

化 学

译自《日经生物技术产业》

制药企业共同关注的日本油脂的医药品添加剂

高纯度减轻副作用 精制技术产生附加值

我们已知以高纯度油酸为原料合成的聚山梨醇酯 80 的毒性低于传统产品。即使不存在专利物质的化合物，只要提高其纯度，也能制成附加值较高的商品。

① 按高浓度标准添加时的毒性

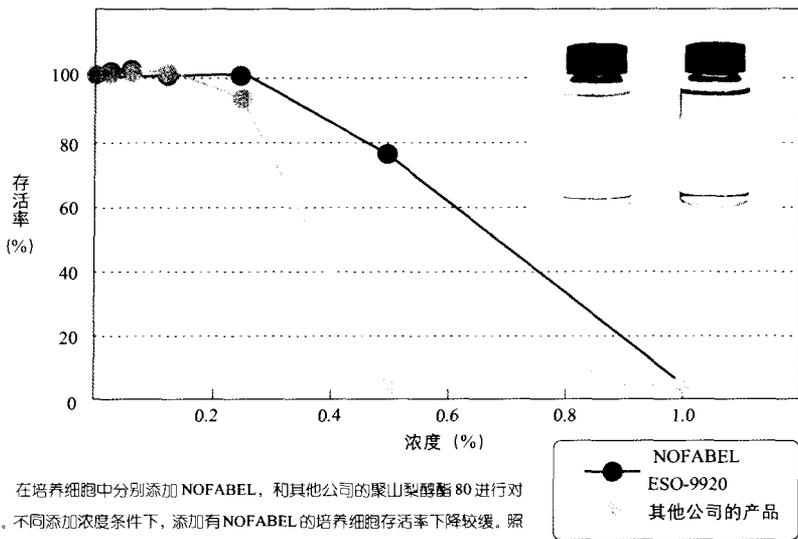
特别是可能会出现过敏症状。除图1所示的与细胞毒性相关的对比试验外，为了证明导致过敏症的可能性很小，日本油脂还将肥大细胞的脱颗粒率与其他公司的聚山梨醇酯 80 进行了对比试验。结果表明，NOFABLE 的脱颗粒率明显较低。

日本油脂的“NOFABLE ESO-9920”是将药品成分溶解后制成注射剂的药品添加剂，相当于日本药典中收录的聚山梨醇酯 80 的商品，于 20 世纪 90 年代中期开始销售，但“最近才引起制药企业的关注”。日本油脂 DDS 业务开发部的山村广行部长这样认为。由于没有有效的物质专利，包括日本油脂在内的数家公司都在生产相同结构的化合物，并以各自的商标进行销售。那么，为什么只有日本油脂的

NOFABLE 引起了人们的关注呢？

其他公司的产品与 NOFABLE 的不同之处在于原料之一的油酸纯度。聚山梨醇酯 80 是由山梨糖醇和油酸、环氧乙烷三种化合物聚合而成的。其他公司的聚山梨醇酯 80 以从动物或植物中提取的纯度 86% 左右的油酸为原料加工而成。NOFABLE 所使用的油酸只有日本油脂进行了精制，将其纯度提高到了 99%。就是这种纯度差别导致了不同厂家的聚山梨醇酯 80 的质量差距。“我们每周都能接到制药企业及生物创业公司的咨询。许多大型制药公司特意选择 NORABLE，用来制成制剂的试验药品有数种，并进入前期临床试验。现在，NOFABLE 的销售额还比较少，但一旦开始上市销售，必将带来较大的销售额”（山村部长）。

图 1 NOFABLE 毒性低于其他公司的聚山梨醇酯 80



在培养细胞中分别添加 NOFABLE，和其他公司的聚山梨醇酯 80 进行对比。不同添加浓度条件下，添加有 NOFABLE 的培养细胞存活率下降较缓。照片分别是原料为 NOFABLE 的纯度为 99% 的油酸（左）和纯度为 86% 左右的油酸（右）。高纯度的油酸无色透明

可改善细胞毒性等 甲氧基 PEG 通过高纯度化也 获取了成功

以高纯度油酸为原料的聚山梨醇酯 80 所体现出的附加性质就是降低按高浓度标准添加时的毒性^①。

聚山梨醇酯 80 具有将疏水性强的物质溶于水中的性质，在想把药理作用强而



难溶于水的候选药物制成注射剂时可作为助溶剂使用。但是，添加量多的话就会产生毒性。某中坚制药公司的药品研发部门负责人曾表示，“在动物试验中，聚山梨醇酯表现出很强的副作用，曾出现不得不中断试验的事例”。为了避免出现严重的副作用，只有减少聚山梨醇酯80的添加量，但这样做，会导致能够溶解到水中的有效成分也减少。在制剂化过程中的这种矛盾可能会通过使用NOFABLE在一定程度上得到解决。

