

สารทำให้ผิวขาว Skin whitening agents

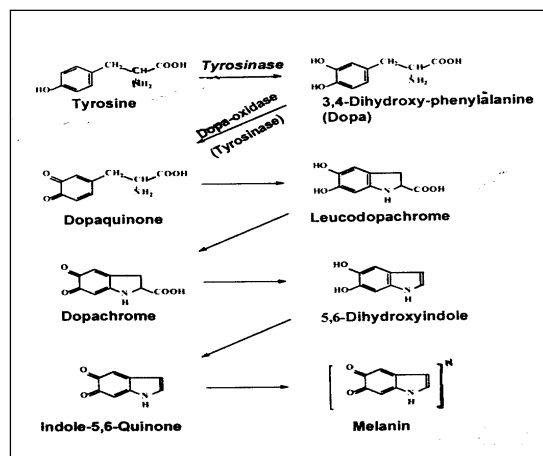
มานิตา หาญพานิชเจริญ*

ในปัจจุบันผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางทำให้ผิวขาวกำลังได้รับความนิยมใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากสื่อโฆษณาและค่านิยมที่ว่าผิวสวยคือการมีสีผิวค่อนข้างขาวหรือขาวอมชมพู สารทำให้ผิวขาวที่ใช้ในเครื่องสำอางมีหลายกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase inhibitor) เช่น arbutin, vitamin C, kojic acid และ licorice extract กลุ่มที่ทำให้เซลล์ผิวหลุดลอก (exfoliation) เช่น alpha hydroxy acid (AHA) และกลุ่มอื่นๆ บทความนี้จะวิเคราะห์ของสารทำให้ผิวขาวในด้านประสิทธิภาพ การก่อระคายเคือง ความปลอดภัยในการใช้รวมทั้งสาเหตุและปัจจัยของการเกิดผิวสีเข้ม กลไก/วิธีทำให้สีผิวขาวขึ้น เพื่อมุ่งเน้นให้ผู้บริโภคได้รับทราบข้อมูลจะได้ประกอบการตัดสินใจว่ามีความจำเป็น/สมควรจะต้องใช้ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่ทำให้ผิวขาวขึ้นหรือไม่อย่างไร

การเกิดสีผิวตามธรรมชาติ

โดยปกติการเกิดสีผิวตามธรรมชาติเกิดจากกลุ่มเซลล์ที่ชื่อว่า เมลาโนไซต์ (melanocytes) ซึ่งอยู่บนชั้นของชั้นผิวหนังกำพร้า (epidermal layer) ซึ่งทำหน้าที่สร้างเม็ดสีเมลานิน (melanin) เมลาโนินมี 2 รูปแบบ ได้แก่ pheomelanins ซึ่งทำให้เกิดผิวสีเหลืองหรือสีขาวยในคนยุโรป และ eumelanins ซึ่งทำให้เกิดผิวสีน้ำตาลหรือน้ำตาลค่อนข้างดำ ในคนเอเชียและแอฟริกา

กลไกการสร้างเมลานิน (ดังแสดงในรูปที่ 1) โดยเมลาโนไซต์ (melanocytes) ซึ่งทำหน้าที่สร้างและหลั่ง melanosomes (brown organelles) ภายในจะมีเอนไซม์ tyrosinase ซึ่งสามารถเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของไทโรซีน (tyrosine) ซึ่งเป็นสารประกอบ amine ที่มีอยู่ในผิวหนัง ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงจนกระทั่งเกิดเป็นเม็ดสีเมลานินขึ้น (Zuidhoff and Rijshergen, 2001) เม็ดสีเมลานินนี้เองที่ทำให้เกิดสีผิวที่แตกต่างกันในต่างเชื้อชาติ นอกจากนี้ความเข้มของสีผิวยังขึ้นกับปัจจัยทางกรรมพันธุ์ ปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมด้วย เช่น หญิงตั้งครรภ์จะมีการหลั่งฮอร์โมน MSH (melanocyte-stimulating hormone) มากกว่าปกติ การกินยาคุมกำเนิด การใช้เครื่องสำอางบางชนิดที่มีส่วนผสมของฮอร์โมนเพศ นอกจากนี้แสงแดดจัดก็เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผิวพรรณหมองคล้ำแลดูไม่สดใส



รูปที่ 1 ขบวนการเปลี่ยนแปลงไทโรซีนเป็นเม็ดสีเมลานิน (Zuidhoff and Rijshergen, 2001)

