

医薬品添加物規格・医薬部外品原料

疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース

# サンジェロース®

新しいセルロース系増粘剤

理想的な増粘・ゲル化能

非イオン性・耐塩性のため、粘度安定性が良好

エマルションの粒子安定化

大同化成工業株式会社



住所 〒555-0011 大阪市西淀川区竹島 4-4-28

TEL 06-6471-7755 FAX 06-6472-2152

URL <http://www.daido-chem.co.jp/>

2017 Ver.

# サンジェローズ とは ( 1 )



【一般名】 疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース

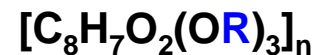
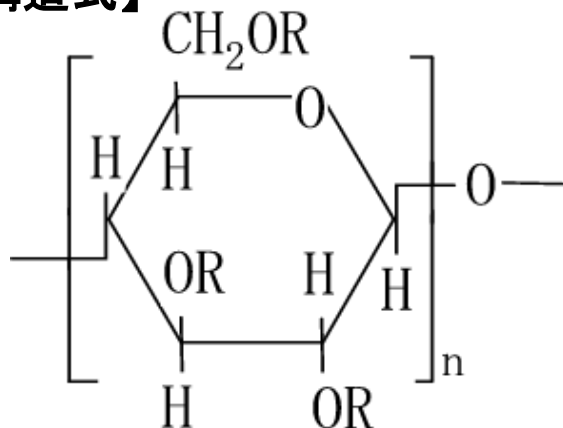
【公定書等】 医薬品添加物規格、米国DMF登録済み

【品種】 60L、60M、90L、90M

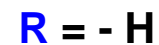
【INCI名】 Hydroxypropylmethylcellulose Stearoxy Ether

【性状】 白色～淡黄白色の粉末・粒で、溶解すると澄明な液

【化学構造式】



長鎖アルキル基



長鎖アルキル基の水中での相互作用により、HPMCとは異なった増粘挙動

## サンジェローズ とは ( 2 )



### 60シリーズ, 90シリーズの違い

<b>60シリーズ</b>	メトキシ基多。 <b>透明度</b> に優れた溶液を調製可能。 <b>高濃度アルコール溶液への溶解</b> が可能。
<b>90シリーズ</b>	分子量大。高粘性。曇点が高く、溶液の <b>熱安定性</b> に優れる。

### Lタイプ, Mタイプの違い

タイプ	長鎖アルキル基(wt%)	特徴
<b>Lタイプ</b>	0.3~0.6	<b>水溶性</b> 。
<b>Mタイプ</b>	1.0~2.0	水不溶性。 <b>アルコール添加で溶解</b> 。

	分子量	Lタイプ	Mタイプ
長鎖アルキル基 (wt%)		0.3~0.6	1.0~2.0
60シリーズ	中	<b>水に可溶</b>	水に不溶
90シリーズ	高	<b>水に可溶</b>	水に不溶

# サンジェロースの医薬品・医薬部外品承認前例



## 医薬品

成分名	疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース
成分コード	109025
規格	医薬品添加物規格
種類	粘稠剤
配合量	0.9%

## 医薬部外品

成分名	疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース
成分コード	IB-0020
規格	医薬部外品添加物規格集(2014年7月)
種類	粘稠剤
配合量	1.0%

# 溶解性：水-エタノール系における溶解性



## ■ 溶解方法(ラボスケール)

### ① 水溶液の場合

70℃以上のお湯にサンジェロースを所定量添加、約1分間攪拌する。  
その後、氷浴中にて約30分間攪拌する。溶解と共に粘度上昇、発泡が起こる。

### ② 溶剤／水 混液の場合

エタノールや多価アルコール等の溶剤を使用する場合は、少量の溶剤でサンジェロースを浸し、その中に常温の水を加え攪拌・溶解する。

## ■ 水-エタノール系溶媒に対する溶解性

 溶解する領域  
 やや濁る領域

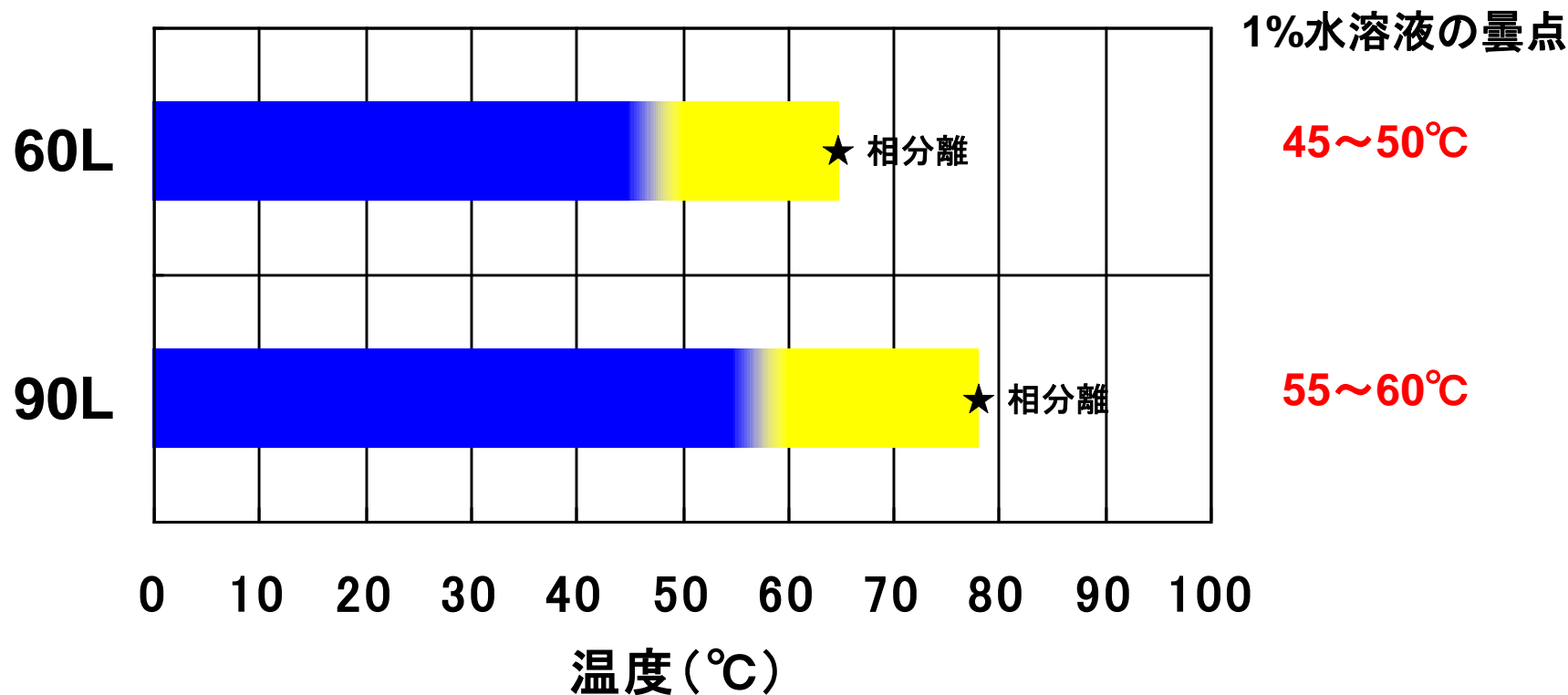
長鎖アルキル基の割合		溶媒中のエタノールの濃度 (%)										
		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Lタイプ	60L	溶解する領域 (0% ~ 80%)										
	90L	溶解する領域 (0% ~ 70%) やや濁る領域 (70% ~ 80%)										
Mタイプ	60M	やや濁る領域 (20% ~ 80%) 溶解する領域 (80% ~ 100%)										
	90M	やや濁る領域 (30% ~ 60%) 溶解する領域 (60% ~ 100%)										

