

香料成分の皮膚透過性に及ぼす基材の影響

藤堂 浩明*、守屋 卓幸、井上 春幾、須釜 猛、杉林 堅次

城西大学 薬学部 薬粧品動態制御学研究室

〒350-0295

埼玉県坂戸市けやき台1-1

Tel 049-271-7367

E-mail: ht-todo@josai.ac.jp

藤堂 浩明

和文要旨

皮膚に塗布した物質の有効性や安全性を評価するには、それらの皮膚透過性を把握することが重要である。ほとんどの化学物質の皮膚透過速度は、Fick の拡散則に従い、塗布濃度と皮膚バリア中の濃度勾配に比例する。化学物質の中には皮膚塗布部位から揮発し、物質濃度が減少するものもあるため、単純に Fick の拡散則を適用できない場合もある。そこで、蒸気圧の異なる 4 種類の精油（香料）成分と主にアロマセラピーで基材として用いられているホホバオイルを用いて、香料成分の皮膚代替膜透過性及び揮発性の評価を行った。また、その他基材として、ホホバオイルと物性のよく似ているオリーブオイル、さらに一般的な溶媒であるエタノールおよび精製水も用い、香料成分の皮膚透過性に及ぼす基材の影響を調べた。得られた結果より、香料の膜透過性は香料の基材の影響を受け、ホホバオイルやオリーブオイルからの香料成分の透過性は水基材からの透過性よりも低値となることが分かった。

Abstract

Evaluation of skin permeation for topically applied substances is very important for estimation of their efficacy and safety. Generally, skin permeation of substances is obeyed to the Fick's second law of diffusion and the flux of topically applied substances is related to concentration gradient across the skin barrier. However, volatile substances might not be simply obeyed to the Fick's second law of diffusion due to decreasing the concentration by evaporation. There are few reports on the simultaneously evaluation of skin permeation and evaporation of volatile substances from vehicle. In the present study, four fragrances with different vapor pressures were used and jojoba oil, which is often used in aromatherapy, was selected as a carrier. Furthermore, olive oil, ethanol and purified water were selected as the comparisons to jojoba oil. The relationship of physicochemical properties of fragrances with onto their alternative skin membrane permeation was investigated using skin permeation and evaporation experiments. From these results, membrane permeation of fragrances from jojoba and olive oils were lower than that from purified water.

1. 緒論

精油は、我々の生活を豊かにするだけでなく、アロマセラピー（aromatherapy：芳香療法）やアロマコロジー（aromachology：芳香心理学）としての効用が期待されている^{1,2)}。アロマセラピーに用いられる精油は、沐浴法、湿布法、トリートメント法などに利用されているだけでなく、セルフスキincareとしてクリームなどの化粧品に少量を加えて使用されている。これらの方法はいずれも皮膚に直接塗布する方法のため、精油に含まれている化学物質の皮膚表面からの揮発性や体内へ移行性（皮膚透過・浸透性）は皮膚局所での効果や安全性を評価するためには非常に重要である。

皮膚の最外層に位置する角層は物質の透過を妨げる脂溶性の著しく高いバリア膜であり、多くの化学物質の皮膚透過過程における律速段階である。その透過過程は単純な溶解拡散理論に基づいて論じられており、一般に、化学物質の皮膚透過性は、適用物質や基材の物理化学的性質（分子量、融点、沸点、蒸気圧、油水分分配係数、溶解度パラメータなど）に大きく影響を受ける³⁻⁵⁾。同様に、香料成分の揮発性もこれらの物理化学的性質に大きく影響を受ける。また、化学物質の毒性や有効性は、それら物質の作用部位中濃度に相関する。特に、酵素や生理活性物質がそれらの毒性・効果に関与しないときは、毒性・効果はそれら化学物質の濃度に関して「直接反応モデル」で表すことができ、Hill 式で表現できる。我々は、皮膚一次刺激性反応に関しても同様に反応と濃度の関係は Hill 式で表せられることをすでに報告している⁶⁾。さらに、皮膚透過性試験から得られた化学物質の皮膚透過パラメータを用いて予測した皮膚中濃度は、その実測値と非常に良く一致することを報告している⁷⁾。したがって、揮発性の精油による効用や安全性を考慮した製剤設計をするためには、キャリアオイルや水基材からの揮発による化学物質の減少速度と皮膚への透過速度を評価する必要がある。

そこで今回我々は、物理化学的性質の異なる香料成分を選択し、種々基材を用いた時の、香料成分の皮膚透過性と揮発性を調べた。なおモデル香料にはオイゲノール

(EU)、シンナムアルデヒド (CA)、チモール (TH)、そしてシネオール (CO) を用いた。これらの構造式および物性を表 1 に示す。また、基材 (carrier) には水、エタノール、オリーブ油およびホホバ油を用いた。これらの物性を表 2 に示す。ここで、ホホバオイルはアロマセラピーで最も使用頻度の高い基材である。また、皮膚 (角層) 代替膜として脂溶性の膜であるシリコーン膜を用いた。また、物質のヘアスラット抽出皮膚透過性とシリコーン膜透過性には、良好な相関が得られることが報告されている⁷⁾。

(表 1, 2)

2. 実験方法

2.1 試料および実験材料

EU、CA、TH および CO は小川香料株式会社 (東京、日本)、ホホバ油は株式会社生活の木 (東京、日本)、オリーブ油は関東化学株式会社 (東京、日本)、エタノールは和光純薬工業株式会社 (大阪、日本) より購入した。シリコーン膜 (厚み 75 μm) はリンテック株式会社 (埼玉、日本) から供与された。その他の試薬は、特級、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 用、または試薬グレードのものを精製せずにそのまま使用した。なお、水は ELIX 3 (日本ミリポア株式会社、東京、日本) により精製した水を使用した。

