

ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体

POVACOAT®

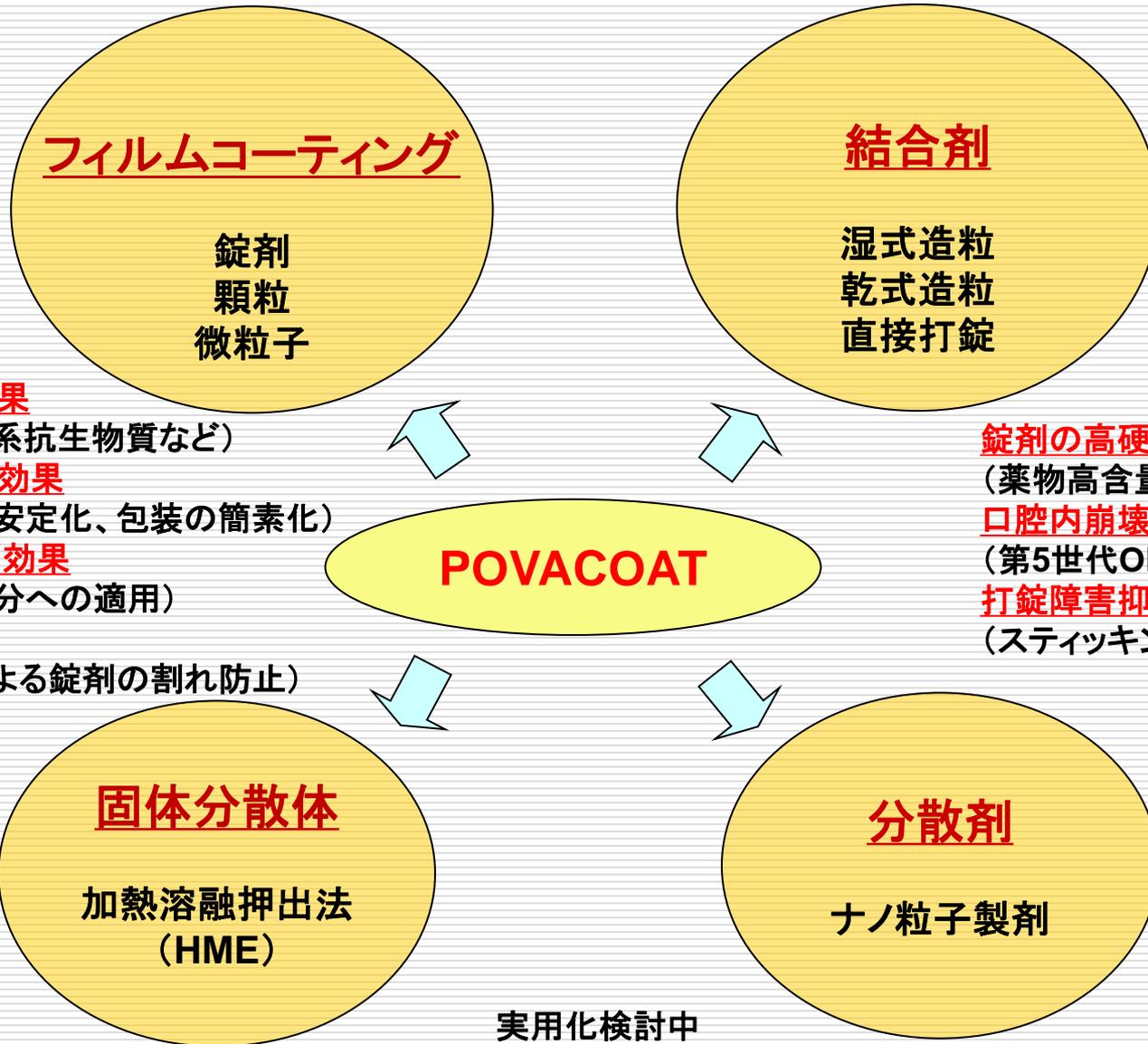
製造元  **大同化成工業株式会社**

2022年Ver.

目次

1. 一般情報
2. 品種一覧
3. 規格及び試験方法
4. 安全性試験
5. 物理化学的性質
6. フィルムコーティング用途への適用例
7. フィルムコーティング用途での操作条件
8. 結合剤用途への適用例
9. 固体分散体への適用例
10. ナノ粒子製剤への適用
11. まとめ
12. 連絡先

1-4) 最近の適用事例



酸素バリア効果
 (マクロライド系抗生物質など)
水蒸気バリア効果
 (結晶構造の安定化、包装の簡素化)
における抑制効果
 (生薬配合成分への適用)
外観安定性
 (水分膨張による錠剤の割れ防止)

錠剤の高硬度化
 (薬物高含量製剤)
口腔内崩壊錠
 (第5世代OD錠にも適用可能)
打錠障害抑制
 (スティッキング抑制など)

実用化検討中
 (日本、欧・米・中国・シンガポールなど)

2. 品種一覧

| Type | F | MP | FM |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 性状 (外観) | 白色～帯黄白色の塊又は粉末 | 白色～帯黄白色の粉末 | 白色～微黄白色の粉末 |
| 表示粘度 (mPa·s) | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 平均分子量 | 約40,000 | 約40,000 | 約40,000 |
| 平均粒子径 | 約1.5 mm | 約125 μm | 約20 μm |
| 用途 | フィルムコーティング 湿式結合剤(液添加) 分散剤(十ノ粒子) | 湿式結合剤(粉添加) 固体分散体基剤 | 湿式結合剤(粉添加) 乾式結合剤 直打用結合剤 |

いずれも薬添規収載規格に合致します。

3. 規格及び試験方法

| 試験項目 | | 試験方法 | 規格値 |
|--------|----------------------|-------------|--|
| 性状 *1) | 外観 | 目視 | 白色～帯黄白色の塊又は粉末 |
| 確認試験 | (1) | 呈色反応 | 液の色は暗赤色を呈する |
| | (2) | 呈色反応 | 白色～微黄白色の混濁を生じる |
| | (3) | 赤外吸収スペクトル法 | 特異吸収波数の確認 |
| 粘度 | | 粘度測定法第2法 | 表示粘度の80～120% |
| pH | | pH測定法 | 4.5～5.5 |
| 純度試験 | (1) 重金属 | 重金属試験法第2法 | 10ppm以下 |
| | (2) アセトン抽出物 | アセトン抽出物測定法 | 1.0%以下 |
| | (3) アクリル酸及びメタクリル酸メチル | ガスクロマトグラフィー | アクリル酸: 300ppm以下 メタクリル酸メチル: 500ppm以下 |
| 乾燥減量 | | 乾燥減量試験法 | 6.0%以下 |
| 強熱残分 | | 強熱残分試験法 | 0.5%以下 |

*1) 性状 におい: 無い又はわずかに特異なおいがある。溶解性: エタノール(99.5%)、アセトンにほとんど溶けない。水を加えるとき、混濁した粘稠性のある液となる。

4. 安全性試験

1. ラットを用いた単回経口投与 薬物動態試験 (平均重合度:500)
2. ラットを用いた単回経口投与 薬物動態試験 (平均重合度:1340)
3. ラットを用いた単回経口投与 全身オートラジオグラフィ試験
4. ラットを用いた単回経口投与 排泄及び胆汁排泄試験
5. ラットを用いた急性毒性試験 (平均重合度:500)
6. ラットを用いた急性毒性試験 (平均重合度:1340)
7. ビーグル犬を用いた最大耐量試験
8. ラットを用いた2週間反復経口投与毒性試験
9. ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験
10. 細菌を用いた突然変異試験
11. ヒトリンパ球を用いたin vitro哺乳類染色体異常試験
12. マウスを用いた小核試験
13. ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験
14. ウサギを用いた皮膚刺激性試験
15. マウスを用いた皮膚感作性試験

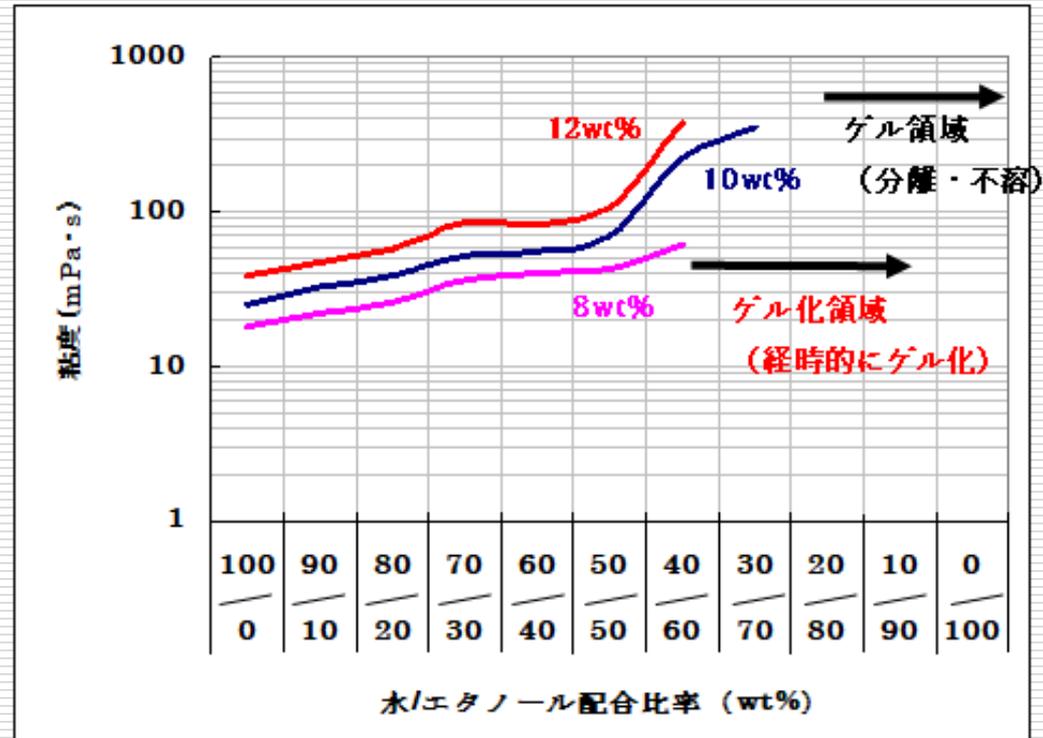
POVACOAT®は、Good Laboratory Practice Standardに準拠し、Huntingdon Life Sciences Ltd(United Kingdom)にて実施し、経口投与による毒性は認められませんでした。

