

## 薬物のナノコーティング (S/O<sup>®</sup>) 技術を利用した化粧品開発

(株) コカラファインネクスト 山中 桜子  
九州大学大学院 工学研究院 後藤 雅宏



上左：(株) コカラファインネクスト 山中 桜子  
上右：九州大学大学院 工学研究院 後藤 雅宏



### 研究の背景とこれまでの経緯

化粧品開発では、有効成分を肌の奥まで届ける送達技術が重要となる。今回、文部科学省ナノテクノロジープラットフォーム事業を利用して、九州大学とココカラファインネクストのナノ粒子解析が大きく進展し、新たな化粧品開発に役立てることができた。「VIVCO」は、九州大学の皮膚への浸透を促進する S/O<sup>®</sup> 技術を利用して (株) コカラファインで商品化された高浸透性化粧品の総称である。2009 年の 11 月に美容液が発売されたが、化粧水の開発には、ナノ粒子の長期安定性に大きな課題が残されていた。その後、ナノテクノロジープラットフォームの支援で、化粧水に含まれるナノ粒子の構造解析が進展し、この安定性の問題をクリアすることができた。その結果、本年 7 月に新たな化粧水の販売に成功し、その売り上げも店頭売価ベースで年間 4 億円を超える見込みである。

薬物送達システム (DDS) とは、薬物を持続的に吸収させて、治療効果をもたらす薬物の投与システムである。なかでも皮膚から吸収させる経皮吸収システムは、製剤の安全性や患者の QOL (Quality of Life) を大きく向上させることから、最も優れた投与方法の一つであると考えられている。しかしながら、外敵から身を守るために形成

された皮膚のバリア機能は非常に高いことが知られている。よってこれまで、薬物を高効率に皮膚から吸収させることは困難だと考えられてきた。それを可能にしたのが、本研究の薬物のナノコーティング技術である。本稿では、化粧品「VIVCO」開発の鍵となったこのナノコーティング (S/O<sup>®</sup>) 技術 [1][2][3][4] について紹介する。



### 1. 経皮デリバリーの現状と課題

化粧品には様々な形態が考えられるが、基本的には有効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、人には外敵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、危険な物質が体内に侵入するのを防いでいる。しかしながら、この皮膚の防御機能は、化粧品の有効成分を肌の奥深くまで届ける際には大きな障壁になる。

2000 年の Bos らの報告 [5] では、物理的吸収促進 [6] や皮膚の前処理 [7] を行わずに有効領域まで皮膚透過が可能な薬物は、疎水性の薬物または分子量 500 以下の低分子の薬物に限られるということが示されている。よって一般に、ペプチドやタンパク質等の高分子量化合物の皮膚透過性は非常に低いということが知られている。この

ためタンパク性医薬品の経皮吸収促進に関する技術開発が盛んに行われているが、現在までに提案されている高分子量医薬品の経皮デリバリーは全て水系の基剤を用いて行われている。この理由はタンパク質が水溶性の物質であるからに他ならないが、効率的な経皮デリバリーを実現するためには、まず皮膚最外層にある疎水性の高い角層への薬剤の分配性向上が鍵を握ると考えられる。したがって我々は、タンパク質のような親水性薬物を油状基剤にナノオーダーのサイズで可溶化させることによって、疎水性の高い角層への分配率を向上させることを試みた。



## 2. S/O<sup>®</sup> 技術とは

我々は、Water-in-Oil (W/O) エマルジョンを利用して親水性薬物の表面に疎水性界面活性剤をコーティングし、親水性薬物を油状基剤にナノサイズで分散させることができる "Solid-in-Oil (S/O<sup>®</sup>) 技術" を開発した [1][2][3][4]。その調製法の概念図を図 1 に示す。