* อาจารย์ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

การเกิดผิวสีเข้ม เกิดจากขบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน (pigmentation) เกิดมากขึ้น เป็นการเกิดสม่ำเสมอทั่วบริเวณผิวหนังซึ่งต่างจากลักษณะการเกิดฝ้า ฝ้าเป็นแผ่นสีดำนํ้าตาลซึ่งพบบนใบหน้า มักขึ้นเป็นแถบหรือปื้นและมักเป็นทั้งสองข้างเท่าๆกัน สาเหตุการเกิดฝ้าเกิดจากปริมาณเมลานินไม่เท่ากันในแต่ละบริเวณของผิวหนัง

กลไกการออกฤทธิ์ของสารทำให้ผิวขาว

ดังที่ทราบแล้วว่าการเกิดสีผิวคือขบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน ดังนั้นการทำให้สีผิวจางลง (skin-lightening) หรือขาวขึ้นจึงสามารถทำได้โดยรบกวนขั้นตอนต่างๆในขบวนการสร้างเมลานิน โดยทั่วไปกลไกการออกฤทธิ์ของสารสำคัญทำให้ผิวขาวขึ้นแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ดังนี้ (MediDerm, 2002 and Esel, 2002)

1. กลุ่มยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase inhibitor) สารกลุ่มนี้สามารถยับยั้งการสร้างเมลานินโดยการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส

1.1 Arbutin สารสกัดจาก Bearberry plant นิยมใช้มากในประเทศญี่ปุ่นและแถบเอเชีย

1.2 Vitamin C (L-ascorbyl acid) และอนุพันธ์

1.3 Licorice (glycyrrhetic acid) สกัดจากชะเอม (*Glycyrrhiza glabra*) สารสำคัญที่ออกฤทธิ์คือ flavonoid และ triterpenoid

1.4 Kojic acid ได้จากกระบวนการเมแทบอลิซึมของรา Kojic mold

1.5 Mulberry สกัดจากใบหม่อน (*Morus alba*) สารสำคัญที่ออกฤทธิ์เป็นสารในกลุ่ม flavonoid และ triterpenoid

1.6 Melanostat เป็นเปปไทด์ที่สังเคราะห์ขึ้น เป็นสารสำคัญทำให้ผิวขาวขึ้นตัวใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสและยับยั้งที่เซลล์เมลานินโดยตรง

2. กลุ่มที่ทำให้เซลล์ผิวหนังชั้นนอกหลุดลอก (exfoliation) ได้แก่

2.1 Alpha hydroxy acid, AHA

2.2 Butyrate hydroxyanisole, BHA เช่น salicylic acid

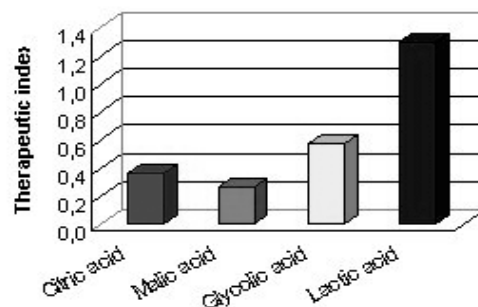
2.3 Retinol (vitamin A)

กรดผลไม้

(Alpha hydroxy acid, AHA)

กรดผลไม้หรือ AHA ได้ถูกนำมาใช้รักษาโรคผิวหนังและเครื่องสำอางในผลิตภัณฑ์ทำให้ผิวขาวอย่างแพร่หลาย ตัวอย่างของกรดผลไม้ที่นิยมใช้กันมากในปัจจุบัน ได้แก่ glycolic acid ซึ่งพบมากในอ้อย (sugar cane), lactic acid ซึ่งพบมากในนมเปรี้ยว (sour milk), malic acid พบมากในผลแอปเปิ้ล, citric acid พบมากในผลไม้ที่มีรสเปรี้ยว (citrus fruits) และ tartaric acid พบมากในองุ่น (grapes) สารในกลุ่ม glycolic acid มีสูตรโครงสร้างโมเลกุลเล็กที่สุดทำให้เชื่อว่ามีประสิทธิภาพในการผ่านผิวหนังได้ดีที่สุด รูปที่ 2 เปรียบเทียบประสิทธิภาพ (therapeutic index หรือ activity index) ของกรดผลไม้ชนิดต่างๆ พบว่า lactic acid มีประสิทธิภาพมากที่สุด (Purac, 2002)

Therapeutic Index AHAs



รูปที่ 2 เปรียบเทียบประสิทธิภาพกรดผลไม้ชนิดต่างๆ (Purac, 2002)

