

医薬品用

ポリエチレングリコール

バイオ・メディカル事業本部
機能材料研究部 主任

堀江 誠司

【お問い合わせ先】
バイオ・メディカル事業本部
営業部

医薬品は、飲む内用剤、皮膚や粘膜に使用する外用薬、血管などに直接入れる注射剤などがある。用途や目的に応じて、粉薬から錠剤、クリーム状から液状までさまざまな形で製剤化されている。その安定性、安全性や均質性を保持し、製剤の特徴に応じて溶解促進や徐放化などの目的で添加される物質を医薬品添加物といい、ほとんどの医薬品は薬効成分とこの医薬品添加物から成る。本稿では、医薬品添加物としてさまざまなはたらきをする三洋化成の医薬品用ポリエチレングリコール『マクロゴール』を紹介する。

ポリエチレングリコール

当社は1960年に日本で初めてポリエチレングリコール(PEG)を製品化し、PEGはさまざまな分野で活躍している。そのうち、医薬品・医薬品添加剤用に用いられるPEGは『マクロゴール』として区別されている。PEGは図1で示すような一般式で表される。高分子化合物のため分子量分布を持つ。その種類は通常、数平均分子量で

規定される。当社は数平均分子量約200から約20,000のPEGを取りそろえている。分子量によって液状、ペースト状、固体状の性状を示し、①毒性が低い、②優れた潤滑性を有する、③異なる分子量のものを任意に混合することができる、④水や多くの有機溶剤に優れた溶解性を示す。このような特長から医薬品・医薬品添加物、ヘアケア・スキンケア製品、洗剤、顔料分散剤、潤滑剤、バインダーなど、さまざまな用途に使用されている。

医薬品用については日本薬局方(局方)または医薬品添加物規格(薬添規)に記載された規格を満たすPEGを『マクロゴール』として、当社は表1に示す6品種を上市している。安全性、品質を確保するために、製造設備や品質管理における厳しい基準(GMP: Good Manufacturing Practice)に準拠した管理体制(医薬品添加剤GMP自主基準適合)のもとに製造している(図2)。

『マクロゴール』の特性

(1) 性状と物性

『マクロゴール』は、分子量により液状、ペースト状、固体状(フレーク状または粉末状)と性状が異なる(図3)。蒸気圧などの物性も異なり(表2)、複数の『マクロゴール』を混合して、製剤の硬度や粘度などを調整することができる。

(2) 各種溶媒に対する溶解性

『マクロゴール』の溶解性を表3に示す。極性溶媒には、低温では高分子量ほど溶解しにくい、50℃であれば、どの分子量でも溶解性が高くなる。無極

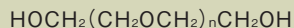


図1 ポリエチレングリコールの一般式



図2 GMP対応プラント



性溶媒に関しては温度が高くて
もほとんど溶解しない。

(3) 安全性 (毒性)

『マクロゴール』は毒性(急性経口毒性LD₅₀値)の低い化合物である(表4)。その毒性は、分子量が大きくなるほど低下していく傾向がある。

(4) 経時変化

局方または薬添規には、『マクロゴール』のpHは4.0~7.0と幅広く規定されている。その理由は、『マクロゴール』をはじめとするポリエーテル化合物は、酸素ラジカルによる酸化劣化を受け、pHが低下する経時変

化があるためである。一例として、図4に『マクロゴール 1500』の経時変化を示した。保管温度が高いほど経時変化が進むため、経時変化抑制のためには冷暗所などでの保管が必要である。また、『マクロゴール』は吸湿性を有するため、湿気を避ける必要がある。吸湿性は分子量が大きくなるほど低下する。

マクロゴールの用途例

(1) 医薬品添加物について

医薬品添加物は、その使用目的により賦形剤、結合剤など70種類近くに分類される¹⁾。医薬品添加物を添加することで、薬効に合わせて製剤化するだけでなく、①使用性の向上(扱い