2.2 溶解度パラメータおよび ClogP の算出

Fedor 法を用いて物質間の相溶性の指標である溶解度パラメータ (*SP*) 値を算出した。また、脂溶性の指標である Clog*P* を Chemdraw software (Cambridge Scientific Computing, Inc., Cambridge, MA, USA) 用いて算出した。

2.3 各香料成分の揮発実験

ホホバオイル、オリーブオイル、およびエタノールを基材とする場合は、香料成分濃度が 1 w/w% となるように、水を基材とする場合は皮膚表面温度 32°C での飽和

溶解度で試験した。図1に香料成分の各基材からの揮発率および揮発速度の測定方法を示す。調製した各香料成分を室温条件下で、厚み 140 μm のプラスチックプレートの上に載せた口径 1.5 cm (有効面積 1.77 cm^2) の縦型拡散セル用のガラスキャップ内に 1 mL 適用し、上部が開放した風袋を備えた 32°C のホットプレート上で 12 時間放置した。なお、ガラスキャップ内のプラスチックプレートの温度は、非接触型温度計により 32°C であることを確認した。12 時間後の香料分量は適用した基材をパスツールピペットにてすべて回収し、各基材を用いてそれらが 10 mL となるようメスフラスコでメスアップしたのち測定した。なお、CO はヘキサン抽出したのち測定した。

(図 1)

2.4 シリコーン膜透過実験

図2に香料成分のシリコーン膜透過実験方法を示す。各香料成分の膜透過性試験は、縦型拡散セル (有効透過面積 1.77 cm^2) にシリコーン膜を装着して行った。Receiver compartment 側に 10 mM Tween80 含精製水を 6.0 mL 適用し、donor compartment 内に各香料成分を 1w/w% (水基材に関しては飽和溶解度) 含む種々試料を 1.0 mL 適用してシリコーン膜透過実験を行った。なお、実験中、香料成分を適用した側のシリコーン膜表面を皮膚表面温度と同じ 32°C に保つように温調し、receiver compartment 内はスターヘッド型攪拌子を synchronous motor (マルチスターラーM-1、アズワン株式会社、大阪、日本) により 500 rpm で回転させることで攪拌した。経時的に receiver compartment 側から 0.5 mL サンプルングし、その都度、同量の 10 mM Tween80 含有精製水を receiver compartment 側に補充した。採取したサンプル溶液中の香料分量は、HPLC もしくは GC を用いて測定した。

(図 2)

2.5 香料成分の膜透過実験後のシリコーン膜中濃度測定

香料成分の膜透過実験終了後にシリコーン膜を縦型拡散セルから取り外し、精製

水で膜の表面および裏面を十分に洗った。その後、有効透過面積 (1.77 cm^2) を切り取り、エタノール溶媒 1 mL 中に入れ香料成分の抽出を 24 時間行った。その後、膜を回収しエタノール溶媒中に抽出された香料成分量を測定した。一方、種々基材に溶解させた香料成分溶液 (A) 中にシリコーン膜を 12 時間適用後、シリコーン膜を回収し上記条件にて膜中の香料成分量 (B) を測定した。さらに、シリコーン膜へ移行せず、基材中に残っている香料成分量 (C) も測定した。各香料成分の膜からの抽出率は、測定によって得られた香料成分量 (B) を膜中へ移動した香料成分量 (A-C) で除して算出した。

2.6 香料成分の定量

EU、CA および TH は、HPLC を用いて測定した。また、CO は GC を用いて測定した。表 3 に EU、CA および TH の定量条件を、表 4 に CO の定量条件を示す。

(表 3, 4)

2.7 蒸発熱の測定

香料成分の蒸発熱 (ΔH_{vapor}) は示差走査熱量計 (DSC、Thermo plus EVO/DSC8230、株式会社リガク、東京、日本) で測定した。アルミ液体用試料容器 (株式会社リガク、東京、日本) に香料成分を入れ、香料成分の質量および蒸発熱 (ΔH_{vapor}) を測定した。EU および CA は昇温速度 $20^\circ\text{C}/\text{min}$ 、設定温度 $20\text{-}320^\circ\text{C}$ 、CO は昇温速度 $15^\circ\text{C}/\text{min}$ 、設定温度 $20\text{-}220^\circ\text{C}$ の設定にて蒸発熱を測定した。なお、TH は固体であるため表面積が他の香料成分と同様にならず、また、溶解させた場合でも短時間で硬化してしまうため、測定を行なわなかった。

3. 解析方法

3.1 蒸散速度の算出

揮発試験開始から 12 時間後の基材中の香料成分の減少量 (Q_v) より単位面積 (S) および単位時間 (t) あたりの蒸散速度 ($Flux_v$) を算出した。

$$Flux_v = \frac{Q_v}{St} \quad (1)$$

また (1) より得られた香料成分の $Flux_v$ を適用濃度 (C_v) で除してみかけの蒸散係数 (K_v) を算出した。

$$K_v = \frac{Flux_v}{C_v} \quad (2)$$

3.2 蒸気圧の算出

式 (3) に示した Clausius - Clapeyron 式から 305K (32 °C) での揮発実験時の香料成分の蒸気圧 (P_2) を算出した。

$$\log \frac{P_2}{P_1} = -\frac{\Delta H_{vapor}}{2.303R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right) \quad (3)$$

ここで T_1 は 298K (25°C)、 P_1 は温度 T_1 での既知の蒸気圧、蒸発熱 (ΔH_{vapor}) は示差走査熱量計 (DSC) を用いた実験より得られた実測値、 R は気体定数であり、実験時の温度 (T_2) を皮膚表面温度 305K (32°C) として、香料成分の蒸気圧 (P_2) を計算した。

