●特集 フィルム・シート技術の最新技術

Solid-in-Oil (S/O[®]) 製剤技術を利用したオイルゲルシート

船津麻美^{1)*}・田原義朗²⁾・山中桜子³⁾・後藤雅宏^{2, 3, 4)}

- 1) リバテープ製薬株式会社 〒 861-0136 熊本県熊本市植木町岩野 45
- 2) 九州大学 大学院工学研究院 応用化学部門 〒 819-0395 福岡県福岡市西区元岡 744
- 3) SO ファーマ株式会社 〒 650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 1-5-2
- 4) 九州大学 未来化学創造センター 〒 819-0395 福岡県福岡市西区元岡 744

Oil Gel Sheets Utilizing Solid-in-Oil Technique

Asami Funatsu^{1)*}, Yoshiro Tahara²⁾, Sakurako Yamanaka³⁾, and Masahiro Goto^{2, 3, 4)}

- 1) Libatape Corporation, 45 Iwano-Uekimachi, Kumamoto 861-0136, Japan
- 2) Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyusyu University, 744 Moto-oka, Fukuoka 819-0395, Japan
- 3) SO Pharmaceutical Corporation, 1-5-2 Minatojima minamimachi, Kobe 650-0047, Japan
- 4) Center for Future Chemistry, Kyushu University, 744 Moto-oka, Fukuoka 819-0395, Japan

In this article, we report a novel oil gel sheet, which is contained ascorbic acid and hyaluronic acid as an ingredient of cosmetics. An efficient permeation method of the ingredients into a deep skin would be a key technology to develop novel functional cosmetics. The outer surface of the skin that is stratum corneum has a strong barrier to avoid the invasion of hazardous materials into our body. The barrier function causes the difficulty in the transport of effective ingredients into a deep region of our skin. To overcome this problem, solid-in-oil (S/O) nano dispersion technique has been developed by coating the ingredients with hydrophobic surfactant molecules. The coated hyaluronic acid was well dispersed in an oil phase and its permeation rate into the skin was significantly enhanced by the formation of the complex. An oil gel sheet was created by utilizing the S/O techniques for ascorbic acid and hyaluronic acid. The oil gel sheet could improve the moisture condition of faces by using at least 30 minutes.

Key words : solid-in-oil dispersion / oil gel sheets / hyaluronic acid / drug delivery system

1. はじめに

化粧品には様々な形態が考えられるが、基本的には肌に有効な成分を肌の奥深くまで浸透させる技術が重要となる。一方で、人には外的から身を守る防御機能が備わっており、その中心的な役割を果たすのが、肌の最外層に存在する角層である。つまり人

間は、この角層の存在によって、危険な化学物質が体内に侵入するのを防いでいるのである。しかしながら、この機能は、有効な化粧品成分を肌の奥深くまで届ける場合には最大の障壁になる。例えば、水に溶かした成分をそのまま皮膚に塗布した場合には、分子量500以上の物質は浸透しないことが知られている。このため化粧品会社では、肌の奥深くに有効成分を浸透させるための様々な技術開発が行われている。

私たちは、皮膚の角層が疎水的であることに注目し、油状基剤に有効成分を可溶化すると肌の奥深くまで浸透させ得ることを見いだした^{1~7)}。しかしな

* Corresponding Author
Tel: 096-272-0961
Fax: 096-273-4865
E-mail: a-funatsu@libatape.co.jp

Fig. 1 Schematic illustration of solid-in-oil compared with water-in-oil.

がら、一般に化粧品の有効成分は、水によく溶ける親水性の場合が多く、油に水溶性の有効成分を可溶化する手法の開発が不可欠である。この手法が今回紹介する Solid-in-Oil (S/O) 製剤技術であり、有効成分を界面活性剤の分子膜でナノコーティングすることによって達成される^{1~14)}。一方で、有効成分を長期間持続的に徐放するには、いわゆる今回の主題である貼る技術、すなわちシート化が必要となる。その意味では、リパテープ製薬は、絆創膏を日本で初めて開発した会社であり、今回の徐放性シートの開発には最大のパートナーであった。

筆者らは、リパテープ製薬のテープ製剤技術と、九州大学の Solid-in-Oil (S/O) 製剤技術の融合を試みた。本特集では前半でヒアルロン酸を例にとり、S/O 製剤技術を用いた経皮デリバリーについて解説し、後半でリパテープ製薬が開発したオイルゲルシートの特性について紹介する。

