貼付剤における新規な粘着特性評価法

山内 仁史・後藤 元彰

ニプロパッチ株式会社 ☎ 344-0057 埼玉県春日部市南栄町 8-1

(2013 年 9 月 18 日受付；2013 年 11 月 5 日掲載決定)

Novel Evaluation Method of Adhesiveness of Transdermal Patch

Hitoshi YAMAUCHI and Motoaki GOTO

NIPRO PATCH Co., Ltd., 8-1 Minamisakae-cho, Kasukabe, Saitama 344-0057

(Received September 18, 2013 ; Accepted November 5, 2013)

Evaluation of the adhesion properties of dermal and transdermal patches (i.e. poultice and tape) applied to the skin is very important. Several physical test methods are used as quality tests of patch adhesion. However, it has been well-known that physical test and human sensory may not correlate well, particularly in case of poultice. We have developed a novel tack method using the phosphor-bronze thin plate and have evaluated adhesiveness of poultice and compared human sensory results. Additionally, cohesiveness of poultice has also evaluated using the filter paper. These methods are thought to evaluate the adhesive properties of patch products and also apply for the evaluation of novel formulation development.

KEYWORDS : transdermal patch, pressure sensitive adhesive, tack adhesiveness, hydrogel patch, sensory evaluation

1. はじめに

第十六改正日本薬局方製剤総則の皮膚に適用する製剤のうち、皮膚に貼ることにより薬効を発現する貼付剤は、水溶性高分子を基剤としたパップ剤と油溶性高分子を基剤としたテープ剤に分類され、局所作用や全身作用を目的とした製品が市販されている。これらの製剤化において最も重要な課題は、薬物が経皮吸収される際の角層バリアの克服であり、このためには様々な吸収促進方法（吸収促進剤、イオントフォレーシスやマイクロニードル等）や基剤となる新規な粘着剤の開発が精力的に行われている。本稿では、まずパップ剤やテープ剤に求められる粘着剤の特性について簡潔に述べる。パップ剤やテープ剤は通常長時間にわたって皮膚に適用することになり、その間の良好な粘着性が求められている一方、皮膚への適用前に製剤の粘着面同士が貼りついたときは容易に剥がすことができ、貼り直しが可能な性質が求められている。このような粘着特性はきわめて重要な品質で

あるが、従来から用いられている品質評価の試験法では適切に評価できなかったことから、新規なタック性評価装置を開発し、貼付剤の粘着特性を評価した結果を示し、その有用性についても述べる。

2. 粘着剤に求められる性質

一般にパップ剤に用いられる粘着剤は、水溶性高分子のポリアクリル酸系高分子であり、テープ剤に用いられるのは油溶性高分子であるゴム系高分子、シリコン系高分子およびアクリル系高分子である。製剤化にあたっては以下に示す点のほか、薬物や医薬品添加物のこれらの粘着剤へ溶解性や薬物の粘着剤との適合性が特に重要である^{1,2)}。

- ・粘着剤からの薬物の放出性
- ・皮膚刺激性
- ・薬物や医薬品添加剤と粘着剤との相互作用
- ・皮膚への粘着性（貼付時の粘着力、使用中の粘着持続力）
- ・剥離時の刺激や痛み
- ・皮膚に貼り損じた場合の再粘着性

- ・粘着面同士が貼り付いたときの剥がしやすさ
- ・コスト

3. 貼付剤の品質評価

3.1 使用時の品質評価

パップ剤やテープ剤など患部に貼付する製剤（貼付剤）は、その本来の性能を発揮するために人の肌に適用している期間中は、きちんと貼りついていることが最低条件であることはいうまでもない。しかしながら、貼付剤の粘着層は、当然ではあるが各社によって処方成分は異なり、また製造方法も同様に異なっていることから、その品質には様々な違いが見られる。特に粘着特性に関しては、先に述べたように製品の性能にかかわることから重要な性質の一つとして注目されてきた。

貼付剤は、使用時に粘着面同士がくっついてしまうことがあるが、それをきれいに戻すことが可能なことは貼り損じを避ける意味で重要である。一方で粘着面同士がくっついて簡単に戻せるということは、粘着力が弱いことをも意味している。当然、粘着力が弱いということは、肌に適用しても簡単に剥がれてしまうことにつながるため、これらのバランスをいかに適切に保持した粘着力をもつ製剤を作製することが肝心である。

