

3. 物理化学的性質及び成分規格

1) 物理化学的性質

- (1) 名称 ポリソルベート類
 (2), (3) 構造式または示性式、分子量

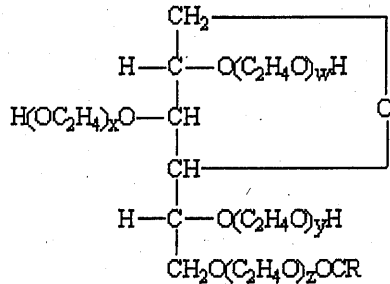


図1 ポリソルベート20, 60, および80

$$w + x + y + z = \text{約}20$$

RCO-は、ポリソルベート20では主としてラウリン酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$ であり、他の脂肪酸も含む。ポリソルベート60では、主としてステアリン酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ であり、パルミチン酸を初め、他の脂肪酸を含む。ポリソルベート80では、主としてオレイン酸であり、他の脂肪酸も含む。

① ポリソルベート20

別名 モノラウリン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン

Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monolaurate

CAS 9005-64-5

分子量は、 $w + x + y + z = \text{約}20$ 脂肪酸がラウリン酸として $\text{C}_{58}\text{H}_{114}\text{O}_{26}$ 1227.72

比重 1.06~1.10

水、エタノール、メタノール、酢酸エチル、ジオキサンに溶ける。鉱物油、石油エーテルに不溶。

② ポリソルベート60

別名 モノステアリン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン

Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monostearate

CAS 9005-67-8

分子量は、 $w + x + y + z = \text{約}20$ 脂肪酸がステアリン酸として

$\text{C}_{64}\text{H}_{126}\text{O}_{26}$ 1311.90 比重 1.081

水、酢酸エチル、アニリン、トルエンに溶ける。鉱物油、植物油に不溶

③ ポリソルベート65

別名 トリステアリン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン

Polyoxyethylene (20) Sorbitan Tristearate

CAS Number無し。

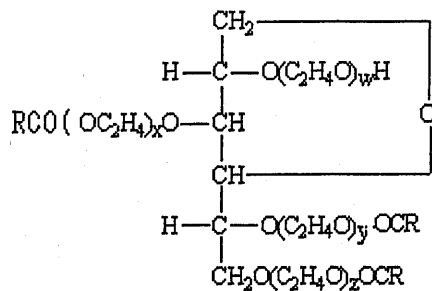
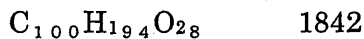


図2 ポリソルベート65

$$w + x + y + z = \text{約}20$$

RCO・は主としてステアリン酸であり、パルミチン酸をはじめ。他の脂肪酸を含む。

分子量は、 $w + x + y + z = \text{約} 20$ 脂肪酸がステアリン酸として



鉱物油、植物油、石油エーテル、アセトン、エーテル、ジオキサン、エタノール、メタノールに溶ける。水には分散する。

④ ポリソルベート80

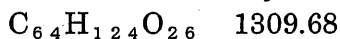
モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン

Polyoxyethylene (20) Sorbitan Monooleate

Sorbitan mono-9-octadecenoate poly(oxy-1,2-ethanediyl) derivatives

CAS Number 9005-65-6

分子量は、 $w + x + y + z = \text{約}20$ 脂肪酸がオレイン酸として



比重 1.06~1.09 沸点：250℃以上

水に非常に良く溶け、エタノール、酢酸エチル、トルエンに溶ける。鉱物油に不溶。

粘度 400mPa·sec (25℃)