5. 物理化学的性質

5-1) 粘度特性とその他添加剤との粘度比較

表：水溶液における粘度比較(25℃)

| | 6wt% | 9wt% | 12wt% |
|---------|------|------|-------|
| POVA | 7 | 21 | 64 |
| TC-5R | 60 | 200 | 600 |
| HPC-L | 82 | 375 | 975 |
| HPC-SL | 34 | 83 | 260 |
| PVP K30 | 4 | 6 | 8 |
| TC-5E | 13 | 31 | 66 |



図：水/エタノール配合割合と粘度の関係

**POVACOAT® は、各種水溶性高分子と比べ、比較的 low 粘度を示す。
また、エタノールを30(wt%)まで添加可能であり、40wt%以上では経時的に増粘・ゲル化する。**

5-2) 皮膜の気体透過性(酸素)

試験条件: 膜厚100 μ m、25 $^{\circ}$ C

| | 透過係数 |
|---------------------------------|------|
| POVACOAT | 6.7 |
| POVACOAT + 10% TiO ₂ | 25 |
| PVA | 21 |
| HPMC | 5600 |

単位: (cc \cdot m/m² \cdot s \cdot Pa)($\times 10^{-15}$)

5-3) 皮膜の気体透過性(水蒸気)

試験条件: 膜厚75 μ m、40 $^{\circ}$ C 75%RH

| | 透過量 |
|---------------------|------|
| POVACOAT | 83.1 |
| POVACOAT + 10% Talc | 55.4 |
| POVACOAT + 30% Talc | 38.4 |
| POVACOAT + 50% Talc | 19.1 |
| HPMC | 900 |

単位: (g/m² \cdot 24h)

酸素の透過が最も低く、水蒸気透過量はタルクを併用することで低くなる

5-4) 皮膜の引張強度と伸度

a) 強度

(単位: N/mm²)

| | 40%RH | 50%RH | 75%RH |
|------|-------|-------|-------|
| POVA | 45 | 25 | 20 |
| HPMC | 50 | 31 | 15 |

b) 伸度

(単位: %)

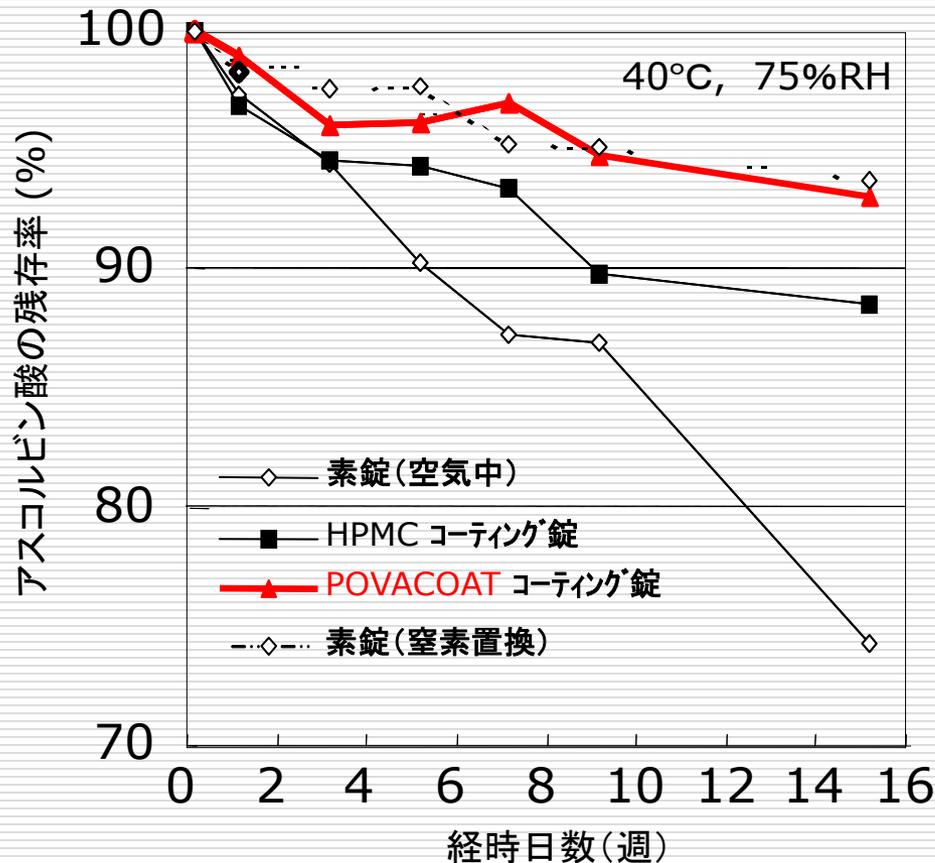
| | 40%RH | 50%RH | 75%RH |
|------|-------|-------|-------|
| POVA | 10 | 50 | 100 |
| HPMC | 1.5 | 5.1 | 3.2 |

<試験条件> 膜厚: 65 μ m、引張速度: 25mm/min、測定温度: 25 $^{\circ}$ C

高湿度下でも強靱でよく伸び、吸湿により膨張する処方での錠剤のワシ対策に有効

6. フィルムコーティング用途への適用例

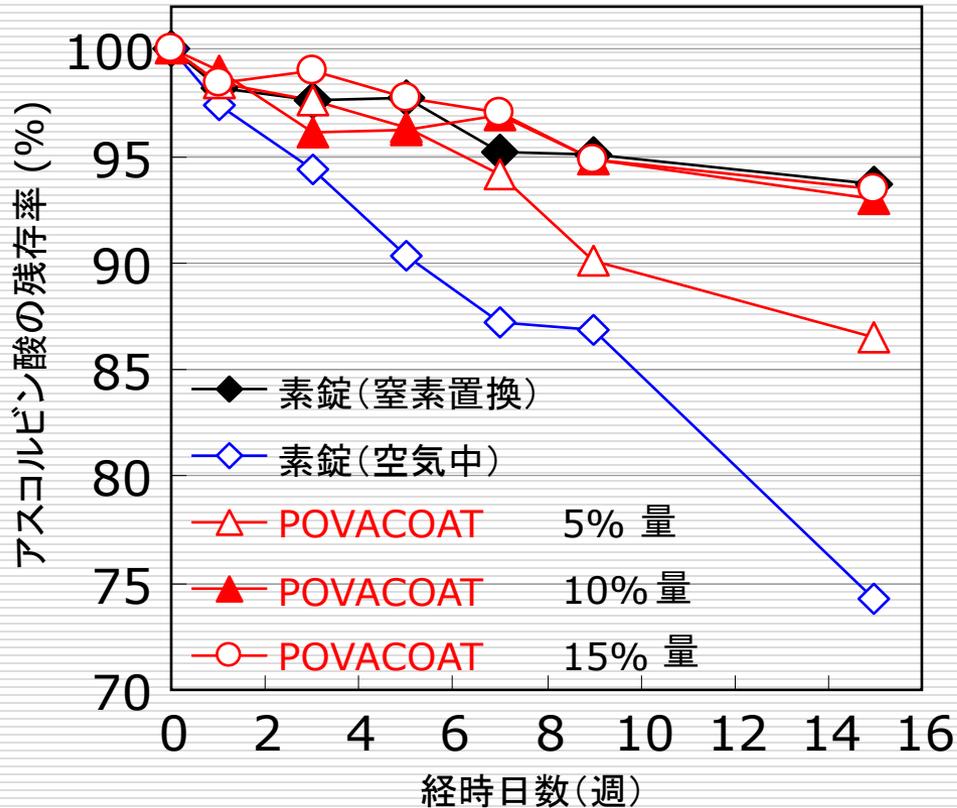
6-1) 酸素バリア効果



| 成分 | 分量(mg) |
|-----------------------|--------|
| アスコルビン酸 | 100.0 |
| 硫酸銅(酸化促進剤) | 0.1 |
| 乳糖 | 202.6 |
| コーンスターチ | 86.8 |
| HPC-SL | 8.0 |
| ステアリン酸マグネシウム | 2.5 |
| 合計 | 400.0 |
| 錠剤のサイズ (mm) | φ 10.5 |
| コーティング液濃度 | 10% |
| コーティング量 | 10% |
| 定量法: 日局 15 アスコルビン酸定量法 | |

POVACOAT® でコーティングすることにより、アスコルビン酸の酸化分解を抑制する

6-2) 酸素バリア効果(コーティング量の影響)



| 成分 | 分量(mg) |
|--------------|------------------|
| アスコルビン酸 | 100.0 |
| 硫酸銅(酸化促進剤) | 0.1 |
| 乳糖 | 202.6 |
| コーンスターチ | 86.8 |
| HPC-SL | 8.0 |
| ステアリン酸マグネシウム | 2.5 |
| 合計 | 400.0 |
| 錠剤のサイズ(mm) | φ 10.5 |
| コーティング液濃度 | 10% |
| コーティング量 | 5, 10, 15% |
| 定量法: | 日局 15 アスコルビン酸定量法 |