調製法は、以下の通りである。まず親水性薬物を溶解

させた水相と疎水性界面活性剤を溶解させた油相をホモジナイザーで高速攪拌することで安定な W/O 型のエマルジョンを得る。このとき界面活性剤は油水界面に配向し、結果として親水性薬物が溶解した小さな水滴が油中に多数分散した W/O 型エマルジョンが得られる。次に W/O エマルジョンを凍結乾燥すると、エマルジョンはその分子配置を保った状態で冷温下凍結され、その後の減圧操作によって溶媒である水や油が系中から除かれる。その結果、親水性薬物の表面が界面活性剤によって強制的に覆われた複合体を得ることができる。我々はこの複合体を "界面活性剤-薬物複合体" と呼んでいる。この複合体は、親水性薬物の周りを界面活性剤が疎水基を外側に向けて複合化しており、親水性薬物のみでは溶解できない様々な油状基剤に可溶化させることができる。W/O 型エマルジョンでは界面活性剤によって油相 (Oil) に水滴 (Water) が分散していたが、上記によって得られる最終的な分散形態は、ちょうど W/O エマルジョンから内部の水相を除いた状態であると考えられ、油相 (Oil) に親水性薬物と界面活性剤からなる固体 (Solid) が分散している (通常は 50-300nm) ため、この一連の技術を Solid-in-Oil (S/O<sup>®</sup>) 技術と呼んでいる。

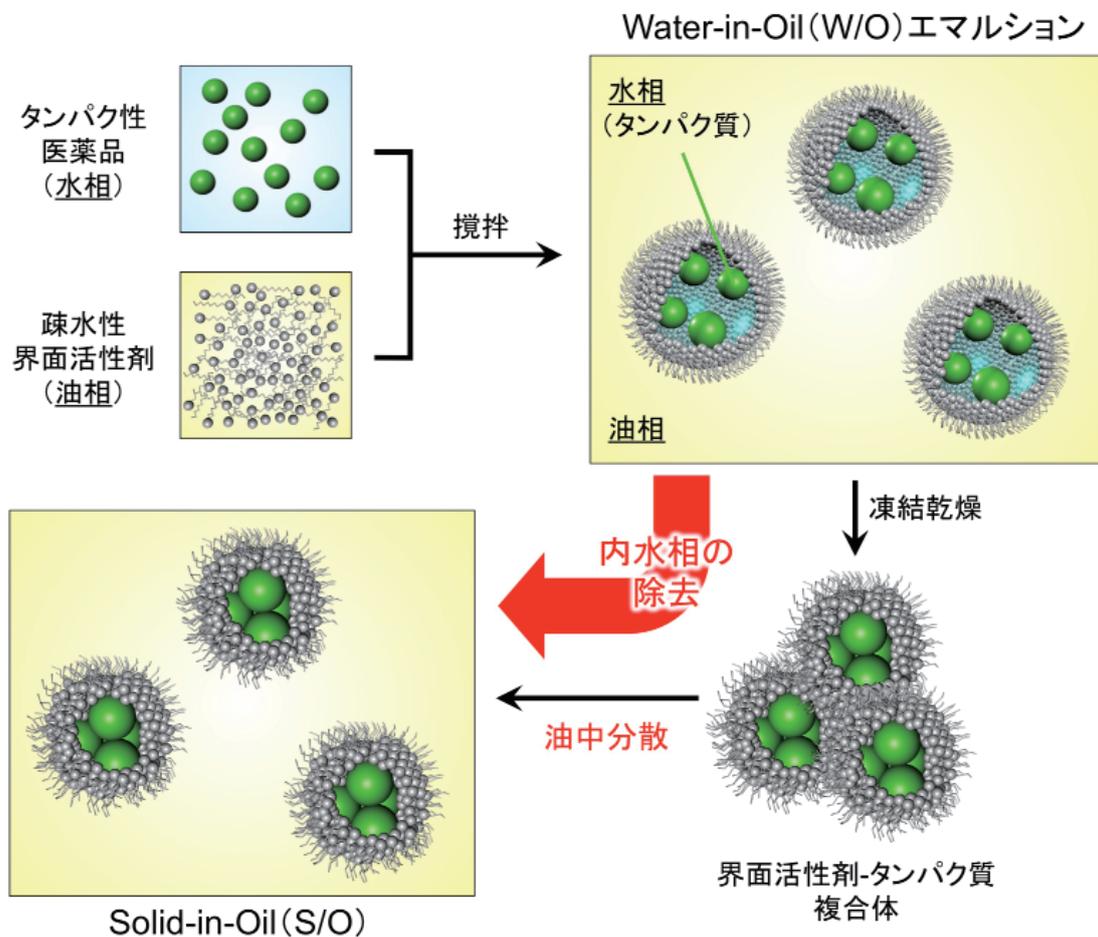


図 1 S/O 製剤の調製スキーム



### 3. S/O 製剤の諸特性

図2にS/O<sup>®</sup>技術によってタンパク質を油中に分散させた様子を示す。今回はモデルタンパク質としてFITCラベル化インスリン、卵白由来アルブミン (ovalbumin: OVA) を用い、界面活性剤にはショ糖エルカ酸エステル (商品名 ER-290)、油状基剤には多くの薬物に対して経皮吸収促進効果が確認されているミリスチン酸イソプロピル (isopropyl myristate: IPM) を用いた。

