

# 有効成分の体内動態を制御する機能性化粧品への生体適合性超薄膜の適用性評価

## Evaluating applicability of biocompatible ultrathin membrane to cosmeceuticals controlling pharmacokinetics of active ingredients

木村 穰、畑中 朋美

東海大学先進生命科学研究所・化粧品研究部門

*Minoru Kimura and Tomomi Hatanaka*

*Division of Perfumery and Cosmetics*

*Institute of Advanced Biosciences, Tokai University*

### [要旨]

ポリ乳酸からなる超薄膜はその薄さに起因する高い透明性と柔軟性、接着性を持つ。本研究では、この生体適合性超薄膜が有効成分の体内動態を制御した機能性化粧品に応用できるか評価した。生体適合性超薄膜は皮膚に長時間接着したが、洗浄により容易に除去され、皮膚からの水分蒸散には影響しなかった。有効成分を高濃度含有する超薄膜製剤が調整でき、その成分の放出速度は非含有超薄膜により制御できた。したがって、生体適合性超薄膜を用いた機能性化粧品の開発は可能と考えられる。

### [Abstract]

Ultrathin membrane consisting of poly (L-lactic acid) has high transparency, flexibility and adhesive property because of its very low thickness. The aim of present study is to evaluate applicability of the biocompatible ultrathin membranes to cosmeceuticals controlling pharmacokinetics of active ingredients. The biocompatible ultrathin membranes adhered to the skin surface for an extended period, and they were easily removed by washing with the detergent. No influence of the ultrathin membrane was found on the transepidermal water loss. An ultrathin membrane formulation containing a high concentration of an active ingredient, betamethasone valerate, was prepared, and the controlled release of the ingredient was made by overlapping a blank ultrathin membrane. The cosmeceuticals controlling pharmacokinetics of ingredients can be prepared using biocompatible ultrathin membranes.

### [Key Words]

Biocompatible ultrathin membrane; cosmeceutical; active ingredient; controlled release; pharmacokinetics

## 1. はじめに

日本では、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」、いわゆる「薬機法」により、化粧品と医薬品は明確に区別されている[1]。すなわち、医薬品は人や動物の疾病の診断、治療または予防のために、身体の構造や機能に影響を及ぼすものであるのに対し、化粧品は人の身体を清潔にし、美化し、魅力を増し、容貌ぼうを変え、皮膚や毛髪を健やかに保つことを目的とした、人体に対する作用が緩和なものを指している。薬用化粧品は日本独自のカテゴリーである医薬部外品に含まれるが、化粧品と同様に人体に対する作用が緩和なものと定義されている。

そのため、化粧品の開発に際に課せられる安全性や有効性の論拠となる研究データは、医薬品に比べて量的にも質的にもはるかに容易に設定されている[2]。

一方、アンチエイジングや美白のような特定の機能をアピールするスキンケア商品、いわゆる機能性化粧品が近年市場を賑わせている[3]。これらの化粧品は、生物学的活性を有する有効成分を含み、美容形成学的施術の補助さらには代用的な役割すら担っており、もはや人体に対する作用が緩和であるとは言えない状態にある。そのため、十分な有効性・安全性試験を経ずに開発されている機能性化粧品をめぐるトラブルは後を絶たず、美白化粧品による白斑発生被害は記憶に新しいところである[4]。

機能性化粧品をめぐるトラブルには様々な原因があるが、その最たるものとして有効成分の体内動態のアンコントロールが挙げられる。すなわち、有効成分の製剤への含有は担保しているものの、皮膚や体内での挙動は保証されていない。例えば、クリームのような製剤は容易に剥離するため、元来物質透過性が低い皮膚からは有効成分がほとんど吸収されず、効果が発現しない場合がある。逆に、バリア機能が低下した皮膚に適應して過剰量の吸収を招き、副作用を発現する場合もある。これらの例は有効成分の皮膚および体内での挙動を制御すれば避けられる問題であり、成分の体内動態を制御した化粧品製剤の開発が必要と思われる。