3.3 シリコン膜透過速度の算出⁸⁾

香料成分のシリコン製透過性は Fick の拡散則に従い、このときの単位面積当たりの累積透過量 Q は以下の式で表すことができる⁹⁾。

$$Q = KLC_v \left[\frac{D}{L^2} t - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp\left(-\frac{D}{L^2} n^2 \pi^2 t\right) \right] \quad (4)$$

ここで、 K は適用した香料成分の基材からシリコーン膜への分配係数、 D は香料成分のシリコーン膜中拡散係数、 C_v は香料の適用香料濃度、 L はシリコーン膜の厚みを示す。適用後、十分に時間が経過し（ $t = \infty$ ）、香料成分のシリコーン膜透過速度が定常状態のときは（4）式の右辺第3項がゼロとなり、次式に簡略化できる。

$$Q = \frac{KDC_v}{L} \left[t - \frac{L^2}{6D} \right] \quad (5)$$

（5）式より定常状態時（ $dQ/dt = \text{一定}$ ）の透過速度（ $Flux_p$ ）は以下のように表すことができる。

$$Flux_p = \frac{KDC_v}{L} \quad (6)$$

さらに、（6）式より得られた $Flux_p$ を香料成分の適用濃度 C_v で除して見かけの香料成分のシリコーン膜透過係数（ P ）を算出した。

4. 結果及び考察

4.1 香料成分の揮発性

図3に各種基材からの香料成分の蒸気圧 P_2 値と $Flux_v$ 値の関係を示す。香料成分のEU、CA、THの $Flux_v$ 値は、基材ごとにほぼ同程度の値を示したものの、香料成分の P_2 値が他の香料成分よりも高値を示すCOは高い $Flux_v$ 値を示した。基材にかかわらず、COの $Flux_v$ 値が高値を示したことから、 $Flux_v$ 値は蒸気圧と関係していると考えられた。また、水やエタノール基材からの香料成分の $Flux_v$ はホホバオイルやオリーブオイルよりも高値を示す傾向が認められたことから、次に物質間の相溶性の指標である溶解度パラメータ（ SP ）値に着目し、基材と各種香料成分の SP 値

と蒸散係数 K_v との関係調べた。一般に、溶媒と溶質の SP 値の差が小さいほど溶質の溶媒への溶解度が高くなり、この値が大きくなるほど溶解度が低下する。また、 SP 値は溶質の皮膚透過性とも関係することが知られている。図 4 に各種香料成分の $\log K_v$ 値と各種香料成分 (δ_D) と基材 (δ_V) の SP 値の差の 2 乗 ($\delta_D - \delta_V$)² の関係を示す。ホホバ油やオリーブオイル基材では ($\delta_D - \delta_V$)² 差が小さい CO のみが高い K_v 値を示し、他の香料成分では ($\delta_D - \delta_V$)² 差が増大するにも関わらず K_v 値の大きな変化は認められなかった。同様に、水やエタノール基材でも CO のみが高い K_v 値を示し、他の香料成分では大きな K_v 値の変化は認められなかった。

(図 3, 4)

4.2 香料成分のシリコーン膜透過性と膜中濃度

図 5 に香料成分のシリコーン膜を介した香料成分の累積透過量プロファイルを示す。香料成分の膜透過量の順序は、いずれの基材を用いた場合においても $CA > EU > TH > CO$ となった。また、基材間で膜透過量に差が認められ、水 $>$ エタノール $>$ ホホバ油 $>$ オリーブオイルの順となった。物質と基材の SP 値の差が大きいほど、物質の膜への移行性が増加し、 SP 値の差が小さくなるほど膜への移行性が低下する¹⁰⁾。そこで、香料成分と基材の SP 値の差とシリコーン膜透過性 ($\log P$) の関係について調べた。図 6 に香料のシリコーン膜透過性 ($\log P$) と基材と香料成分の SP 値との関係を示す。また、表 5 に香料成分のシリコーン膜透過係数を示す。ホホバオイルを用いた場合には、香料成分 (δ_D) と基材 (δ_V) の SP 値の差の増大にともなう香料のシリコーン膜透過性に変化は認められなかった。一方、オリーブオイルでは、 SP 値の差の増大にともない香料のシリコーン膜透過性が増加した。水を基材とした場合は、香料成分のシリコーン膜透過性は他の基材からのシリコーン膜透過性よりも高値を示した。しかしながら、水を基材として用いた場合、最も SP 値の差が大きい CO のシリコーン膜透過性は SP 値の差の小さい他の香料成分のシリ

コーン膜透過係数より低値を示した。これは、CO の高い揮発性による水基材からの濃度減少がシリコーン膜透過性に影響を及ぼした可能性が考えられた。一方、エタノールを基材としたときには、水基材とは異なり、*SP* 値の差が小さい CA や EU の方が *SP* 値の差が大きい TH よりも高いシリコーン膜透過性を示した。これは、基材として用いたエタノールのシリコーン膜への浸透（牽引効果）による可能性が考えられた。そこで、次に、香料成分のシリコーン膜中濃度について調べた。表 6 に香料成分のシリコーン膜中濃度を示す。シリコーン膜を介した香料成分の透過性試験の結果と同様に、水を基材とした場合に香料成分の膜中濃度が著しく高くなった。物質の膜中濃度は、それらの膜透過性と関係するため、物質の膜透過性試験から得られたパラメータを用いて、それらの膜中濃度が予測できる⁷⁾。物質の拡散性は、ストークスアインシュタインの式に従うため分子量の 3 乗根に反比例する¹¹⁾。また、物質の膜透過性は拡散性と分配性の積で表すことができるので、物質の分子量が同程度の場合は、物質の膜透過性は、それらの膜への分配性の大きさに比例する。したがって、シリコーン膜中の香料成分の濃度の順は、シリコーン膜透過性の順と一致すると考えられた。しかしながら、シリコーン膜中濃度の順は、シリコーン膜透過性の順と異なる結果となった。これらの原因に関して詳細な検討を行っていないが、香料成分のシリコーン膜中での高い拡散性によるシリコーン膜からの早い消失やシリコーン膜からの揮発が影響している可能性が考えられた。

