

化粧品成分の体外と体内から皮膚への送達

杉林 堅次

Abstract : Sites of action of whole cosmetics or their active ingredients are very important to be considered for scientific evaluation of the cosmetics. These sites of action are different from the products; they are on the skin surface, in the stratum corneum, in the viable epidermis and/or in the dermis. There are three major means to deliver cosmetically active ingredients to the target sites of skin. First is topical application. This is like “cosmetic delivery from outside”. A lot of cosmetic materials are tested to control or improve the skin penetration and disposition of active ingredients. We have to consider the skin delivery and disposition phenomena more mechanistically and physically. Second is delivery of the compounds from the systemic circulation. This can be called “cosmetic delivery from inside”. Several kinds of oral nutrition may be good cosmetics. Third means to deliver cosmetics to the target sites is intracutaneous or subcutaneous application by evasion of the stratum corneum, primary barrier against the permeation of endogenous and exogenous compounds. Iontophoresis, electroporation and microneedles deliver cosmetic ingredients directly to the viable epidermis, dermis or hypodermis. This is probably a “direct delivery of cosmetics to target sites”. These technologies probably increase the number and kinds of effective cosmetic ingredients and may change the concept of cosmetics.

Key words : cosmetic delivery, skin penetration, skin permeation, skin disposition

1. はじめに

化粧品とその有効成分の作用部位（効果発現部位）について正しく認識する必要がある。例えばサンスクリーンなどのUVケア化粧品や香水などでは皮膚表面に存在しているだけで十分な化粧品的効果が期待でき、保湿剤やピール剤は角層に浸透して効果を発揮する。また、チロシナーゼ阻害

“Skin delivery and disposition of cosmetic ingredients from outside and/or inside.”

Kenji Sugibayashi (Josai University, 城西大学薬学部—350-0295 埼玉県坂戸市けやき台1-1)



滋賀県出身。富山大学大学院薬学研究所（修士）修了。城西大学助手・講師・助教授を経て、現在、城西大学薬学部薬科学科主任・教授、日本化粧品学会理事、薬剤学雑誌編集委員長、Int. J. Pharm. や Drug Develop. Indust. Pharmacy など数誌の編集委員。この間米国ミシガン大学・ユタ大学留学。

作用を有する美白剤では表皮細胞中に移行して有効性を発揮する。さらに、真皮に起因するシワを目立たなくする化粧品成分ならシワの発生部位である真皮に吸収される必要がある。また、ニキビや脂腺部位で効果を発揮するものなら、それぞれの標的付属器官に有効成分が移行・分布しなければならない。このようにそれぞれの化粧品によって標的とする作用部位は様々であり、そのため化粧品の有効成分の送達さらには動態制御方法についても有効成分に応じた適切な方法がある。化粧品有効成分の送達法には、①体外から肌や毛髪に成分を送達する、いわゆる局所適用法があり、これは化粧品の最も一般的な適用手段となっている。また、②体の内から有効成分を肌の組織や細胞に送達する方法も考えられる。さらに、③皮膚最外層に存在する角層という皮膚バリアを回避して肌組織に有効成分を送達する方法もある。ここ

では、これら3つの化粧品有効成分の送達方法について説明する。

2. 化粧品の局所適用—化粧品の体外からの適用

皮膚を介する物質の透過経路には経皮膚ルートと経付属器官ルートがある。前者は角層実質層を経るルートで主に角層を取り巻く細胞間脂質を通ると考えられており、後者は皮膚の毛嚢、汗腺、脂腺などの付属器官を経由するルートである。現在までに、物質の経皮吸収性や皮膚浸透性を測定する方法が種々検討され、ヒトや動物の摘出皮膚や三次元培養皮膚モデルを用いた *in vitro* 皮膚透過試験法が有用であることが知られている。得られた物質の皮膚透過性は透過係数 (permeability coefficient, P) を用いて理論的に評価される。水を基剤にした場合の低分子 (分子量500Da以下) 水溶性物質の P は $10^{-8} \sim 10^{-7}$ cm/s 程度となる。これは基剤である水自身の P 値と等しくなるためである。一方、中程度の極性を示す物質では P はオクタノール-水分配係数 K_{ow} とほぼ比例する。しかし、脂溶性が一定値以上となると、角層下の比較的親水性の皮膚層への分配が下がり始める。一方、 P 値と分子量の関係は複雑である。我々は最近親水性蛍光物質である FITC デキストラン (分子量約 4, 10, 40kDa) の皮膚透過性を測定した。その結果、ヘアレスラット皮膚を介する透過性は測定されたものの、本来皮膚透過性が高いと考えられてきた三次元培養ヒト皮膚透過性は見