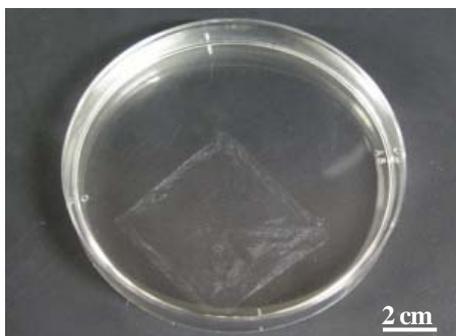


図1 純水中に浮遊させて可視化したPLA超薄膜。

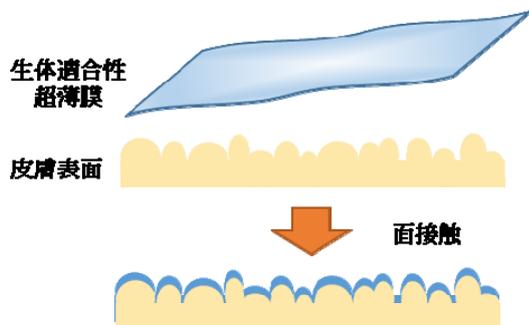


図2 皮膚表面に接着する生体適合性超薄膜。

そこで我々は生体適合性高分子であるポリ乳酸 (PLA) からなる超薄膜に着目した (図1)。生体適合性超薄膜とは、厚さはナノメートルオーダーであるが、面積は任意に調製できる膜である[5]。生体適合性超膜は著しく薄くて柔軟であるため、あらゆる形状に対して面接触し、接着剤を必要とせず高い接着性を示す (図2)。また、透明で平滑なため、外観にも影響を与えない。これらの特徴を生かし、既に被覆材や縫合材としての医療応用が検討されている[6]。この超薄膜に有効成分を含有することができれば、体内動態制御型の機能性化粧品を開発できる可能性がある。本研究の

最終目的は、生体適合性超薄膜を用いた美白製剤の開発にある。それに先立ち、生体適合性超薄膜が化粧品製剤に必要とされる特性を兼ね備えているか検討したので、本稿ではその概要を報告する。

## 2. 結果の概要

### 1) 有効成分を含有した生体適合性超薄膜の作成

本研究で用いた PLA (平均分子量 100,000) からなる超薄膜は全て、ポリビニルアルコール (PVA) を犠牲膜とするスピコート法により作成した[5]。有効成分を含有した超薄膜は、PLA のジクロロメタン溶液に PLA と等量の成分を添加して調整した (図3)。本法により PLA は製膜し、有効成分含有超薄膜製剤を調整できた。

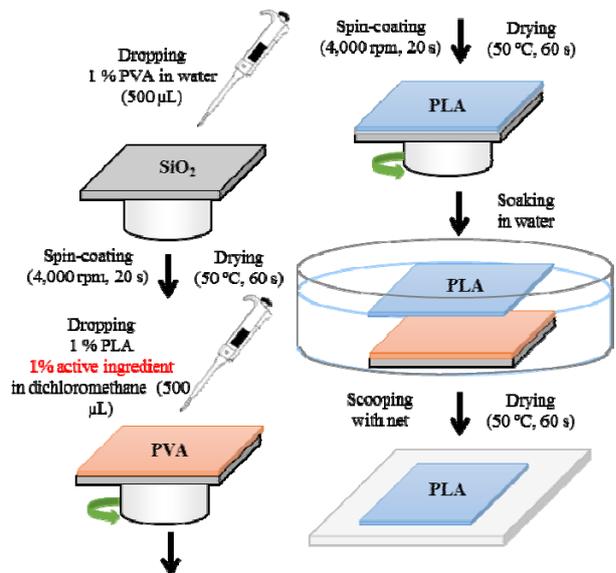


図3 PVA を犠牲膜とするスピコート法によるPLA超薄膜の作成。

### 2) 生体適合性超薄膜の接着性

有効成分としてベタメタゾン吉草酸エステル (BV) を含有した PLA 超薄膜を調製し、その接着力をスクラッチ試験により評価した。スクラッチ試験とは、シリコン基板上に貼付した超薄膜を水平振動するダイヤモンドチップで引掻いて、剥離した時の臨界荷重を接着力として評価するものである[7]。BV を含有しない PLA 超薄膜の接着力は、膜厚が数百 nm から数十 nm へと減少するのに伴って上昇した。超薄膜に BV を含有させると膜厚がわずかに増加したが、その接着力は同程度の膜厚を有する BV 非含有超薄膜に近い値を示し、

接着力は主に超薄膜の厚さに依存することが明らかとなった。

次に、超薄膜の皮膚への接着性を評価した。可視化のために蛍光剤 DiO を含有させた超薄膜をヒト前腕内側部に貼付し、経時的に実体蛍光顕微鏡観察を行った。ガーゼによる被覆保護の有無に関わらず、超薄膜は少なくとも12時間皮膚表面に接着することが確認できた。また、貼付した超薄膜は洗剤で洗浄することにより容易に取り除くこともできた。

### 3) 生体適合性超薄膜の透湿性

生体適合性超薄膜の透湿性は、32℃におけるバイアルからの水分蒸散量により評価した[8]。PLA 超薄膜でバイアルを密封しても、開放状態のバイアルからの水分蒸散量と変わらなかった。また、ヘアレスラット背部皮膚にナノシート適用後、経時的に経表皮水分蒸散量 (TEWL) を測定した。ラット皮膚の TEWL 値もナノシートの有無に関わらず同程度であった。これらのことから、生体適合性超薄膜は発汗に影響を与えないものと考えられる。