まず図2Aから分かるように分子量およそ6000のインスリンは親水性の物質であるため、そのまま油中に添加すると変性・沈澱してしまう。一方、S/O<sup>®</sup>技術を用いると油中に均一に分散できる。さらに図2BのようにOVA、界面活性剤、油からなる物理混合物でも容易に沈澱が生じる。このような性質はほとんどすべてのタンパク質や油状基剤について同様で、上記のようなW/O型のエマルジョンを凍結乾燥するという過程を経ないと、タンパ

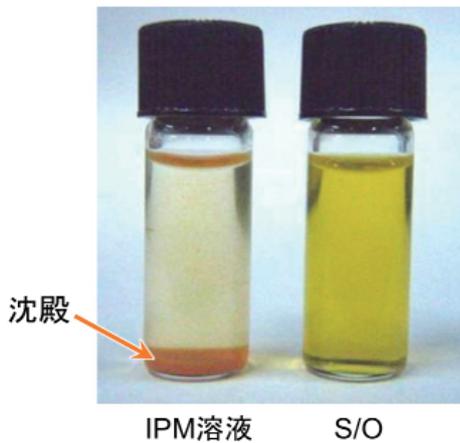
ク質を均一かつ小さな粒子径で油中にナノ分散させることはできない。このようにして可溶化したタンパク質は、有機溶剤に溶解した状態で、数ヶ月以上の間、沈澱を生じずにこの粒子径を保つことができる。またビタミンC誘導体 (VC: L-アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム) もS/O化するとIPM中に均一な分散体として得られ (図3A), DLS測定によって粒子径は約160nmとわかった。さらに電子顕微鏡 (TEM) 観察を行い、S/O製剤中の界面活性剤-薬物複合体が球形であることが確認されている (図3B, C)。



### 4. S/O<sup>®</sup> 技術を利用した化粧品成分の経皮デリバリー

近年、皮膚の色素沈着を回避する化粧品や美白成分の開発が盛んに行われており、その代表的な物質のひとつにアスコルビン酸 (ビタミンC) が挙げられる。生体が紫

#### A. FITCラベル化インスリンの油中分散



#### B. OVAの油中分散

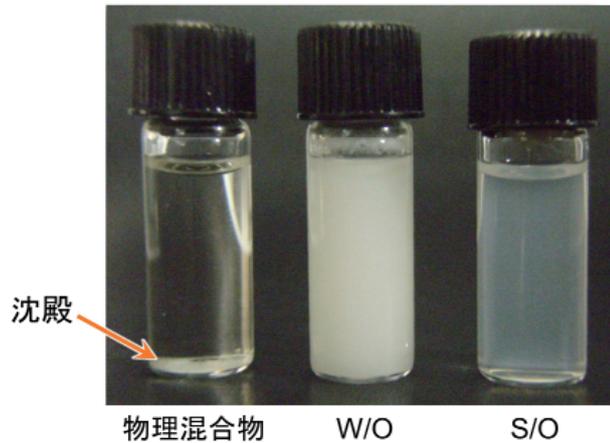


図2 S/O<sup>®</sup> 技術によるタンパク質の油状基剤への可溶化 (タンパク質濃度 1mg/mL)

