



アルキルジメチルアミンオキサイドを用いた α -グリチルリチン酸の可溶化および溶存状態の解析

Study on the Solution Behavior and Solubilization of α -Glycyrrhizinate by alkyl dimethyl amine oxide

坂貞徳、大矢真由、小田満智子
Sadanori Ban, Mayu Oya, Machiko Oda

日本メナード化粧品株式会社 総合研究所
Research Laboratories, Nippon Menard Cosmetic Co., LTD.

1. 測定実施日

2014年6月13日 14時30分–18時30分 (1シフト) , BL8S3
2014年6月27日 14時30分–18時30分 (1シフト) , BL8S3
2014年7月1日 10時 – 18時30分 (2シフト) , BL8S3

2. 概要

水に対して難溶性を示す α -グリチルレチン酸をラウリルジメチルアミンオキサイド (以下、AO と略する) 溶液で可溶化し、その溶存状態を SAXS を用いて検討した。その結果、 α -グリチルレチン酸を添加するすると球状ミセルから棒状ミセルへと変化することを見ることができた。

3. 背景と研究目的

α -グリチルレチン酸は急性や慢性の皮膚炎に対し著しい効果があるといわれており、多用薬としての臨床報告も国内外で多くみられる。化学構造が類似しているコルチゾン (副腎皮質ホルモン) に比べて作用は緩和であるため、化粧品では古くから使われている¹⁾。また、抗炎症、抗アレルギー、細菌発育阻止、5- α -リダクターゼ活性阻害などの作用により、育毛効果があることも知られている²⁾。 α -グリチルレチン酸は高級アルコールやエタノールには溶解することが知られているが、水や石油エーテルなどには不溶のため、製剤上

の制約があり配合には制限があった。

このような中で、我々は水に対して難溶性を示す α -グリチルレチン酸をアルキルジメチルアミンオキシド（以下、AO と略する）を用いて溶解する技術を確立した³⁾。AO はカチオン性を有する界面活性剤であり、洗浄剤の増泡剤や皮膚刺激緩和剤など、洗浄を目的とした製剤に使われている⁴⁾。さらに、経皮吸収促進剤としての効果があることも知られている⁵⁾。AO はイオン性をもつ分子と相互作用することが古くから知られており、AO 水溶液に桂皮酸を添加することによってひも状ミセルやベシクルを形成することも知られている⁶⁾。我々は安全性を考慮して化粧品中の AO 添加濃度を減少させるために、 α -グリチルレチン酸濃度を増加させたところ著しく粘性が上昇し、さらに α -グリチルレチン酸を添加すると粘性の低下と分離がみられた。動的光散乱法の測定から、 α -グリチルレチン酸 / AO 水溶液は球状ミセルから棒状ミセルへと変化していることがわかった。これらは、アルキル基の長さでも溶解量や溶存状態が変わることもわかった。そこで、SAXS を用いて α -グリチルレチン酸の溶存状態を調べることによって、化粧品の安定性を評価することができ、有効成分である α -グリチルレチン酸を配合した新しい化粧品開発に大いに役立つと考えている。

4. 実験内容

試料

α -グリチルレチン酸（以下、GA）は市販の化粧品グレード（商品名： α -グリチルレチン酸；丸善製薬社製）をそのまま使用した。ラウリルジメチルアミンオキシド（以下、LA）は、試薬グレードである n-Dodecyl-N,N-dimethylamine-N-oxide（Anatrace, Inc.社製）および市販の化粧品グレードであるラウリルジメチルアミンオキシド 30% 溶液（商品名：アロモックス DM12D-W(C)；ライオン・アクゾ社製）をそのまま使用した。

小角散乱測定

BL8S3 において、小角散乱測定を行った。X 線のエネルギー 13.9 keV、X 線の波長 0.09 nm、カメラ長 1127 mm、照射時間 600,1000 秒にて測定を行った。測定サンプルは BL8S3 備え付けの溶液セル（厚さ：3 mm）を使用し、室温（27℃）で行った。カメラには RAXIS（リガク製）を用い、IP は 300 × 300 mm を使用した。また、得られた回折像は FIT2D プログラムにて一次

元化した。

解析

SAXS データを規格化するために、一次元化したサンプルデータ： I_n 、サンプル照射時の強度データ： I_S 、サンプルの透過率： T_S 、一次元化した溶媒のデータ： I_W 、溶媒照射時の強度データ： I_0 、溶媒の透過率： T_0 とし、規格化したデータを I_n' は、以下のように算出した。

$$I_n' = I_n \times \frac{I_0}{I_S} \times \frac{T_0}{T_S} - I_W$$

5. 結果および考察

Fig.1 に試薬グレードの 0.5,0.6,0.7,0.8 及び 1.0 wt% の LA 溶液の一次元化した散乱プロファイルを示す。規格化した一次元プロファイルは 0.5 ~ 1.0 wt% ではいずれも同じプロファイルであり、多重散乱を示すデータは見られない。つまり、各濃度について小角散乱プロファイルを領域（Guinier 領域）および領域（中間領域）において解析すれば粒子の大きさと形状を求めることができる⁷⁾。