### 4) 生体適合性超薄膜の有効成分含有量

BV 含有および非含有超薄膜の表面状態を走査型電子顕微鏡で観察した。PLA 超薄膜自体は表面が平滑であったが、BV を含有させることで超薄膜表面に薬物結晶が観察された。この PLA 超薄膜製剤の BV 含有量を HPLC を用いて測定すると、市販軟膏の含有量 1.2 mg/g の約 40 倍であった。PLA 超薄膜はその薄さにも関わらず、高い有効成分含有能を持つことが明らかとなった。

### 5) 生体適合性超薄膜の有効成分放出性

超薄膜製剤からの BV 放出性は Franz 型拡散セルを用いた放出実験により評価した (図 4)。超薄膜製剤もしくは市販軟膏剤 (リンデロン<sup>®</sup>V 軟膏 0.12%、塩野義製薬株) からシリコン膜を介して 40% EtOH 溶液へ放出される BV 量を LCMS/MS により測定した。PLA 超薄膜からの BV の放出速度は、軟膏に比べて著しく高かった。これは BV 含有量の差を反映しているものと考えられる。そこで、この超薄膜製剤に薬物を含まない PLA 超薄膜を積層して BV の放出制御を試みた。放出制御膜の厚さの増加に伴って BV の放出は低下し、特に、一層積層型超薄膜製剤からの BV 放出速度は市販軟膏製剤に匹敵する値となった (図 5)。

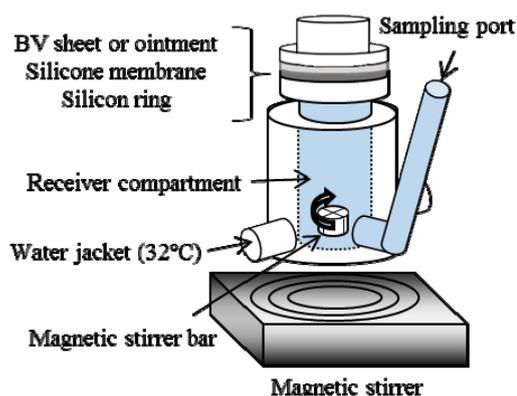


図 4 Franz 型拡散セル

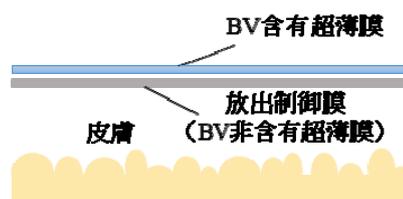


図 5 積層型 BV 超薄膜製剤

## 3. 展望

生体適合性超薄膜は皮膚へ長時間接着したが、洗浄により容易に剥離した。また、TEWL 値に影響しないほど高い透湿性を示した。さらに、有効成分を高濃度含有可能であった。含有された成分は皮膚へ放出され、その放出速度は制御可能であった。以上のことから、生体適合性超薄膜は有効成分の体内動態を制御した機能性化粧品の新たな剤形として有望であると結論付けられる。今後美白製剤の一つとしてサンスクリーン製剤の開発を試みる予定である。

## 4. 引用文献

- [1] 平成 26 年 11 月 25 日改正「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」
- [2] 平成 24 年度版厚生労働白書資料編、制度の概要及び基礎統計
- [3] Lee CM, J Cosmet Dermatol, 15, 527 (2016)
- [4] Tokura Y *et al.*, J Dermatol Sci., 77, 146 (2015)
- [5] Fujie T *et al.*, Adv Mater, 19, 3549 (2007)
- [6] Okamura Y *et al.*, Adv Mater, 21, 4388 (2009)
- [7] Baba S *et al.*, Appl Surf Sci, 144, 344 (1999)
- [8] Sciarra JJ and Gidwani RN., J Pharm Sci, 61, 754 (1972)

## 5.業績

### 【論文発表】

- 1) Hatanaka T, Yamamoto S, Kamei M, Kadhum WR, Todo H, Sugibayashi K. *In silico* estimation of skin concentration of dermally metabolized chemicals: influence of enzyme distribution and plasma clearance. *Int J Pharm Sci Dev Res.* in press.

### 【学会等発表】

- 1) 齋藤享徳、カダハムウィサム、藤堂浩明、杉林堅次、小町卓也、岡村陽介、畑中朋美：生体適合性ナノシートを用いた新規皮膚適用剤の開発と評価。第31回日本DDS学会学術集会、2015.7 東京
- 2) 福島孝昌、齋藤享徳、Wesam R. Kadhum、藤堂浩明、杉林堅次、岡村陽介、畑中朋美：水溶性薬物含有ナノシートを用いた新規皮膚適用剤の開発と評価。第32回日本DDS学会学術集会、2016.6 静岡

## 6.謝辞

本研究を進めるにあたり、平山令明所長はじめ先進生命科学研究所の方々はお世話になり、ここに謝意を表します。本研究の遂行に当たり、助言をいただいた木村研究グループの諸先生、またデータの収集にご協力いただいた城西大学杉林堅次教授と研究グループに謹んでお礼申し上げます。