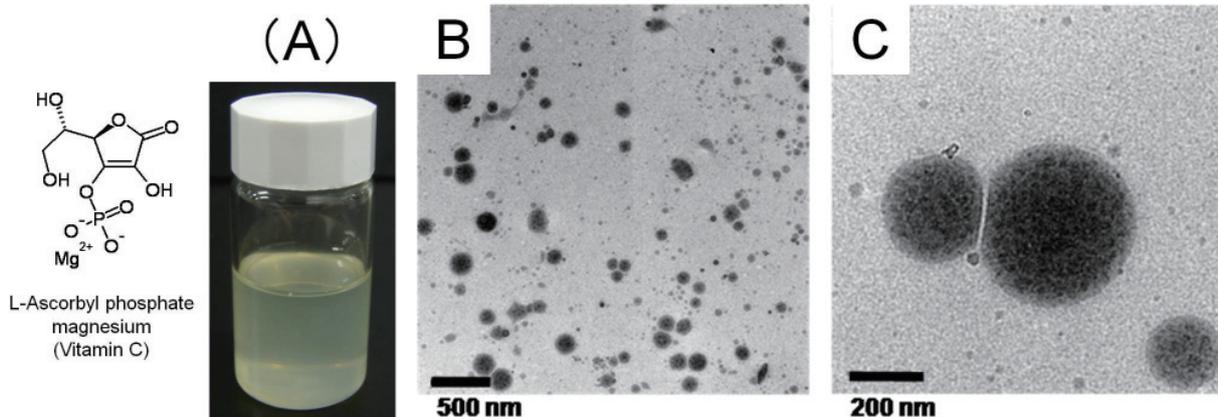


図3 ビタミンC誘導体の油状基剤へのナノ分散化

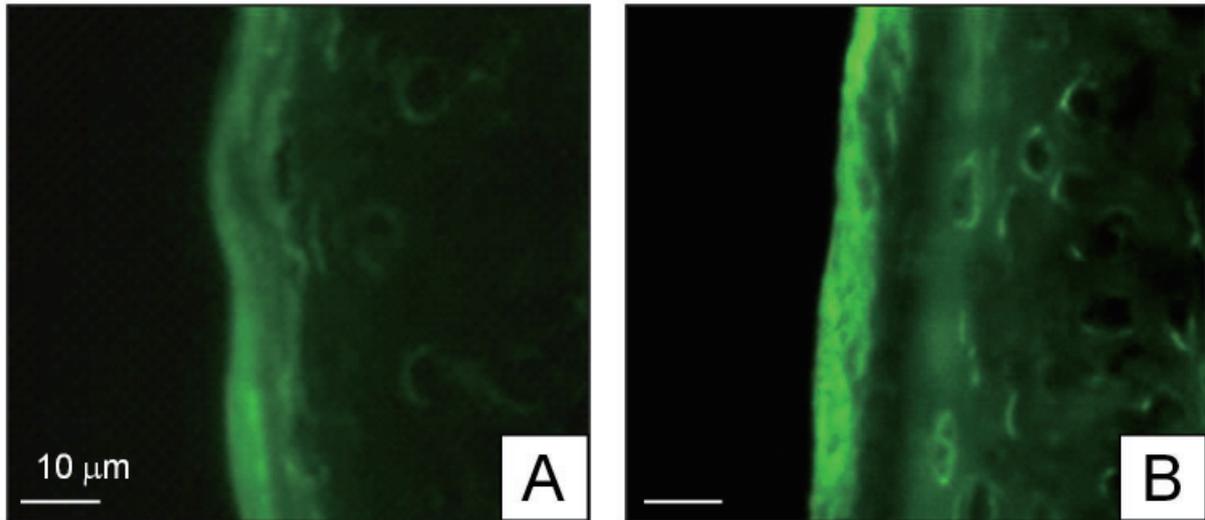


図4 ビタミンC誘導体の皮膚浸透挙動(24時間後の皮膚断面図) [8]  
 (A) ビタミンC誘導体水溶液 (B) S/O化したビタミンC誘導体のオリーブオイル溶液  
 (VC濃度2.5mg/mL, 左側が皮膚上部(角層))

外線を浴びるとメラノサイト中のチロシンがチロシナーゼによりメラニンに変えられ、皮膚内でメラニンが形成されるために、皮膚が色素沈着を起こすと考えられている。アスコルビン酸はチロシナーゼの活性阻害剤として働くため、皮膚内のメラニンの形成を抑制でき、結果として美白成分として利用される。本研究ではアスコルビン酸と類似の機能を有し、水中で安定かつ安価な物質であるL-アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩(VC)の皮膚吸収をYucatan micropig (YMP) スキンを用いて検証した。もし、親水性のVCを油に可溶化できれば、疎水性の角層を良く浸透すると考えた。

