

種々感圧接着剤（粘着剤）中のプロスタグランジン E1 の
拡散係数の変化と活性化エネルギーとの関係小久保武政^{*1)}, 杉林堅次・森本雍憲^{*2)}

Relationship between the change of diffusion coefficient of prostaglandin E1 in the various pressure sensitive adhesives and the activation energy for diffusion

The diffusion coefficient of prostaglandin E1 (PGE1) in the pressure sensitive adhesive (PSA) matrices at 37°C were calculated from the release profiles. 2-ethylhexylacrylate and acrylic acid copolymers were used as model PSAs. The viscosity of the PSA, as measured by a shear creep method, increased with increasing acrylic acid contents, average molecular weight of copolymer and contents of crosslinking agent in the PSA.

The diffusion coefficient of PGE1 was inversely proportional to the viscosity of the PSA with varying acrylic acid content, whereas it was independent of the viscosity with varying other two factors. To interpret this conflicting results, changes in activation energy on the diffusion of PGE1 were measured. The results suggested that diffusion resistance increased only when increasing the content of acrylic acid.

Takemasa Kokubo^{*1)},Kenji Sugibayashi・Yasunori Morimoto^{*2)}*key words* : diffusion coefficient,*pressure sensitive adhesive, prostaglandin E1, activation energy, transdermal therapeutic system*

近年、全身循環系への薬物の投与経路の一つとして皮膚を介する経路が注目され、その透過機構や透過ルート、さらには透過に影響を及ぼす要因（薬物分子の大きさ、薬物の油水分係数、吸収促進剤など）について活発な研究が行われている¹⁻³⁾。

また、すでにいくつかの薬物が皮膚に適用する

製剤、すなわち経皮吸収製剤として臨床の場にて用いられ、高い評価をうけている^{4,5)}。経皮吸収型製剤は製剤を投与部位である皮膚表面に貼付するために、ほとんどの場合粘着剤層を有している^{6,7)}。このため、製剤から皮膚を介した全身循環系への薬物の送達過程においては、皮膚中の薬物の移動ばかりでなく、製剤中の薬物の移動（拡散）も重要な要素となってくる^{8,9)}。本研究においてはモデル薬物としてプロスタグランジン E1 (PGE1) を用い、製剤中の薬物の拡散挙動と粘着剤の組成との関係を調べ、その関連性を物理化学的に検討した。

方法

(1) 試薬

粘着剤の原料としては、アクリル酸 2-エチルヘキシル(2-EHA, 三菱油化)と、アクリル酸(AA, 和光純薬)を用いた。架橋剤としては DDI(Henkel 社)を用い、開始剤としては過酸化ジラウロイル(LPO, 日本油脂)を用いた。PGE1 はシグマ社を用い、他の化合物や試薬は市販の特級品を用いた。

(2) 粘着剤の合成

2-EHA, AA そして反応溶媒を丸底フラスコ中に入れ、乾燥窒素による置換下 87°C にて還流した。つづいて、LPO の酢酸エチル溶液を滴下して反応を開始し、16.5 時間反応させたあと、粘着剤とした。また、初期のモノマー濃度を変化させて分子量の異なる粘着剤を調製した。粘着剤の平均分子量はゲル排除クロマトグラフィーを用いて測定した。

(3) 粘着テープの調製

PGE1 を含有する粘着テープは、PGE1 含有粘着剤溶液をポリエチレンテレフタレートフィルム

^{*1)} Tokyo Research Laboratory, Nichiban Co., Ltd. ニチバン(株)東京研究所

^{*2)} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University 城西大学薬学部製剤学教室

表 1 本実験に用いた粘着剤

①アクリル酸含量を変化させた粘着剤		
2EHA	AA	symbol
100	0	○
90	10	△
78	22	□

②分子量を変化させた粘着剤 (2EHA/AA=90/10 を使用)	
粘着剤の分子量	symbol
3.32×10^5	▲
4.75×10^5	△
6.35×10^5	△

③架橋剤の量を変化させた粘着剤 (2EHA/AA=78/22 を使用)	
架橋剤量	symbol
0 %	□
0.4%	■
0.8%	■

(ルミラー, 東レ)上にキャスト後, 120°Cにて3分間乾燥して得た. 粘着剤の厚みは $40 \pm 1 \mu\text{m}$ になるように調製した. 粘着剤の架橋は粘着剤溶液中に架橋剤を入れ, 同様に操作した. 粘着剤中の PGE1 濃度は, 粘着剤の物性に影響しない量として 0.25 w/w% とした.