表1 『マクロゴール』の物理化学特性および薬添規または局方規格項目

製品名	マクロゴール 200	マクロゴール 400	マクロゴール 1500	マクロゴール 4000	マクロゴール 6000	マクロゴール 20000
収載規格	薬添規収載品	局方収載品	局方収載品	局方収載品	局方収載品	局方収載品
性状	無色透明の粘性の液状	無色透明の粘性の液状	白色ペースト状	白色粉末状	白色粉末状またはフレーク状	白色粉末状
凝固点(°C)	-35以下	6	40	55	58	60
比重(20/20°C)	1.120	1.120	—	—	—	—
pH ^{*1}	5.5	6	5.5	7	7	7
平均分子量 ^{*2}	200	400	550 ^{*3}	3,100	8,600	20,000
水分(%)	1.0以下	1.0以下	1.0以下	1.0以下	1.0以下	1.0以下
強熱残分(%)	0.10以下	0.10以下	0.10以下	0.25以下	0.25以下	0.25以下

※1 試料5gを水で100mLに希釈して測定

※2 JIS K 1557に準拠して測定した水酸基価に基づいて算出した数平均分子量

※3 HOCH₂(CH₂OCH₂)_nCH₂OHのnが5~6と28~36の混合物

『マクロゴール』の後に続く数字は基本的には平均分子量を表すが、マクロゴール 1500、4000、6000の3品はその数字が平均分子量を表していないため、注意を要する。

当社品をお取り扱いいただく際は、当社営業所までお問い合わせください。また必ず最新の「安全データシート」(SDS)を事前にお読みください。使用される用途における適性および安全性は、使用者の責任においてご判断ください。

表2 『マクロゴール』の物性

製品名	マクロゴール 200	マクロゴール 400	マクロゴール 1500	マクロゴール 4000	マクロゴール 6000	マクロゴール 20000
平均分子量 ^{*1}	200	400	550 ^{*3}	3,100	8,600	20,000
動粘度[mm ² /s(210°F)]	4.1	7.1	16	80	800	14000
蒸気圧[Pa(100°C)]	1.3	1.2×10 ⁻²	—	<2.7×10 ⁻¹⁰	<2.7×10 ⁻¹⁰	<2.7×10 ⁻¹⁰
比熱(kJ・kg ⁻¹ ・K ⁻¹)	2.2 ^{*2}	2.2 ^{*2}	2.3 ^{*3}	2.3 ^{*3}	2.3 ^{*3}	2.5 ^{*3}
融解熱(kJ・kg ⁻¹)	—	150	160	180	190	190
表面張力[mN/m(25°C)]	44.5	44.5	—	—	—	—

※1 JIS K 1557に準拠して測定した水酸基価に基づいて算出した数平均分子量

※2 30~60°Cの平均値

※3 凝固点~100°Cの平均値

表3 『マクロゴール』の溶解性

製品名	測定温度	水	メタノール	エタノール	ジエチルエーテル
マクロゴール 200	20℃	A	A	A*1	D
	50℃	A	A	A*1	D
マクロゴール 1500	20℃	A	A	D*2	D
	50℃	A	A	A*1	D
マクロゴール 4000	20℃	B	C	D*2	D
	50℃	A	A	A*1	D
マクロゴール 20000	20℃	C	C	D*2	D

※1 95%エタノール ※2 99.5%エタノール
 記号の説明 A:溶媒 100mLに100g以上溶解する。 B:溶媒 100mLに50g以上100g未満溶解する。
 C:溶媒 100mLに1g以上50g未満溶解する。 D:溶媒 100mLに1g未満しか溶解しない。

やすさ、飲みやすさ)、②品質の安定化(変質防止など)、③有用性の向上(狙いの場所まで届くように助けること、効果発現速度の調整など)、④安全性の向上(副作用の低減など)などのたらしがけが付与される。

(2) 用途例

『マクロゴール』は毒性が低く、さまざまな性状があり汎用性が高いことなどから、医薬品用添加剤として幅広い用途で使用されている(表5)。液状の『マクロゴール』は保湿剤や外用液剤の安定化剤、脂溶性薬物の可溶化剤などとして使用さ