# 溶解性：水溶液の曇点



## ■ 昇温によるサンジェローズ水溶液の状態変化 (1.0 wt%)

■ 溶解領域  
■ 白濁領域

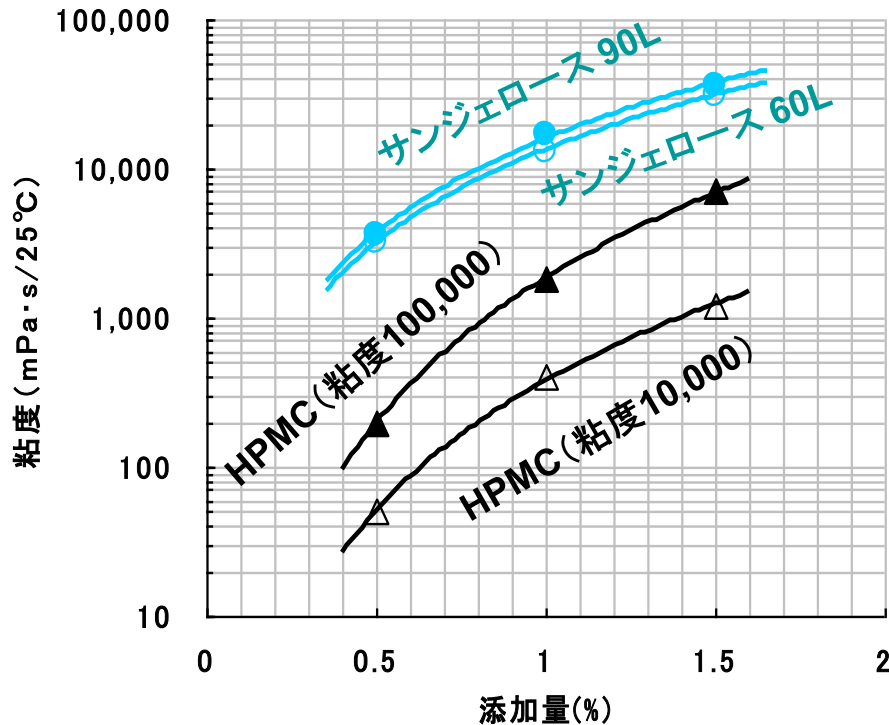


1,3-ブチレングリコール等を加えることにより、曇点のアップが可能

# 粘度特性：水溶液粘度とチキントロピック性



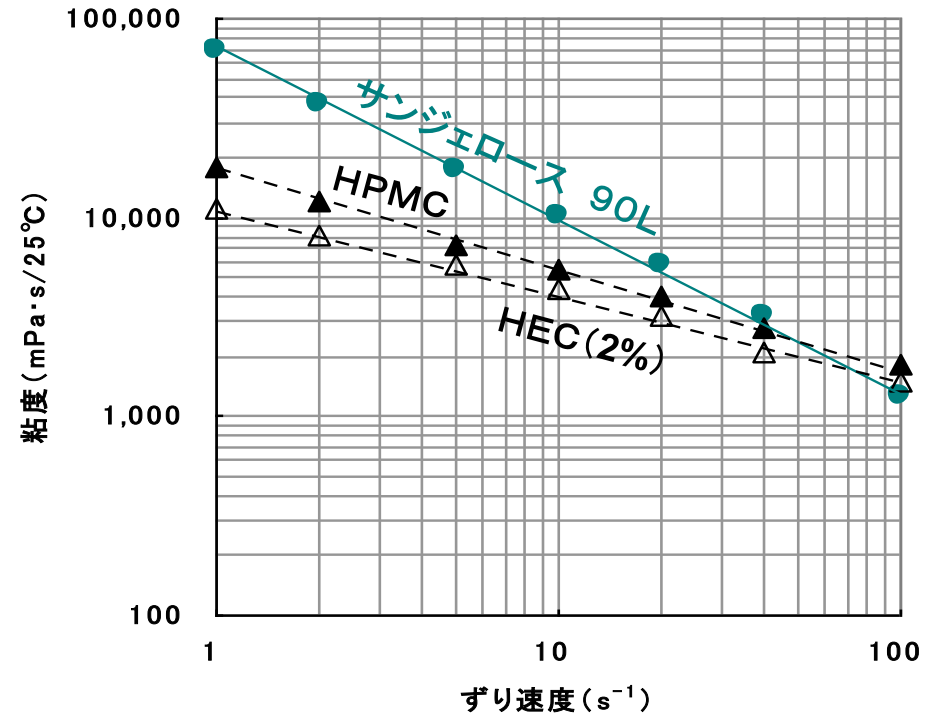
## ■ 増粘剤の濃度と粘度の関係（水溶液）



従来のセルロース誘導体 비해、サンジェローズを使用することで、添加量の減量が可能。

## ■ ずり速度と粘度の関係

(1.0 wt% 水溶液)



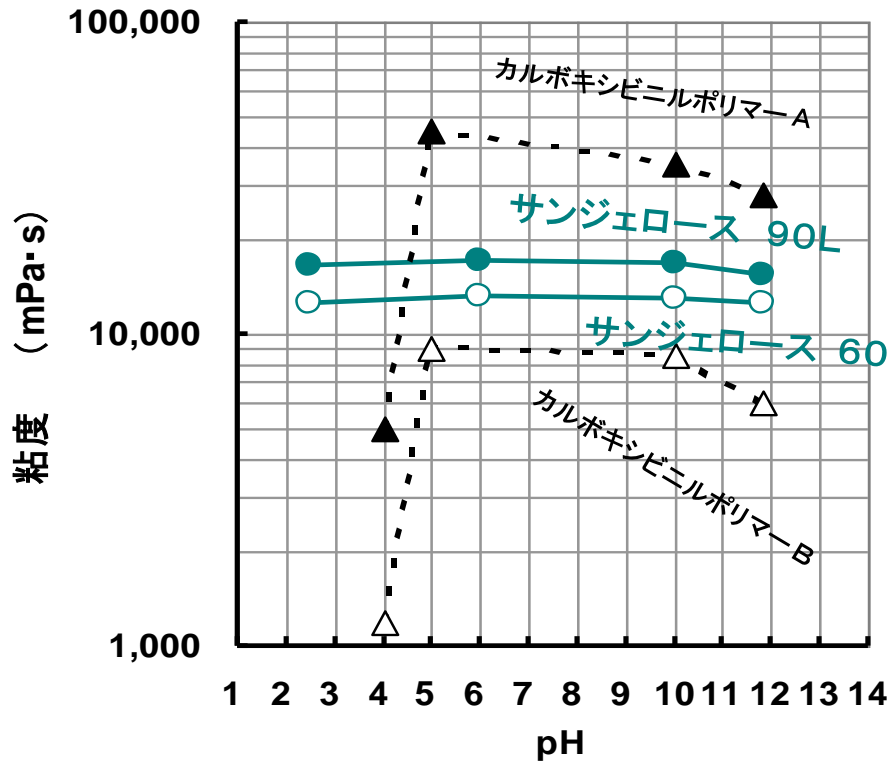
HPMC, HECに比べサンジェローズは、チキントロピックなゲルを形成する。

# 粘度特性：pH非依存性と耐塩性



## ■ 粘度に及ぼすpHの影響

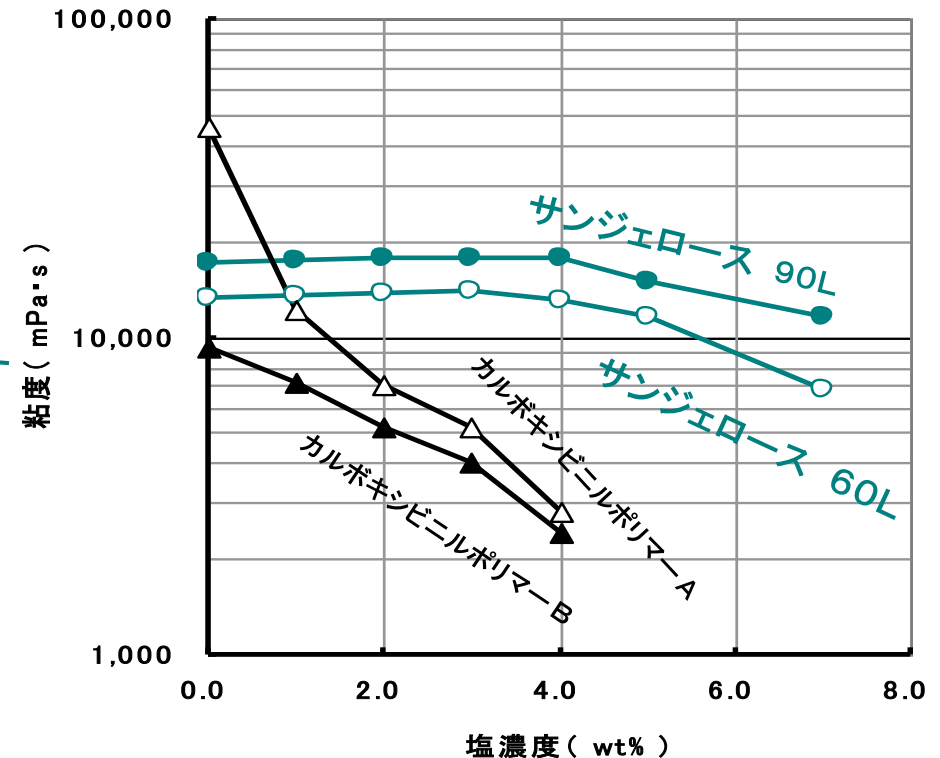
(1.0 wt% 水溶液, 25°C)



