

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）

に関する最近の応用例

（大同化成工業）○浦松俊治、稲本靖也、島本敏夫、植村俊信

（瀋陽薬科大学）師龍霞、劉東春

【はじめに】

Hydroxypropylmethylcellulose stearoxy ether（一般名；疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース、大同化成工業、商品名；SANGELOSE、以下SGL）は、ヒプロメロース（HPMC）にC₁₈（ステアシル基）が導入された医薬品・化粧品用添加剤である。SGLの構造式を図1に示す。SGLは消炎外用剤として国内で使用前例を取得し、2012年12月に医薬品添加物規格へ新規に収載された。また、海外では2009年に米国FDAにDrug Master Fileを登録完了し、化粧品分野においては米国、欧州、韓国等で既に使用されている。医薬品分野では、保形性良好な院内製剤¹⁾、手指消毒剤に代表される衛生関連製品や虫さされ時の痒み低減などのクリーム製剤への応用が実用化されている。

近年、医薬品・化粧品分野では、低刺激性をキーワードに界面活性剤フリー製剤への検討が盛んに行われている。一方、SGLは分子構造内に親水基と疎水基を持ち合わせていることから、高分子界面活性剤としての機能性を有しており^{2,3,4)}、化粧品分野ではSGLを用いた界面活性剤フリー製剤が上市され、実用化に向けた検討が各社で行われている。

今回は、SGLを用いたエマルジョン製剤の保存安定性に関わる内容とSGLを用いたエマルジョン製剤の調製方法に関して紹介する。

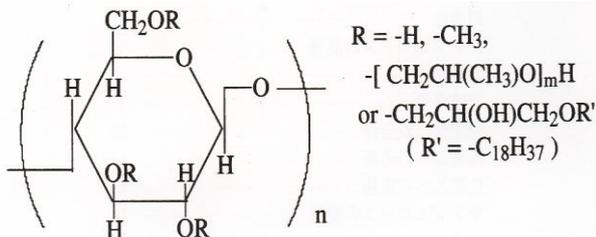


図1 SGLの構造式

【エマルジョン製剤の保存安定性評価】

モデル薬物にジクロフェナクカリウム（DCF-K）、油性成分に流動パラフィン（LP）、増粘剤としてSGL（グレード；90L、60L 大同化成工業製）を用いた界面活性剤フリーエマルジョンを調製した。比

較にHPMC（グレード；90SH、信越化学製）とカーボポール（CVP、グレード；934P、Noveon製）を用い、両者及びSGL 90Lには界面活性剤としてポリソルベート80（T-80）を用いた。配合処方と安定性試験結果を表1に示す。

表1 配合処方と安定性結果

単位；%

配合処方	①	②	③	④	⑤
DCF-K	1	1	1	1	1
1.2% SGL 90L	67	66.5			
1.2% SGL 60L			67		
1.2% HPMC				66.5	
1.2% CVP					66.5
IPA	10	10	10	10	10
PG	12	12	12	12	12
LP	10	10	10	10	10
T-80		0.5		0.5	0.5
保存安定性（外観；分離の有無）					
25℃/5日	○	○	○	○	○
25℃/4ヶ月	○	×	×	×	○

IPA；Isopropyl alcohol、PG；Propylene glycol

表1の結果から、SGL 90L及びCVPの系でエマルジョンは4ヶ月安定であったのに対し、SGL 60L及びHPMCの系では経時的に分離が発生した。この結果より、SGLにおいて90Lの方が60Lに比べ乳化安定に優れた結果が得られた。なお、この傾向は他の処方においても認められている。また、SGL 90LにおいてT-80の添加により安定性が悪くなる傾向が認められた。そのため、HLBの異なる界面活性剤を添加しSGLの乳化安定を確認した。

【HLBの異なる界面活性剤とSGLとの乳化安定】

界面活性剤としてSpan-60（HLB；4.7）、Span-20（HLB；8.6）、オリーブ脂肪酸ソルビタン（HLB；9）、ポリオキシエチレンヒマシ油（HLB；13）及びT-80（HLB；15）のHLBの異なる5種類を用い、SGL 90Lと併用した場合の乳化安定を確認した。配合処方と乳化安定の結果を表2に示す。HLBが4.7～9の界面活性剤を用いた場合、エマルジョンは安定であったのに対し、HLBが13～15では乳化安定