(図 5,6, 表 5,6)

5. アロマセラピーへの応用

本検討より得られた値を用いて、1w/w%の香料を 50 mL 皮膚に塗布したときの、香料成分の皮膚透過量を予測した。シリコーン膜を介した物質の透過性試験は 5～10 分程度で定常状態に達する。一方、ヒト皮膚を用いた時は 6～12 時間を要するため、香料成分のシリコーン膜透過性は、ヒト皮膚透過性の約 100 倍高値を示すと考えられる。そこで、シリコーン膜透過係数を 0.01 倍し、香料成分の皮膚（角層）透過係数を算出した。また、体重 50 kg、身長 160 cm の体表面積は、体表面積式¹⁴⁾=

体重^{0.425}×身長^{0.725}×0.007184 を用いて算出すると 1.501 m² となる。この内、前部胴体が占める割合は全体表面積の 18%、後部胴体が占める割合は 20%である¹²⁾ため、胴体の表面積は 0.570 m² となる。CA が 1%含まれるホホバオイル 50 mL を胴体に塗布し、30 分間ボディーマッサージを実施したとすると、オイルを 8.8 μm の厚みで塗布することとなる。ホホバオイルからの CA の皮膚透過係数 1.6×10^{-8} cm/s を用いて、CA の皮膚移行量を算出すると、CA の皮膚移行量は、 $10 \text{ mg/mL} \times 0.570 \times 10^4 \text{ cm}^2 \times 1.6 \times 10^{-8} \text{ cm/s} \times (30 \text{ min} \times 60) = 1.64 \text{ mg}$ となる。ただし、適用直後に CA の皮膚透過性が定常状態に達し、適用した基材中の CA 濃度が変化しないとする。これらの計算を行ない、NOEL や NOAEL などの値と比較することで、香料成分の有効性や安全性評価に役立てることができる。

5. 結論

本研究では、香料成分の蒸散速度及び皮膚透過係数を測定し、香料成分の皮膚透過性に及ぼす基材の影響を皮膚代替膜であるシリコーン膜を用いて行った。本検討より香料成分のシリコーン膜透過性は、水基材やエタノール基材を用いた場合には、ホホバオイルやオリーブオイルを用いた場合と大きく異なることが分かった。

6. 考察

本論文では、シリコーン膜をヒト皮膚代替膜として使用した。代替膜を用いた得られた結果は、必ずしもヒト皮膚透過性を良好に予測できるわけではないが^{13, 14)}、シリコーン膜などの代替膜を用いた化学物質の透過性評価の重要性は今後ますます重要となる。*In vitro* 皮膚透過性試験は、化学物質の安全性や有効性評価に用いられており、香料成分の安全性や有効性を考える場合にも、ヒト皮膚やヒト皮膚代替を用いた透過性試験による香料成分の皮膚透過性評価を行なうことが重要であると考えられた。

6. 謝辞

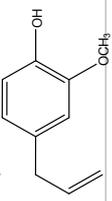
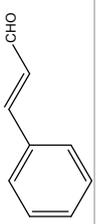
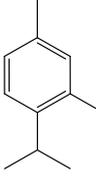
本研究の一部は、平成 22 年度アロマ環境協会の研究助成金の支援を受けて実施しております。

7. 参考文献

- 1) 土師信一郎: 香料の効用, 化粧品科学ガイド, 128-132 (2007).
- 2) 土師信一郎: 香りの効果研究の進歩と化粧品への応用, 化粧品の研究開発技術の進歩と将来展望, 222-230 (2009).
- 3) Naik, A., Kalia, Y., Guy, R.: Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function, *Pharm. Sci. Technol. Today*, **3**, 318–326 (2000).
- 4) 山田圭祐, 杉林堅次: 芳香成分の経皮吸収, *Aromatopia*, **91**, 2-6 (2008).
- 5) Guy R.H.: Predicting the rate and extent of fragrance chemical absorption into and through the skin, *Chem. Res. Toxicol.*, **23**, 864-870 (2010).
- 6) Kano, S., Sugibayashi, K.: Kinetic analysis on the skin disposition of cytotoxicity as an index of skin irritation produced by cetylpyridinium chloride: comparison of in vitro data using a three-dimensional cultured human skin model with in Vivo results in hairless mice, *Pharm. Res.*, **23**, 329-335 (2006).
- 7) Sugibayashi, K., Todo, H., Oshizaka, T., Owada, Y.: Mathematical model to predict skin concentration of drugs: toward utilization of silicone membrane to predict skin concentration of drugs as an animal testing alternative, *Pharm. Res.*, **27**, 134–142 (2010).
- 8) Todo, H., Kimura, E., Yasuno, H., Tokudome, Y., Hashimoto, F., Ikarashi, Y., Sugibayashi, K.: Permeation pathway of macromolecules and nanospheres through skin, *Biol. Pharm. Bull.*, **33**, 1394–1399 (2010).
- 9) Higuchi T.: Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments, Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments, *J. Soc. Cosmetic. Chem.*, **11**, 85-97 (1960).
- 10) 溶解性パラメータ適用事例集～メカニズムと溶解性の評価・計算例等を踏まえて～, 藤堂浩明, 杉林堅次: 第 12 節 膜粘膜透過性と溶解性パラメータ, p235–248, 情報機構, 東京 (2007) .
- 11) Alfred N. Martin (Ed.): "Physical Pharmacy: Fourth edition, p401, Lea & Febiger, PA, 1993.