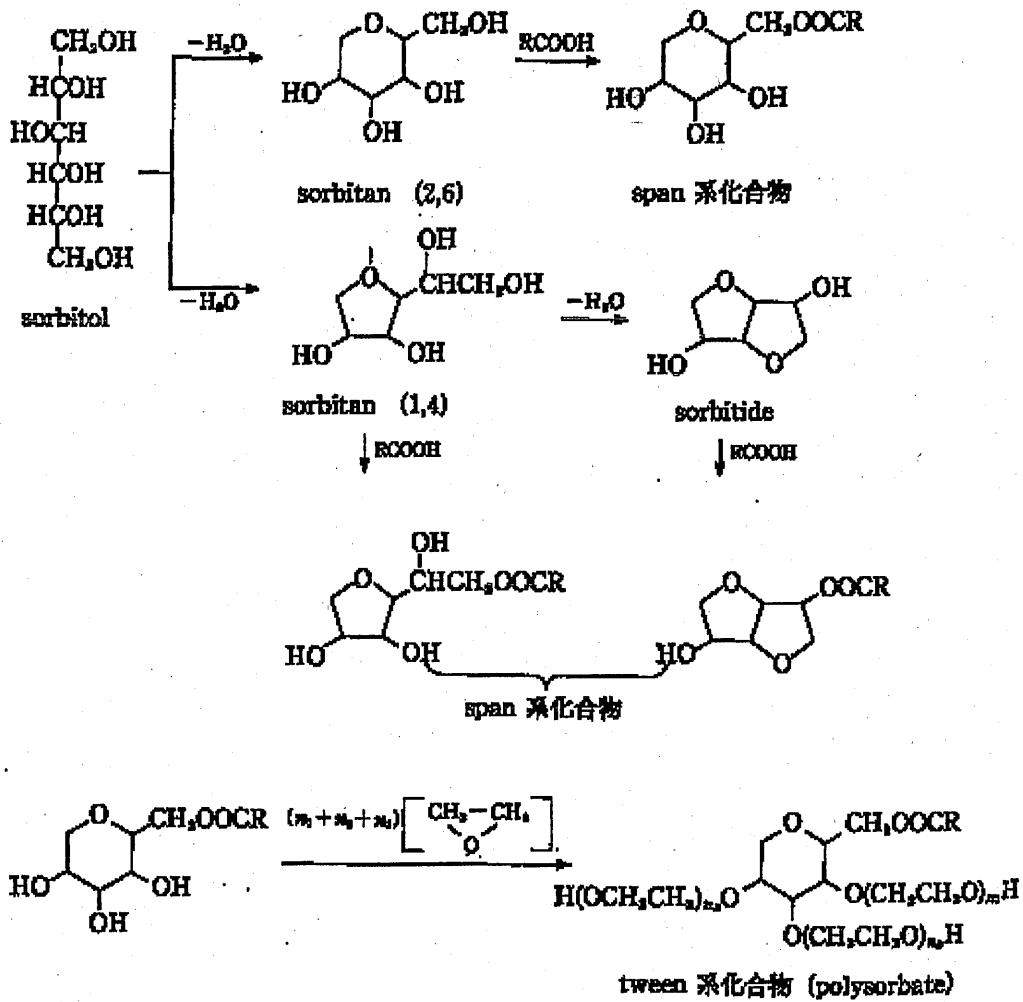
(4)含量規格

後出 (6) ~ (12)

(5)製造方法

ソルビトールを強鉱酸で処理すると分子内脱水を起こし、環状の脱水物ソルビタン (sorbitan) , ソルビチド (sorbitide) が得られる。これと脂肪酸を水酸化ナトリウムを触媒として加熱すると、脂肪酸エステルが生成する。このようにして生成したソルビタン脂肪酸エステル (ソルビチドの脂肪酸エステルも含まれる) を酸化エチレンで処理するとポリソルベートが生成する。ソルビタン1モルに約20モルの酸化エチレンが結合している。脂肪酸が主としてラウリン酸でソルビタン1モルに対し1モル結合しているものをポリソルベート20, 脂肪酸が主としてパルミチン酸でソルビタン1モルに対し1モル結合しているものをポリソルベート40, 脂肪酸が主としてステアリン酸でソルビタン1モルに対し1モル結合しているものをポリソルベート60, 脂肪酸が主としてステアリン酸でソルビタン1モルに対し3モル結合しているものをポリソルベート65, 脂肪酸が主としてオレイン酸で、ソルビタン1モルに対し1モル結合しているものをポリソルベート80という。

参考として日本薬局方解説書に記載されている方法をあげておくと、実際に製造されるものは、複雑な混合物である。(文献3-1)



(6) 成分規格 (案)、他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠

(文献3-2,3-3)

ポリソルベート 20

英名 Polysorbate 20

別名 モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン

CAS 9005-64-5

定 義 本品はソルビトール及び無水ソルビトールの水酸基の一部を主としてラウリン酸でエステル化し、エチレンオキシド約 20 分子を縮合させたものである。

含 量 本品はオキシエチレン (OCH₂CH₂) 70.0~74.0%を含む。

性 状 本品は無色~褐色の油状の液体で、わずかに特異なおいがある。

確認試験 本品 0.5 g に水及び水酸化ナトリウム試液 5 ml を加え、液が透き通るまで数分間煮沸し、直ちに希塩酸を加えて酸性とし、冷却するとき、油分を分離する。

純度試験 (1) けん化価 40~55 (2.0g, 香料試験法)

(2) 酸価 2.0 以下 (香料試験法)

(3) 水酸基価 96~108 (油脂類試験法)

(4) ラウリン酸 15~17 g/100g 本品約 25 g を精密に量り、500ml の丸底フラスコに入れ、エタノール 250 ml 及び水酸化カリウム 7.5 g を加えかく拌する。還流冷却器を付けて 2~3 時間加熱する。内容物を 1,000ml のビーカーに移し、フラスコを水約 100 ml で洗い、洗液をビーカーに合わせる。水浴上で時々水を加えながらアルコールの臭いが無くなるまで 2~3 時間加熱する。熱湯を加えて 250 ml とし、硫酸 (1→2) を加えて酸性とし、かく拌しながら脂肪酸層が分離してくるまで加熱する。温時脂肪酸層を 500 ml の分液漏斗に移し、熱湯 20~30 ml ずつで数回洗い、洗液はけん化の水層に合わせる。温時水層を石油エーテル 100~150 ml ずつで 3 回抽出し、抽出液は脂肪酸層に合わせ、重量を量ったフラスコに入れて溶媒を留去後、60℃で 3 時間以上乾燥し、冷後、重量を量る。ここで得られた脂肪酸の酸価は 250~285 である。