(4) 粘着剤中 PGE1 溶解度の測定

粘着剤中の PGE1 の溶解度は Toddywala らの方法に準じて行った¹⁰⁾.

(5) 薬物の放出実験

粘着剤からの PGE1 の放出実験は, 容積 2.5 ml の拡散セルを用いて 37°Cで行った¹¹⁾. セルの有効面積は 0.95 cm^2 である. 粘着テープをセルに装着したあと, 放出液(pH 5.0 フタル酸緩衝液)をセルに入れ, 実験を開始した. 適当な時間に放出液の一部を取り, 含有する PGE1 量を液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定した.

(6) 分析条件

HPLC にて分析する前に, 分取した放出液を次のように処理した. 放出液中の PGE1 をエーテルで抽出後, エーテル層を乾燥窒素で揮発させ残渣を得た. この残渣に 0.6%プロモアセトフェノンと, 0.0003%のジイソプロピルエチルアミンのアセトニトリン溶液を加え, 37°Cで1時間振とうした. その後再び溶媒を揮発させ残渣を得た. この

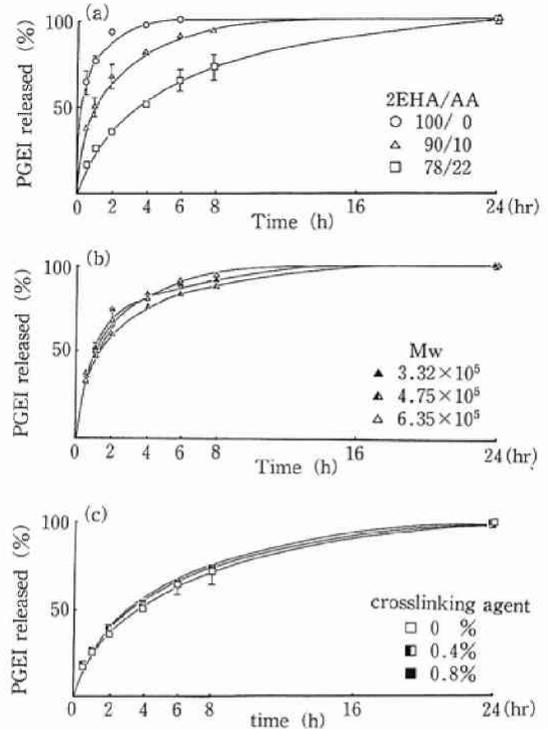


図 1 Release profiles of PGE1 from various PSAs
a: Effect of content of acrylic acid. b: Effect of average molecular weight of PSA. c: Effect of content of crosslinking agent.

残渣に, 内標として用いたメチルプレドニゾロンを含有するアセトニトリルを加え, HPLC 分析を行った. カラムは YMC Packed column $6 \times 150 \text{ mm}$ (山村化学)を用い, 移動相としては, ジクロロメタン/1, 3-ブタンジオール/水(995/5/0.5)を用いた.

(7) 拡散係数の決定

粘着剤中での PGE1 の拡散係数は, 得られた放出プロファイルを式(1)に非線形最少二乗法により曲線あてはめを行うことにより求めた¹²⁾.

$$M = hC_0 \left[1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left(-\frac{Dt\pi^2}{4h^2}(2n+1)^2\right) \right] \quad (1)$$

ここで, M, h, C₀, D はそれぞれある時間での単位面積当りの累積放出量, 粘着剤の厚み, 粘着剤中の PGE1 初期濃度, 粘着剤中での PGE1 の拡散係数である.

