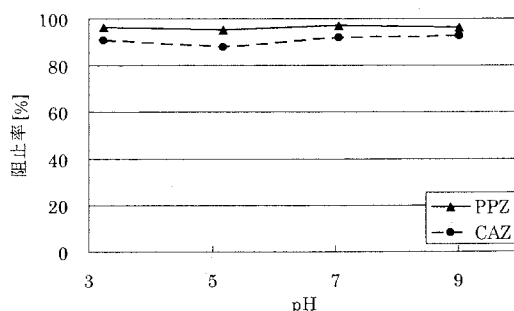


図 2-c. PPZ, CAZ の各 pH における阻止率

3. 2 医薬品の阻止率の pH 依存性

図 2-a, b, c に各 pH における医薬品の阻止率を示す。分子構造にカルボキシル基を持つ医薬品(CA, GFZ, IBP, FEP, KEP, NPX, DCF) の阻止率は、pH7, 9 においては、阻止率は 95% 以上の値を示したが、pH が 5 から 3 に下がると共に大きく減少した。これらの分子構造にカルボキシル基を持つ物質は、pKa が 4 程度のものが多く、低 pH では電離しない。ナノろ過膜による分離には、サイズ排除と電氣的排除の 2 つのメカニズムがあり、酸性医薬品は、低 pH ではイオンでなくなり、サイズ排除効果のみによって分離が行われたため阻止率が低くなったと考えられる。当該物質の中で、分子量、分子幅がともに最も大きい IDM は、同じく分子構造にカルボキシル基を持つが、阻止率と pH への依存性は見られず、各 pH において高い阻止率を示した。おそらくサイズ排除のみで阻止率が大きくなった可能性がある。また、分子構造にカルボキシ

ル基を持たない医薬品 (PPZ, CAZ) の阻止率は、各 pH においてほぼ一定で、90%以上の値を示し、阻止率の pH への依存性は見られなかった。

3. 3 中性溶質との比較

図3-a, b, cに各 pH における医薬品の阻止率を示す。図中の実線は、pore size=0.52[nm]、 $A_k/\Delta X=8700[m^{-1}]$ と仮定して⁴⁾、中性溶質の阻止特性から求めた分子幅-阻止率曲線を示す。pH3 では、今回の対象医薬品は中性溶質での理論的阻止率曲線よりも高い位置にも低い位置にもプロットがばらついており、分子幅と阻止率との関係はあまり明確ではなかった。PPZ, CAZ は、分子幅としては特に大きくはないにもかかわらず、阻止率は比較的高かった。一方、pH7 では、医薬品の阻止率が中性溶質での理論的阻止率曲線よりも大きな値を示した。これは、当該物質の電離によって阻止率が上昇したためであると考えられる。

4. 結論

本研究では、ナノろ過膜における医薬品の阻止特性に与える因子を検討し、以下のことがわかった。

- 1) カルボキシル基を持つ鎮痛剤などの酸性医薬品は、低 pH では pH の高い場合に比べ低い阻止率を示した。これは当該物質が低 pH では電離せず、膜の電氣的反発を受けないのに対し、高 pH ではイオン化しており、サイズ排除効果以外に電氣的効果がはたらいたためである。
- 2) Indomethacin(IDM)のように比較的大きい物質は pH の影響を受けず阻止率は高かった。
- 3) Propyphenazone(PPZ), Carbamazepine(CAZ)についても阻止率は比較的高かったが、分子幅だけではこの高阻止率は説明できないことがわかった。

5. 参考文献

- 1) Richardson, M. L., Bowron, J. M.: The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment, J. Pharm. Pharmacol., 37, 1-12 (1985).
- 2) Y.Kiso, T.Kon, T.Kitao: Rejection properties of alkyl phthalates with nanofiltration membranes, J. Membr. Sci. 182, 205-214 (2001).
- 3) 厚生労働省医政局: 薬事工業生産動態統計年報 13 年(2003).
- 4) K.O.Agenon: Controlling hazardous chemical compounds by nanofiltration/reverse osmosis in water and waste water treatment, 東京工業大学大学院博士論文(2004).

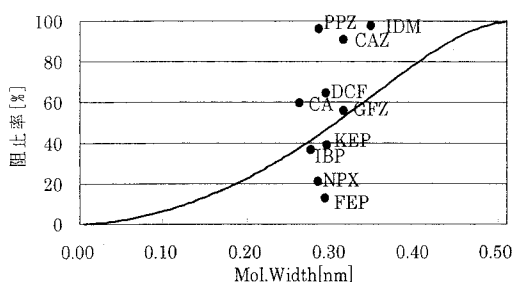


図3-a. pH3.24での医薬品の阻止率の分子幅依存性

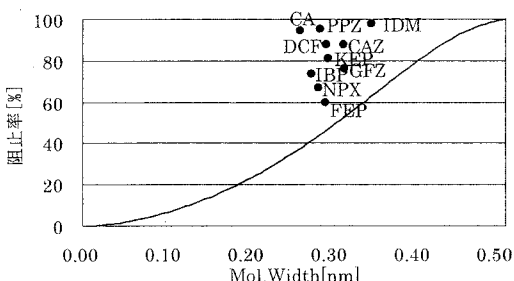


図3-b. pH5.17での医薬品の阻止率の分子幅依存性

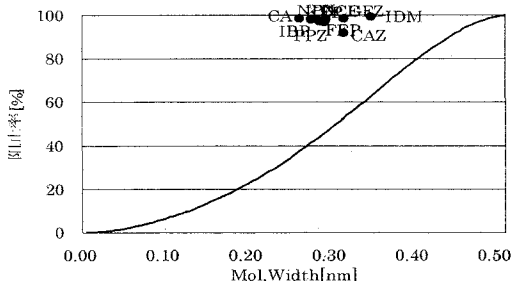


図3-c. pH7.06での医薬品の阻止率の分子幅依存性