れ、薬物を患部に効果的に浸透させることなどができる。ワセリン様のペースト状の『マクロゴール』は理想的な粘度を持つ軟膏調合ができ、薬物を均等に皮膚に塗り伸ばすことができる。パラフィン様のフレーク状または粉末状の『マクロゴール』は成形性があり、座薬用途に適している。また、錠剤用コーティング剤に添加すると表面の平滑性が増す。錠剤の硬度を向上し、摩損度や流動性を改善することができる。今回は、『マクロゴール』の用途のなかでも、紹介される機会が少なかつ

表4 『マクロゴール』の毒性

製品名	LD ₅₀ *1 [g/kg(経口、ラット)]
マクロゴール 200	28
マクロゴール 400	30
マクロゴール 1500	44
マクロゴール 4000	50
マクロゴール 6000	50

※1 Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, Feb. 2003 (NIOSH)

た腸管洗浄剤や^{けっしゅう}血漿分画用沈殿剤について以下に紹介する。

(3) 腸管洗浄剤

大腸がんなどの大腸疾患の検査や手術前には腸管内をきれいにする必要があり、腸管洗浄が行われる。洗浄が不十分だと病変の見落としや誤認、手術後の^{みんごう}吻合不全や感染症のリスクにつながるため、腸管洗浄は重要である。腸管洗浄剤に求められる機能は、①迅速・簡便に洗浄でき、効果が高い、②代謝・吸収しにくく排出が容易、③飲みやすいこと、などである。PEG系の腸管洗浄剤は、体液の水分や電解質バランスを考慮して、製剤中の電解質の種類や濃度を調整し、これに腸管内での水分を保持するためPEGを加えたもので、糞便をより柔らかくして排出することができる。また、PEGが代謝、吸収されないため、そのまま体外に排出されることが特長である²⁾。体液のバランスを崩さず服用でき、身体への負担が少ないことから、近年主流となっている。

(4) 血漿分画用沈殿剤

通常、成人の血液量は体重

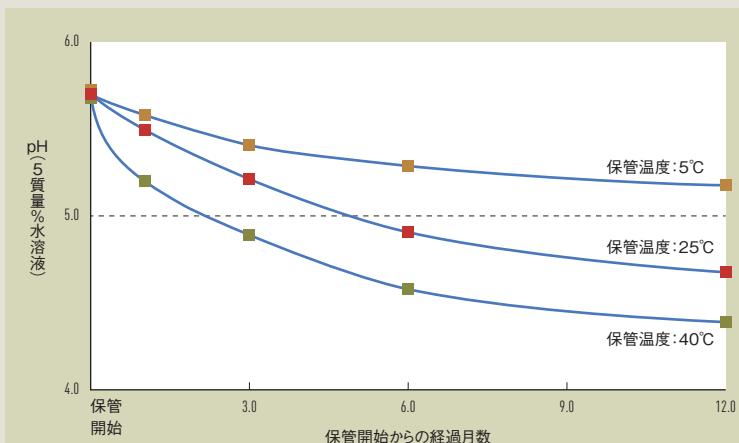


図4 マクロゴール 1500の経時変化例

pHの経時変化は試料の保管条件に大きく影響を受けるため上記データは試験実施の1例としてお取り扱いください。

表5 「マクロゴール」シリーズの用途例

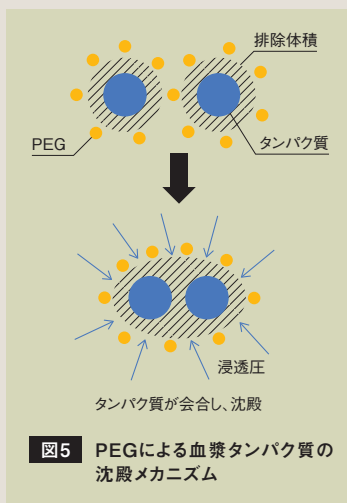
用途	医薬品・医薬品添加剤特性
軟膏基剤	薬剤の塗布濃度の調整や粘度調節、薬剤を患部に均等に付着させ持続的に浸透させる作用、患部からにじみ出す体液を吸収する作用を発揮する。
座薬基剤	マクロゴール同士を配合し、理想的な融点や溶解速度の基剤が調整できる。平均分子量の大きいマクロゴールを用いると室温下での貯蔵安定性が向上する。
錠剤バインダー	錠剤の表面平滑剤やコーティング剤、あるいはバインダーとしても使用される。糖コーティング剤に比べ、コーティング時間がはるかに短くて済み、外観が美しく表面の硬い錠剤が得られる。