十分な酸素バリア効果を得るには、錠剤に対して 10%以上のコーティングが必要

6-3) 皮膚の透湿特性

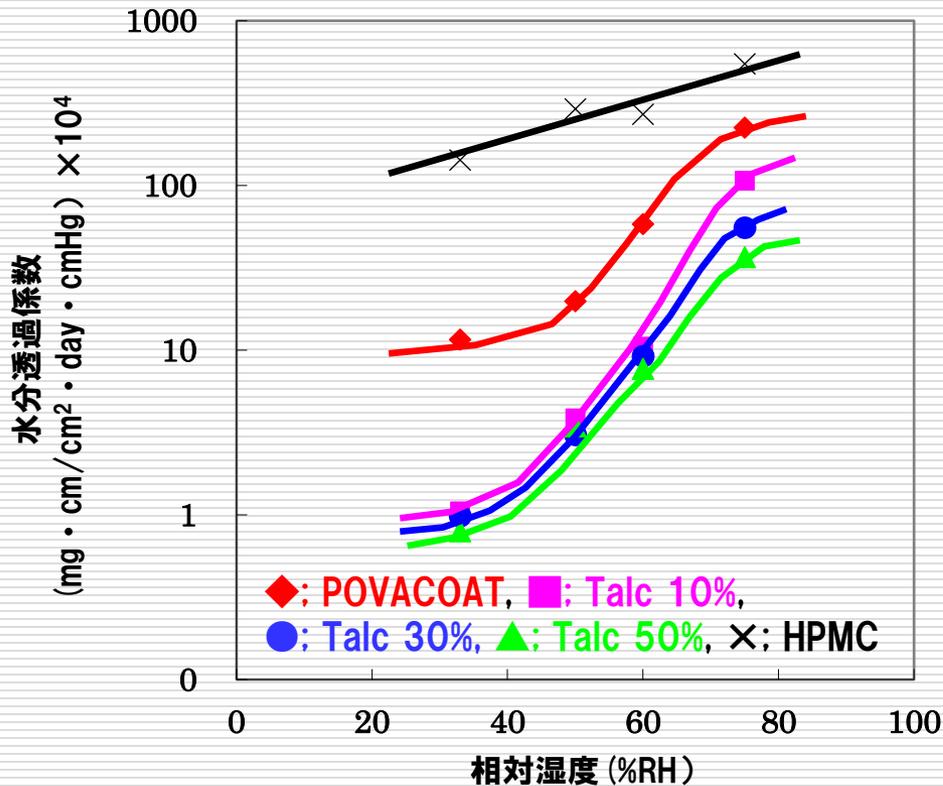


図: 相対湿度に対する水分透過係数

6-4) コーティング剤の水分透過量の比較

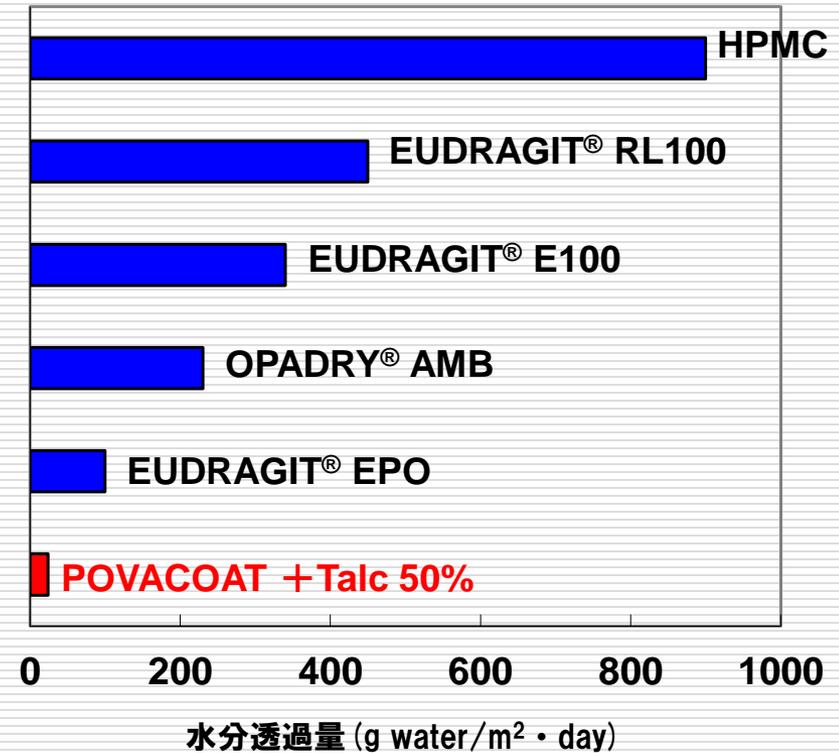
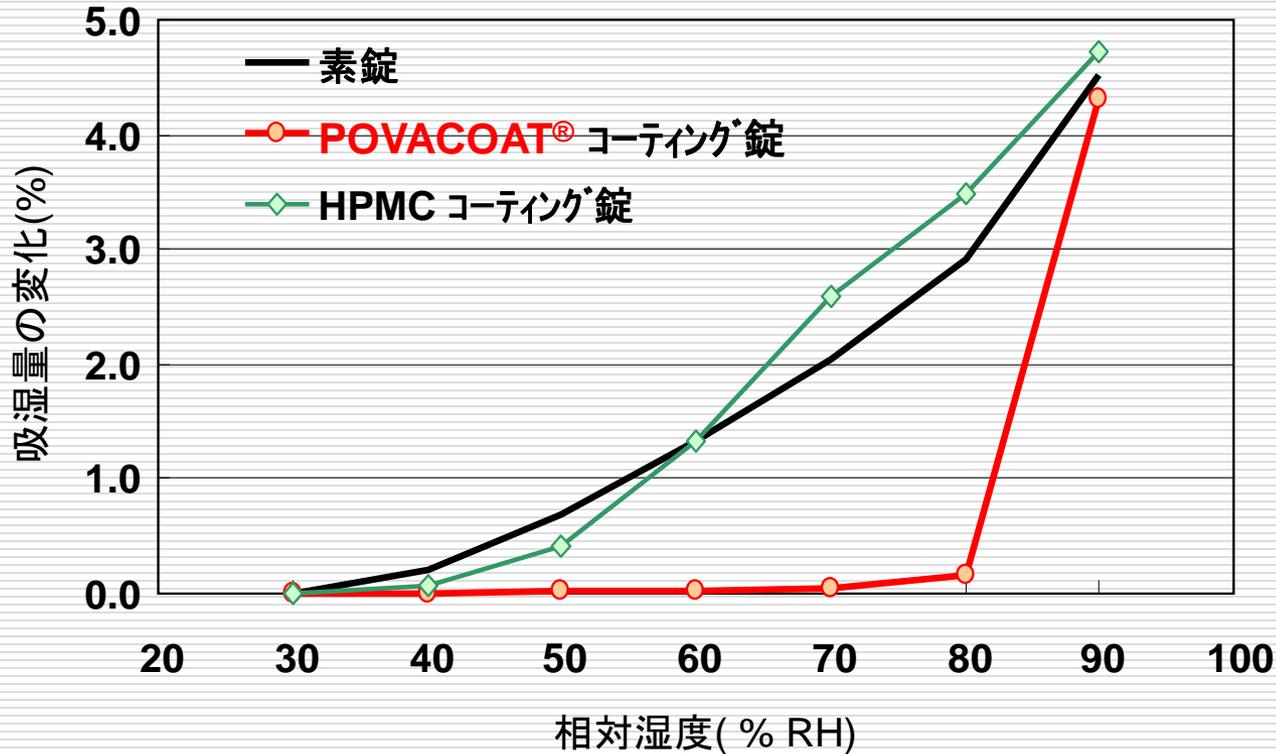


図: 水分透過量の比較(75%RH)

タルク添加により、高湿度下においても防湿効果を発揮します。尚、タルクを50%添加した場合 (POVA : タルク = 1 : 1)、各種コーティング基剤に比べて最高の防湿効果を発揮します。

6-5)錠剤の吸湿挙動

吸湿曲線



コーティング剤組成

ポリマー 50 %

タルク 50 %

可塑剤なし

被覆量: 5 mg/錠

**POVACOAT®コーティング錠は、素錠やHPMCコーティング錠と比較し
相対湿度80%以下において顕著な防湿効果が認められる**

6-6)コーティング実施例(防湿効果)

錠剤組成

アスコルビン酸(モデル薬物): 50.0%
 硫酸銅(酸化促進剤): 2.5%
 乳糖: 27.3%, コーンスターチ: 11.7%
 POVA Type FM(結合剤): 8.0%
 ステアリン酸マグネシウム: 0.5%

錠剤サイズ: 8φ12R 200mg

操作条件(DRC-500)

仕込み量: 3.85kg、風量: 3.6m³/min
 給気温度: 70℃、排気温度: 47℃
 アトマイズエア: 120L/min(0.2MPa)
 パターンエア: 110L/min(0.16MPa)
 ドラム回転数: 12rpm、スプレー速度: 30g/min
 コーティング液濃度: 14%
 (POVA 7%、Talc 7%)、(エタノール 25%)

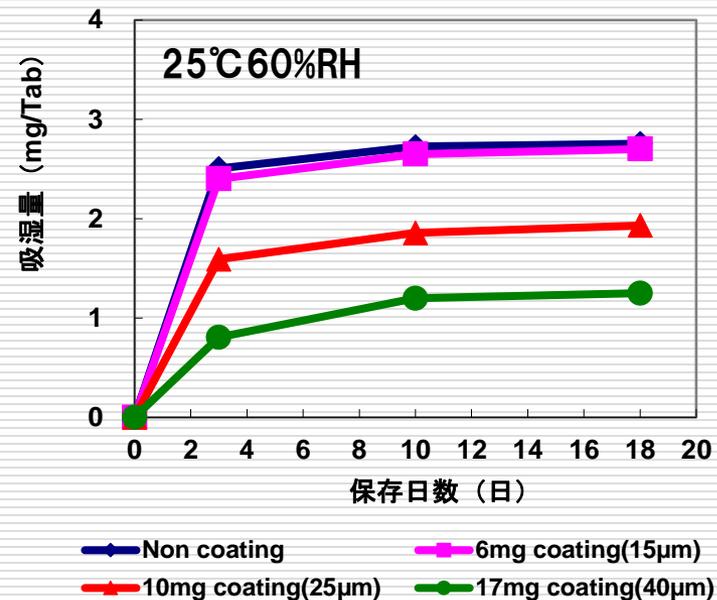
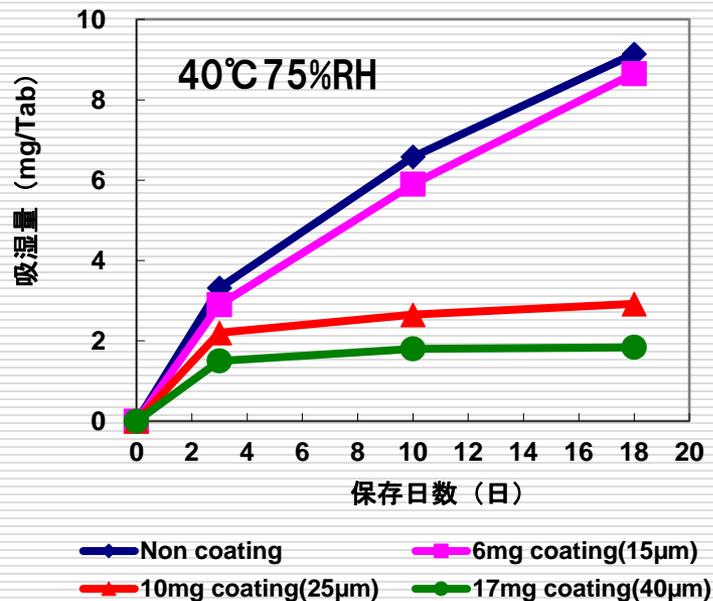
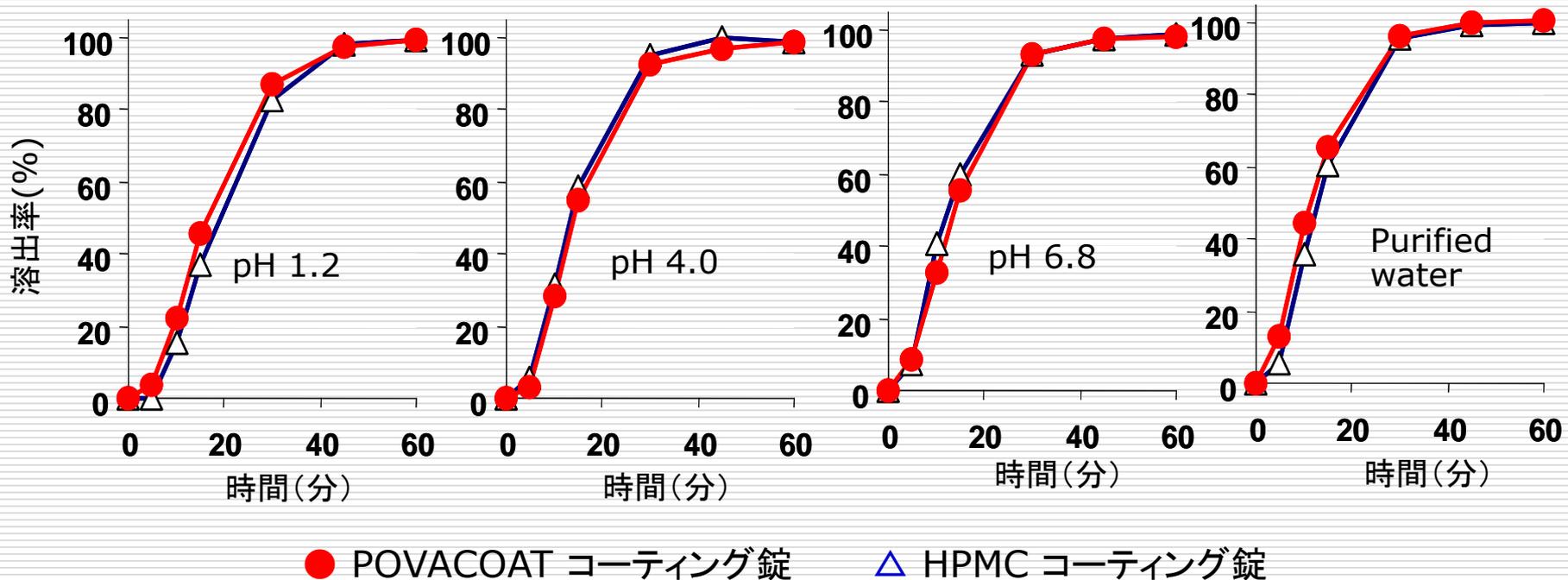