- 12) Pierre A., Humbert P. (Ed.) : "Measuring the skin", pp727-728, Springer, Berlin, 2004.
- 13) Kano S., Todo H., Sugie K., Fujimoto H., Nakada K., Tokudome Y., Hashimoto F., Sugibayashi K.: Utilization of reconstructed cultured human skin models as an alternative skin for permeation studies of chemical compounds, *AATEX*, **15**, 61-70 (2010).
- 14) Kano S., Todo H., Sugie K., Fujimoto H., Nakada K., Tokudome Y., Hashimoto F., Kojima H., Sugibayashi K.: Comparison of several reconstructed cultured human skin models by microscopic observation: Their usefulness as an alternative membrane for skin in drug permeation experiments, *AATEX.*, **16**, 51-58 (2011).

表 1 香料成分の物理化学的特性

Volatile ingredients Structural formula	Molecular formula [<i>M.W.</i>]	Vapor pressure [μmHg]	Solubility in water [mg/mL]	<i>b.p.</i> <i>m.p.</i> [$^{\circ}\text{C}$]	$\text{Clog}P^*$	SP^{**} [$(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}$]
Eugenol (EU) 	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ [164.20]	13.8	2.46	254 - 11	2.40	23.21
Cinnamaldehyde (CA) 	$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}$ [132.16]	29.5	3.76	251 - 7.5	2.05	22.41
Thymol (TH) 	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ [164.20]	35	0.90	232 50	3.20	24.55
1, 8-Cineole (CO) 	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ [154.25]	1650	3.50	177 1.5	2.28	18.37

*Each $\text{Clog}P$ is calculated using Chemdraw software.

**Fedor's solubility parameter

表 2 基材の物理化学的特性

Carrier	<i>m.p.</i> [°C]	<i>b.p.</i> [°C]	<i>SP</i> [*] [(J/cm ³) ^{1/2}]
Jojoba oil	6.8-7	398	19.25
Olive oil	0-6	300	16.13
Ethanol	-114	78	22.43
Water	0	100	47.95

* Fedor's solubility parameter

表 3 HPLC 定量条件 (Eugenol, Cinnamaldehyde, Thymol)

Detection	UV 270 nm
Mobile phase	0.1% phosphoric acid : acetonitrile = 55 : 45 (CA, EU) 0.1% phosphoric acid : acetonitrile = 45 : 55 (TH)
Column	Lichrospher® 100 RP-18e (4 nm×250mm)
Internal standard	Methyl paraben (CA) Ethyl paraben (EU) Butyl paraben (TH)
Flow rate	1.0 mL/min
Injection volume	20 µL
Column temp.	40°C

表 4 GC 定量条件 (1, 8-Cineole)

Detection	FID
Carrier gas	N ₂
Column	HP-INNOWAX (length 30 m×internal diameter 0.32 mm、film 0.50µm)
Internal standard	Ethyl benzoate
Flow rate	5.11 mL/min
Injection volume	3 µL (CO)
Pressure	200 kPa
Sprit ratio	1 : 30 (CO)
Column temp.	80°C (2 min), 30°C /min heat-up, 200°C (2 min)
Detector temp.	280°C (CO)
Injection port temp.	280°C (CO)

表5 香料成分のシリコーン膜透過性

	EU (cm/s)	CA (cm/s)	TH (cm/s)	CO (cm/s)
ホホバオイル	$(1.1 \pm 0.13) \times 10^{-6}$	$(1.6 \pm 0.06) \times 10^{-6}$	$(2.2 \pm 0.03) \times 10^{-7}$	$(2.1 \pm 0.03) \times 10^{-7}$
オリーブオイル	$(6.2 \pm 0.58) \times 10^{-7}$	$(5.2 \pm 0.56) \times 10^{-7}$	$(2.2 \pm 0.29) \times 10^{-7}$	$(2.1 \pm 0.16) \times 10^{-7}$
エタノール	$(1.3 \pm 0.01) \times 10^{-6}$	$(2.2 \pm 0.02) \times 10^{-6}$	$(8.0 \pm 0.05) \times 10^{-7}$	$(7.2 \pm 0.01) \times 10^{-7}$
水	$(3.4 \pm 0.02) \times 10^{-6}$	$(4.4 \pm 0.18) \times 10^{-6}$	$(1.5 \pm 0.02) \times 10^{-6}$	$(1.3 \pm 0.001) \times 10^{-6}$

CA : Cinnamaldehyde , EU: Eugenol, TH: Thymol, CO:1, 8-Cineole

表6 シリコーン膜中の香料成分濃度

基材	膜中香料濃度 (mg/g)			
	EU	CA	TH	CO
ホホバオイル	0.65±0.35	0.95±0.15	0.68±0.15	0.89±0.05
オリーブオイル	0.61±0.30	0.59±0.11	0.57±0.18	0.85±0.06
水	6.29±1.79	4.71±0.77	5.71±2.02	4.50±0.56
エタノール	0.87±0.20	0.97±0.22	1.91±0.72	3.08±0.72

CA : Cinnamaldehyde , EU: Eugenol, TH: Thymol, CO:1, 8-Cineole
 Each value shows the mean±S.E. (n=3).