図4に、皮膚中に吸収されたビタミンCをカルセインによって染色した結果を示す。図4Bの結果から皮膚の角層付近(10 μm程度)に強い蛍光が観察され、表皮全体にも蛍光が見られたことから、肌の奥までVCが浸透していることが確認できた。一方、図4AからVCの水溶液では角層付近以外の蛍光は非常に弱いことから、S/O製剤によってVCの皮膚浸透性が大きく向上することが明らかとなった。化粧品で代表的なビタミンCは、メラノサイトまで浸透することによって美白効果を発揮できるが、親水性な特性のため疎水的な角層が皮膚浸透の大きなバリアとなっている。このビタミンCをS/O<sup>®</sup>技術によって疎水化し、オイルに溶解することによってビタミンCの皮膚透過性が、水溶液の7倍程度向上することが示された[8]。その後、2009年にS/O<sup>®</sup>技術を利用したはじめての化粧品「VIVCO」が商品化されている。

本来S/O<sup>®</sup>技術は、インスリンを経皮吸収させるために開発研究された技術であるが[9]、このインスリンで得られた知見を基に、加水分解ヒアルロン酸(平均分子量6000)をナノコーティングし、経皮吸収特性がフランツセルを用いて評価された。図5に経皮透過実験24時間後

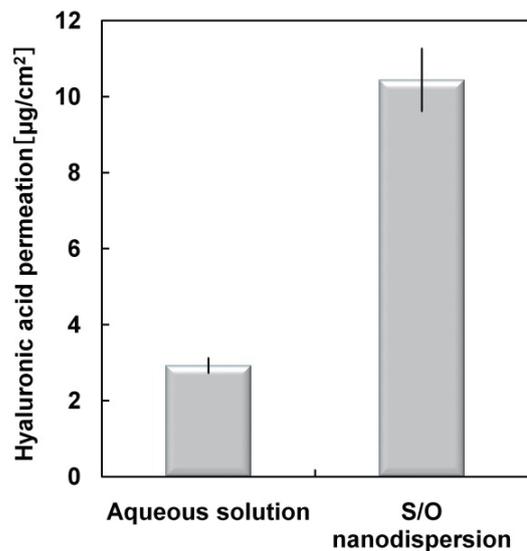
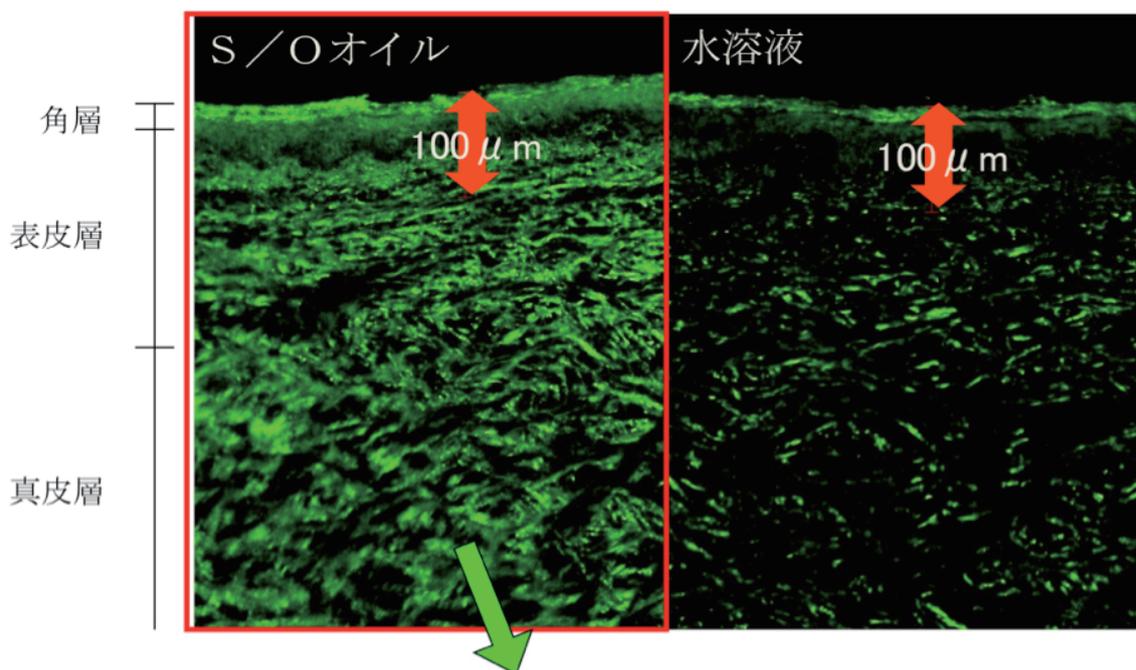


