



AichiSR

小角X線散乱による β -グリチルレチン酸／アルキルジメチルアミノオキサイド水溶液のミセル構造解析と化粧品製剤の安定性評価

Stability evaluation of cosmetic formulations and micellar structure analysis by a small-angle X-ray scattering in the β -glycyrrhetic acid / alkyl dimethyl amine oxide solution

坂貞徳、小田満智子
Sadanori Ban, 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

2015年6月10日 10時 - 18時30分 (2シフト), BL8S3

2015年6月11日 10時 - 18時30分 (2シフト), BL8S3

2015年8月11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 β -グリチルレチン酸をラウリルジメチルアミノオキサイド溶液で可溶化し、その溶存状態を SAXS を用いて検討した。その結果、水酸化カリウムで pH を上げることによって β -グリチルレチン酸の可溶化量が増加し、楕円状ミセルのミセルサイズが小さくなることを確認できた。

3. 背景と研究目的

β -グリチルレチン酸 (以下、GA と略する) 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。また、抗炎症、抗アレルギー、細菌発育阻止、 5α -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⁾。GA 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 GA をラウリ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、GA 濃度を増加させたところ著しく粘性が上昇し、さらに GA を添加すると粘性の低下と分離がみられた。また、我々は 2014 年度前期成果公開無償利用課題（2014PA010）において、AO 水溶液および GA/AO 水溶液について小角 X 線散乱測定を行った結果、AO 水溶液では約 3 nm の球状ミセルが形成されているのに対し、AO 水溶液への GA の添加では SAXS プロファイルに変化がみられ、ミセルサイズが大きくなり、球状ミセルから円柱状ミセルへ形態変化が起きていることが示唆された。本実験では、GA の可溶化量を増やすべくさらなる検討を行った結果、水酸化カリウムを用いて pH を 6.5 から 12.3 へと上昇させることによって可溶化量は増大し、溶液粘性が低くなることがわかった。そこで、SAXS を用いて pH 変化によるミセル形状の変化について調べた。

以上のように、SAXS を用いて AO 水溶液中での GA の溶存状態を調べることは、製剤の安定性を評価することができ、有効成分である GA 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

β -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： β -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、AO）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：

ソフトミン L；東邦化学社製）をそのまま使用した。水酸化カリウムは試薬グレードの水酸化カリウム（関東化学社製）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13.5 keV、X 線の波長0.092 nm、カメラ長1127 mm、照射時間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（およそ 27 °C）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_0 、サンプルの透過率： T_0 、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_{nw} 、溶媒の透過率： T_w とし、規格化したデータを I_n' は、以下のように算出した。

$$I_n' = I_n \times (I_w / I_0) \times (T_w / T_0) - I_{nw}$$

5. 結果および考察

Fig.1 は楕円状を形成していた系で pH 調製を行った時の SAXS 測定の解析結果である。pH 6.9, 7.5, 7.8 及び 8.2 と pH を高くした場合、散乱プロファイルは pH が上昇するにつれて low q 側の強度が小さくなり、ミセルの形状が変化していると考えられる。

そこで、pH 6.9, 7.5, 7.8 及び 8.2 の散乱プロファイルを Guinier プロット及び Cross section プロットで解析した結果を Table.1 に示す。Guinier プロットは、pH 6.9, 7.5 及び 7.8 が 0.3~0.5、pH 8.2 が 0.6~0.8 の範囲でそれぞれ検討した。pH 上昇に伴い、楕円状ミセルが球に近い楕円状ミセルへと変化し、ミセルサイズも小さくなることがわかった。ミセルサイズが濃度によって変化しないことから粒子サイズを短分散と見積もった⁸⁾。また、ミセルサイズの変化は GA 可溶化溶液の粘度低下と一致する結果となった。pH 9.0,10.2 及び 12.3 の場合、ミセルサイズが小さくなり粒子径は球状へと近づいているが粒子同士の多重散乱が原因となる山なりの散乱プロファイルになり、今回の解析手法では同様な解析を行うことができなかった。