2. S/O 製剤技術とは

九州大学では Water-in-Oil (W/O) エマルションを利用して親水性成分の表面に疎水性界面活性剤をコーティングし、親水性成分を油状基剤中にナノサイズで分散させることができる、Solid-in-Oil (S/O) 製剤技術を開発した。S/O の概念図を Fig. 1 に示す。

S/O とは、W/O エマルションから内水相を除去し、界面活性剤で被覆された状態の親水性成分を再び油中に分散したものである。W/O エマルションやマイクロエマルション等の親水性成分を油状基剤中に分散させる他の技術と比較したときの S/O 製剤技術のメリットには、①内水相が存在しないため、W/O エマルションよりも小さな粒子として油状基剤中に親水性成分を分散させることができる、②凍結乾燥によって得られた固体である複合体に油状基剤を加えるため、最終濃度の調整が容易である、③他の手法

Fig. 2 Fluorescent microscopy of skin sections treated with aqueous solution and S/O nanodispersion containing ascorbic acid stained by fluorexon (scale bar: 10 μ m).

よりも親水性成分を高濃度かつ安定に油状基剤中に分散させることができる等が挙げられる。S/O 製剤技術の特徴は、もともと油には溶けない親水性成分を油中に分散できる点にある。例えば、ヒアルロン酸などの親水性高分子を油状基剤中に高濃度で分散でき、透明な液体を得ることができる手法は他に存在しない。W/O エマルションやマイクロエマルションの場合、どうしても内水相に親水性成分が存在するために全体としての濃度の低下は避けられず、高濃度の場合に粒子径も小さなものは得られない。しかしながら、親水性の高分子化合物に S/O 製剤技術を施すと、かなり高濃度の透明な液体を得ることも可能である。さらに1ヶ月以上の期間、沈殿も生じずに安定である点や、界面活性剤には、医薬品添加物として認められているショ糖脂肪酸エステルが利用できるということが明らかとなっており、本系をそのまま製剤として利用することが可能である点も大変魅力である。

3. 経皮デリバリーへの応用

3.1 経皮デリバリーについて

塗り薬のように皮膚を通して体内に物質を送達する技術は、経皮デリバリーと呼ばれる。経皮デリバリーには非侵襲性や利用の簡便性など極めて重要なメリットが存在する一方で、一般的に親水性高分子の経皮デリバリーは非常に難しく、分子量500以上の物質は皮膚へ浸透できないことが知られている^{15, 16)}。その最大の要因は、表皮最外層の角層によるバリア機能である。角層は死細胞から成る疎水性の高い多層膜で、外因性物質の皮膚浸透において最も高いバリア能を示す。したがって親水性高分子の経皮デリバリーは非常に難しいことが知られている。

Fig. 3 Hyaluronic acid concentration in the extract, which penetrated into the skin using aqueous solution and S/O nanodispersion.

3.2 S/O 製剤技術の経皮デリバリー

そこで筆者らは上述のS/O 製剤技術を利用して、過去の研究で、アスコルビン酸（ビタミンC）の経皮デリバリーに成功した（Fig. 2）⁴⁾。

親水性高分子であるヒアルロン酸を油中に分散させ、以下のように経皮デリバリーに挑戦した。蛍光ラベル化ヒアルロン酸（平均分子量6,000）の水溶液とショ糖エルカ酸エステルのシクロヘキサン溶液を混合しW/Oエマルジョンを得た。これを直ちに凍結乾燥し、ヒアルロン酸と界面活性剤からなる固体を得た。その後ヒアルロン酸の濃度が0.1 wt %となるように、上記固体をミリスチン酸イソプロピル（IPM）に分散し、S/O 製剤を調製した。経皮デリバリー実験では、*Yucatan micropig*（YMP）スキンの背部を用い、S/O 製剤と水溶液の浸透性の比較を行った。浸透性の評価は、経皮透過実験後のYMPスキンから皮膚中のヒアルロン酸を抽出し、YMPスキンに浸透したヒアルロン酸の濃度を測定した。また、YMPスキンの切片を作製し、蛍光顕微鏡観察も行った。Fig. 3に経皮透過実験後に皮膚中に存在したヒアルロン酸を定量した結果を示す。Fig. 3より、今回調製したS/O 製剤を用いると、ヒアルロン酸の水溶液に比べて約3.6倍のヒアルロン酸が透過したことがわかる。これは皮膚の最外層である角層が疎水性の組織であるため、水溶液では表皮へヒアルロン酸を輸送することが難しいためであると考えられる。一方で、S/O 製剤は、ヒアルロン酸が油状基剤に分散し

Fig. 4 Fluorescent microscopy of skin sections treated with aqueous solution and S/O nanodispersion containing fluorescein isothiocyanate labeled hyaluronic acid (scale bar: 100 μm).