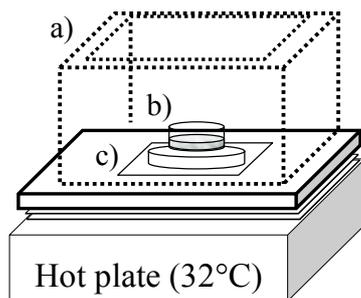


図 1 香料の揮発性試験

a) 風袋、b) ガラスキャップ、c) プラスチック板

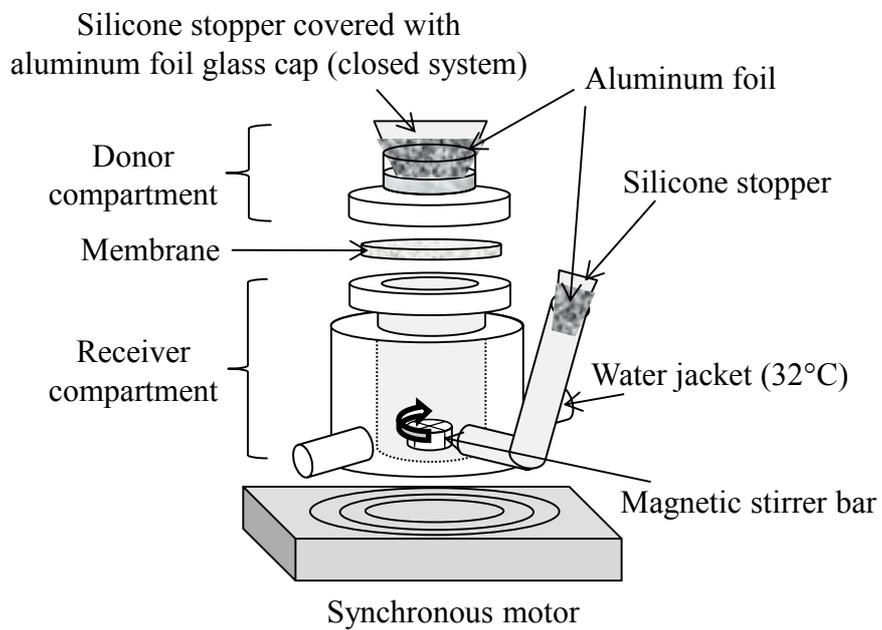
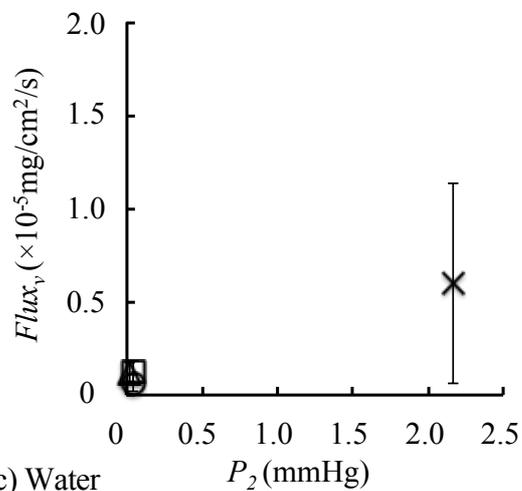
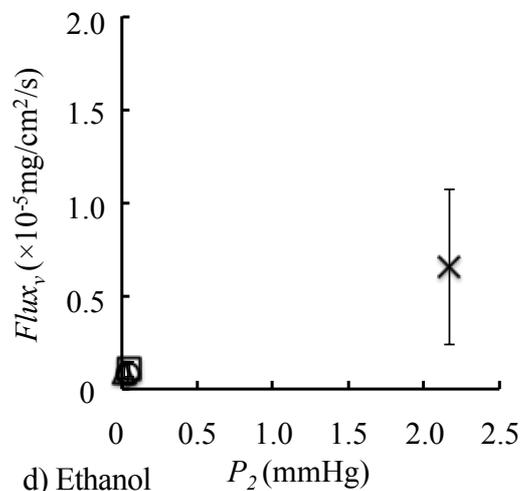


図2 皮膚透過性試験に用いた縦型拡散セルの設置図

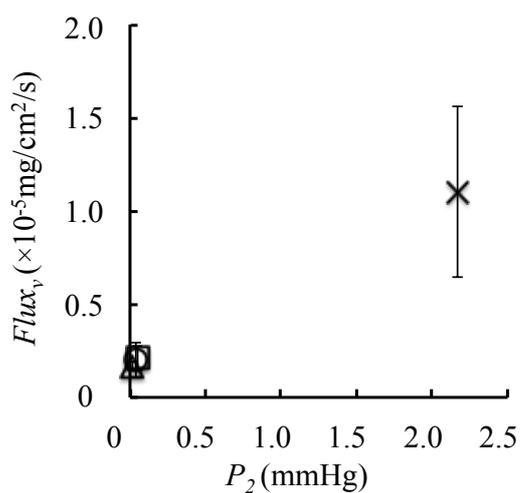
a) Jojoba oil



b) Olive oil



c) Water



d) Ethanol

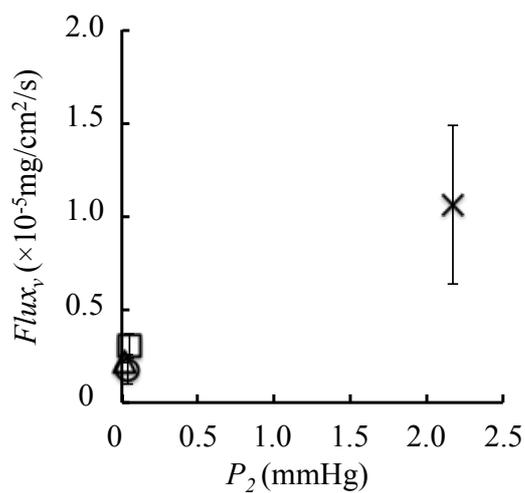


図 3 種々基材からの香料成分の蒸気圧 (P_2) と蒸散速度 ($flux_v$) の関係

Symbol: \circ ; CA, \triangle ; EU, \square ; TH, \times ; CO. Each point represents the mean \pm S.E. ($n = 4$).