図:コーティング量と錠剤の吸湿量の関係

6-7) 溶出性

エテンザミド錠の溶出性

被覆量 11.5 mg/錠
(4.3%)



POVACOAT® コーティング錠はいずれの試験液においても
HPMC コーティング錠と同等の速やかな溶出性を示す

6-8) ウィスカーの抑制効果

組成

| | |
|-----------------|-------|
| カフェイン | 50mg |
| グアヤコールスルホン酸カリウム | 30mg |
| 乳糖 他 | 175mg |
| 素錠合計 | 255mg |

コーティング

| | |
|--------|-------|
| コーティング | 13mg |
| 合計 | 268mg |



素錠



HPMCコート錠



POVACOAT®コート錠

POVACOAT®コーティング錠は 瓶壁の白濁がなく、ウィスカーを抑制

6-9) 色素の光安定性

赤色 3 号アルミニウムレーキ

青色 1 号アルミニウムレーキ

POVACOAT®

未照射

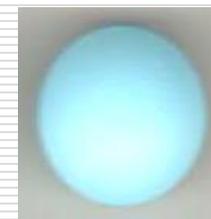
120 万 lx·hr



ΔE
4.7

未照射

120 万 lx·hr

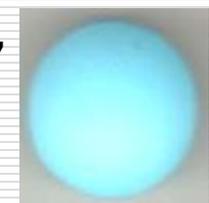


ΔE
3.3

HPMC



31.7



10.2

| コーティング 基剤 | 着色剤 | 着色剂量(g) | 30万 lx·hr | 60万 lx·hr | 120万 lx·hr |
|--------------|------|---------|--------------|--------------|---------------|
| POVACOAT | 青色1号 | 1.0 | 1.77 | 1.85 | 3.32 |
| HPMC | 青色1号 | 1.0 | 4.02 | 5.94 | 10.19 |
| POVACOAT | 赤色3号 | 1.0 | 2.77 | 3.32 | 4.70 |
| HPMC | 赤色3号 | 1.0 | 22.47 | 25.42 | 31.69 |

光安定性試験装置
(ナガノ科学機械製作所
LTL 400-D 50)

分光色差計
(日本電色製 SE-2000)
色差 ΔE を測定

POVACOAT®は HPMCと比較して、退色抑制効果がある

7. フィルムコーティング用途での操作条件

7-1) コーティング速度の比較

アクアコーター 130 型
仕込み量 74 kg
給気風量 19 m³/min

| | | | | | |
|---------------|-----|-----------------------|------|-----------------------|------|
| HPMC | 7.0 | POVACOAT [®] | 10.0 | POVACOAT [®] | 10.0 |
| 酸化チタン | 2.0 | 酸化チタン | 2.0 | 酸化チタン | 1.0 |
| クエン酸 トリエチル | 1.0 | | | タルク | 1.0 |
| 濃度 | 10% | 濃度 | 12% | 濃度 | 12% |
| 粘度 (mPa·s) | 89 | 粘度 (mPa·s) | 36 | 粘度 (mPa·s) | 40 |

○: コーティング可能

×: 錠剤の付着が発生

| | | | | |
|-----|-----------|---|---|---|
| 液速度 | 50 g/min | | ○ | ○ |
| | 60 g/min | | ○ | ○ |
| | 70 g/min | | × | ○ |
| | 80 g/min | | × | × |
| | 90 g/min | ○ | × | × |
| | 100 g/min | ○ | | |
| | 130 g/min | ○ | | |
| | 160 g/min | × | | |

POVACOAT[®]の100%水系コーティングは錠剤付着性が高いため、HPMCの液速度の約1/2液速度を速める方法として ⇒

1-2) エタノール添加処方

| 装置 | ハイコーターラボ | アクアコーター 80 型 |
|---------|-------------------------|-------------------------|
| スプレーガン | NAT 型 1 丁 | NAT 型 2 丁 |
| 錠剤仕込量 | 1600 錠 (600 g) | 80000 錠 (28 kg) |
| パン回転数 | 20 rpm | 9 rpm |
| 送風温度 | 65°C | 65°C |
| 送風量 | 0.8 m ³ /min | 9.5 m ³ /min |
| スプレー圧 | 50 L/min | AS140, PS50 (L/min) |
| 【液速度】 | | |
| 水処方 | 0.9 g/min | 20 g/min |
| エタノール処方 | 1.3 g/min | 40 g/min |

| コーティング液組成 | [w/w%] | |
|-----------|--------|-----|
| POVACOAT | 9 | 9 |
| 酸化チタン | 1 | 1 |
| 精製水 | 90 | 80 |
| エタノール | | 10 |
| コーティング液濃度 | 10% | 10% |

錠剤: 360 mg/Tab

φ 9.5 mm

コーティング速度の増加

エタノール処方によりラボ機で 1.4 倍, 中型機で 2 倍の高速化が可能であった
本エタノール処方では緻密な皮膜を維持する

7-3) HPMC 添加処方

パウレックコーター(PRC-05)を用い、コーティング操作性に及ぼす HPMC の添加効果を検討した。
HPMC は信越化学工業(株)の TC-5R[®] を使用した。

| 処方 | 液の固形分 濃度[%] A | 最大スプレー 速度[g/min] B | コーティング 速度[g/min] A/100 × B | 給気 温度 [°C] | 排気 温度 [°C] | スプレー 距離 [mm] |
|---------------------------|----------------------------|---------------------------------|---|------------------|------------------|--------------------|
| POVACOAT | 7.0 | 2.0 | 0.14 | 85 | 58 | 90 |
| POVACOAT + HPMC 10% | 7.7 | 2.6 | 0.20 | 85 | 55 | 90 |
| POVACOAT + HPMC 20% | 8.4 | 3.0 | 0.25 | 85 | 55 | 90 |
| POVACOAT + HPMC 30% | 9.1 | 3.4 | 0.31 | 85 | 55 | 90 |
| HPMC | 10.0 | 3.8 | 0.38 | 70 | 44 | 60 |

POVACOAT[®]の最大コーティング速度は、HPMC を 30%添加することにより 2 倍以上向上した

8. 結合剤用途への適用例

8-1) 結合液の粘度特性(粘度比較)

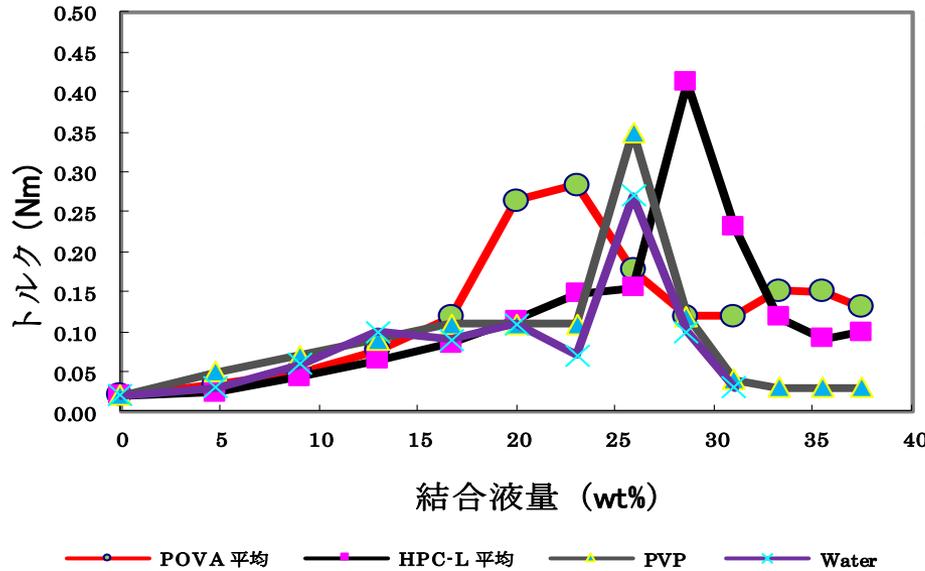
| 濃度 (wt%) | POVA | HPC-L | HPC-SL | PVP(K-30) |
|----------|-------|--------|--------|-----------|
| 6 | 7.1 | 82 | 34 | 4.0 |
| 9 | 21 | 380 | 85 | 6.0 |
| 12 | 64 | 980 | 260 | 8.0 |
| 18 | 370 | 12,700 | 1,940 | 16 |
| 22.2 | 1,500 | 72,000 | 8,140 | 27 |

POVACOAT®は比較的low粘度ため、粉体への展延性が高く、高濃度での使用が可能

8-2) 液添加法の基礎物性(結合剤の濡れ比較)