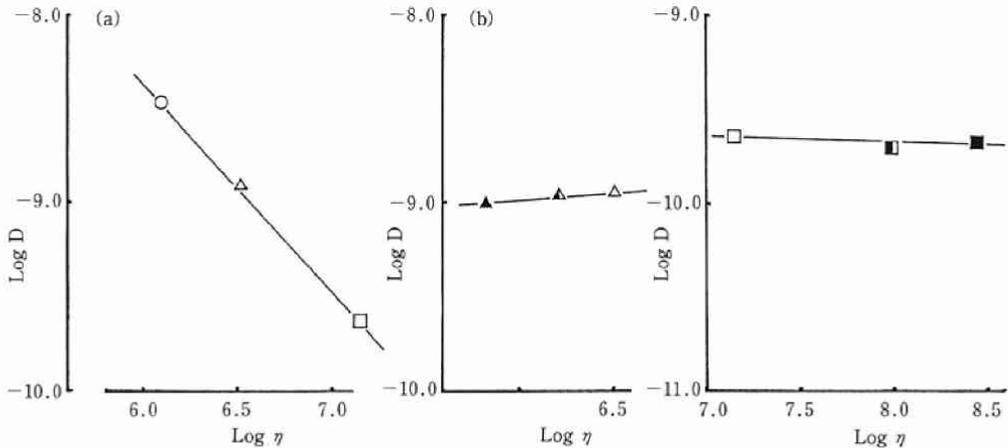


図2 Relationship between Log δ D and Log η for various PSA compositions
 a : Effect of content of acrylic acid. b : Effect of average molecular weight of PSA
 c : Effect of content of crosslinking agent

(8) 粘着剤の粘度の測定

粘着剤の粘度の測定は、PSTC (Pressure Sensitive Test Council) の No. 7 に準じて行った¹³⁾。ガラス板に $12 \times 20 \text{ mm}^2$ の粘着テープを貼付し、重り (100~500 g) を吊したのち、ずり速度を測定した。測定は一定の環境条件下 (23°C, 65% RH) にて行った。粘着剤粘度 (η) は式(2)を用いて計算した。

$$P = A * \eta * (dx/dt) * (1/b) \dots\dots\dots(2)$$

ここで、P は応力 (dyne), A は貼付面積 (cm^2), dx/dt はずり速度 (cm/s) として b は粘着剤の厚み (cm) である。

(9) 活性化エネルギーの算出

粘着剤中での PGE1 の拡散に関する活性化エネルギーは、25, 30, 37°C で求めた拡散係数を、アレニウスプロットすることにより算出した。

結果と考察

一般に、経皮吸収製剤を貼付したあとの薬物の皮膚透過においては、皮膚の最外層である角質層を透過する抵抗がいちじるしく大きい場合が多い。しかし、皮膚透過性が大きい薬物を用いた場合や、粘着剤の組成・厚みなどの要因により、製剤中の薬物の拡散抵抗が無視できなくなることもある。

本実験では、3要素、すなわち① アクリル酸の含有率、② 粘着剤を構成するポリマーの分子量、

③ 適度な凝集力を得るために添加する架橋剤の添加率、を変化させたアクリル系粘着剤を用いて、粘着剤の物性とそれら粘着剤中での薬物の拡散性との関係を調べた。用いた粘着剤の組成を表1にまとめた。

(1) PGE1 拡散係数と粘着剤粘度との関係

3種類の粘着剤 (2EHA/AA (モル比) = 100/0, 90/10, 78/22) 中での PGE1 の溶解度は、それぞれ 7.94 ± 0.50 , 11.00 ± 2.34 , $7.14 \pm 1.55 \text{ mg/cm}^3$ であった。いずれの溶解度も薬物仕込量 (2.5 mg/cm^3) よりも大きな値であり、粘着剤中で PGE1 は溶解状態で存在していることが明らかとなった。よって、溶解型基剤からの放出プロファイルの解析式である式(1)^{4,15)}を用いて拡散係数を算出した。

図1にこれら種々粘着剤から放出液中への PGE1 の放出プロファイルを示す。いずれの粘着剤からも24時間で100%の PGE1 が放出した。また、3要素の中では、アクリル酸含有率のみが放出に影響を与えることが示唆された。