サンジェロースは、pH による粘度変化をほとんど起こさない

## ■ 粘度に及ぼすNaCl濃度の影響

(1.0 wt% 水溶液, 25°C)



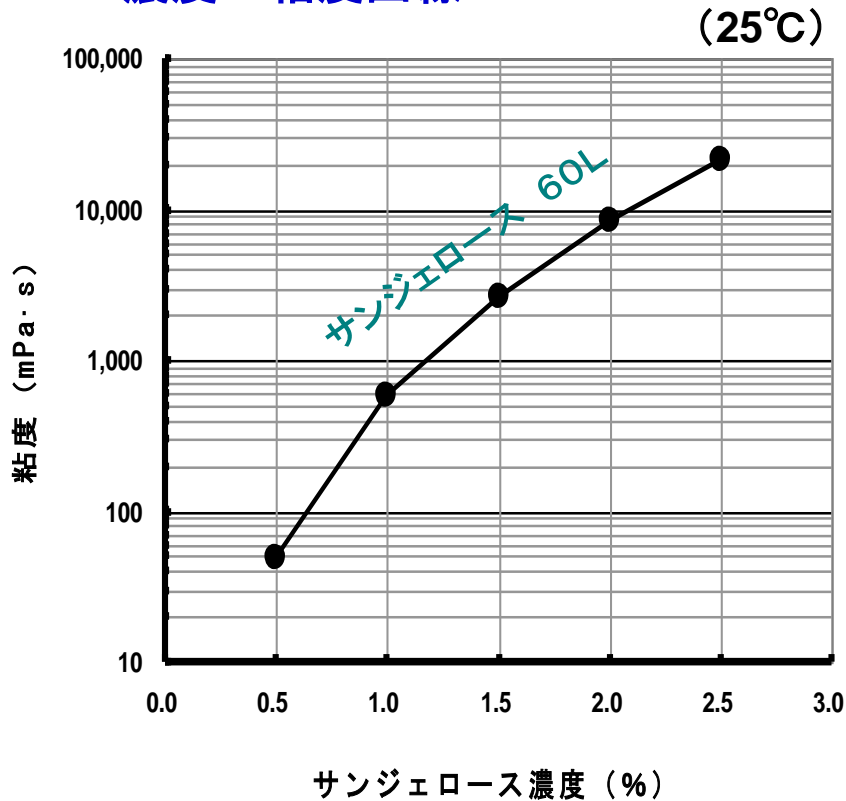
サンジェロースは、塩化合物を添加しても粘度低下を起こしにくい



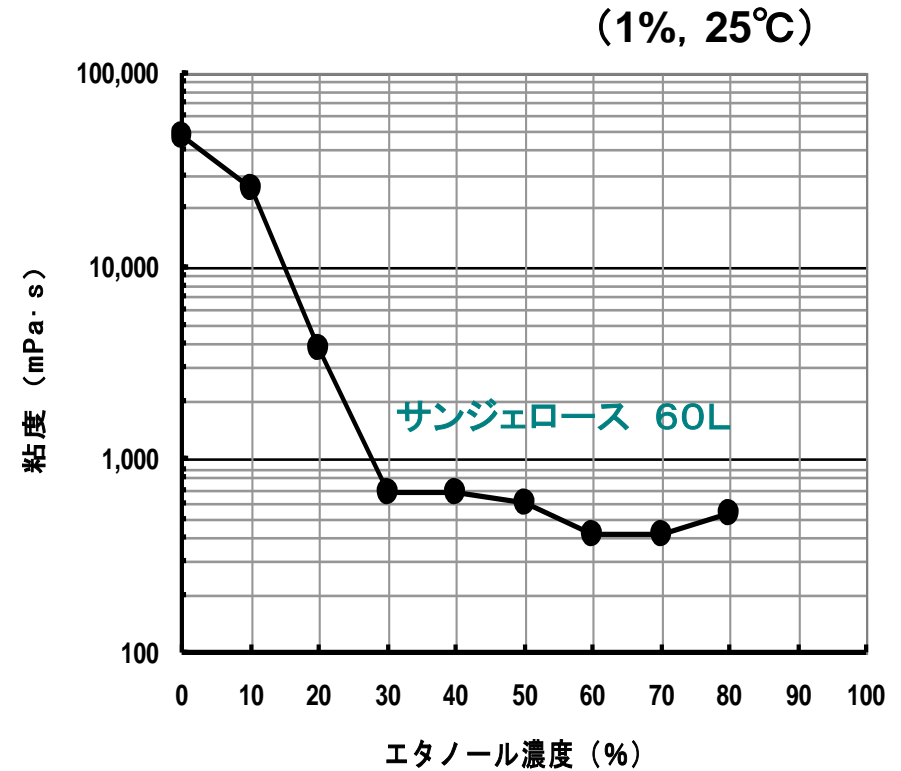
# 粘度特性:エタノール濃度と粘度の関係



## 50%エタノール水溶液における 濃度-粘度曲線



## エタノール濃度と粘度の関係



アルコール添加時のサンジェロース溶液の粘度挙動は、添加量により、  
粘稠性のある液～流動性のないゲルになる

# 医薬品への適用例①：院内製剤への適用



## 乳癌の皮膚潰瘍部からの浸出液

薬効成分として抗菌薬のメトロニダゾール（MTZ）を用い、軟膏剤及びゲル剤（カルボキシビニルポリマー（CVP）ゲル）を院内製剤として調製し患者に適応している。

参考文献：信濃裕美，渡部一宏ほか，Palliative Care Research, 2, 227-231(2007).

## CVPゲルの問題点

### 臨床上

- ・ **創部と薬剤付着ガーゼが粘着、乾燥により剥離困難。** → 出血、炎症が更に悪化
- ・ **ゲルの調製に時間がかかる（ままこになりやすい。）** → 調製に時間がかかる

## 0.8%MTZ-Sangelose-Gel（MTZ-サンジェロースゲル）

配合処方	
MTZ	0.8g
Propylene Glycol (JP)	10.0mL
Sangelose	1.0g
Water for Injection (JP)	88.2mL

### 調製方法

- ・ MTZを0.8g計り、乳鉢の中で10mLのプロピレングリコールでよく懸濁する。
- ・ それとは別に、70℃に温めた90mLの注射用水にサンジェロースを徐々に加え分散する。
- ・ この溶液を40℃になるまで冷却後、MTZ懸濁液を加えよく混和させゲル化させる。

# ゲル調製時間とゲル製剤の特性



## ○調製時間の比較

MTZ-CVPゲル	MTZ-サンジェロースゲル
120 min.	30 min.

