

## 微小透析法を用いた皮膚内の化粧品素材動態および 生体成分動態の系統的解析法の確立

佐々木均、中嶋幹郎

長崎大学医学部附属病院薬剤部

微小透析法は、血管または任意の組織中に、先端に半透膜のついた小型の透析プローブを挿入することにより、非侵襲的に近い状態で、血液や組織の細胞外液中に存在する物質の濃度を連続測定できる独創的な *in vivo* サンプリング法である。

本法は主として神経薬理学研究の領域で、脳内の薬物濃度や内因性神経伝達物質の検出に用いられてきた。しかし、実験動物を屠殺せずに1個体から多数の試料を採取することが可能で、被験物質の非結合型濃度を直接測定できるといった優れた利点を有しているため、近年では、様々な組織中における薬物濃度の測定に用いられるようになってきた。著者らは経皮吸収動態の解析において、皮膚内から抜去可能なガイドカニューレを利用した透析プローブのみの皮膚内挿入法を世界に先駆けて試み、ラットへ経皮適用した抗炎症薬の皮膚組織中濃度の連続測定に、本法が適用できることを明らかにした。

組織中物質濃度の *in vivo* 定量法として本法を適用する際には、被験物質の組織細胞外液中からプローブ灌流液中への回収率(透過率)を厳密に算出することが必要であるが、回収率の正確な測定は難しく、本法は組織における被験物質動態の相対的变化を検討する方法としては極めて高い有用性を示すが、絶対量を検討する方法としては限界があるとも考えられる。本研究では市販化粧品のモデルとして、被験化合物に加えて他の化合物が添加剤として配合されている医療用油性製剤(主成分はシクロスポリン:CYA)を選び、ラット皮膚表面へ製剤適用後の被験化合物の経皮吸収動態を経皮微小透析法により種々検討し、市販化粧品を皮膚適用した際の皮膚内における特定成分濃度定量法としての有用性について評価した。さらにサリチル酸(SA)をモデルに選び、ラット皮膚表面へSAを適用した際のSAの経皮吸収速度に及ぼす角質層の脱脂方法の影響と、その際の内因性カテコールアミン濃度の変動を本法で検討し、物質浸透性が変化した皮膚における化粧品成分の吸収動態と皮膚内生体成分動態との関連性の解析を試みた。

### 【結果および考察】

CYA 油性溶液をラット皮膚表面に適用し、経皮微小透析法で得られた皮膚内 CYA 濃度を測定したところ適用直後から皮膚内に CYA が検出され、その濃度は速やかにプラトーに達した。油性溶液中の CYA 濃度を増加させると、皮膚内の CYA 濃度も増大した。また、皮膚内累積量の経時変化から、見かけの経皮吸収速度とラグタイムを算出した結果は皮膚表面に適用した CYA 濃度の上昇と CYA の見かけの経皮吸収速度の増加には良好な正の相関が認められた。以上の結果より、経皮微小透析法は皮膚内へ浸透した被験物質の吸収量の変化を *in vivo* の状態で正確にモニターできる方法であることが立証された。

グリセリンとピロチオデカンを選び、CYA の経皮吸収性に及ぼす促進効果を経皮微小透析法で測定し、得られた結果を比較したところ、ピロチオデカンは添加濃度が6%以下では促進効果を認めなかったが、10%まで上げると吸収量は著しく増大し、みかけの経皮吸収速度は4.9倍となった。しかし20%まで上げるとその効果は消失した。一方、グリセリンの場合は添加濃度3~10%の範囲でその濃度上昇に比例した経皮吸収性の改善が認められ、10%を超えるとその効果が飽和した。

SA の5%エタノール溶液を用いて、皮膚内への化粧品成分の吸収速度と皮膚内生体成分動態に及ぼす角質層の脱脂方法の影響を経皮微小透析法で検討したところアセトン<ジエチルエーテル<クロロホルム/メタノール(2:1)混合液の順に見かけの経皮吸収速度が増大した。また、皮膚透析液中のカテコールアミンとしてはホモバニリン酸が検出され、コントロールに比べてこの量が有意に変化したのはクロロホルム/メタノール混合液による処理をした場合だけであった。