ているため、疎水性である角層を容易に通過することができ、ヒアルロン酸を表皮および真皮中へ輸送する能力が高くなったと考えられる。また蛍光ラベル化したヒアルロン酸のS/O 製剤と水溶液を皮膚に浸透させ、蛍光顕微鏡で皮膚の断面を観察した結果、S/O 製剤では表皮全体に強い蛍光が見られ、皮膚中にヒアルロン酸が十分浸透していることが確認できた（Fig. 4）。一方、水溶液の場合では、角層部分の蛍光は見られたが、それ以外の組織では蛍光が非常に弱いことから、皮膚深部のヒアルロン酸の透過量は非常に少ないことが示された。

以上の結果から、親水性高分子であるヒアルロン酸は、水溶液では皮膚浸透性が低い、S/O 製剤技術によって油状基剤に分散させると、皮膚中への浸透が促進されるということが示唆された。

3.3 S/O 製剤の効果の検証

経皮デリバリーに成功したS/O 製剤を用い、その効果の検証を実施した。この検証には、今回の検討により作製したヒアルロン酸のS/O 製剤を用いた。さらに、この効果の確認方法として、皮膚の角層水分量を測定した。最初に被験者は、両手の甲をよく洗浄した。30分間安静後、水分計（コルネオメーターCM825 {ドイツ Courage + Khazaka 社}）を用いて、角層水分量を測定し、塗布前の角層水分量とした。次に、S/O 製剤 0.5 mlを左手によく伸ばしながら塗布した。30分間放置後、コットンで余剰オイルを吸い取り、塗布前と同一測定点の角層水分量を測定した。使用前後の角層水分量の比を用いて評価した。同時に、同濃度のヒアルロン酸を水溶液に溶解させたサンプルを用いてコントロール実験を行い、被験者の右手の甲に塗付した。実験期間は、一カ月間とし、一週間毎に同じ場所に同じ試料を塗布し、その

Fig. 5 Ratio of water amount, which saturated using aqueous solution (□) and S/O nanodispersion (▲).

都度左右の手の角層水分量を測定した。その結果をFig. 5に示す。

図中、角層水分量比が大きいほど、角質水分保持能が高いことを示している。この効果の検証実験からも、S/O 製剤技術を使用した場合の角層表面の水分量が、水溶液を塗布した場合よりも、1.2 倍以上も増加していることが確認でき、S/O 製剤化によりヒアルロン酸が皮膚中へ多く浸透した効果を確認できた。

4. S/O 製剤技術利用オイルゲルシート

4.1 S/O 製剤の経皮デリバリー性能向上に向けて

S/O 製剤の経皮デリバリーをさらに促進させる要因として、基材種や諸条件等多数があげられる。これまでにS/O 製剤は、長い時間皮膚と接触させることにより、より皮膚深部へ親水性成分が浸透することを、すでに報告している^{1, 6)}。そのため、S/O 製剤を皮膚表面に長時間接触できる状態を作ること为目标とし検討を開始した。

4.2 剤形の検討①

長時間S/O 製剤を皮膚表面に維持させるために、まずその形態に着目した。一般に、製剤の剤形の代表として、塗り薬のような「塗る」剤形、とテープ製剤のような「貼る」剤形があげられる。両者の諸特性の比較は、しばしば報告され^{17, 18)}、一般的に「塗る」剤形が初期経皮デリバリー性能に優れ、「貼る」剤形が持続性経皮デリバリー性能に優れているといわれる。そこで、剤形の違いによるS/O 製剤の経皮デリバリーの性能比較を行った。今回も、ヒア

Fig. 6 Ratio of water amount, which saturated using S/O nanodispersion (▲) and S/O Oil Sheets (○). The inset shows ratio of water amount for 1 day.

Fig. 7 Result of the questionnaire of image to tape.