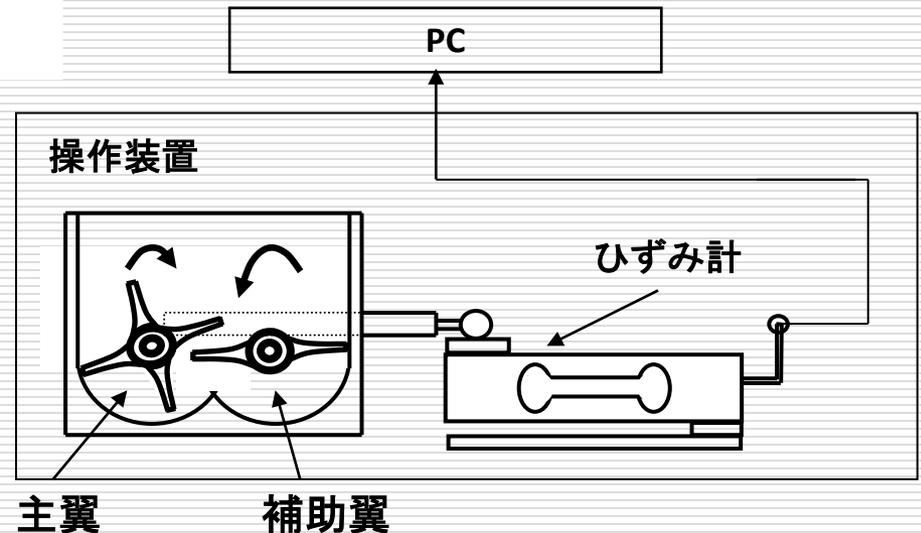
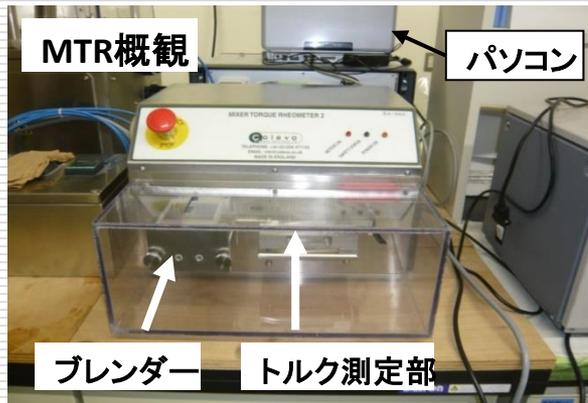
固液気充填状態; 処方(乳糖/コンス=7/3)

結合液濃度; 6%



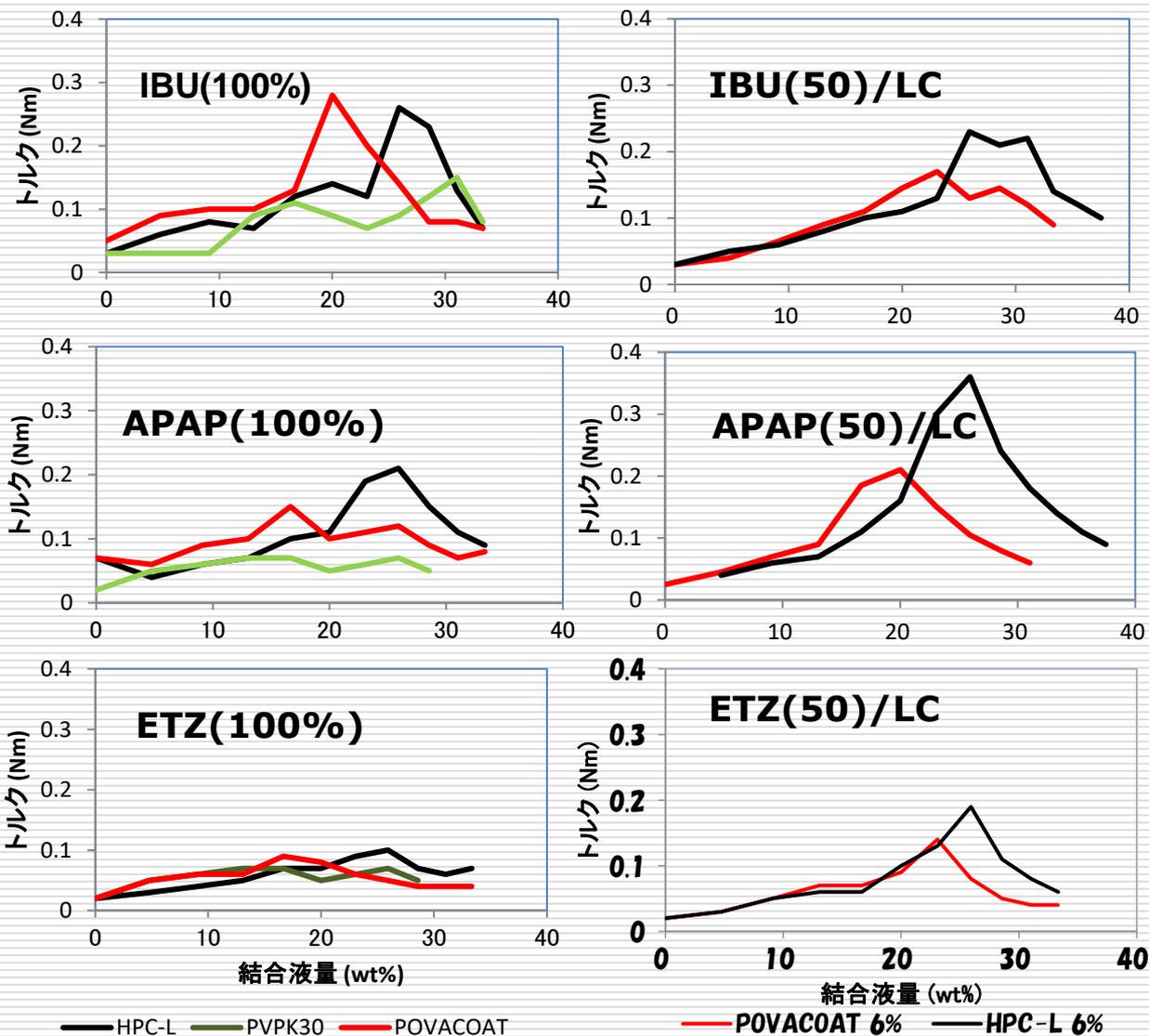
| | 水 | POVA | HPC-L | PVP K30 |
|--------------------|------|------|-------|---------|
| 可塑限界液量 (PL) (wt %) | 25.9 | 21.6 | 28.6 | 25.9 |

測定条件
試料; 40g、攪拌速度; 50rpm



POVACOAT®は粉体への濡れ性が高い

8-3) 薬物含有系での濡れ比較



薬物100%系のPL値(wt %)

| | POVA | HPC-L | PVP |
|-------------|-------------|-------------|-------------|
| IBU | 20.0 | 25.9 | 31.0 |
| APAP | 16.7 | 25.9 | 25.9 |
| ETZ | 16.7 | 25.9 | 25.9 |

薬物(50%)/LC系のPL値(wt%)

| | POVA | HPC-L |
|-------------|-------------|-------------|
| IBU | 22.6 | 26.8 |
| APAP | 19.5 | 25.6 |
| ETZ | 23.1 | 26.0 |

IBU:イブプロフェン

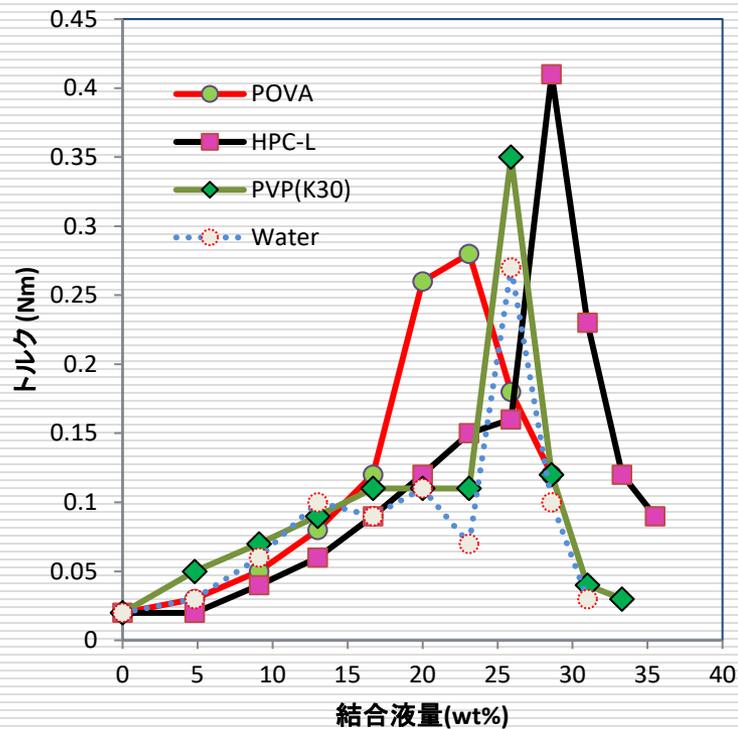
APAP;アセトアミノフェン

ETZ;エテンザミド

LC;乳糖/コーンスターチ=7/3

薬物配合系においても、POVACOAT®は良好な濡れ性を示す

8-4) 4種の異なる結合剤を用いた際の標準処方における固液気充填状態



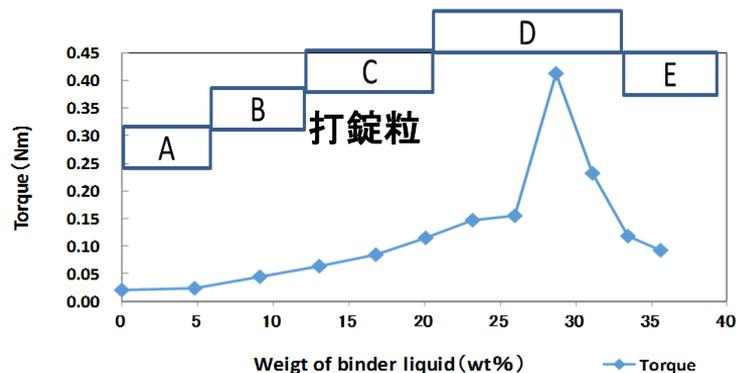
結合液の固形分濃度 (6%) 試料量 40g 50rpm

結合剤; 水、POVAC0AT、HPC-L、PVP K30

図 固液気充填状態; 処方(乳糖/コンス=7/3)