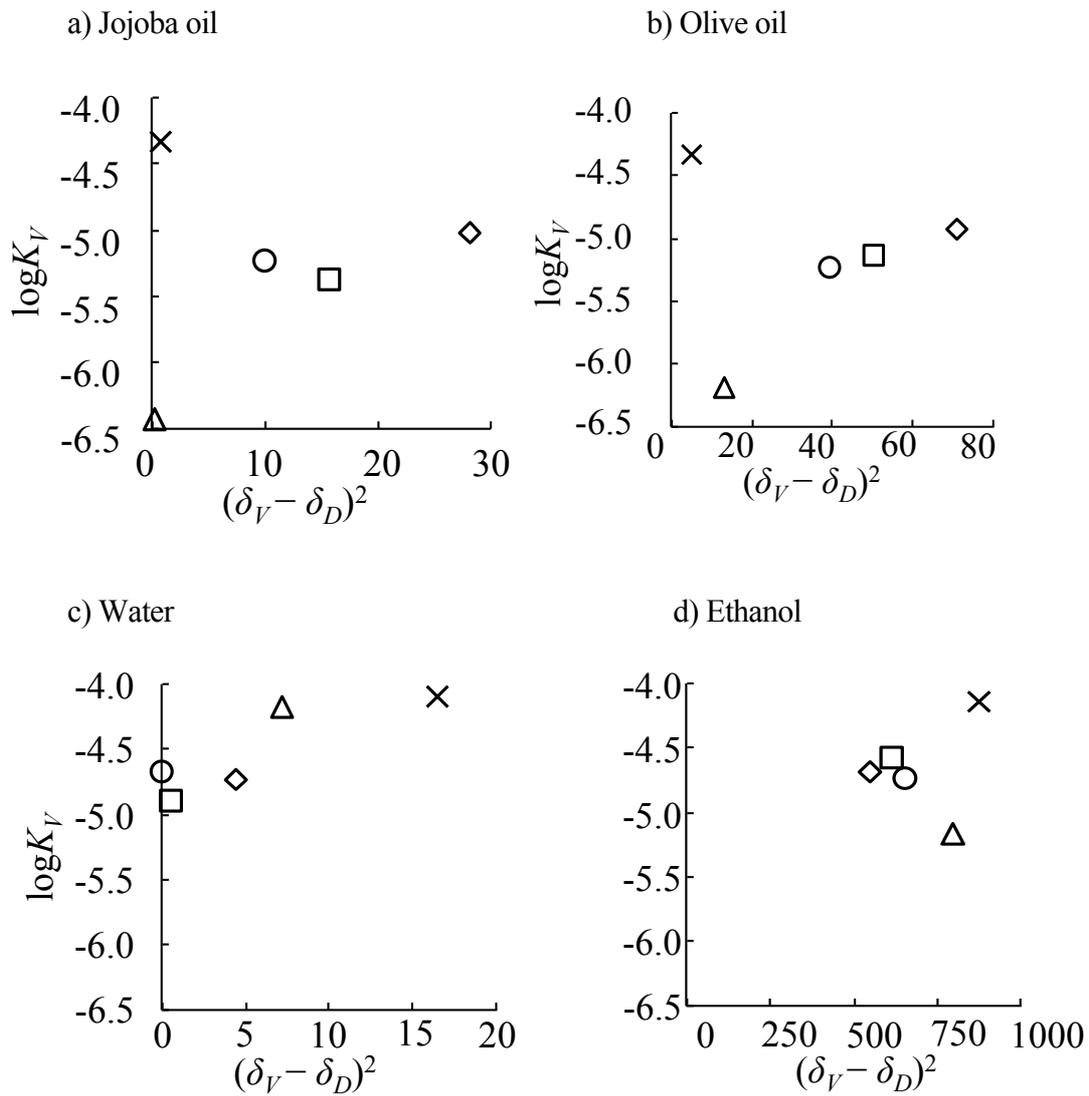
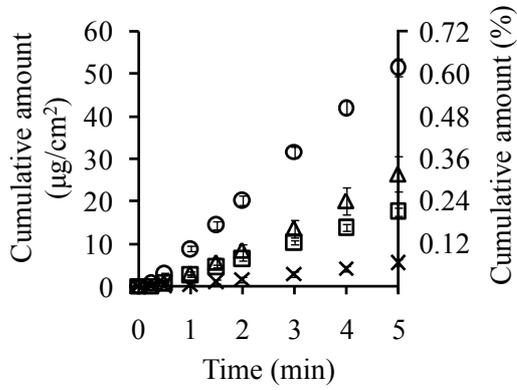


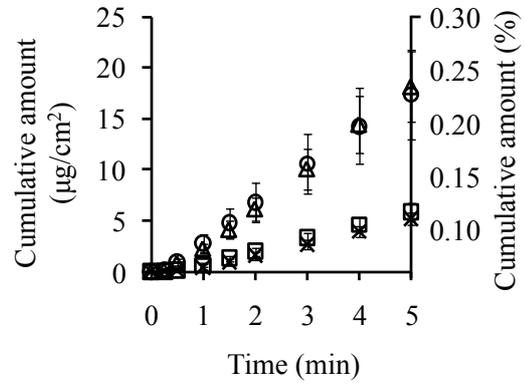
図 4 種々基材からの揮発係数 (K_V) と溶解度パラメータ (SP 値) の差の関係

Symbol: ○; CA, △; EU, □; TH, ×; CO.