## ○稠度（軟らかさ）

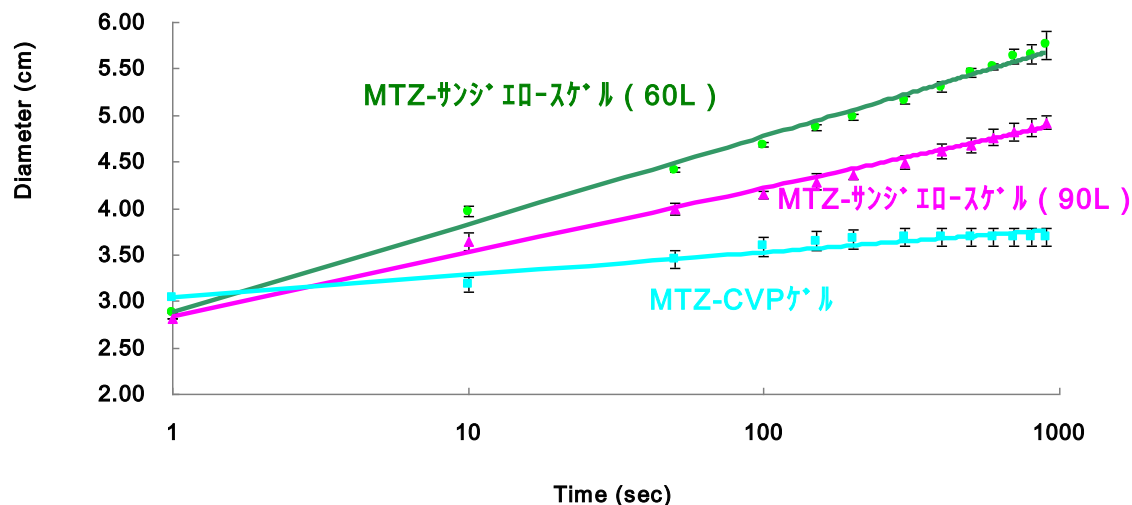
単位;  $10^{-1}$  mm

稠度	MTZ-CVPゲル	MTZ-サンジェロースゲル (60L)	MTZ-サンジェロースゲル (90L)
針入度	335	>400	>400



penetrometer  
28°C, Day0, n=5

## ○展延性（のび）



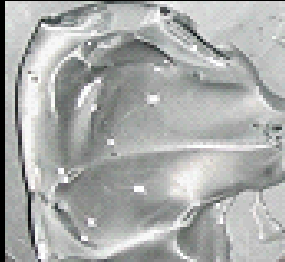

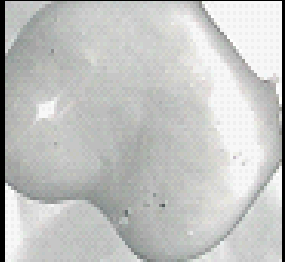

spread meter  
mean  $\pm$  S.D  
28°C, Day0, n=5 <sup>11</sup>

# 皮膚潰瘍モデルにおけるゲルの保形性評価

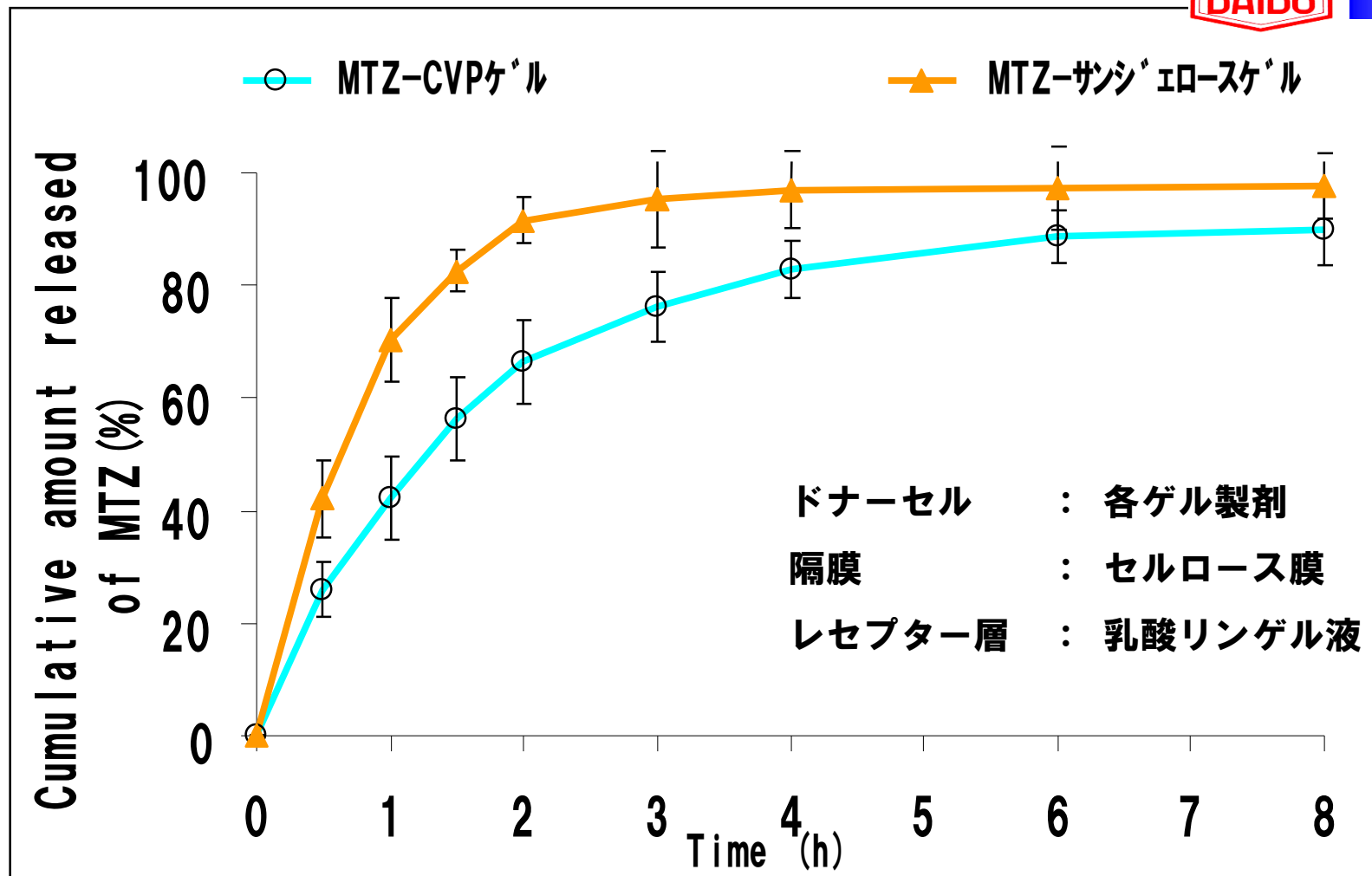


皮膚潰瘍モデル：1%アガロース/生食ゲル

方法：MTZ-CVPゲル及びMTZ-サンジェロースゲル及びをパラフィルムに展延，1%アガロース/生食ゲルに貼付させ，室温で1時間放置後剥離し，パラフィルム上ゲルの状態を観察し，ゲルの保形を観察

	0時間		1時間後
MTZ-CVPゲル		→	
MTZ-サンジェロースゲル		→	

# 薬物浸透性試験（放出性）



- MTZ-サンジエロスゲルはMTZ-CVPゲルに比べ薬物透過が早い
- 薬物の最大透過量はMTZ-CVPゲルの89.7%に対し、MTZ-サンジエロスゲルは96.7%