固液気充填状態の5ステージ

| Packing state | State | A | B | C | D | E |
|---------------|---------------|--------------|--------------------|----------------|------------------|---------------|
| | Particle | Continuous | Continuous | Continuous | Discontinuous | Discontinuous |
| | Binder liquid | Dot | Liquid Bridges | Liquid Bridges | Capillary liquid | Bulk liquid |
| | Air | Continuous | Continuous | Isolated | Non | Non |
| | | Pendular | F- I Funicular | F- II | Capillary | Slurry |



同一処方でも、結合剤の種類により固液気充填パターンは異なる

8-5) 結合液量の標準化

実際の結合剤液量をその処方でのPL値で割った値→造粒指数(Index of granulation; Ig)

$$Ig (-) = \text{実際の結合剤液量 (wt\%)} / \text{PL値 (wt\%)} \text{ (湿量基準)}$$

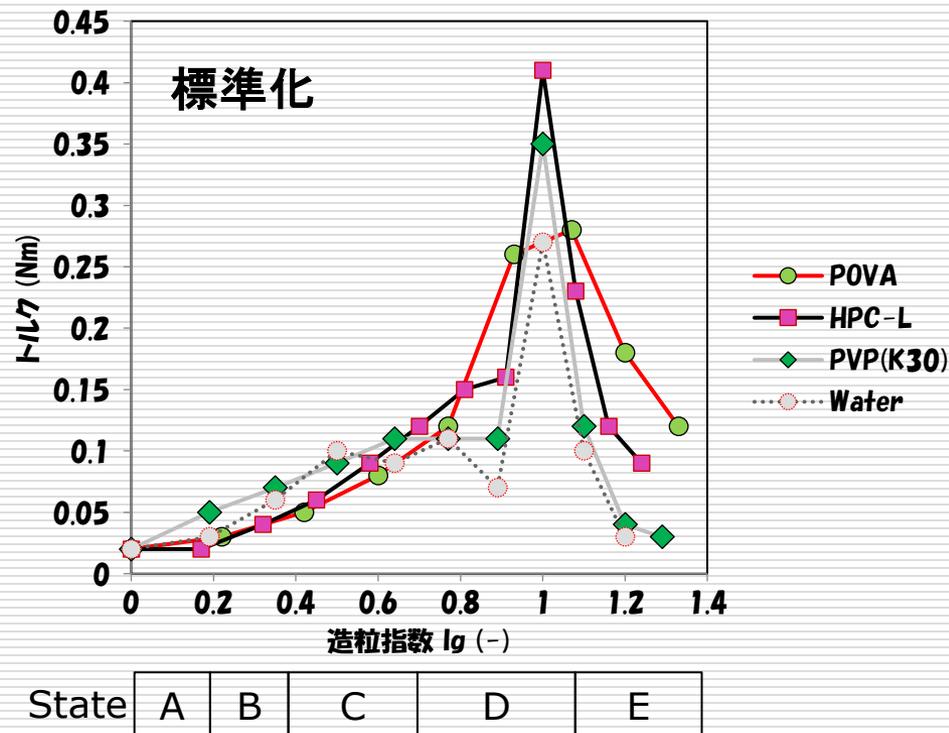
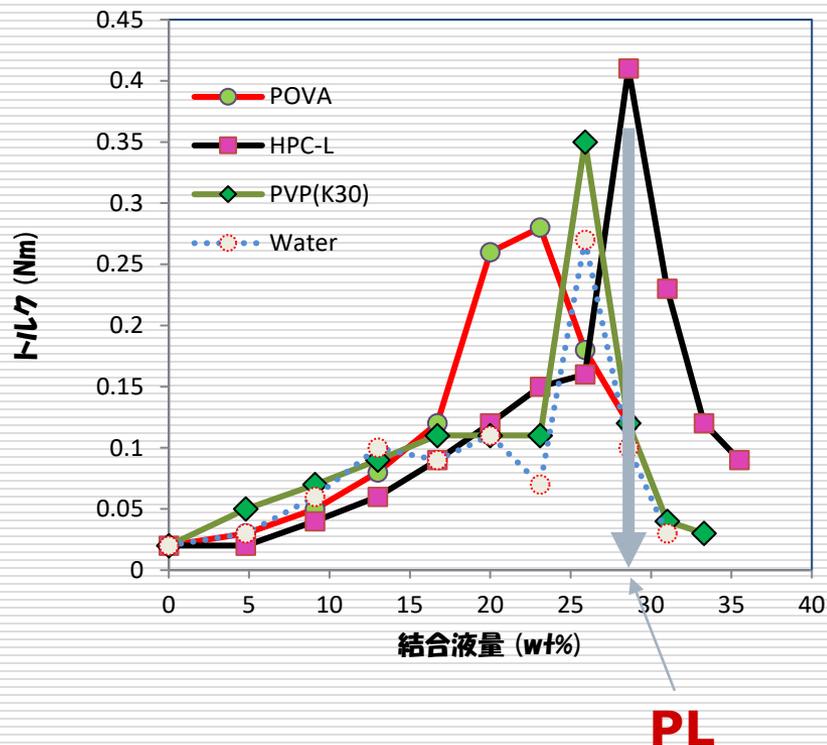


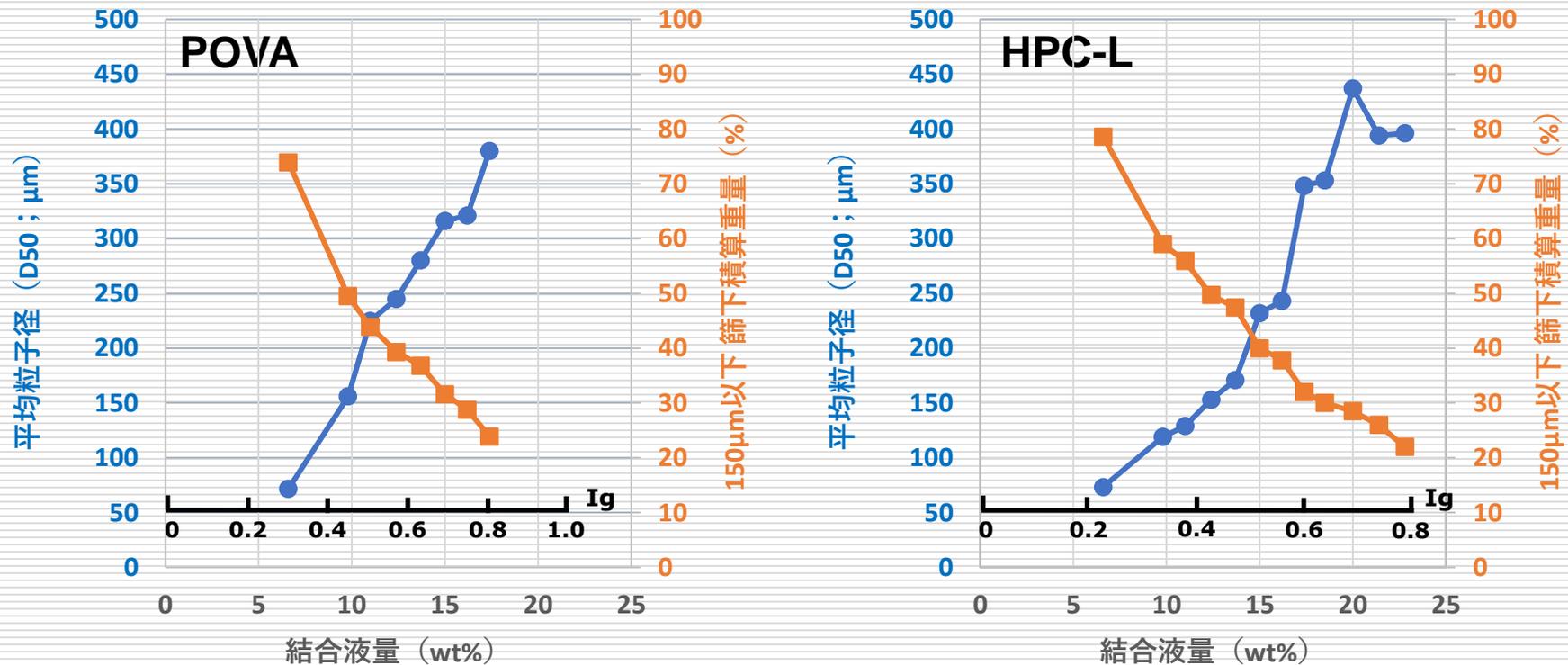
図 固液気充填状態; 処方(乳糖/コンス=7/3)
結合液の固形分濃度 (6%) 試料量 40g 50rpm