AHA มีกลไกการออกฤทธิ์โดยเป็น chelating agent ที่สามารถไปดึงแคลเซียมออกนอกเซลล์ผิวหนึ่ง เนื่องจากโครงสร้างของผิวหนึ่งเป็นลักษณะเซลล์บุผิว (epithelium cell) ที่ยึดติดกันแน่น โดยจะมีการยึดเกาะระหว่างเซลล์โดยโมเลกุลที่เรียกว่า cadherin (เป็น trans-membrane glycoprotein) ซึ่งการทำหน้าที่ของ cadherin ขึ้นกับแคลเซียมไอออน ดังนั้นเมื่อระดับแคลเซียมไอออนลดลงจะทำให้แรงการหลุดลอกของเซลล์ที่ผิวชั้นนอกออกได้เร็วขึ้น ผิวที่สร้างขึ้นใหม่มีความแตกต่างกันน้อยลง มองดูผิวมีความอ่อนเยาว์และขาวขึ้น (Wang, 1999)



วิตามินซีและอนุพันธ์

วิตามินซีเป็น whitening agent ที่ได้รับความนิยมใช้อย่างแพร่หลายในเครื่องสำอางที่ทำให้ผิวขาวขึ้น กลไกการออกฤทธิ์ของวิตามินซี นอกจากมันมีผลยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสแล้ว ยังมีฤทธิ์ฟอกสีผิว (bleaching effect) อีกด้วย ทำให้สีของเมลานินจางลง ผิวจึงแลดูขาวขึ้น

คุณสมบัติที่สำคัญของวิตามินซี คือเป็น antioxidant ที่ดี แต่ตัวมันเองก็สามารถถูก oxidized ได้ง่ายเมื่อถูกแสง (Zhai and Maibach, 2001) หากวิตามินซีถูก oxidized ก็จะไม่ส่งผลให้ความสามารถในการยับยั้งการสร้างเมลานิน (melanin) ลดลงไปด้วย เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าวจึงมีการพัฒนาอนุพันธ์ของวิตามินซีให้มีฤทธิ์เทียบเท่ากับมัน คือมีความสามารถในการทำให้ผิวขาวขึ้น สามารถแพร่ผ่านผิวหนึ่งได้ แต่มีความคงตัวที่ดีขึ้น ซึ่งอนุพันธ์ที่ได้รับความนิยมในท้องตลาดคือ

magnesium L-ascorbyl phosphate (MAP), magnesium ascorbate PCA (MAPCA), ascorbyl oleate, vitamin C glycoside และ disodium ascorbyl sulfate เมื่อเปรียบเทียบกับประสิทธิภาพของสารสำคัญนี้ ทำให้ผิวขาวขึ้นชนิดต่างๆดังนี้ 1% magnesium ascorbyl phosphate (MAP), 1% ascorbic acid, 3% lactic acid และ 1% kojic acid ในขณะที่ลำดับความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase inhibition) เป็นดังนี้ 3% lactic acid สามารถลดเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) ได้ผลใกล้เคียงเมื่อเทียบกับ kojic acid (มากกว่า lactic acid เล็กน้อย) รองลงมาได้แก่ MAP และ ascorbic acid ตามลำดับ (Zuidhoff and Rijshergen, 2001)

Kojic acid

Kojic acid เป็นผลผลิตที่ได้จากขบวนการเมแทบอลิซึมของเชื้อรา ในประเทศญี่ปุ่นได้มีการสังเคราะห์ kojic acid จาก *Aspergillus* ในปี ค.ศ. 1907 Lim (1999) ได้ทำการรักษาผู้ป่วยที่เป็น melasma โดยการใช้ kojic acid ในรูปแบบเจล (gel) ครั้งหนึ่งของใบหน้าให้สารตัวอย่างที่ประกอบด้วย 2% kojic acid, 10% glycolic acid และ 2% hydroquinone ส่วนอีกครึ่งหนึ่งของใบหน้าให้การรักษาเช่นเดียวกัน แต่สารตัวอย่างไม่มีส่วนประกอบของ 2% kojic acid ระยะเวลาที่ใช้ในการทดลองทั้งหมด 12 สัปดาห์ ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยทุกคนมีอาการดีขึ้นทั้ง 2 ซีกของใบหน้า แต่ซีกที่ทำการรักษาโดยมีส่วนประกอบของ kojic acid จะให้ผลในการรักษาที่ดีกว่า