ルロン酸のS/O 製剤を用い、この効果の確認として、皮膚の角層水分量（使用前・後）を測定した。今回のサンプルの「塗る」剤形にはS/O 製剤を、「貼る」剤形には、S/O 製剤0.5 mlを浸み込ませたパッドをテープで固定したサンプルを用いた。これを先程と同様に水分量を測定した。その結果をFig. 6に示す。

この結果より、「塗る」剤形は、伸び易いため、皮膚の広い範囲の凹凸の隅々まで行き渡りやすい。そのため、予想通り初期の経皮デリバリー性能 (Fig. 6 中) は、「塗る」剤形の方が優れ、「貼る」剤形では長期間にわたる角質水分保持能力が高く持続性があることが確認できた。以上の検討結果より、S/O 製剤を長時間皮膚表面と接触でき経皮デリバリー性能を向上できる形態は、「貼る」剤形であることが確認できた。

4.3 剤形の検討②

長時間皮膚表面と接触できる「貼る」剤形の代表として、各種テープ製剤や発布剤があげられる。そこで、このようなS/O 製剤の「貼る」剤形について、

Fig. 8 Ratio of water amount, which saturated using
(a) Base-material less,
(b) Non-woven PP material (thickness: 285 μm),
(c) PP film (thickness: 140 μm) (PP: polypropylene).

外的要因（外観・イメージ）の情報収集と、内的要因（効果の確認）による実験を行った。まず外的要因の情報収集の1つとして、一般的な「貼る製剤」のイメージについてのアンケートを行った。この結果をFig. 7に示す。

ここに示すように、貼ることにより粘着性由来の不快感や圧迫感があるため長時間貼るのは困難であり、見た目においても不快感があるといった欠点があることが確認できた。次に内的要因調査として、貼ることによる皮膚との接触方法やその効果について検討した。皮膚表面に製剤をよりよく貼り付けるためには、皮膚表面の凹凸（表面形状）、「ぬれ性」「摩擦特性」、皮膚表面硬度による「表面弾性」といった特性に着目する必要がある。今回は、この中でも肌の表面凹凸と弾性に注目し、S/O「貼付」製剤の効果を確認した。皮膚表面には、皮溝とよばれる種々の深さ、長さの溝が走行している。その深さ大きさは、数100 μm 程度といわれており¹⁹⁾、より効果的に製剤を肌へぬれさせるためには、この凹凸に追従しかつヒトの皮膚の表面弾性よりも柔らかいものが必要となる。そのため検証用サンプルの粘着層には、皮膚表面弾性より低い状態に設計するため、オイルゲル化したものを利用した。出来上がりのオイルゲルの表面硬度は、ヒトの皮膚表面硬度²⁰⁾より低い値となるように制御した。さらに、肌に追従しやすくゴムのように伸縮できるような弾性を維持させた。このような粘着剤を一般的なテープ製剤やパップ材に使用される不織布やプラスチックフィルムに塗り、サンプルを作製した。今回は、このような基材があるサンプルと、基材が全く無いものを含めた3

Fig. 9 Oil gel sheets utilizing solid-in-oil technique
(a) Photograph of product externals,
(b) Photograph of product contents.

種類を準備した。このときの角層水分量測定結果をFig. 8へ示した。これより基材有サンプルよりも、基材無のサンプルの方が、角層水分量が高いことが明らかとなった。さらに、これらのサンプル間の皮膚表面へのぬれ方と接着性を検討した。まず、基材有サンプル2種ともに、基材側に粘着剤層（オイルゲル）がひっぱられ、皮膚の凹凸に接触していない点があることがわかった。それに対し、基材無サンプルでは、何の制御も無いため、皮丘に沿うように粘着層が落とし込まれ、隅々までいきわたるように皮膚表面にぬれる傾向にあることがわかった。基材無サンプルは、このような状態で皮膚にぬれるため、粘着層と皮膚の表面の接触面積が増え、より有効成分が浸透しやすい状態になり、角層水分量が高くなったと推察した。

5. S/O 製剤技術利用オイルゲルシート化粧品

これまで報告してきたような知見を活かし、親水性成分を皮膚深部への浸透を促進するS/O製剤技術を最大限に引き出すべく開発した製品がFig. 9の「VIVCO オイルゲルシート」である。これは、株式会社ココカラファインと九州大学、リバテープ製薬株式会社がそれぞれの専門分野で協力し、共同開発し生まれた製品である。この製品は、ここで紹介したような親水性有効成分（「ビタミンC」「ヒアルロン酸」）の皮膚深部への浸透が確認でき、その効果が期