この放出プロファイルから得られた、それぞれの粘着剤中の PGE1 の拡散係数と、ずり速度より求めた粘着剤の粘度との関係を図2に示す。この図より、粘着剤中での PGE1 の拡散係数は、粘着剤中のアクリル酸含有率を変化させた時のみ粘着剤の粘度と関係してくることがわかった。

一般に、Stokes-Einstein の式にて示される通

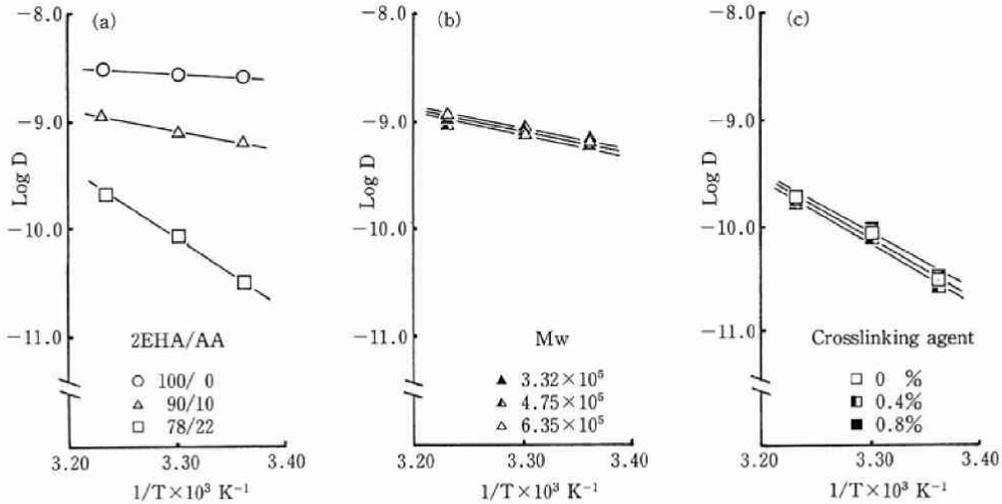


図3 Dependence of diffusion coefficient of PGE1 in various PSAs.
 a : Effect of content of acrylic acid. b : Effect of average molecular weight of PSA.
 c : Effect of content of crosslinking agent.

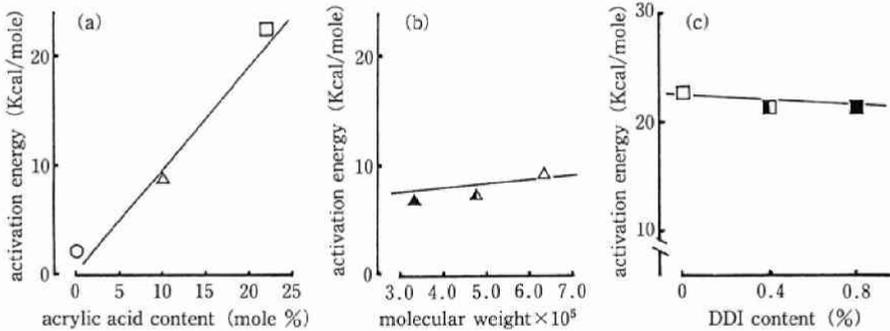


図4 Effect of PSA compositions on the change in activation energy
 a : Effect of content of acrylic acid. b : Effect of average molecular weight of PSA.
 c : Effect of content of crosslinking agent.

り、媒体の粘度とその媒体中を拡散する物質の拡散係数は反比例の関係となる。本実験にて得られた結果から、粘着剤中のアクリル酸の含有率を変化させたときのみ、粘着剤の粘度とPGE1の拡散係数との関係はStokes-Einsteinの式に従うことが明らかとなった。

(2) PGE1の拡散における活性化エネルギーの変化

粘着剤により、粘度と拡散係数との関係がStokes-Einsteinの式に従う場合と、従わない場合が生じることを、別のアプローチから確認するために、それぞれの粘着剤中のPGE1の拡散に関係する活性化エネルギーを測定した。