# 医薬品への適用例②：界面活性剤フリーエマルジョン



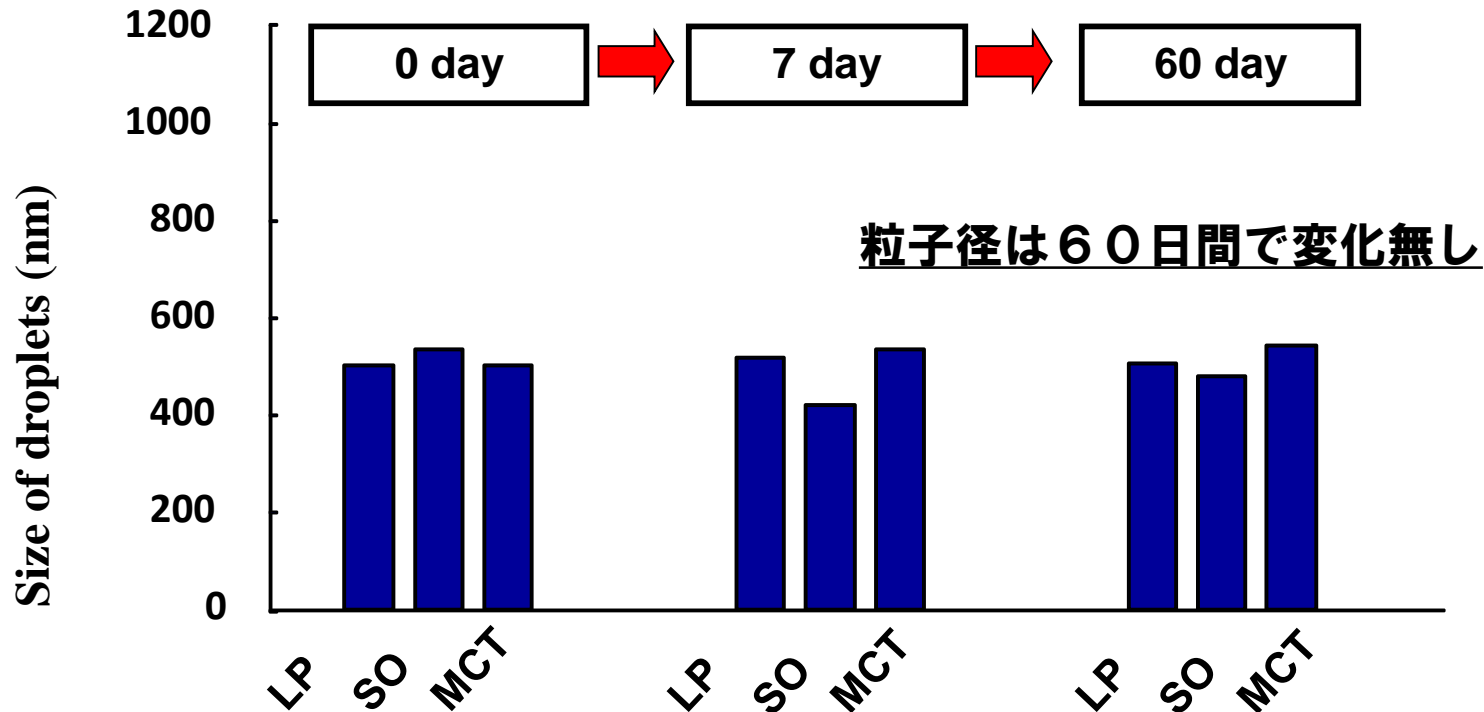
## 高圧処理によるナノエマルジョンの調製

モデル薬物：ジフェンヒドラミン

油層：流動パラフィン（LP）、大豆油（SO）、中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）

乳化方法：クイックホモミキサーで予備乳化後、  
マイクロフルイダイザーにて乳化（70Mpa, 10pass）

配合処方：ジフェンヒドラミン 2 g  
各種油 2 g  
サンジェロース1%aq. 196 g



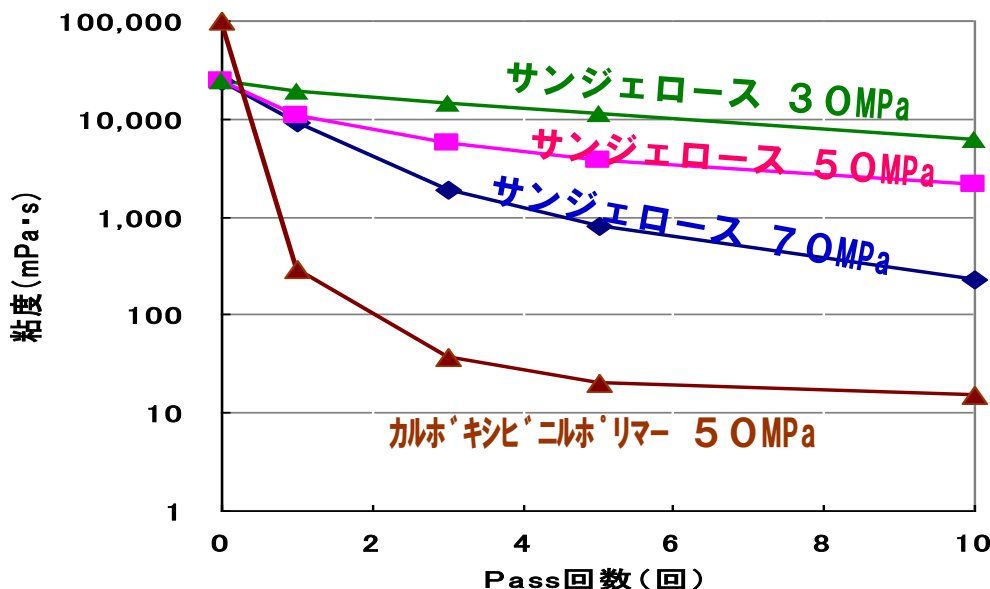
# サンジェロースの機械的粘度安定性



カルボキシビニルポリマーのゲルをホモミキサーなどの高せん断力の機械で処理すると粘度低下することがよく知られていますが、**サンジェロース**はホモミキサー処理後もほとんど粘度低下することがなく、安定した製剤を調製することが可能です。

## ○ホモミキサー処理後の粘度変化率（％）

処理時間 (min.)	0	5	10	20
<b>サンジェロース 60L</b>	<b>100</b>	<b>101</b>	<b>101</b>	<b>97.0</b>
カルボキシビニルポリマー B	100	61.6	48.5	26.6



ゲル濃度 : 1.0wt% (ゲル量200g)  
 ホモミキサー : Robomics, PRIMIX製  
 回転数 : 13,000 rpm

## 結果

カルボキシビニルポリマーはパス1回でゲルが液状化したのに対し、**サンジェロース**は粘度低下の割合が少なかった。

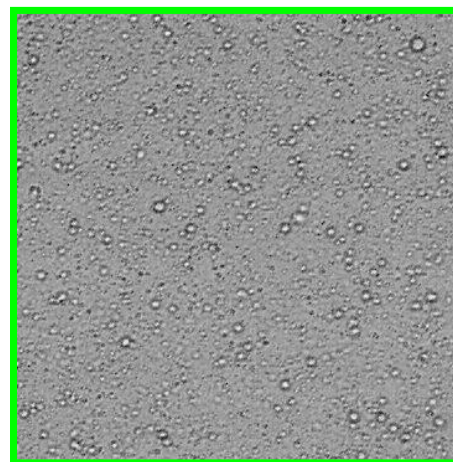
→ローション製剤の調製が可能

# 医薬品への適用例③：界面活性剤フリーエマルジョン

## ホモジナイザーによるエマルゲルの調製



配合処方（単位：％）	SGL	HPMC	CVP
ジクロフェナクカリウム（DFC-K）	1	1	1
増粘剤	0.8	0.8	0.8
Tween 80	—	0.5	0.5
Isopropyl alcohol（IPA）	10	10	10
Polyethylene glycol（PG）	12	12	12
Liquid paraffin（LP）	10	10	10
精製水	66.2	65.7	65.7



The microscopic image of SANGELOSE emulgels



# 薬物放出性試験と皮膚透過性試験



## 薬物放出性試験と皮膚透過性試験

フランツセルを用いた薬物放出性試験及び皮膚透過性試験を行った。隔膜に雄性Wistarラットの摘出皮膚を使用した。薬物濃度はUVとHPLC法を用いてそれぞれ測定した。結果には、各エマルジョンからの8時間薬物放出量 ( $Q_{8h}$ ) 及び定常状態皮膚透過量 ( $J_{ss}$ ) として整理した。

### 各エマルジョン製剤の $Q_{8h}$ と $J_{ss}$ の結果 (n=3)

	SGL	HPMC	CVP
$Q_{8h}$ (%)	52.8	60.2	35.4
$J_{ss}$ ( $\text{mgcm}^{-2}\text{h}^{-1}$ )	0.138	0.061	0.024
保存安定性 (25°C 6ヶ月)	○	分離	T-80併用で○

SGLとHPMCの放出性； $Q_{8h}$ はCVPより良好であった。

皮膚透過性； $J_{ss}$ は、SGLエマルジョンが他に比較して有意に大きい結果であった。これは、HPMC及びCVPエマルジョンに用いたT-80が透過性に影響を与えていると考えられる。

# 医薬品への適用例④：油性基剤のべたつき改善効果

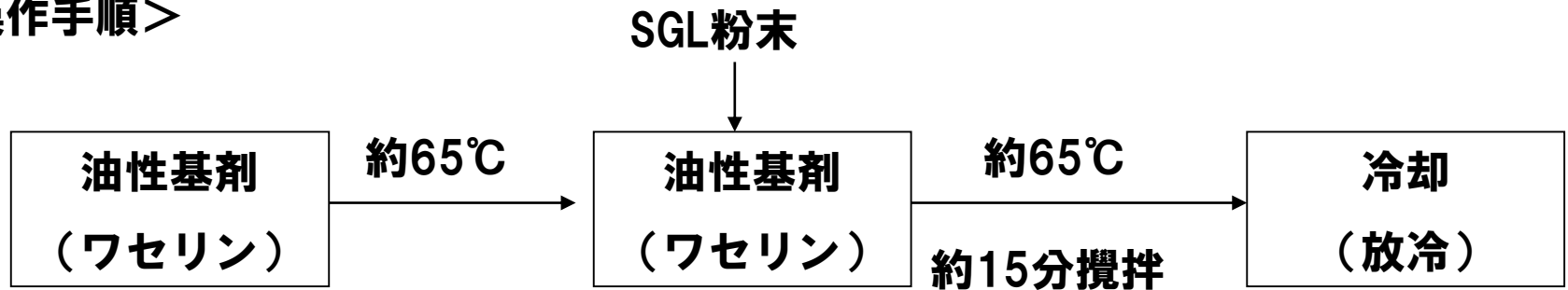


## 油性基剤にサンジェローズを添加することにより

→延びが良く、べたつき感が軽減

→衣類などに付着した油性基剤を洗濯で洗い落としやすくなる

### <操作手順>



### <官能試験における評価方法>

各試料約300mgを手の甲または腕に塗布し、局方白色ワセリンと比較し各試料の「べたつき感」、「硬さ」、「伸び感」、「しっとり感」について女性パネラーにて官能評価を実施した。

評価は、局方白色ワセリンと比較して、優れているか劣っているか差がないかの5段階で評価した。（+2、+1、0、-1、-1の5段階；なお、スコア0は差がない）

「べたつき感」、「伸び感」、「しっとり感」に関しては、平均値が+の場合、局方白色ワセリンよりも優れる結果を意味する。

なお、「硬さ」に関しては、平均値が+の場合、柔らかさが上昇を意味する。

# 官能試験結果



## <検討処方>

処方	①	②	③	④	⑤
局方白色ワセリン	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
サンジェローズ 60L	0.5				
サンジェローズ 90L		0.5			
サンジェローズ 60M			0.5		
HPMC (メトローズ60SH-10,000)				0.5	
エチルセルローズ (エトセルSTD 7cps)					0.5