待される製品である。

6. 結 語

今回親水性高分子であるヒアルロン酸のS/O製剤化に成功し、ヒアルロン酸が皮膚深部まで浸透されていることが確認できた。このS/O製剤技術の経皮デリバリー性を最大限に引き出せる剤形が、「貼る」剤形であることが今回の実験より確認できた。この「貼る」剤形を用いることにより、手軽に肌の奥深くまで有効成分を浸透させることが実証された。さらに、この知見を基に開発された製品が「オイルゲルシート」である。今後も、これらのようなS/O製剤技術を利用した製品が多数生み出されることを期待したい。

文 献

- 1) Tahara Y, Honda S, Kamiya N, Piao H, Hirata A, Hayakawa E, Fujii T, Goto M : *J. Control. Release*, **131**, 14 (2008)
- 2) 後藤雅宏, 早川栄治, 平田彰彦, 山下 健, 水野恒政, 河原清章, 柳 裕啓: 膜 (*Membrane*), **34**, 159 (2009)
- 3) 田原義朗, 神谷典穂, 後藤雅宏: バイオサイエンスとインダストリー (トピックス), **67**, 68 (2009)
- 4) 大熊愛子, 朴 洪宇, 田原義朗, 神谷典穂, 後藤雅宏: 膜 (*Membrane*), **34**, 227 (2009)
- 5) 田原義朗, 神谷典穂, 後藤雅宏: *PHARM TECH JAPAN*, **25**, 1409 (2009)
- 6) Tahara Y, Namatsu K, Kamiya N, Hagimori M, Kamiya S, Arakawa M, Goto M : *Chem. Comm.*, **46**, 9200 (2010)
- 7) 後藤雅宏: ファインケミカル, **39**, 49 (2010)
- 8) Toorisaka E, Ono H, Arimori K, Kamiya N, Goto M : *Int. J. Pharm.*, **252**, 271 (2003)
- 9) Piao H, Kamiya N, Watanabe J, Yokoyama H, Hirata A, Fujii T, Shimizu I, Ito S, Goto M : *Int. J. Pharm.*, **313**, 159 (2006)
- 10) 後藤雅宏: ファルマシア, **42**, 823 (2006)
- 11) Piao H, Kamiya N, Hirata A, Yokoyama H, Fujii T, Shimizu I, Ito S, Goto M : *Pharm. Dev. Technol.*, **12**, 321 (2007)
- 12) Yoshiura H, Hashida M, Kamiya N, Goto M : *Int. J. Pharm.*, **338**, 174 (2007)
- 13) Piao H, Kamiya N, Hirata A, Fujii T, Goto M : *Pharm. Res.*, **25**, 896 (2008)
- 14) Yoshiura H, Tahara Y, Hashida M, Kamiya N, Hirata A, Fujii T, Goto M : *Biochem. Eng. J.*, **41**, 106 (2008)
- 15) Thomas BJ, Finnin BC : *Drug Discov. Today*, **9**, 697 (2004)
- 16) Bos JD, Meinardi MMHM : *Exp. Dermatol.*, **9**, 165 (2000)
- 17) 権 英淑, 神山文男, 山本 昌 : *Fragrance Journal*, **34**, 52 (2006)
- 18) 権 英淑: *COSMETIC STAGE*, **4**, 23 (2010)
- 19) 白土寛和, 野々村美宗, 前野隆司: 日本機械学会論文集 (C編), **73**, 541 (2007)
- 20) Kuwahara Y, Shima Y, Shirayama D, Kawai M, Hagihara K, Hirano T, Arimitsu J, Ogata A, Tanaka T, Kawase I : *Rheumatology*, **47**, 1018 (2008)

(Received 27 December 2010;

Accepted 8 January 2011)

著者略歴

船津 麻美 (ふなつ あさみ)

2002年 3月 熊本大学大学院自然科学研究科博士前期課程修了

2002年 4月 日東電工株式会社入社

2009年 9月 リバテープ製薬株式会社入社

2009年10月 熊本大学大学院自然科学研究科博士後期課程入学

現在に至る

田原 義朗 (たはら よしろう)

2009年 3月 九州大学大学院工学府修士課程修了

2009年 4月 九州大学大学院工学府博士課程入学

現在に至る

山中 桜子 (やまなか さくらこ)

2009年 6月 ASPION 株式会社 (現SOファーマ株式会社) 入社

現在に至る

後藤 雅宏 (ごとう まさひろ)

1989年 3月 九州大学大学院工学研究科博士課程修了

1990年 6月 九州大学工学部 助教授

1994年 6月 MIT化学工学科 客員教授

2001年11月 九州大学工学研究院教授

2008年 4月 九州大学未来化学創造センター長

現在に至る