นอกจากนี้พบว่า kojic acid มีความสามารถในการกำจัดอนุมูลอิสระ และเป็น Iron chelator ได้ ความสำคัญ of Iron ในผิวหนึ่ง คือมันมีส่วนร่วมในการก่อเกิดอนุมูลอิสระ (free radical) ซึ่งส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงบาดเจ็บของผิวหนึ่งเมื่อถูกแสง (photodamage) เช่น ริ้วรอยเหี่ยวย่น (Mitani et. al., 2001)

สารสกัดจาก Rumex

สารสกัดจาก rumex (rumex extract) เป็นสารสกัดจากพืช 4 ชนิด ได้แก่ *Rumex occidentalis*, *Rumex maritimus*, *Rumex pseudonatronatus* และ *Rumex stenophyllus* กลไกในการทำให้ผิวขาวขึ้นเกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส การศึกษาผลของสารสกัดจาก Rumex โดยเปรียบเทียบกับ kojic acid, hydroquinone และ arbutin พบว่าความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสของสารสกัดจาก rumex มีค่าใกล้เคียงกับ kojic acid แต่มีค่าสูงกว่า hydroquinone และ arbutin ในทุกความเข้มข้น (Simonat et.al., 2002)

สารเคลือบคลุมผิว (Opaque covering agents)

สารกลุ่มนี้ทำหน้าที่เคลือบคลุมผิวจึงกลบเกลื่อนสีผิวเดิมเอาไว้ เนื่องจากคุณสมบัติเดิมของมันเป็นสารที่ทำให้ทึบแสง มีสีขาวหรือขาวหม่น (white or pale pigments) จึงทำให้ใบหน้าและผิวหน้าแลดูขาวขึ้น โดยทั่วไปนิยมใช้สารนี้เป็นส่วนประกอบในเครื่องสำอางรองพื้นและแป้งฝุ่นแป้งโรยตัว ในระยะหลังนิยมใช้เป็นส่วนประกอบในเครื่องสำอางทำให้ผิวขาว และเครื่องสำอางกันแดด เป็นต้น

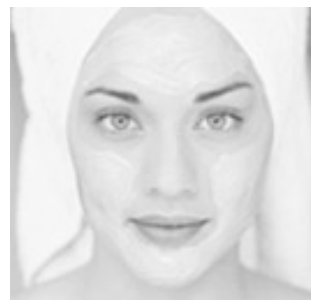
ตัวอย่างของสารเคลือบคลุมผิว เช่น titanium dioxide, zinc oxide, talcum, kaolin และ bismuth pigments

สารทำให้ผิวขาวที่ห้ามใช้

สารที่ห้ามใช้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางเพื่อผิวขาว ได้แก่ พวงสารประกอบปรอท และไฮโดรควิโนน สารประกอบปรอท (mercury compounds) เคยเป็นสารชนิดแรกสุดที่นำมาใช้ในเครื่องสำอางทำให้ผิวขาว แต่ปัจจุบันห้ามใช้ในเครื่องสำอางเนื่องจากสารกลุ่มนี้สามารถ

ซึมผ่านผิวหนังได้ และมีผลต่อไตทำให้เกิดไตอักเสบ ตัวอย่างสารประกอบปรอท ได้แก่ mercuric chloride และ ammoniated mercury กลไกที่ทำให้ผิวขาวของสารกลุ่มนี้โดยยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase inhibitor) ทำให้มีผลยับยั้งการสร้างเมลานิน

ไฮโดรควิโนน (Hydroquinone) กลไกการออกฤทธิ์ที่ทำให้ผิวขาวของสารกลุ่มนี้โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase inhibitor) ไฮโดรควิโนนเคยเป็น whitening agent ตัวเลือกแรกๆที่ถูกเลือกใช้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางเพื่อผิวที่ขาวขึ้นและเคยได้รับความนิยมใช้มากที่สุด แต่ปัจจุบันกลับเป็นสารที่ห้ามใช้ในเครื่องสำอาง เนื่องจากมีการค้นพบว่าไฮโดรควิโนนก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ใน *Salmonella* และเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดพิษต่อเซลล์ (Curto et.al., 1999) นอกจากนี้ยังทำให้เกิดอาการระคายเคืองต่อผิวของผู้ใช้ จะทำให้ผิวหน้าแดงและหน้าดำในที่สุด (redness and burning) อนึ่งการใช้ครีมที่มีส่วนผสมของไฮโดรควิโนนนั้นต้องมีความระมัดระวังอย่างมากและควรอยู่ในการดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางผิวหนัง เนื่องจากสารนี้ทำให้ผิวไวต่อแสงได้