その他の用途例として、溶剤、安定(化)剤、可塑剤、界面活性剤、滑沢剤、結合剤、光沢化剤、コーティング剤、平滑剤、保湿剤、乳化剤、粘着剤、粘着増強剤、賦形剤、粘稠剤、崩壊剤、溶解補助剤、湿潤剤、糖衣剤、軟化剤、湿潤調整剤、可溶(化)剤、懸濁(化)剤、分散剤、防湿剤、崩壊補助剤など

1kgにつき約80mLあるといわれている。血液は赤血球、白血球、血小板の細胞成分と、血漿と呼ばれる液体部分から成り立っている。血液全体のおよそ45%が細胞成分で、残りが血漿成分である。

献血などで集められた血液から作り出される医薬品を総称して血液製剤と呼び、輸血などに用いられる成分製剤(赤血球、白血球、血小板)と、治療などに有効な抗体や血液凝固成分などのタンパク質を精製した血漿分画製剤に分けられる。

『マクロゴール』は、血液から有用なタンパク質を分離・精製(分画)する際に用いられる



沈殿剤にも用いられている。

血漿は性質の異なるさまざまなタンパク質成分約7~8%、水分約90~91%、その他糖や脂質などの成分より成る。このなかから、アルブミンなどの特に重要なタンパク質を物理化学的に分離し、成分ごとに精製したものを血漿分画製剤という。タンパク質は20種類のアミノ酸が縮重合したものであり、構成しているアミノ酸の種類や配列などで分子特性が変わる。そのうえ、血漿タンパク質の多くは糖鎖や脂質と結合して存在しており、分子特性をさらに複雑にしている。このため、血漿タンパク質の分画は、これらの分子特性、分子量、形状などに基づいて条件を変化させ分離・精製しなければならない。

分画法には①PEGがタンパク質を沈殿させる性質を利用したPEG分画法、②pH、イオン強度、エタノール濃度、タンパク質濃度、温度の5変数を変化させてタンパク質の溶解度を変え分画するエタノール分画法、さらに③クロマトグラフィーによる分画法がある³⁾。

PEGは誘電率を低下させるだ

けでなく、排除体積効果によりタンパク質を沈殿させる。その作用機構を図5に示した。タンパク質近傍のPEGが入り込めない領域とPEGが存在する領域の間に生じる浸透圧が駆動力となりタンパク質同士が接近し、それぞれ会合することで熱力学的に安定化しようとする⁴⁾。またPEGはタンパク質分子の変性を最小限に抑えて沈殿できることも利点として挙げられる。このように『マクロゴール』は医薬品製造時にも活躍している。

今後の展望

現在、日本には局方と薬添規があるが、医薬品製造のグローバル化に伴い、アメリカ、ヨーロッパを含む3局の国際調和が進められている。当社は、このような世界品質規格に対応した製品のラインアップを図り、日本はもちろんグローバルに医療分野に貢献していく。

また、近年の医薬品の高度化に伴い、ニーズに合った医薬品添加剤開発や、さらなる高品質化を進めていく。

参考文献

- 1) 日本医薬品添加剤協会編：『医薬品添加物事典2000』（薬事日報社、2000）
- 2) Davis GR, Ana SCA, Morawaski SG et al : Gastroenterology
- 3) 森勢裕：『血漿分画製剤の製造方法とは？』一般財団法人日本血液製剤協会ホームページ
http://www.ketsukyo.or.jp/study/vol02_04.html (2018/11閲覧)
- 4) 吉澤俊祐、白木賢太郎：『生物工学』93巻5号、(2015)、260-263