られなかった。また、通常、水溶性物質であっても低分子なら三次元培養ヒト皮膚透過性がヘアレスラットやヒト皮膚透過性より高いが、分子量約 500Da を境に三次元培養ヒト皮膚透過性の方が低くなった。これは (水溶性) 高分子の透過経路が毛嚢などの付属器官に依存していることが原因であると考えている。また、物質の皮膚透過が角層ルートによる場合、透過係数が約 10^{-9} cm/s という値にも注意が必要である。すなわち、角層の最外一層が落屑する速度はこの値となり、 10^{-9} cm/s という値より小さい物質にあっては1日かかっても落屑する部分にしか浸透しないことになる。

経皮吸収性 (皮膚透過性) の評価には有効成分の活量 (熱力学的活動度) を用いることができる。有効成分濃度を上昇させるとそれに応じて皮膚透過速度または活量は比例的に上昇するが、基剤中で有効成分が飽和すると、それ以上有効成分濃度を上げても皮膚透過速度や活量は変わらない。一方、経皮吸収を促進するのに種々吸収促進剤が存在する。吸収促進剤は皮膚中拡散性を増加させるか、または皮膚中の活量係数を減少させるものとして定義することができる。

化粧品では皮膚透過性の評価だけでなく、皮膚への分配性や皮膚中の標的組織にどの程度有効成分が移行したかについても正しく評価する必要がある。経皮吸収されやすい物質が必ずしも高い皮膚中濃度を示すわけでわけでない。真皮などで効果を有する化粧品にあっては高い皮膚透過性が重要であるが、表皮や角層で効果を発揮する化粧品

ハイビスワコー カルボキシビニールポリマー

増粘効果 乳化安定性

リン酸Lアスコルビルマグネシウム

美白作用 高純度 安定性良

製造元 和光純薬工業株式会社

販売元 **岩瀬コスファ株式会社**

大阪：Tel.06-6231-3456 東京：Tel.03-6202-2345

IWASE
COSFA
<http://www.cosfa.co.jp>

にあつては皮膚透過性よりむしろ皮膚分配性が重要である。高い皮膚分配性のためには、皮膚中拡散速度より分配性を増加するように製剤化することが重要となる。

3. 体内から皮膚への有効成分の送達

肌の栄養素を体内から肌に送達する方法がある。体内から肌に有効成分が浸透していくためには、まず、全身循環系（一般的には血管系）に有効成分を吸収させなければならない。すなわち、肌によい成分を消化管から吸収させ、皮膚組織に分布させることが考えられる。この概念は健康食品と似ている。近い将来に、Food cosmeticsまたはCosmetic foodという概念が出てくるものと思われる。

4. 角層バリアーの回避システムを用いた皮膚への有効成分の送達

有効成分を皮膚の深部に送達するには、経皮吸収の最大のバリアーである角層の透過抵抗を克服する必要がある。経皮吸収促進剤の効果を高めると皮膚刺激性が現われることがある。そこで、物理的吸収促進法が試みられている。この物理的方法の代表例にイオントフォレーシス (iontophoresis) があり、すでに医薬品の経皮吸収や美容領域で実用化されている。イオントフォレーシスでは数分から数時間0.2mA/cm²位の電流を皮膚に流す。マイナス荷電を有する成分なら陰極パッド

に、逆にプラス荷電を有する成分なら陽極パッドに含ませると電気反発力 (electrorepulsion) で皮膚浸透速度が増大する。本方法では水が陽極から陰極方法に電気浸透流 (electroosmosis) によって移動するため非イオン性成分も送達させることができる。電気エネルギーを利用した方法にはエレクトロポレーション (electroporation) もある。これは遺伝子導入法としても汎用され電気穿孔法とも言われている。通常100V程度の電圧を数ミリ秒程度の短い間隔で数回適用し、有効成分の経皮吸収性を促進させる。我々はエレクトロポレーションとCa⁺⁺の併用で水溶性高分子の皮膚透過性が著しく上昇することを見いだした。

イオントフォレーシスやエレクトロポレーションと並んで世界各国で注目を集めている方法にマイクロニードルがある。我々はマイクロニードルで皮膚バリアーに小孔を空けイオントフォレーシスで生じるelectroosmosisを併用することを考えた。この併用は広く低分子から高分子までの皮膚透過性の促進手段として用いることができる。皮膚刺激も低いので化粧品領域にも応用できよう。

化粧品およびその有効成分の送達方法は上述したように様々である。これからは固定概念にとらわれず、さらなる美の探究のためそれぞれの成分に応じた送達方法について考慮していく必要があるであろう。

グルカム、グルカメートシリーズ

メチルグルコース誘導體

湿潤作用

柔軟化作用

増粘作用

乳化剤

製造元 ノベオン社

販売元 岩瀬コスファ株式会社

大阪：Tel.06-6231-3456 東京：Tel.03-6202-2345

IWASE
COSFA
<http://www.cosfa.co.jp>