性が悪い結果が得られた。以上の結果から、SGLを用いたエマルジョン製剤には、低いHLBの界面活性剤を併用することによって、乳化安定性が優れることがわかった。

表2 配合処方と乳化安定性の結果 単位；%

配合処方	①	②	③	④	⑤	⑥
1%SGL90L	50	50	50	50	50	50
グリセリン	10	10	10	10	10	10
LP	10	10	10	10	10	10
HLB ; 4.7	1					
HLB ; 8.6		1				
HLB ; 9			1			
HLB ; 13				1		
HLB ; 15					1	
精製水	29	29	29	29	29	30
保存安定性 (外観；分離の有無)						
25℃/5日	○	○	○	×	×	○

【SGLを用いたエマルジョン製剤の調製方法】

○エマルジョン製剤の調製方法

油性成分に流動パラフィン (LP)、増粘剤及び界面活性剤としてSGL (グレード；90L、大同化成工業製)、湿潤剤にグリセリンを用い、必要に応じて防腐剤、乳化剤を使用したエマルジョン製剤の調製フローを図2に示す。

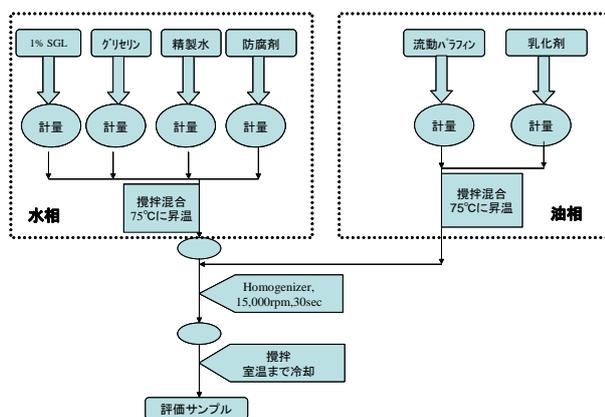


図2 エマルジョン製剤調製フロー図

SGL 90L 1%ゲルを含む水性成分を計量し、攪拌・混合しながら75℃に昇温。一方、油性成分であるLP及び乳化剤を攪拌・混合しながら75℃に昇温する。その後、水相成分に油性成分を添加し、ホモジナイザー (15,000rpm×30秒) で乳化し、室温まで冷却しながら攪拌をすることでエマルジョン製剤は調製可能である。SGLは表3に示すように、機械的安定性に優れ、CVPで一般的に認められる高剪断

における分子切断(粘度低下)は認められないため、油性成分と共に高剪断処理は可能である。この特徴から、界面活性剤フリーエマルジョンを調製する場合、図2のフローから乳化剤を排除するだけで容易に調製が可能である。

表3 ホモキサー処理後の粘度変化率 単位；%

処理時間	0	5分	10分	20分
SGL	100	101	101	97.0
CVP	100	61.6	48.5	26.6

試験条件；ゲル濃度 1.0wt%、13,000rpm

○SGLのエマルジョン安定化モデル図

SGLの乳化安定性は、SGLの分子構造内における疎水性相互作用の特徴が寄与していると考えられる。エマルジョン滴の安定化モデルを図3に示す。

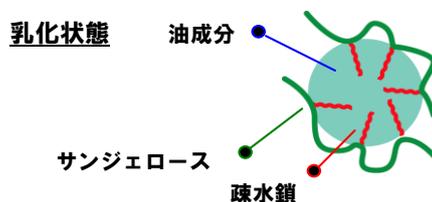


図3 SGLのエマルジョン滴安定化モデル図

【おわりに】

SGLは、分子構造内に親水基及び疎水基を持ち合わせているため、高分子界面活性剤として有用であり、特にグレード90Lが乳化安定には優れていることがわかった。また、界面活性剤を併用する場合には、HLBの低い界面活性剤を選択することで、乳化安定に優れることがわかった。

今後サンジェロースが、界面活性剤フリーエマルジョンに代表される低刺激性製剤の一助となることを期待する。

【参考文献】

- 1) K.Watanabe, T.Shimamoto, S.Uramatsu, T.Uemura, S.Nakamura, 医薬品相互作用研究、Vol.34(2)、P35-40 (2010)
- 2) 徐 暉、島本 敏夫、稲本 靖也、劉 東春、張 斯傑、唐 星、第28回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集 P112-113、(2011)
- 3) 三浦慶子、藤井まき子、相内詩織、小泉直也、渡辺善照、日本薬学会第130年会講演要旨集、29CH-pm10 (2010、岡山)
- 4) 柳井良介、川口正美、第62回高分子学会年次大会講演要旨集、P881 (2Pc053、2013)