วารสารศูนย์บริการวิชาการ

ปีที่ 11 ฉบับที่ 4 ประจำเดือนตุลาคม-ธันวาคม 2546

สรุป

คนไทยส่วนใหญ่โดยเฉพาะกลุ่มวัยรุ่นมีค่านิยมที่ชอบจะมีผิวขาว ดังนั้นผลิตภัณฑ์เพื่อผิวที่ขาวขึ้นจึงยังคงได้รับความนิยมกันอย่างแพร่หลาย อีกทั้งยังมีการพัฒนาสารเพื่อผิวที่ขาวขึ้นอย่างต่อเนื่อง เช่น กรดผลไม้ (AHA) ชนิดต่างๆ อนุพันธ์ของวิตามินซี และสารสกัดจากสมุนไพร ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น อย่างไรก็ตามการที่มนุษย์มีสีผิวที่แตกต่างกันนั้น เกิดจากความแตกต่างของเชื้อชาติ และการกระตุ้นเป็นปัจจัยสำคัญ สารที่ทำให้ผิวขาวขึ้น มีกลไกเพียงแค่ว่าไปยับยั้งหรือขัดขวางการสร้างเม็ดสีเมลานิน จึงทำให้สีผิวจางลงชั่วคราวขณะใช้ผลิตภัณฑ์ หากหยุดใช้สารดังกล่าวธรรมชาติของผิวหนึ่งก็จะสร้างเม็ดสีเมลานินขึ้นมาเหมือนเดิม ทำให้เรามีสีผิวดังเดิม

นอกจากประโยชน์ของสารทำให้ผิวขาว ที่นำมาใช้เป็นส่วนประกอบในเครื่องสำอางแล้ว ยังสามารถใช้เพื่อการรักษาโรคผิวหนังได้อีกด้วย ถึงแม้สารที่ทำให้ผิวขาวจะมีประโยชน์สูง แต่ก็มียันตรายมากเช่นกันหากมีการใช้ไม่ถูกวิธี หรือใช้ในความเข้มข้นที่สูงเกินกว่าที่กำหนด ในฐานะของผู้บริโภค ควรให้ความสำคัญในการเลือกซื้อผลิตภัณฑ์เพื่อผิวที่ขาวขึ้น ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของกลุ่มสารประกอบปรอทหรือไฮโดรควิโนนซึ่งเป็นสารห้ามใช้ในประเทศไทย เนื่องจากมีรายงานผลข้างเคียงและการก่อกลายพันธุ์ ส่วนในฐานะของผู้ผลิตควรมีความรับผิดชอบต่อสังคม คำนึงถึงความปลอดภัยของผู้บริโภคเป็นหลักเช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

- Curto, E. V., Kwong, C., Hermersdorfer, H., Glatt, H., Santis, C., Virador, V., Hearing, V. J., and Dooley T. P. 1999. Inhibitors of Mammalian Melanocyte Tyrosinase: *In Vivo* Comparisons of Alkyl Esters of Gentisic Acid with Other Putative Inhibitors. *Biochem. Pharmacol.* 57: 663-672.
- Esel. 2002. Herbal Extracts. [cited 16 August 2002]. Available from: <http://www.labkorea.com/products/chemical/cosmetic.html>.
- Lim, J.T. 1999. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol. Surg.* 25: 282-284.
- Mediderm. 2002. Skin Whitening Ingredients. [cited 7 August 2002]. Available from: <http://www.medidermlab.com/whiteagent.html>.
- Mitani, H., Koshiishi, I., Sumita, T. and Imanari, T. 2001. Prevention of the photodamage in the hairless mouse dorsal skin by kojic acid as an iron chelator. *Eur. J. Pharmacol.* 411: 169-174.
- Purac. 2002. Natural active ingredients. [cited 16 August 2002]. Available from: <http://www.purac.com/cometic/active.html>.
- Simonot, D., McColl, J., and Thome, D. 2002. Tyrosinase Inhibitors: Activity of a *Rumex* Extract in Combination with Kojic Acid and Arbutin. *Cosmet. Toil.* 117: 51-56.
- Wang, X. 1999. A theory for the mechanism of action of the α -hydroxy acid applied to the skin. *Med. hypothese.* 53: 380-382.
- Zhai, H. and Maibach, H. I. 2001. Skin-Whitening agent. *Cosmet. Toil.* 116:20-25.
- Zuidhoff, H.W. and Rijishergen, J.M. 2001. Whitening Efficacy of Frequently Used Whitening Ingredients. *Cosmet. Toil.* 116: 53-67.