図5 ヒアルロン酸の皮膚中への透過量  
 (24時間後、ヒアルロン酸濃度1mg/mL, 油相:IPM) [10]

にYucatan micropig (YMP) スキン中に存在したヒアルロン酸濃度を定量した結果を示す[10]。

図5より、今回調製したS/O<sup>®</sup>ヒアルロン酸を用いると、同濃度の水溶液に比べて約4倍のヒアルロン酸が浸透したことがわかる。S/O<sup>®</sup>製剤は、ヒアルロン酸が油状基剤に分散しているため、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ためと推察される。また蛍光ラベル化したヒアルロン酸のS/O<sup>®</sup>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[10](図6)。



緑色の部分=ヒアルロン酸

図6 蛍光色素で修飾したヒアルロン酸の皮膚浸透 (24時間後の皮膚断面図)  
 (左) SO 化ヒアルロン酸 IPM 溶液, (右) ヒアルロン酸水溶液 [9] (ヒアルロン酸濃度 1mg/mL)

## おわりに

S/O<sup>®</sup> 技術は、当初、有機溶媒中へ酵素を可溶化させる目的で開発された手法であり、油中にタンパク質などの生体分子を分散させる技術として発展した。その後、S/O<sup>®</sup> 技術利用の核となる DDS への応用が行われ、特に、経口、経皮デリバリーにおける新規 DDS 技術として発展した。経口投与方法においてはこれまでに、インスリンや成長ホルモンなどのバイオ医薬品あるいは抗炎症剤を封入した S/O 製剤が開発され、それぞれの薬物において体内吸収率 (BA) の改善や副作用の低減が認められている。また、経皮投与においても、タンパク質を S/O 化することにより、皮膚の最大のバリアである疎水性の高い角層への高浸透を可能にし、経皮免疫システムが構築できることを明らかにしている [11]。このように、親水性の薬物を油状基剤に高濃度かつナノレベルに分散できる S/O<sup>®</sup> 技術は、新規な DDS 技術として今後の応用展開が期待されている。

## 謝辞

「ナノ粒子解析 (DLS) 装置」の共同利用をご快諾いただきました九州大学ナノテクノロジープラットホームに対し心より感謝を申し上げます。

## 参考文献

- [1] 後藤雅宏: *ファルマシア*, **42**, 823 (2006).
- [2] 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*, **67**, 68 (2009).
- [3] 後藤雅宏, 田原義朗: *化学*, **66**, 54(2011).
- [4] Tahara Y., Kamiya N., Goto M.: *Int. J. Pharm.*, **438**, 249 (2012).
- [5] Bos J. D., Meinardi MMHM.: *Experimental Dermatology*, **9**, 165 (2000).
- [6] Lavon, I., Kost, J.: *Drug Discov Today* **9**, 670(2004).
- [7] Stoitzner, P., Green, LK.: *J Immunol* **180**, 1991(2008).
- [8] 大熊愛子, 朴洪宇, 田原義朗, 神谷典穂, 後藤雅宏: *膜*, **34**, 227 (2009).
- [9] Tahara Y., Honda S., Kamiya N., Goto M.: *J. Control. Release*, **131**, 14 (2008).
- [10] 船津麻美, 山中桜子, 田原義朗, 後藤雅宏: *膜*, **36**, 57 (2011).
- [11] Kitaoka M., Imamura K., Kamiya N., Goto M.: *Inter J. Pharma.*, **458**, 334 (2013).

(九州大学 後藤 雅宏,  
 ココカラファインネクスト 山中 桜子)



分子・物質合成  
プラットフォーム

**【お問い合わせ】**

分子・物質合成プラットフォーム

九州大学

☎ 092-802-2845

E-mail [nano\\_office@mail.cstm.kyushu-u.ac.jp](mailto:nano_office@mail.cstm.kyushu-u.ac.jp)

ホームページ

<http://nano.kyushu-u.ac.jp/>