(5) エチレンオキシド 1 μg/g 以下, ジオキサン 10 μg/g 以下

本品約 1 g を精密に量り、10 ml のバイアルに入れ、水 1 ml を正確に加え、試料溶液とする。試料溶液と比較液を密栓し、均一溶液となるまで混ぜ、70℃で 45 分間加熱する。それぞれの気相の 1.0 ml につき、次の条件でガスクロマトグラフィーにより試験を行う。次式によりエチレンオキシド、ジオキサンの量を計算する。

エチレンオキシドの量 (μg/g) =

$$\frac{A_{ET} \times C_E}{(A_{ER} \times M_{ET}) - (A_{ET} \times M_{ER})}$$

A_{ET} : 試料溶液のクロマトグラム中のエチレンオキシドのピーク面積

A_{ER} : 標準溶液のクロマトグラム中のエチレンオキシドのピーク面積

M_{ET} : 試料溶液中の試料採取料 (g)

M_{ER} : 標準溶液中の物質採取料 (g)

C_E : 標準溶液に添加されたエチレンオキシドの量 (μg)

ジオキサンの量 (μg/g) =

$$\frac{A_{DT} \times C_D}{(A_{DR} \times M_{DT}) - (A_{DT} \times M_{DR})}$$

A_{DT} : 試料溶液のクロマトグラム中のジオキサンのピーク面積

- D_{DR} : 標準溶液のクロマトグラム中のジオキサンのピーク面積
 M_{DT} : 試料溶液中の試料採取料(g)
 M_{DR} : 標準溶液中の物質採取料(g)
 C_D : 標準溶液に添加されたジオキサンの量(μ g)

比較溶液 本品約 1 g を精密に量り、10 ml のバイアルに入れ、0.50 ml エチレンオキシド標準溶液及びジオキサン標準溶液 0.50 ml を正確に加える。

エチレンオキシド標準溶液 エチレンオキシド約 1 g を精密に量り、水を加えて正確に 100 ml とする。この 2 ml を採り、水を加えて正確に 100 ml とする。さらに、この 2 ml を採り、水を加えて正確に 200ml とする。

ジオキサン標準溶液 ジオキサン 1.00g を量り、水を加えて正確に 100ml とする。この 2 ml を採り、水を加えて正確に 200 ml とする。

ヘッドスペース条件

- バイアル内平衡温度 : 70 °C
 バイアル内平衡時間 45 分
 注入ライン温度 : 75 °C
 キャリアーガス クロマト用ヘリウム
 加圧時間 1 分
 注入時間 12 秒

ガスクロマトグラフ操作条件

- カラム 内径 0.32mm, 長さ 30 m のガラスか石英のカラム管の内壁を 1.0 μ m 厚のポリメチルシロキサンでコートしたもの。
 キャリアーガス クロマトグラフィー用ヘリウムを 20cm/秒 で流し、スプリット比 1:20 とする。

検出器 水素炎イオン化検出器

- カラム温度 50°C に 5 分間, その後, 毎分 5°C で 180°C まで昇温し, 次に毎分 30°C で 230°C まで昇温する。その後, 230°C を 5 分保持する。
 注入口温度 150°C 付近の一定温度
 検出器温度 250°C 付近の一定温度

システムの性能

0.50 ml エチレンオキシド標準溶液を正確に 10 ml バイアルに入れ、用時調製した 10 mg/1 アセトアルデヒド水溶液 0.1 ml と、ジオキサン標準溶液 0.10 ml を正確に加える。密栓し、均一溶液となるまで混ぜ、70°C で 45 分間加熱する。上記の条件でガスクロマトグラフィーにより試験を行うとき、アセトアルデヒドとエチレンオキシドのピークの分離度が 2.0 以上で、ジオキサンのピークが SN 比 5 以上で検出される。

システムの再現性

試験溶液と標準溶液のそれぞれ一組の注入ごとに、ピーク中のエチレンオキシドとジオキサンの面積値の差を計算するとき、エチレンオキシドの 3 回注入により求めたそれらの値の相対標準偏差が 15% より大きくなく、ジオキサンでは 10% より大きくない。

(6) 重金属 Pb として 10 μ g/g 以下 (2.0 g, 第 2 法, 比較液 鉛標準液 2.0 ml)

(7) ヒ素 As₂O₃ として 4.0 μ g/g 以下 (0.50 g, 第 3 法, 装置 B)

水分 3.0% 以下 (1.0 g, 逆滴定)

強熱残分 0.25% 以下