単位：gm

## <評価結果>

評価内容	① (60L)	② (90L)	③ (60M)	④ (HPMC)	⑤ (EC)
べたつき感	0.6	1.0	0.6	0	0.4
硬さ	0.8	0.8	0.2	----	----
伸び感	0.8	0.8	0.2	----	----
しっとり感	0.8	0.6	0.8	----	----

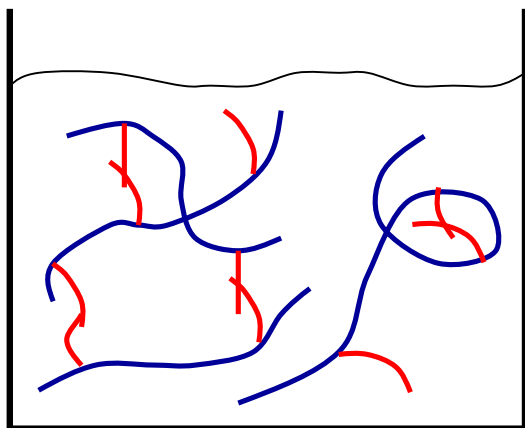
以上の結果より、局方白色ワセリンに比べ、べたつき感改善に加え、硬さや伸び感などの使用感改善効果も認められた。なお、添加量に応じて若干のザラツキ感を認める場合があるが、少量の水を添加することで改善傾向は認められた。

# 医薬品への適用例⑤：温度感受性



## サンジェロースとシクロデキストリンによる温度感受性

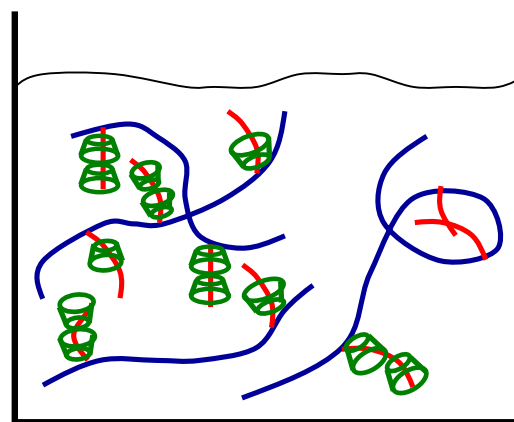
水+サンジェロース



∪ : ステアリル基

疎水性相互作用による増粘

水+サンジェロース+CyD

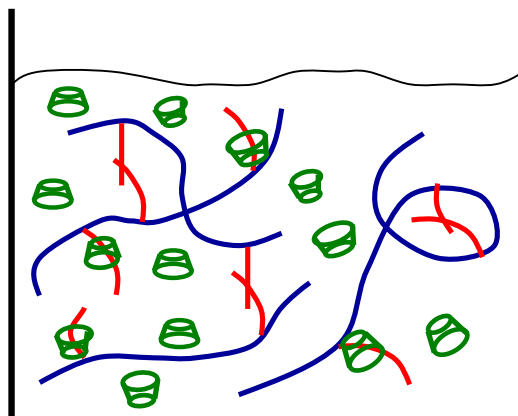


⊖ : シクロデキストリン (CyD)

疎水性相互作用を阻害し減粘

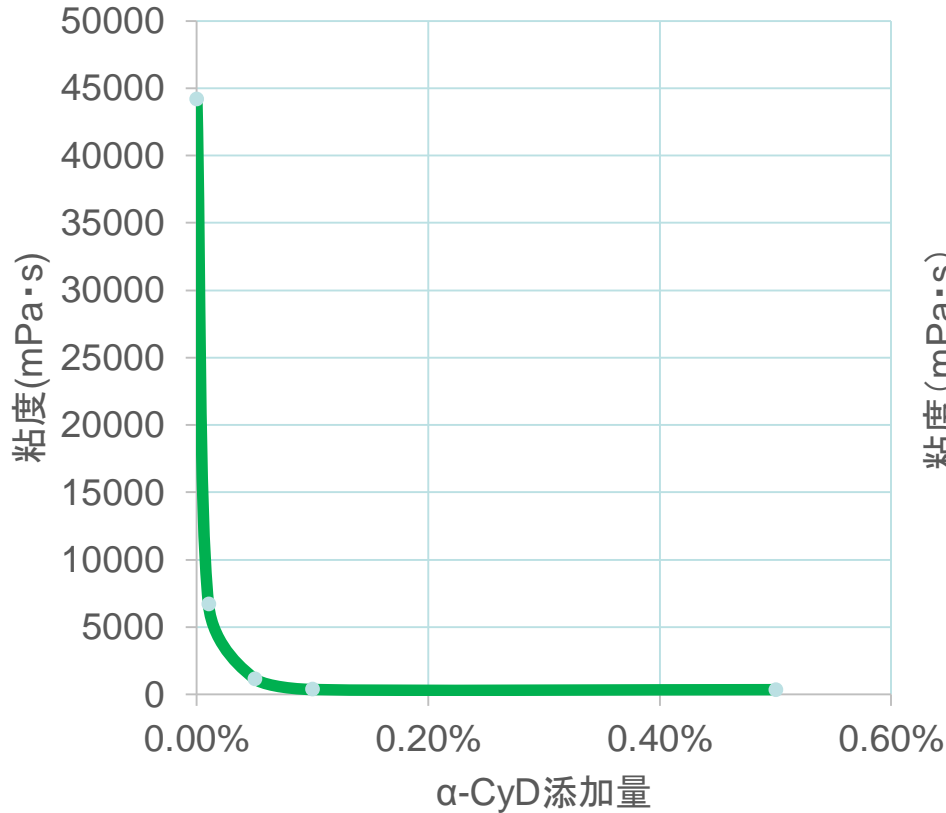
温度

30~45°C  
(任意に設定)

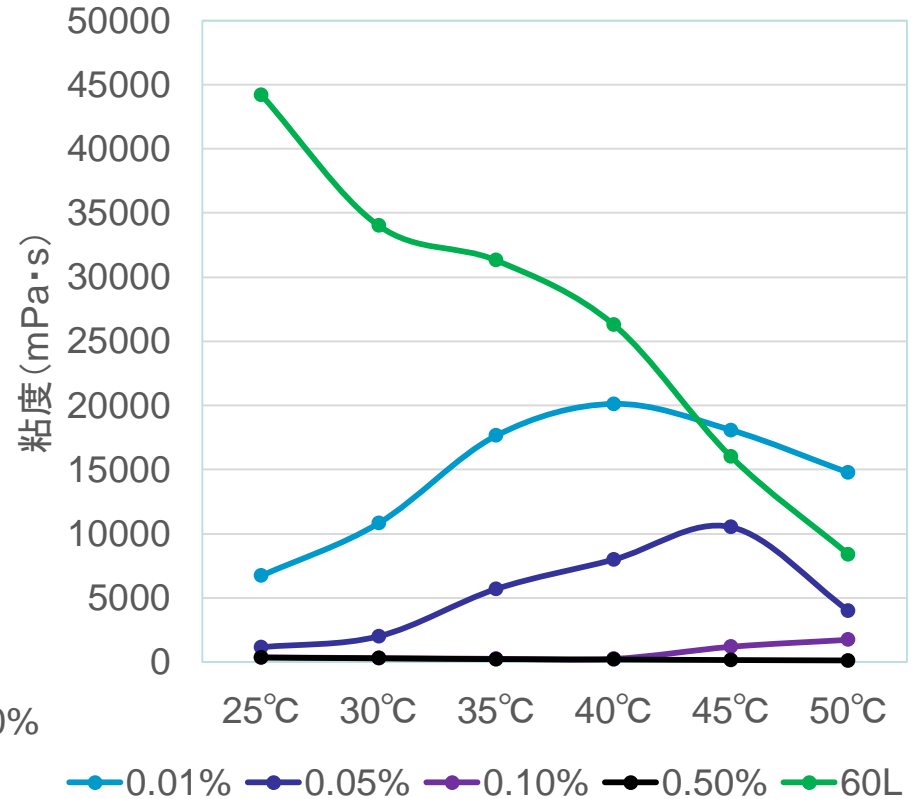


CyDが外れ、疎水性相互作用が  
復帰し増粘

# α-シクロデキストリン添加時の粘度変化



サンジェローズ 60L 1%  
α-CD 添加量による粘度挙動 (25°C)