3.2 従来の粘着力評価法

従来の貼付剤の粘着力試験方法は、日米欧の薬局方を参照すると、現状は以下のとおりである。

〔日本〕第十六改正日本薬局方には貼付剤の粘着力試験法は記載されていない。唯一、医薬品製造販売指針の中に傾斜式ボールタック試験が掲載されている³⁾。多くのパップ剤やテープ剤はこの方法で粘着力を測定している。30°の傾斜板に測定する試料を置き、大きさ（すなわち重さ）の異なるスチールボールを転がし、ボールが一定時間停止するか否かで粘着力を評価する方法である。一般的には停止するスチールボールの重さが重いほど、パップ剤やテープ剤の粘着力は強くヒトに貼付した場合も優れた粘着力を示すと考えられる。

〔アメリカ〕アメリカ薬局方（USP36）の Topical and Transdermal Drug Products/General Requirements の中に経皮吸収製剤の粘着力に関する評価法として、ピール粘着力試験（Peel Adhesion Test）、剥離ライナーのピール試験（Release Liner Peel Test）、タック試験としてプローブタック法（Probe Tack Method）、ローリングボールタック法（Rolling Ball Method）が示されているが、詳細な試験方法の記述はない。

〔ヨーロッパ〕ヨーロッパ薬局方（EP6.0）には貼付剤の粘着力試験法に関する記述はない。経皮吸収製剤の品質に関するドラフトガイドラインでは、in vitro adhesion

test の必要性が述べられており、その中で剥離ライナーの剥離試験やタック試験、ピール粘着力やずり粘着力（Shear Adhesion）などが述べられているのみである⁴⁾。

3.3 新規な粘着特性評価法

3.2 節で示したいずれの方法も、貼付剤の物理的特性の品質評価のための試験方法であり、製剤の評価法としては有効に活用されている。しかしながら、特にパップ剤においてそれらの測定結果がヒトに貼付したときの官能評価と相関性が高くないことは、実際にそれらの測定結果を比較したことがあれば、理解いただけると思う。そこでわれわれは、粘着層が有する粘弾性体の基本的な物性の一つとして粘着特性を検討するために独自に開発したタック性評価装置^{5,6)}による評価を行った。まずは、市販のパップ剤（7種）を用いて粘着面同士を貼り付けた後の剥がしやすさ（自着性）について60人のヒトの体感による官能評価試験からの順位づけを行った。その結果を Table 1 および Fig. 1（星座グラフ：半円の中の七つの折れ線が各サンプルに対応する。折れ線は半円の中心から始まり、3時方向が1位、12時方向が4位、9時方向が7位を示し、頻度（人数）の分だけその順位方向に直線を引くことにより作られ、折れ線の終点がそのサンプルの平均順位に相当する⁷⁾）に示す。また、各製剤の自着性の違いが、統計学的（Kendall's coefficient of concordance $K=0.7721$ ）にも明らかとなった。一方、傾斜式ボールタック試験における粘着力試験では、sample1 > sample2 = sample4 > sample3 = sample5 = sample6 の順位となり、官能評価試験の結果と一致しなかった。次に、新規なタック性評価装置を用いて、自着性についての順位性の評価を行った。このタック性評価装置は、被験製剤の粘着面を外側にガラス棒に巻きつけて固定し、そのガラス棒同士を十字に点接触させて、剥がれる際の応力を板バネ（リン青銅板製）に取り付けた歪ゲージに

Fig. 1. Sensory evaluations by 60 evaluators (42 males and 18 females) were conducted to rank seven hydrogel patches (sample1-7) on the market in the order of their easiness to peel.

Table 1. Frequency table (actual data for Fig.1).

Rank	sample 1	sample 2	sample 3	sample 4	sample 5	sample 6	sample 7
1st	38	19	2	1	0	0	0
2nd	17	31	4	4	4	0	0
3rd	5	5	18	14	17	1	0
4th	0	3	22	20	13	1	1
5th	0	2	11	14	22	8	3
6th	0	0	2	6	4	24	24
7th	0	0	1	1	0	26	32
Average of ranks	1.45	1.97	3.77	4.07	4.08	6.22	6.45

Fig. 2. Comparison between sensory evaluation and a point contact method.