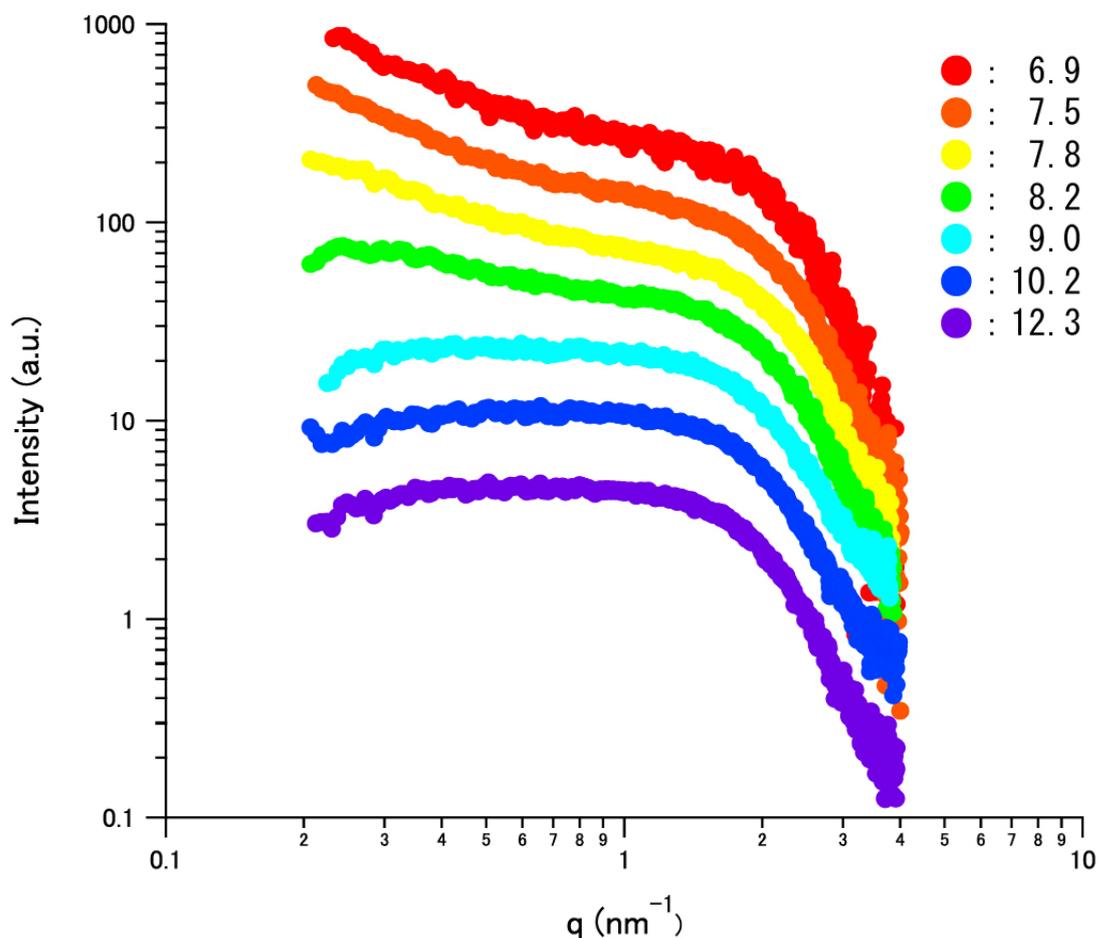


Fig.1 pH変化による0.1wt%GAを可溶化した0.5wt%AOミセル溶液のSAXSプロファイル

Table.1 0.1 wt%GAを可溶化した0.5 wt%AOミセル溶液の構造解析

KOH/GA モル比	pH	R_g	形状	短軸長(nm)	長軸長(nm)
0/3	6.9	2.17	楕円	2.35	9.22
1/3	7.5	1.86	楕円	2.14	7.74
2/3	7.8	1.46	楕円	2.14	5.75
3/3	8.2	1.00	楕円～球	2.14	3.17

前回 (2014PA010) の結果から、AO 水溶液に GA を添加することによって、AO の球状ミセルはAO と GA が 1:1 の分子会合し楕円状ミセルに変化することを示した。今回の結果は、水酸化カリウムを添加することによって (pH が上昇

することによって) GA のカルボキシル基が中和されてイオン解離し、GA 分子単独で両親媒性分子としてミセル中に存在できるようになった。そのため、AO と GA の分子会合体が減少し、系全体のミセルの会合数が減少するためにミセルサイズが小さくなったと考えられる。

6. 今後の課題

今回の結果は pH 調整することで、GA を可溶化した AO 溶液のミセル形状が楕円状ミセルのミセルサイズが小さくなることがわかった。可溶化量が増大し溶液粘性が低くなる結果と一致した。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、混合系界面活性剤での GA 可溶化系での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) Imae T, et al, *J.Phys.Chem.*, 99, 6046-6053(1995)
- 7) 松岡秀樹, 日本結晶学会誌, 41, 213-226(1999)
- 8) J.N.イスラエルアチヴィリ, 分子間力と表面力第 3 版, p.446(2013)