60L (1%) + α-CyD系の  
温度変化による粘度変化

# SGL/CyD系における検討事例



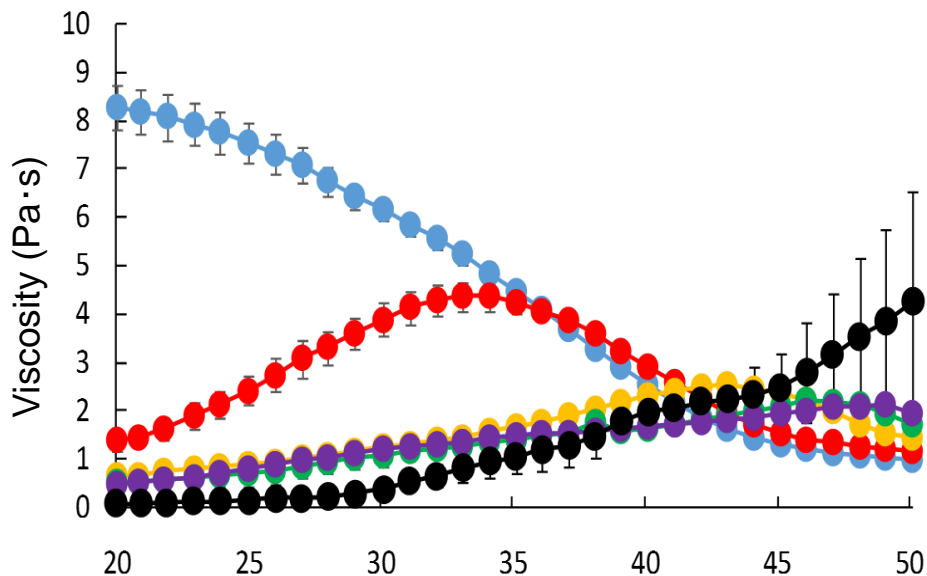
## 徐放性点眼剤への応用

引用：  
大久保尚徳ら、崇城大学薬学部

モデル薬物：ジクロフェナクナトリウム (DFNa ; 0.1%)

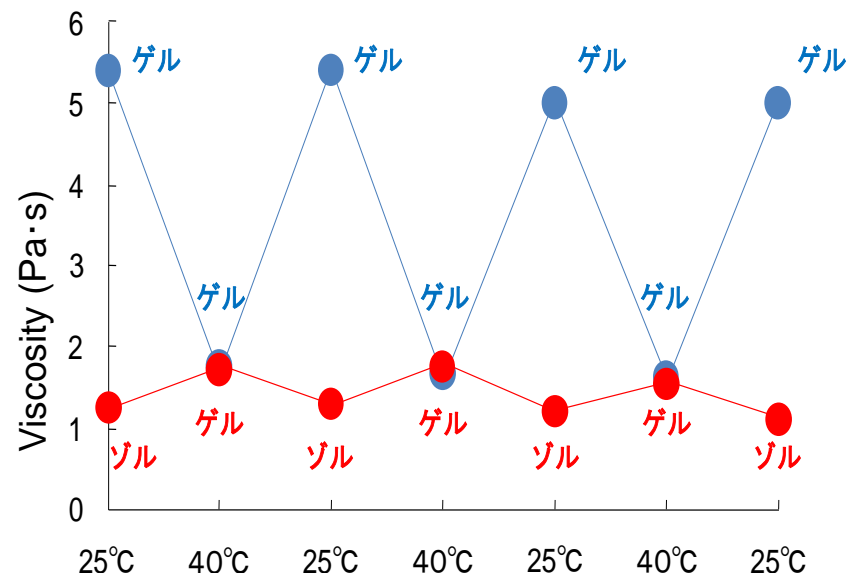
増粘剤：サンジェローズ60L (0.5%)

添加剤： $\alpha$ -CyD (0.01~0.10%)



●: Sangelose®, ●: With 0.01% CyD, ●: With 0.04% CyD, ●: With 0.1% CyD, ●: With 0.2% CyD, ●: 市販温度応答性点眼剤

Fig. Effects of CyD concentrations on the viscosity of Sangelose® (0.5% w/v) in PBS, during a linear temperature increase, measured by shearing rate of  $1 \text{ s}^{-1}$ .



●: Sangelose®, ●: Sangelose®/ $\alpha$ -CyD

Fig. Viscosity change profiles of Sangelose® (0.5% w/v)/ $\alpha$ -CyD (0.04% w/v) in a temperature cycling test between low (25°C) and high (40°C) temperatures.

# 薬物含有 Sangelose<sup>®</sup>/α-CyD の点眼投与試験 (*in vivo*)

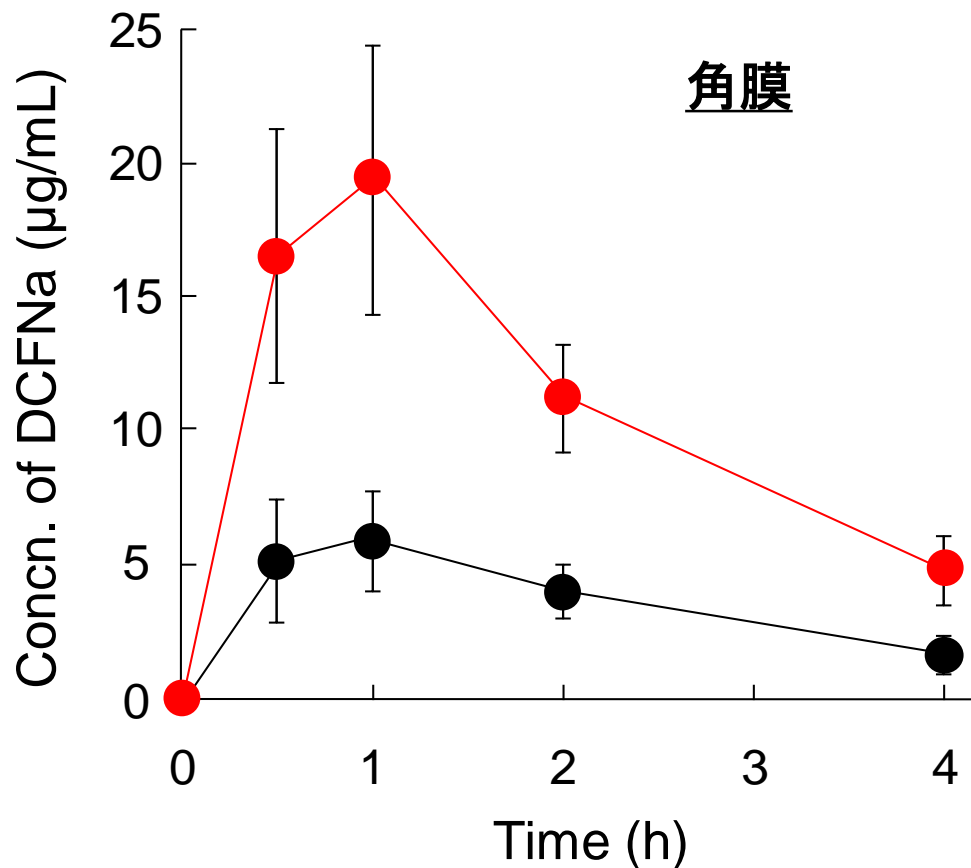


Table PK parameters of DCFNa in rabbit cornea after instillation to the rabbit's eye.

PK parameter	DCFNa (0.1%) + α-CyD + Sangelose <sup>®</sup>	DCFNa (0.1%) 市販点眼剤
$C_{max}$ (μg/g)	<b>20.40 ± 4.48</b>	6.13 ± 1.97
$T_{max}$ (hr)	1	1
$AUC_{0-\infty}$ (μg · hr/g)	<b>57.77 ± 12.18</b>	19.90 ± 5.96
$MRT_{0-\infty}$ (hr)	2.74 ± 0.47	2.98 ± 0.79

$C_{max}$ ; 市販品の約3.3倍  
 $AUC_{\infty}$ ; 市販品の約2.9倍

●: DCFNa (0.1% w/v) 含有市販点眼剤, ●: DCFNa (0.1% w/v)/Sangelose<sup>®</sup> (0.5% w/v)/α-CyD (0.04% w/v)

Fig. Concentrations of DCFNa in rabbit cornea at various time points after instillation of different formulations to the rabbit's eye.

Each point represents the mean ± S.E. of 3 experiment.