这种可能的依据来自图1中曲线变化趋势。将NOFABLE和其他公司生产的聚山梨醇酯80分别添加到培养细胞中观察其存活率，结果表明，其他公司产品的添加量超过0.3%时，细胞出现快速死亡，添加到0.5%时，存活细胞数量为零。而添加NOFABLE时，细胞存活率曲线下降缓慢。据此，山村部长推测，“通过提高油酸纯度，或许能清除有害的过氧化脂质等，从而降低毒性。”

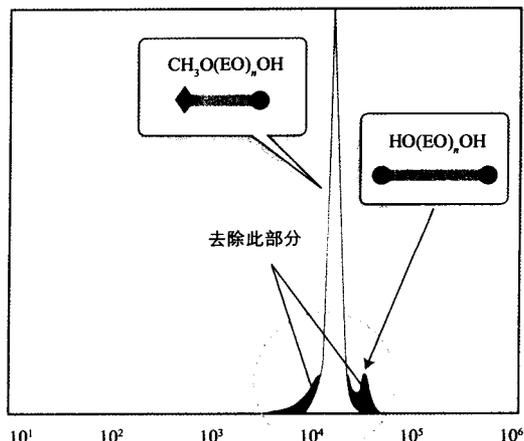
今后，如果使用了NOFABEL的候选药物，毒性会下降的结果被实际验证，其需求量会进一步增加。当然，其他公司也会使用高纯度油酸为原料来研发聚山梨醇酯80，但山村部长认为，“高纯度油酸是我公司通过精制油脂等获得的高科技产物，不是通过简单的模仿就能得到的。”

实际上，通过精制技术提高通用原材料的附加值这种做法正是日本油脂最得意之处。没有获得物质专利的DDS原材料“甲氧基聚乙二醇（甲氧基PEG[®]）”独占了世界市场，也是完全凭借去除副产物，实现高纯度化的精制技术的结果（参见图2）。山村部长断言，“现阶段能够稳定提供高纯度甲氧基PEG的企业除我公司外，别无他家”。

希望在生物、医疗领域获得商业机会的企业很多。将新物质作为药品实施研发需要投入巨额资金。而另一方面，生产销售没有专利限制的已知物质相对比较容易，但竞争对手过多也会很难取得较高的收益。即使没有物质专利，通过提高对已知物质的纯度，使其产生高附加值，利用

图2 日本油脂确立了高纯度甲氧基PEG的生产方法

在药品PEG化中，使用了在聚乙烯链的一侧加入了甲氧基（CH₃O）的化合物（较大的峰值）。如果不事先去除残留在两侧的羟基（右侧小峰值），两种化合物就不能生成由乙烯链连接起来的物质，之后再去除非常困难



制造专利及和技术诀窍来实现近乎垄断销售战略，对物质生产及质量管理较强的企业来说，应该是行之有效的。

依靠证明优势的数据突破 拓宽用途和吸引力是成功的关键

也有产学协同组织的项目在以相同的战略推进。由产业技术综合研究所四国中心、讚岐盐业实施的超高纯度食盐生产技术开发及商业化就是这样的项目。其目标是将传统的99.99%的高纯度食盐提高到99.999%的超高纯度，实现作为人工透析液用食盐商业化，但尚未成功。当然，即使研发成功，正如后面讲到的，由于市场调研不充分，实际上人工透析液并不需要如此超高纯度的食盐。

实际上，NOFABEL之所以在近10年的时间内都没有受到重视，主要原因是没有明确提出可发挥产品特点的用途。真正的事业转折点是进行了上述毒性对比试验，并将试验结果登载于2002年的英文版产品目录中，向制药企业宣传作为药品添加剂使用的特点。因此，对高纯度化技术实施商业化利用离不开对其实施用途开发和大力宣传。 (小田修司)

《日经生物技术产业》©2005·日经BP社

② 甲氧基PEG

PEG化干扰素等，在制作PEG化药品时必需的原材料。由瑞士Hoffmann-La Roche公司开发的Pegasys和美国Shering-plough公司开发的PEG-IFN(聚乙二醇干扰素)现已实现商业化。两家公司的产品都是在干扰素α-2b上添加了PEG，两者的PEG结构不同，但都使用了日本油脂生产的甲氧基PEG。