

外用剤用添加剤サンジェロースの紹介

(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) 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aryl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ゲル剤や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 ゲルの安定性における界面活性剤の効果と SGL-シクロデキストリン包摂作用による温度感受性に関して紹介する。

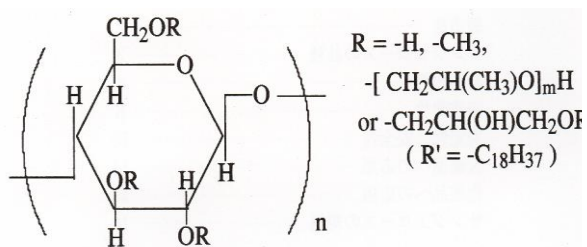


図 1 SGL の構造式

【SGL ゲルの安定性における界面活性剤の効果】

増粘剤に SGL (グレード; 90L、大同化成工業製)、界面活性剤にドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、ポリソルベート 80 (T-80)、モノステアリン酸ソルビタン (Span60) 及び大豆レシチン (LEC) の 4 種を用い、界面活性剤の添加量を変化させた場合の、ずり速度と粘度の関係を調べた。結果を図 2 に示す。

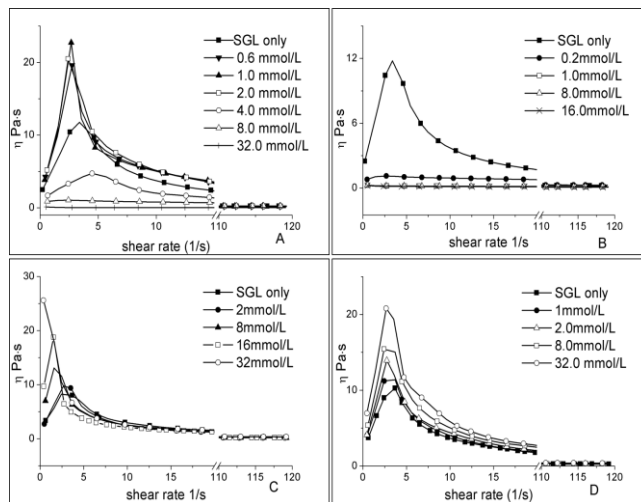


図 2 界面活性剤の濃度を変化させた場合の粘度変化 (A ; SDS、B ; T-80、C ; Span60、D ; LEC)

SGL は、ずり速度の増加に伴って粘度低下を示すチキソトロピックなゲルを形成する。この特徴は、SGL 分子内の疎水性相互作用による擬似架橋構造によってみかけ上の増粘が認められるが、ずり速度の増加によって擬似架橋構造が破壊され粘度低下を示すために認められる。

この特徴的な粘度挙動は、SDS、Span60 及び LEC を添加した際には認められるが、T-80 では少量の添加で消失し、低粘度の値を示した。これは、比較的大きな親水性のポリオキシエチレンと SGL の相互作用によって、SGL 間の疎水性相互作用が弱まったためと考えられる。一方、Span60 を添加した SGL ゲルは、比較的高粘度値を示し、LEC を添加した場合でも添加量に応じて増粘性が増強される傾向を示すことがわかった。これは、界面活性剤と SGL との相互作用により、ゲルを安定化していると考えられる。

以上の結果より、安定した SGL ゲルを調製するためには、Span60 もしくは LEC が推奨され、SDS の場合では、添加量 4mmol/L 以下、T-80 は SGL ゲルには不向きであることが示唆された。

【SGL-シクロデキストリンによる温度感受性】

SGL とシクロデキストリン (CyD) との温度感受性については大久保らによって既に報告されている⁵⁾。今回は各種 CyD との組み合わせによる温度感受性について紹介する。

CyDには、 α 型 (α -CyD)、 β 型 (β -CyD)、 γ 型 (γ -CyD) の3種を用い、SGL 90L 1%ゲルに各種 CyD の添加量を変化させた場合の温度と粘度の関係をそれぞれ図3、図4、図5に示す。