図 固液気充填状態 (vs. Ig)
結合液の固形分濃度 (6%) 試料量 40g 50rpm

標準化(Ig化)することで、打錠用顆粒として適正と考えられるState Cが導き出せる

8-6) 結合液量の違いによる平均粒子径及び微小粒子の低下傾向との関係

処方;乳糖/コーンスターチ=7/3、結合剤の濃度;6wt%水溶液

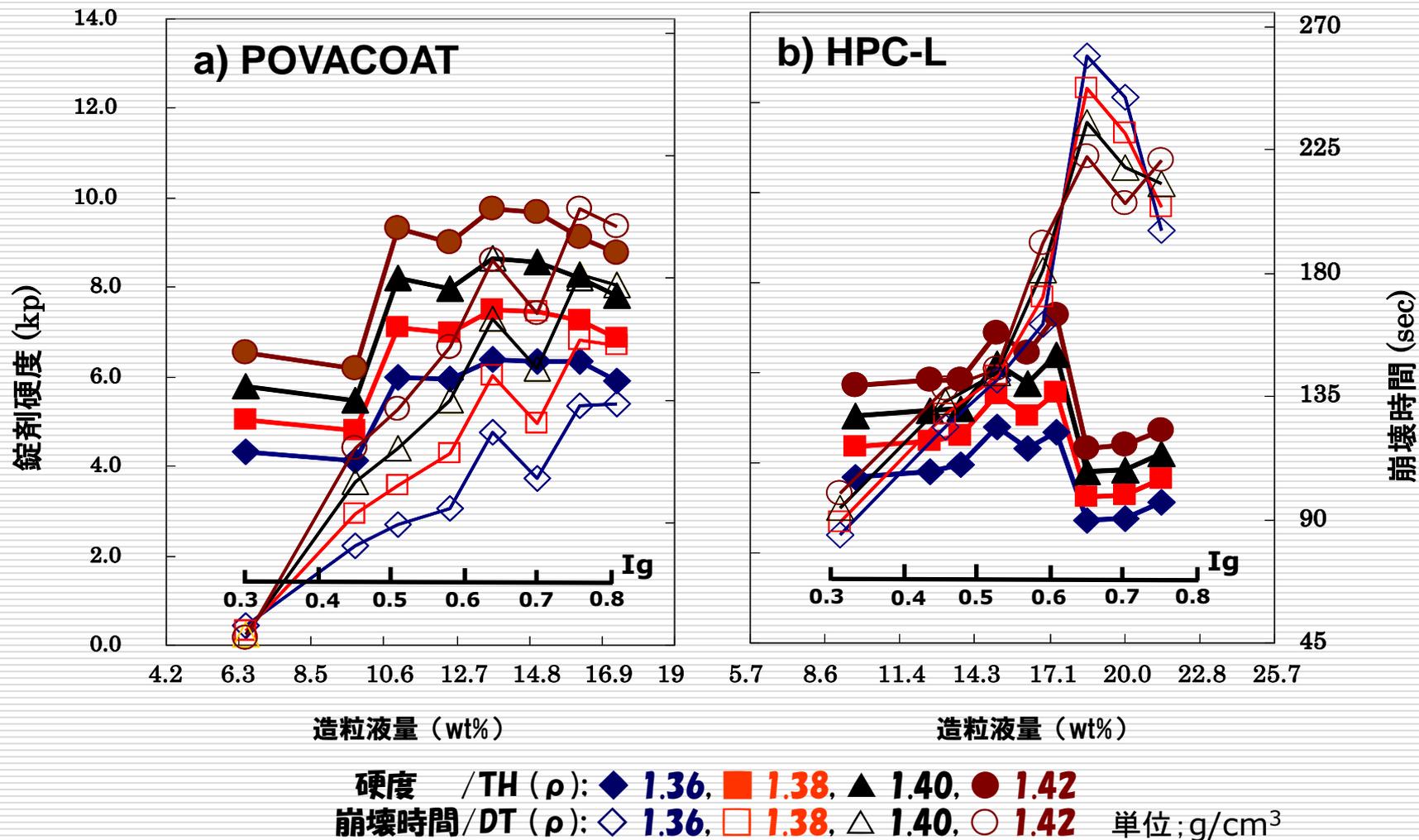


図; バインダー添加液量における平均粒子径及び微小粒子(150µm以下)の低下傾向の関係

POVACOAT®を用いた場合、造粒液量が少ない領域から粒成長する
 →造粒液量は異なるが、Igで整理した場合、0.50~0.60が良好な打錠粒

8-7) 造粒液量に対する錠剤硬度と崩壊時間の関係

試料;乳糖/コーンスターチ=7/3 結合液濃度;6wt%



**POVACOAT®は、幅広い造粒液量で良好な錠剤物性を示す
また、両者ともIg 0.50~0.60で良好な錠剤物性を示す。**

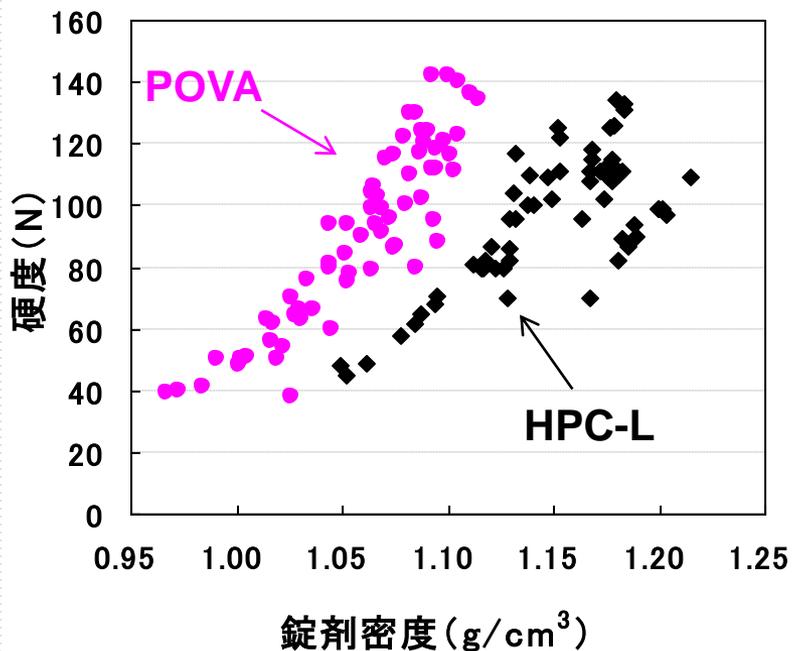
8-8) イブプロフェン (IBU) 含有処方における打錠性評価

処方1

| | |
|---------------------|------|
| IBU | 50.0 |
| 乳糖/コーンスターチ=7/3 | 49.1 |
| POVACOAT (6w/v%として) | 0.9 |

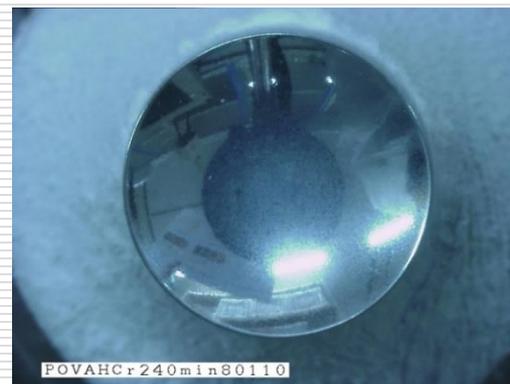
処方2

| | |
|------------------|------|
| IBU | 50.0 |
| 乳糖/コーンスターチ=7/3 | 49.0 |
| HPC-L (6w/v%として) | 1.0 |

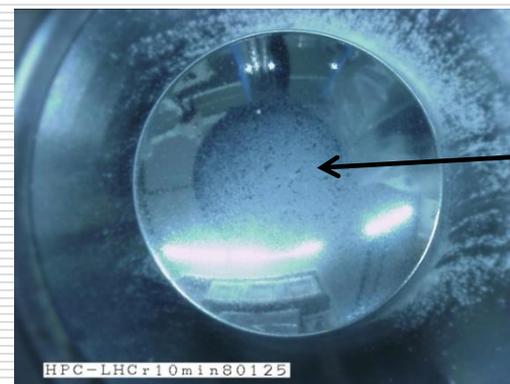


図; IBU50%錠の錠剤密度と硬度の関係

●; POVA、◆; HPC-L



写真; POVA 240min打錠後の杵写真 (滑沢剤無し)



写真; HPC-L 10min打錠後の杵写真

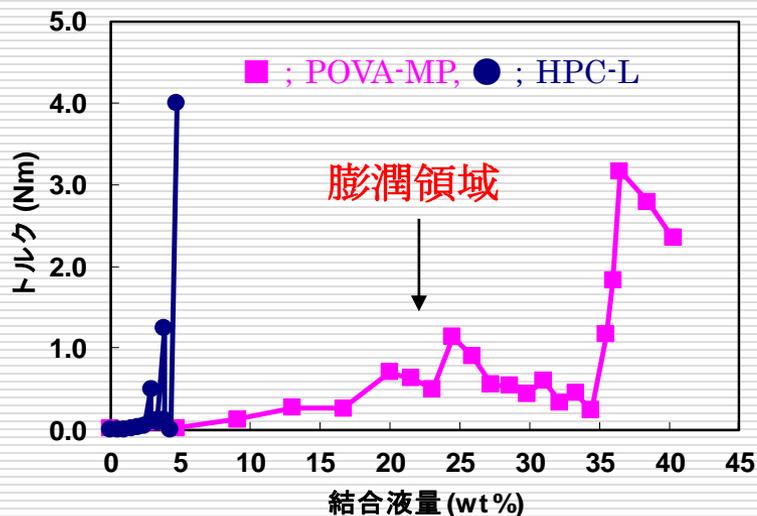
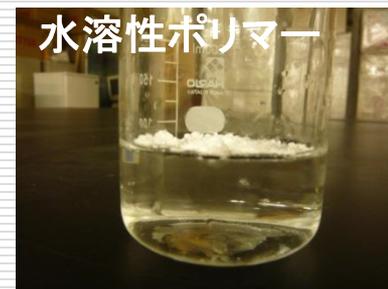
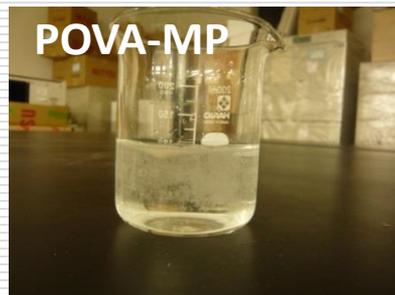
POVACOAT®は、低密度で高硬度を示し、低融点薬物等のスティッキング抑制効果がある

8-9)湿式攪拌造粒(粉添加法)への適用(Type MP)

Type MPの粉体特性

| | |
|-------------------------|------|
| 平均粒子径 (μm) | 125 |
| 比容 (mL/g) | 1.80 |
| 圧縮率 (%) | 18.2 |

水への投入時の写真



装置 ; ミキサートルクレオメーター (MTR)

図 POVA-MPの膨潤特性

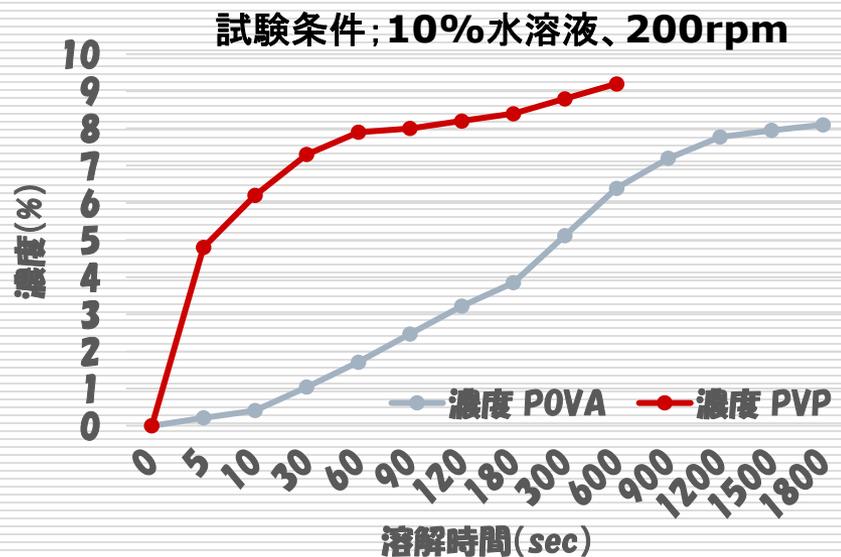


図 ; 溶解速度の違い

**POVACOAT® Type MPは、水と接触後すぐには溶解せず(“ままこ”の形成が無い)
水を吸収→膨潤→その後溶解する膨潤型結合剤である**

8-10) 粉添加法における他の結合剤との比較

| 処方 | 配合量 |
|-------------------|------|
| エテンザミド (%) | 30 |
| D-マンニトール (%) | 58 |
| 結晶セルロース PH101 (%) | 5 |
| L-HPC LH21 (%) | 5 |
| 結合剤(粉末)(%) | 2 |
| 結合液量 (wt%) | 16.3 |