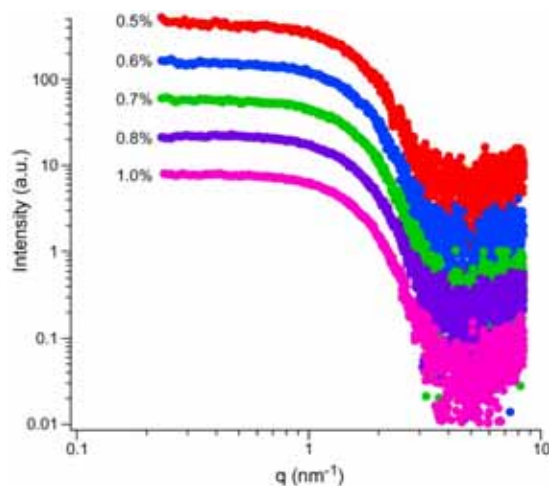


Fig.1 LA 水溶液の SAXS プロファイル

LA 溶液を解析した結果を表 1 に示す。表 1 より q のべき乗数の絶対値は 3.8 から 4.0 であることから、LA 溶液は球状ミセルであることがわかった。その時の平均粒子径は、2.8 nm と見積もることができた。さらに、本解析の妥当

性をみるために linear プロットから 0.5 wt% のデータを解析した結果を Fig.2 に示す。Fig.2 から散乱プロファイルとよく一致している。一般に、球であれば極大が存在する⁷⁾。今回の測定では極大があるように見えるが、不明瞭である。これらは照射時間やカメラ長との関係もあるため、さらなる測定が必要となる。

Table.1 LA 水溶液の解析結果

LA 濃度	q のベキ乗数の絶対値	形状	平均粒子径 (nm)
0.5%	3.9	球状	2.8
0.6%	4.1	球状	2.8
0.7%	3.8	球状	2.8
0.8%	4.0	球状	2.8
1.0%	4.0	球状	2.8

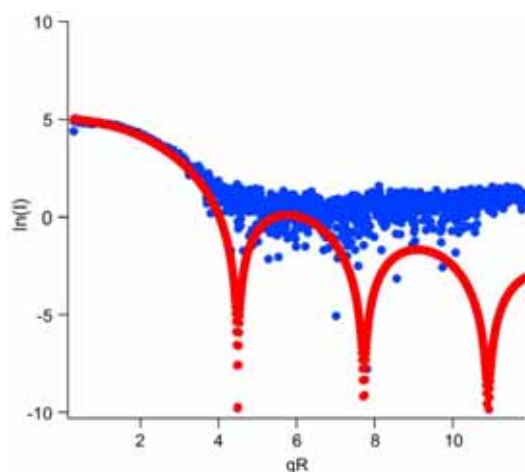


Fig.2 LA 水溶液の SAXS プロファイルと球状粒子からの散乱曲線

次に、化粧品グレードである 0.5%LA 溶液に GA を 0.01、0.02 および 0.03% と添加し可溶化させた溶液の散乱プロファイルを Fig.3 に示す。Fig.3 の散乱プロファイルを領域 で比較すると、傾きが小さくなっていることがわかった。そこで、GA 添加による形状変化を解析した結果を表 2 に示す。表 2 より GA を可溶化することによって、 q のベキ乗数の絶対値は 3.9 から 3.3、2.9、1.1 と低下していくことが分かった。回転半径 (R_g) も大きくなっていく傾向にあり、これは LA の球状ミセルが膨潤して棒状ミセルへと変化していることを

示している。GAの可溶化によるミセル溶液の粘性が上昇する結果と一致している。このことはLAとGAが会合し、1分子あたりの臨界充填形が「円錐」から「切頭円錐」へと変化したためと考えられる。

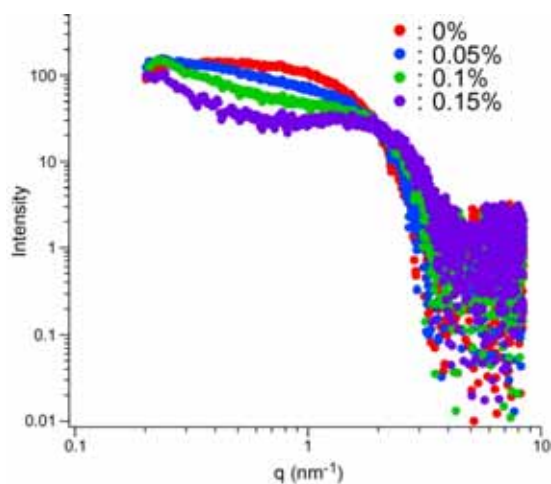


Fig.3 GA 添加による 0.5%LA 水溶液の SAXS プロファイル

Table2 GA 可溶化による LA 水溶液の解析結果

GA/LA 質量比	q のベキ乗数の絶対値	形状	R_g (nm)
0/20	3.9	球状	1.08
1/20	3.3	球 ~ 楕円	1.00
2/20	2.9	楕円	2.97
3/20	1.1	棒状ミセル	5.72

6. 今後の課題

今回の結果はLA溶液にGAを添加し可溶化させた溶液が球状ミセルが棒状ミセルへと変化していることが確認でき、粘度上昇の結果と一致した。これらの結果をもとに、粘度上昇を抑えた製剤開発に役立つことができる。

今後は、AOのアルキル鎖長や可溶化量を増やした系での粘度上昇による構造解析を行う予定である。

7. 参考文献

- 1) 化粧品原料辞典, 日光ケミカルズ, p.145-146(1991)
- 2) 化粧品ハンドブック, 日光ケミカルズ, p.475(1996)
- 3) 特開 2011-184412
- 4) 化粧品ハンドブック, 日光ケミカルズ, p.221(1996)
- 5) 特許 1731960 号
- 6) J.Phys.Chem., 99, 6046-6053(1995)
- 7) 松岡秀樹, 日本結晶学会誌, 41, 213-226(1999)