E_D は、25, 30, 37°Cにおいて粘着剤からのPGE1の放出実験を行い、それぞれの温度条件下における拡散係数を算出したあと、その値を式(3)に示すアレニウス式に導入することにより算出した。

$$D = D_0 \cdot \exp(E_D/RT) \dots\dots\dots(3)$$

すべての粘着剤でいずれも低温になるほどPGE1の放出性は低下した。放出プロファイルより求めた拡散係数を、温度の逆数に対してプロットしたものを図3に示す。いずれの粘着剤を用いた場合も、Log D-1/Tプロファイルは良好な直線性を示した。この直線の傾きより求めた活性化エネルギーを本実験にて用いた3要素の関数としてプロットすると図4になる。この図から、粘着剤

中に存在するアクリル酸の含有率が変化した場合のみ活性化エネルギーに大きな変化が認められ、拡散過程に何らかの抵抗が生じることが明らかとなった。

すなわち、アクリル酸の含有率を上げると E_a が増大し、拡散抵抗が増大したため拡散係数が減少したが、図 4 b, c でわかるとおり、粘着剤の分子量や架橋剤添加量の変化では E_a は変化せず、結果として拡散係数は一定の値となった。このように、図 2 に示された粘度と拡散係数の関係と、図 4 に示された粘着剤の種類と E_a との関係に整合性が認められた。

文 献

- 1) Tojo, K., Chiang, C. C., Chien, Y. W. : Drg permeation across the skin, Effect of penetrant hydrophilicity. *J. Pharm. Sci.* 76 : 123-126, 1972.
- 2) Hatanaka, T., Inuma, M., Sugibayashi, K., Morimoto, Y. : Prediction of skin permeability of drugs. I. Comparison with artificial membrane. *Chem. Pharm. Bull.* 38 : 3452-3459, 1990.
- 3) Barry, B. W. : Mode of action of penetration enhancer in human skin. *J. Controlled Release* 6 : 85-97, 1987.
- 4) 高野正彦 : 亜硝酸剤粘着テープについて. *月刊薬事* 26 : 595-603, 1984.
- 5) Berba, J., Banakar, U. : Clinical efficacy of current transdermal drug delivery systems : A retrospective evaluation. *Am. Pharm. NS* 30 : 657-665, 1990.
- 6) Govil, S. K. : *Transdermal drug delivery devices : Drug Delivery Devices.* (ed. Tyle, P.), Marcel Dekker Inc., New York, 1988, p 385-419.
- 7) Musolf, M. C. : *Pressure sensitive adhesive, science and engineering : Transdermal Controlled Systemic Medications.* (ed. Chien, Y. W.), Marcel Dekker Inc., 1987, p 93-112.
- 8) Addicks, W. J., Flynn, G., Weiner, N., Cure, R. : A mathematical models to describe drug release from thin topical applications. *Int. J. Pharm.* 56 : 243-248, 1989.
- 9) Ranade, V. V. : Drug delivery systems. 6. Transdermal drug delivery. *J. Clin. Pharmacol.* 31 : 401-418, 1991.
- 10) Toddywala, R., Chien, Y. W. : Evaluation of silicone based pressure sensitive adhesive for transdermal drug delivery 1. *J. Controlled Release* 14 : 29-41, 1990.
- 11) Okumura, M., Ogawa, K., Sugibayashi, K., Morimoto, Y. : Skin permeability of water-soluble drugs. *Chem. Pharm. Bull.* 37 : 1404-1406, 1989.
- 12) Yamaoka, K., Tanigawara, Y., Nakagawa, T., Uno, T. : *J. Pharmacobio-Dyn.* 4 : 879-885, 1981.
- 13) Dahlquist, C. A. : *Creep : Handbook of pressure sensitive adhesive technology 2nd ed.* (ed. Satas, D.), Van Nostrand Reinhold, New York, 1989, p 97-114.
- 14) Higuchi, T. : Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. Sci.* 50 : 874-875, 1961.
- 15) Higuchi, W. I. : Analysis of data on the medicament release from ointments. *J. Pharm. Sci.* 51 : 802-804, 1962.