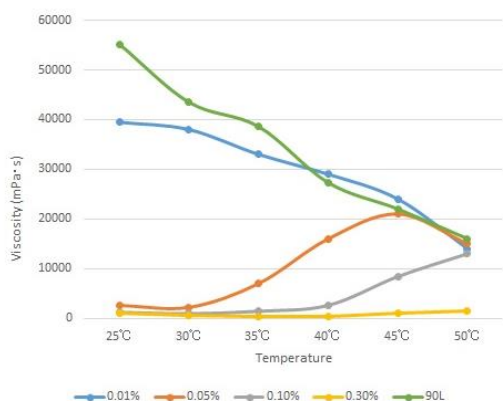


図3 SGLと α -CyDとの温度と粘度の関係

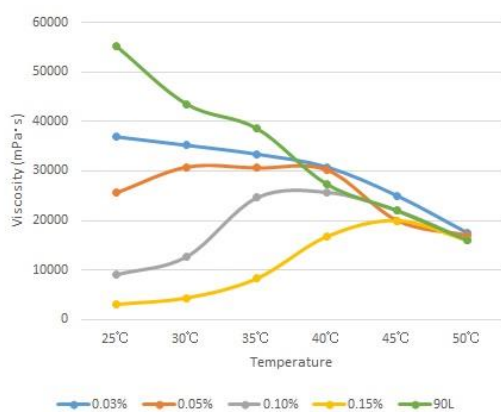


図4 SGLと β -CyDとの温度と粘度の関係

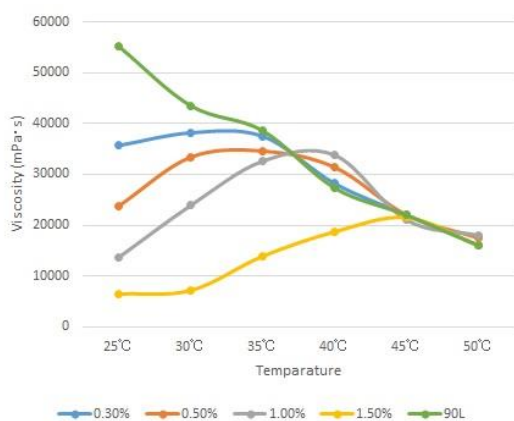


図5 SGLと γ -CyDとの温度と粘度の関係

いずれの CyD を添加した場合においても、25°Cにおける粘度値が 90L 単独に比べ低粘度値を示した。これは、SGL の疎水基部 (ステアリル基) が CyD と包接作用を示すことにより、SGL 中の疎水性相互作用による擬似架橋構造を阻害し低粘度化している。特に、 α -CyD では 0.05%以上の添加で粘度値が劇

的に変化し、データは割愛するが主鎖のヒプロメロース粘度と同等の粘度値を示した。

一方、包接された SGL-CyD ゲルに温度を加えると、SGL と CyD との包接作用が外れ、SGL の擬似架橋構造が再形成されることによる粘度値の上昇が認められた。この温度感受性の特性は、CyD の種類と添加量によって、任意に設定温度をコントロール出来ることが特徴的であり、特に生理的作用に効果的な 35°C 付近における温度感受性による粘度値の上昇は α -CyD、 β -CyD 及び γ -CyD でそれぞれ、0.05%、0.10%及び 1.0%付近の添加量のときに示すことがわかった。

以上の結果より、SGL に CyD を添加することで低温では粘性が低く、体温付近の温度で粘度が上昇する、温度感受性の特性を持つゲル製剤が調製可能であり、一般外用のエアゾールやスプレー製剤、点鼻薬や点眼薬などへの適用が期待できる。

【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。なお、界面活性剤を併用する場合には、モノステアリン酸ソルビタン (Span60) や大豆レシチン (LEC) を選択することで、SGL ゲルが安定化されることがわかった。また、SGL に CyD を添加することで包接化合物を形成し、CyD の種類や添加量によって、容易に温度感受性の特性を付与できることがわかった。

今後サンジェロースの特徴的な性質が、製剤開発の一助となることを期待している。

【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)
- 5) 大久保尚徳、庵原大輔、安楽誠、平山文俊、上釜兼人、日本薬学会第 134 年会 PROGRAM、30amL-126、P188 (2014、熊本)