よって測定し（生じる電圧を検出し、電圧と変位の関係を求め、バネ定数を用いて出力電圧を力（引張り力（F））に変換）、粘着力を求めることのできる装置である。市販のパップ剤をこのタック性評価装置にて測定した結果、Fig. 2 に示すように自着性の順位性は、官能評価結果と高い相関性を示した^{8~10)}。

最近、市販されている測定装置（テクスチャーアナライザー TA. XT Plus 等）においては、測定目的を考慮し、素材あるいは形状の異なったプローブが各種用意されている。その中で球状のプローブを用いることで先のタック性評価装置と同様の点接触の機構により、自着性の評価も行うことが可能となってきている。

3.4 パップ剤の品質評価

水分を多量に含むことができるハイドロゲルは、その特性を活かし、冷却シートや紙おむつなどの吸水シートに現在広く応用されて私たちの日常生活に馴染みの深いものとなってきている。パップ剤の粘着層も同様に、通常ポリアクリル酸を主とした架橋高分子により形成されたハイドロゲルから成り、粘着性を有することが大きな

Fig. 3. Amount of cohesive failure of hydrogel patches using the filter paper. Error bars denote standard deviations (n = 10).

特長である。先にも述べたように、使用する原材料や製造条件は各社様々であることから、たとえ同じポリアクリル酸原料を使用してもでき上がるハイドロゲルは、それぞれ異なった性質に反映されることになる。われわれは、その性質の一つとしてパップ剤のハイドロゲルの凝集破壊性について評価する簡便な方法を見だし、製品の改良や開発に応用している。その方法としては、23℃ 60%RH 環境下にて予め重量を測定しておいたろ紙（例：ADVANTEC No. 131, 63.585 cm²）をパップ剤に貼り付け、一定の荷重（例：2 kg のローラーにてパップ剤側から全面を1往復）にて圧着する。その後、直ちにろ紙からパップ剤を手で引き剥し、ろ紙の重量を電子天秤にて測定し、付着した膏体量（あるいはろ紙に吸収された水分等の量）を求めるものである。実際に市販の7種のパップ剤を用いて凝集破壊性を評価したところ、Fig. 3（当社製品（sample3）に対するSteel検定（有意水準1%および5%））に示すように先の粘着特性同様に大きな差が認められた⁸⁾。本評価法はパップ剤のゲルの特性を知るための一つの手段として有用な方法であると考えられる。

4. ま と め

粘着剤の評価法として現在行われている物理的評価方法は、あくまで製剤と金属表面等との間の評価にすぎない。品質評価方法としては簡便で有用な方法であるが、実際にヒトでの官能をどのようにして測定し数値に表すかは今後とも検討を重ねる必要があると思われる。このことは、新規な粘着剤や貼付剤の開発につながるものであり、ひいては患者の Quality of Life の向上にもつながるものと確信している。

文 献

- 1) 澤田英範, 土屋純子, 川村尚久, 山内仁史 : Material Technology **26**, 40 (2008).
- 2) 木之下隆士, 明見 仁, 大塚三郎 : 診療と新薬 **30**, 166 (1993).
- 3) レギュラトリーサイエンス学会編 : “医薬品製造販売指針 2012” (じほう, 2012) p. 116.
- 4) EMA Draft guidance on quality of transdermal patches, 2012.8.23.
- 5) 鈴木淳史, 後藤元彰, 山内仁史 : 特許第 4719586 号 (2011).
- 6) 鈴木淳史, 後藤元彰, 山内仁史 : 特許第 4749739 号 (2011).
- 7) 池山 豊 : “官能評価の設計と統計学的解析法テキスト” (技術情報協会, 2001) 第Ⅱ講 p. 8.
- 8) 後藤元彰, 佐藤隆哉, 松村浩子, 山内仁史, 舘田昌之, 鈴木淳史 : Pharma Medica **23**, 103 (2005).
- 9) T. Sato, M. Goto, K. Nakano and A. Suzuki : Jpn. J. Appl. Phys. **44**, 8168 (2005).
- 10) D. Sakasegawa, T. Tsuzuki, Y. Sugizaki, M. Goto and A. Suzuki : Langmuir **26**, 5856 (2010).