

グリチルレチン酸ステアシルの皮膚移行に及ぼす基剤の影響因子の解析

坂田 修

緒言

皮膚外用剤は古くから薬物の投与方法のひとつとして用いられている。皮膚に適用した薬物の分配と拡散は薬物自身の分配係数 (P) と分子量に影響されるが、皮膚は最外層の角層が外界からの異物の侵入や水分蒸散のバリアとなっており、一般的に皮膚を透過しやすい薬物の物性は分子量 500Da 以下で $\log P$ が 1 から 3 程度である。したがってこれまで実用化されている経皮吸収型製剤に用いられている薬物は、ほぼこの範囲の物性を持つ。

しかし上記条件に当てはまらない化合物も化粧品・医薬部外品では多く使用されており、その 1 つにグリチルレチン酸ステアシル (以下、SG) (MW723、 $\log P$ 15.6) がある。グリチルレチン酸ステアシルは、グリチルレチン酸にステアシルアルコールをエステル結合した化合物で、脂溶性のため、クリームなど化粧品製剤に配合しやすいという特徴を持っているため汎用されている。しかし、SG の経皮吸収に関する研究報告はほとんどない。また、SG は、抗炎症効果がグリチルレチン酸の約 2 倍とグリチルレチン酸誘導体の中でも非常に高い効果を持つことから、SG の皮膚移行を制御できれば、より効果を高めた製剤の開発が可能となる。

そこで本研究では、SG に着目し、SG の皮膚移行及び SG の皮膚移行に及ぼす基剤の影響を解明する目的で、Yucatan micropig 摘出皮膚を用いて油性基剤及び O/W 型乳剤からの SG の皮膚移行に関して検討を行い新たな知見を得たので以下に詳述する。

1. 油剤が SG の皮膚移行に及ぼす影響

SG の油剤からの皮膚移行を無限系である infinite 及び有限系である finite で検討を行った。Infinite ではほとんど皮膚への移行が見られず、皮膚への移行はほとんどないことが示された。一方 finite では、infinite よりも SG の投与量が 1/1000 にも関わらず約 15 倍皮膚移行量が多かった。通常薬物の皮膚移行は同じ製剤であれば投与量が多くなるにつれて皮膚移行量も多くなることが知られている。しかし SG の結果は、一般的な分配・拡散の理論から導かれる結果と逆の結果であり、これには一般的に知られていないメカニズムが存在することが示唆された。

そこで、finite(実使用系)において様々な種類の油剤を用いて検討を行い、油剤の分子量・極性・粘度・表面張力・SG の油剤への溶解度といった物理化学的パラメータと SG 皮膚移行量との関連について、重回帰分析により解析を行った結果、SG の皮膚移行には基剤となる油剤の分子量と表面張力が関与していることが示唆された。

さらに、化学種が同じで異なる物理的性質を持つ流動パラフィンを用いて検証した結果、SG の皮膚移行は油剤の分子量が小さく表面張力が低い油剤において高くなる傾向が見られ、異なる油剤の結果から得られた回帰直線は流動パラフィンの結果と精度よく一致した。このことより、SG の皮膚移行には、油剤の官能基の違いではなく、分子量と表面張力が影響していることが示された。

表 1 流動パラフィンの物性

Liquid paraffin	MW	Surface tension (mN/m)	Viscosity (mPa s) 32 °C	SG Solubility (wt%) 25 °C	IOB(α°)
LP-A	245	27.6	3.0	0.55	0
LP-B	285	28.3	5.7	0.46	0
LP-C	330	29.1	13.0	0.41	0
LP-D	495	30.7	78.2	0.23	0

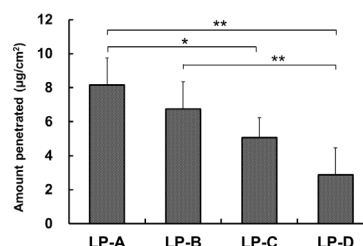


図 1 流動パラフィン基剤での SG の皮膚移行量

2. O/W 型乳剤の影響

一般的に汎用されている O/W 型乳剤での検討において、乳化油相を 3 種類の物理的性質の異なる流動パラフィンで検討した結果、油性基剤での結果と同様に流動パラフィンの分子量及び表面張力が低くなるにつれて SG の皮膚移行量は有意に増加した。また、O/W 型乳剤とすることで、SG の皮膚移行を促進することが可能であった。

結論

本研究において、これまで報告がなかった SG の皮膚移行および皮膚移行に及ぼす基剤の影響について詳細に検討した結果、実使用系における SG の皮膚移行には基剤中の油剤の分子量と表面張力という物理化学的性質が関与していることを明らかにした。また、特に SG の皮膚移行に関与する基剤の影響因子として新たに基剤の表面張力という因子を見出した。基剤中の油剤を低分子量・低表面張力を持つ油剤とすると共に剤形を O/W 型乳剤にすることで SG の皮膚移行を促進する知見は、産業への応用の可能性を示す。

本研究の誌上発表

1. Osamu Sakata, Makiko Fujii, Naoya Koizumi, Masato Nakade, Koichi Kameyama, Yoshiteru Watanabe, Effects of the physicochemical properties of oil vehicles on the skin penetration of poor skin-penetrable materials under finite dose conditions in vitro, *J. Pharm. Sci. Technol., Jpn.*, **74** (1), 84-92 (2014)
2. Osamu Sakata, Makiko Fujii, Naoya Koizumi, Masato Nakade, Koichi Kameyama, Yoshiteru Watanabe, Effects of oils and emulsifiers on the skin penetration of stearyl glycyrrhetinate in oil-in-water emulsions, *Biol. Pharm. Bull.*, **37**(3), 486-489 (2014)