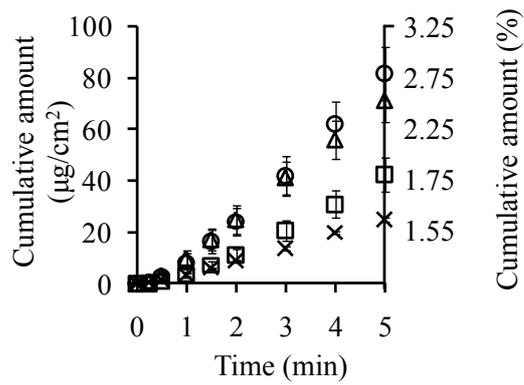
a) Jojoba oil



b) Olive oil



c) Water



d) Ethanol

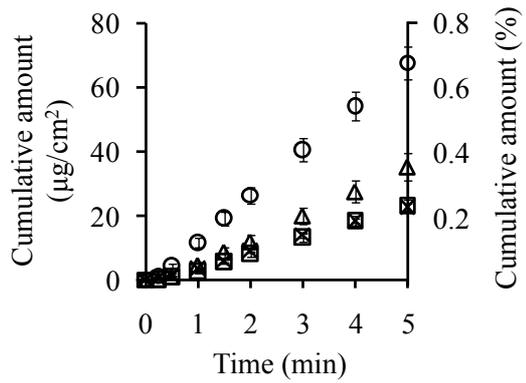
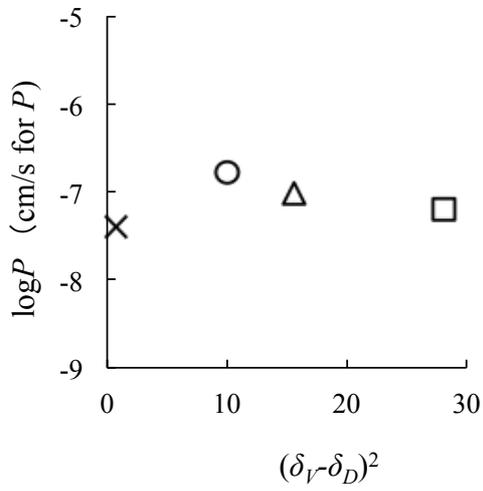


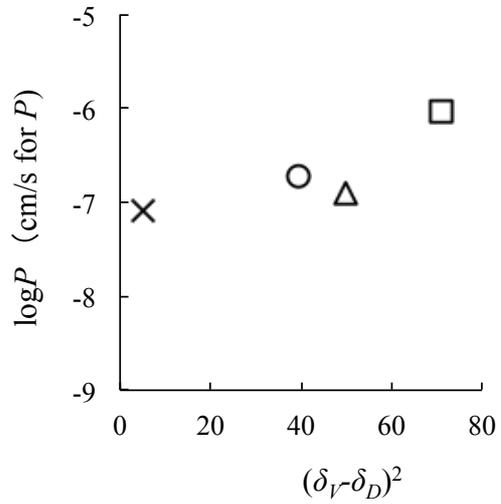
図5 シリコン膜を介した香料成分の累積皮膚透過プロファイル

Symbol: ○; CA, △; EU, □; TH, ×; CO. Each value shows the mean ± S.E. (n = 4)

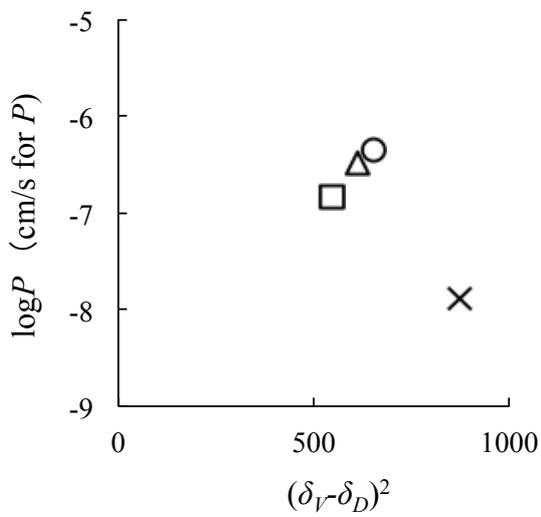
a) Jojoba oil



b) Olive oil



c) Water



d) Ethanol

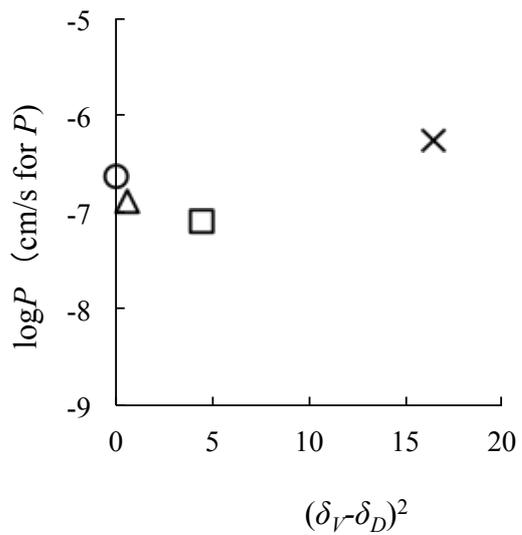


図 6 種々基材からのシリコン膜透過係数 (P) と溶解度パラメータ (SP 値) の差の関係

Symbol: \circ ; CA, \triangle ; EU, \square ; TH, \times ; CO. Each value shows the mean \pm S.E. ($n = 4$)