# 薬物含有 Sangelose<sup>®</sup>/α-CyD の点眼投与試験 (*in vivo*)

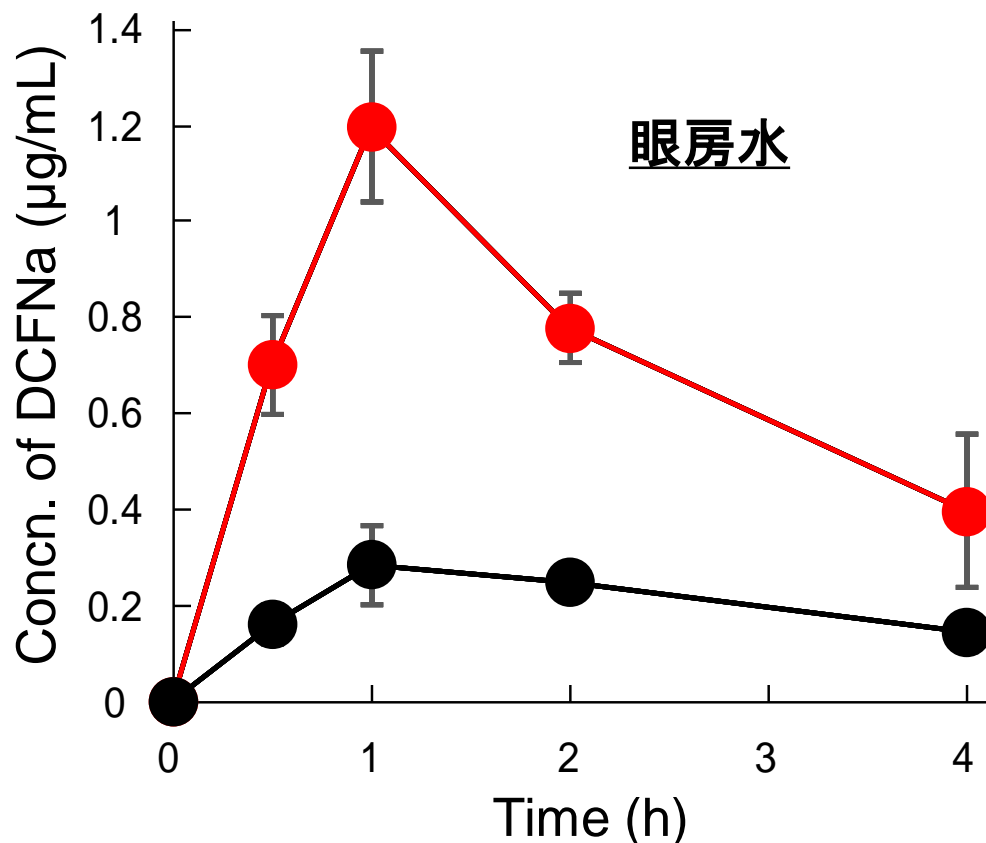


Table. PK parameters of DCFNa in rabbit aqueous humor after instillation to the rabbit's eye.

PK parameter	DCFNa (0.1%) + α-CyD + Sangelose <sup>®</sup>	DCFNa (0.1%) 市販点眼剤
$C_{max}$ (µg/ml)	<b>1.20 ± 0.15</b>	0.30 ± 0.07
$T_{max}$ (hr)	1	1
$AUC_{0-\infty}$ (µg · hr/ml)	<b>3.88 ± 0.88</b>	1.44 ± 0.34
$MRT_{0-\infty}$ (hr)	3.14 ± 0.92	4.70 ± 2.23

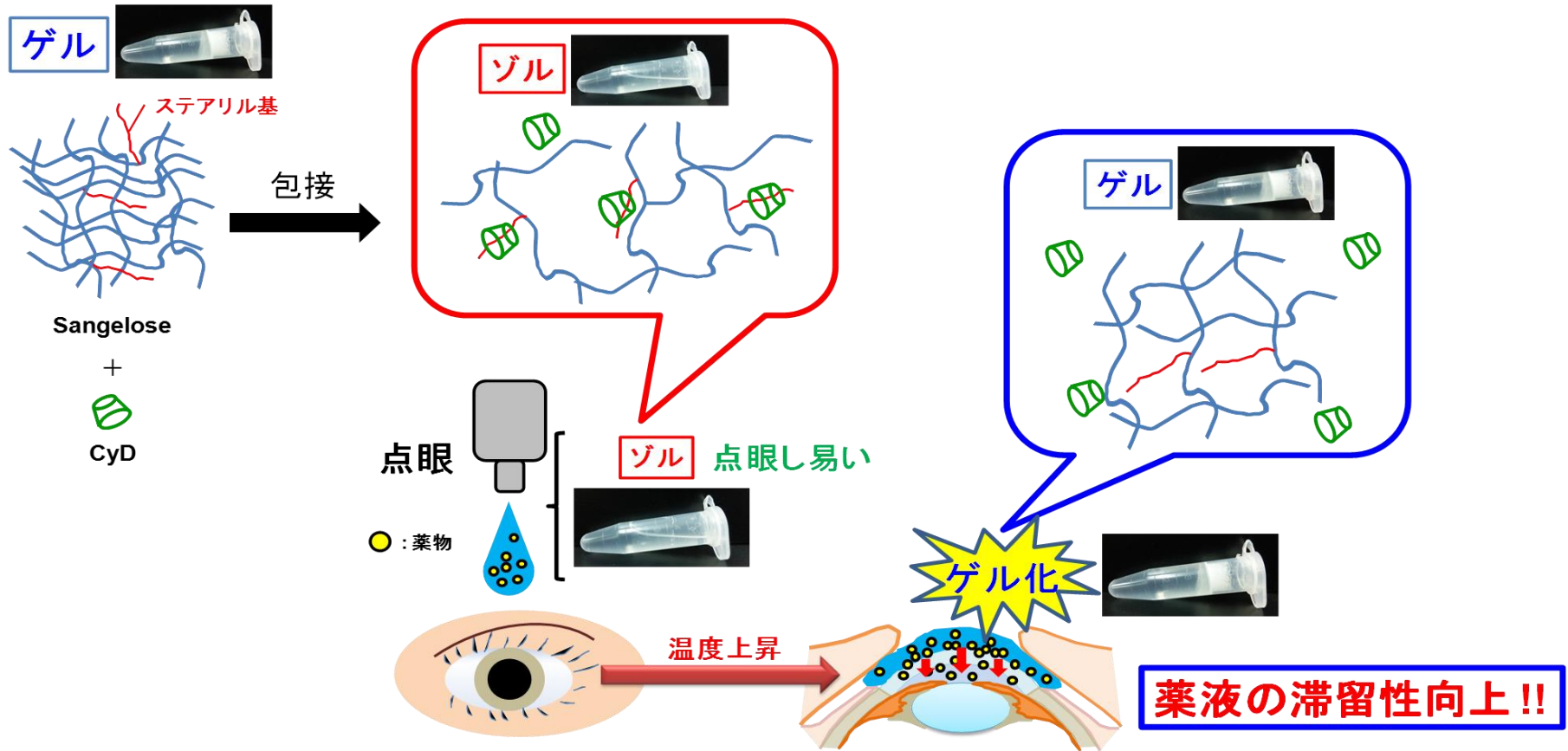
$C_{max}$ ; 市販品の約4倍  
 $AUC_{\infty}$ ; 市販品の約2.7倍

●: DCFNa (0.1% w/v) 含有市販点眼剤, ●: DCFNa (0.1% w/v)/Sangelose<sup>®</sup> (0.5% w/v)/α-CyD (0.04% w/v)

Fig. Concentrations of DCFNa in rabbit aqueous humor at various time points after instillation of different formulations to the rabbit's eye.

Each point represents the mean ± S.E. of 3 experiment.





温度応答性 Sangelose<sup>®</sup>/α-CyD ゲルを点眼剤に応用すると、粘度上昇により結膜嚢滞留性が改善し、薬物の眼内移行性が増大した。Sangelose<sup>®</sup>/α-CyD ゲルは温度応答性を有する点眼剤の基剤として有効利用が期待される。



サンジェロースは以下の安全性試験を実施し、安全であることが確認されています。

- ・ラットを用いた単回投与(経口)毒性試験
- ・ラットを用いた単回投与(経皮)毒性試験
- ・ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験
- ・ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験
- ・モルモットを用いた皮膚光感作性試験
- ・モルモットを用いた皮膚感作性試験
- ・ラットを用いた30日間反復投与(経皮)毒性試験
- ・ラットを用いた6ヶ月間(回復30日間)反復投与(経皮)毒性試験
- ・細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames試験)
- ・哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験
- ・マウスを用いる小核試験
- ・ヒト皮膚パッチテスト

# サンジェローズ の規格



グレード	60L	60M	90L	90M
性状	基準に合格(外観、溶解性)			
確認試験(1)~(3)	基準に合格			
粘度(mm <sup>2</sup> /s)	72 ~ 108		160 ~ 240	
pH	5.5 ~ 7.5			
純度試験 (1)塩化物 (2)重金属 (3)エーテル抽出物	0.284%以下 10ppm以下 0.2%以下			
乾燥減量(%)	5.0%以下			
強熱残分(%)	0.10%以下			
定量法				
(1)メキシ基(%)	27.0 ~ 30.0		21.5 ~ 24.0	
(2)ヒトキシプロキシ基(%)	7.0 ~ 11.0		7.0 ~ 11.0	
(3)ステアシルオキシ ヒトキシプロキシ基(%)	0.3~0.6	1.0~2.0	0.3~0.6	1.0~2.0