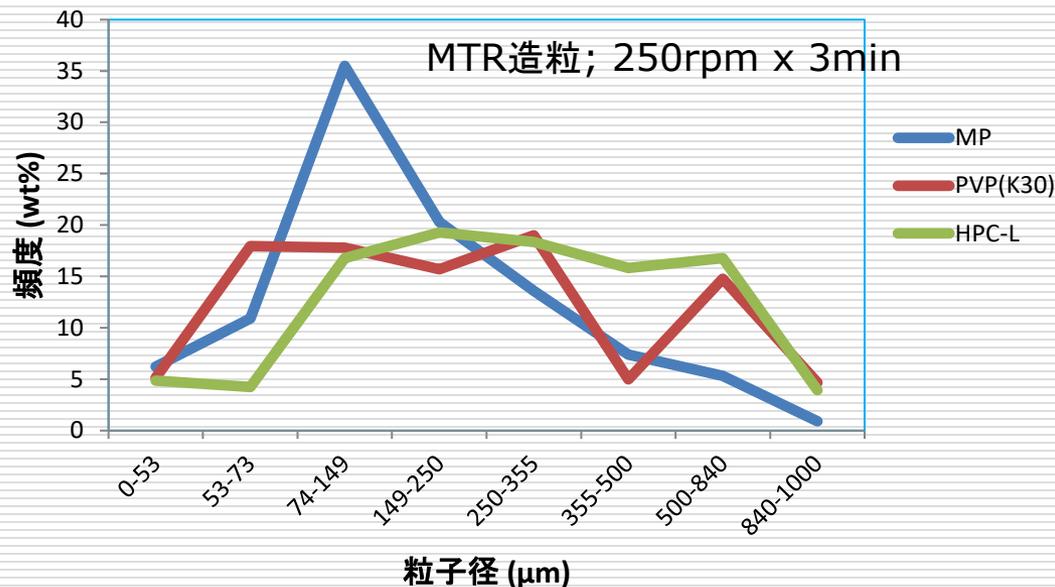


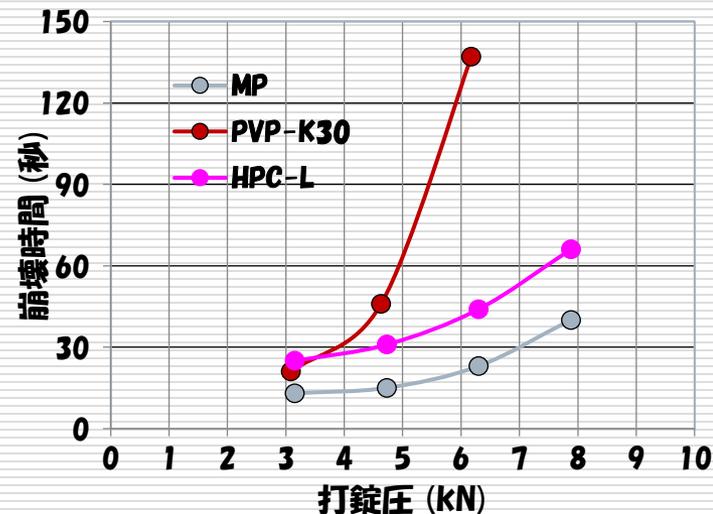
表 硬度と崩壊時間の比較

| 結合剤 | MP | HPC-L | PVP (K-30) |
|---------|----|-------|------------|
| 硬度 (N) | 74 | 74 | 86 |
| 崩壊時間(秒) | 15 | 31 | 46 |

打錠圧 ; 4.6kN

錠剤形 ; 8Φ12R200mg錠

崩壊時間 ; JP16(精製水、37℃)



POVACOAT® Type MPを粉添加結合剤として使用することにより、粒度分布がシャープになる

8-11) 高速攪拌造粒機(VG-01)で調製した造粒顆粒の粒特性と錠剤物性

| 装置 | 試料(g) | 回転数(rpm) | 造粒時間(分) | 造粒液量 |
|-------|-------|----------|---------|-----------------|
| MTR | 40 | 250 | 3 | 16.3wt%(lg:0.6) |
| VG-01 | 300 | 250/1500 | 3 | 16.3wt%(lg:0.6) |

表 造粒顆粒の顆粒特性

| | MTR | VG-01 |
|-------------------------|------|-------|
| 平均粒子径 (μm) | 144 | 139 |
| 幾何標準偏差 (-) | 2.16 | 2.24 |
| 圧縮率 (%) | 33.3 | 25.0 |
| タツ比容 (mL/g) | 1.6 | 1.8 |

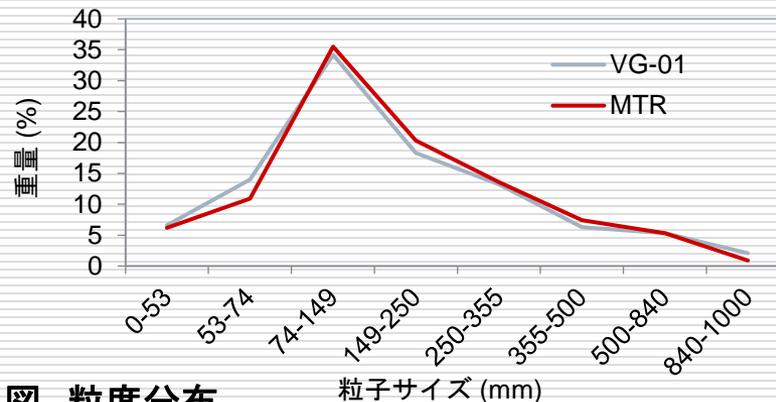
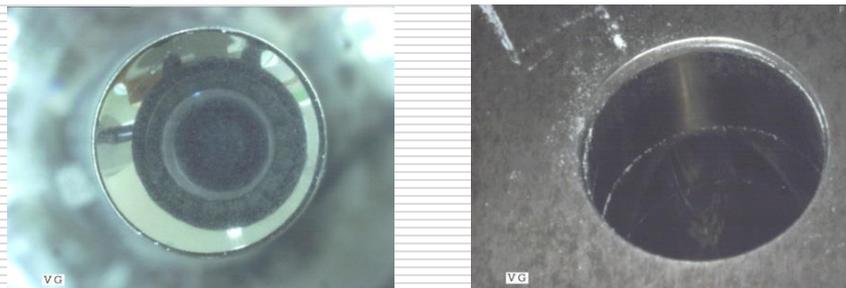


図 粒度分布

表 VG-01によって得られた造粒顆粒の錠剤物性(連続打錠)

| | |
|---------------|-------|
| 平均 錠剤重量(mg) | 200.7 |
| 重量 標準偏差 (%) | 0.66 |
| 平均 硬度(N) | 45.2 |
| 硬度 標準偏差 (%) | 6.8 |
| 平均 崩壊時間(秒) | 19.8 |
| 崩壊時間 標準偏差 (%) | 5.8 |
| 摩損度 (%) | 0.28 |



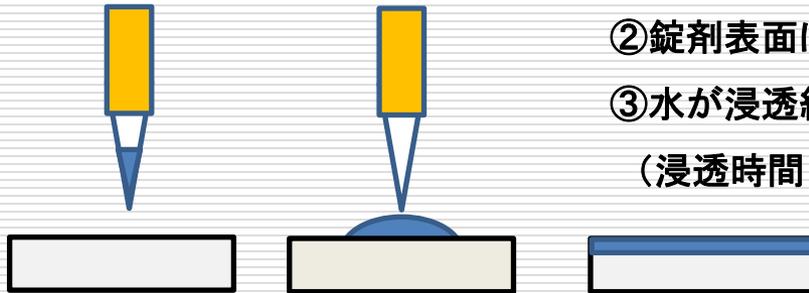
滑沢剤; ステアリン酸マグネシウム0.2%添加

写真 打錠1時間後の杵と臼

高速攪拌造粒機VG-01(パウレック社製)の場合でも、粒度分布はシャープで錠剤物性も良好

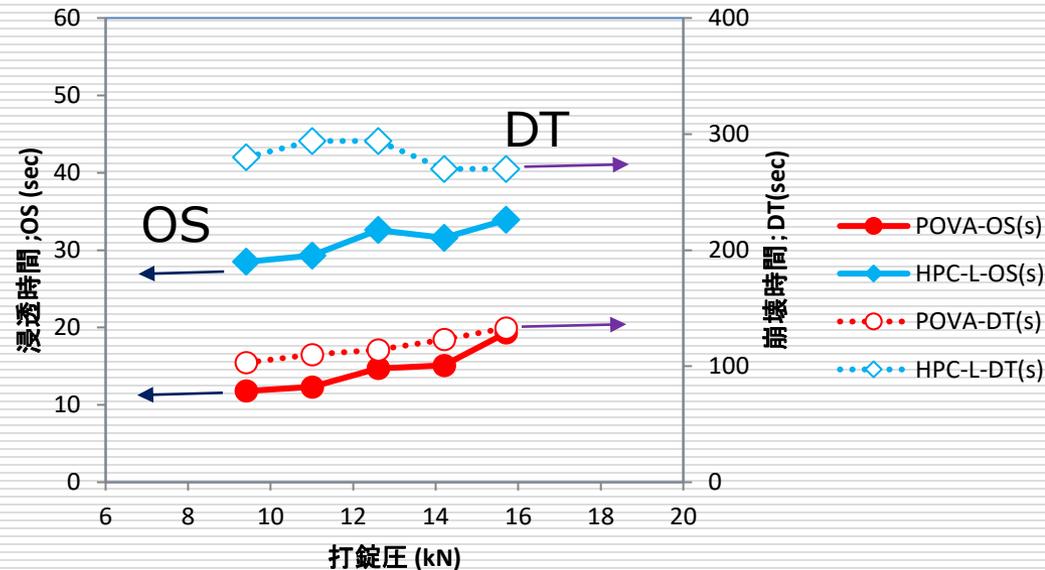
8-12) 結合剤の違いによる、錠剤への水の浸透速度と浸透性の違い

<測定方法>



- ①それぞれの打錠用顆粒を用い、圧力を変化させ11.3φ平型に成形
- ②錠剤表面にエッペンドルフを用いて50μLの水を滴下
- ③水が浸透終了するまでの時間を測定
(浸透時間; OS(sec)とした。)

打錠用顆粒;乳糖/コーンスターチ=7/3 Ig:0.65 品使用



POVACOAT錠は、錠剤への水の浸透性が早く、結果崩壊時間が早い

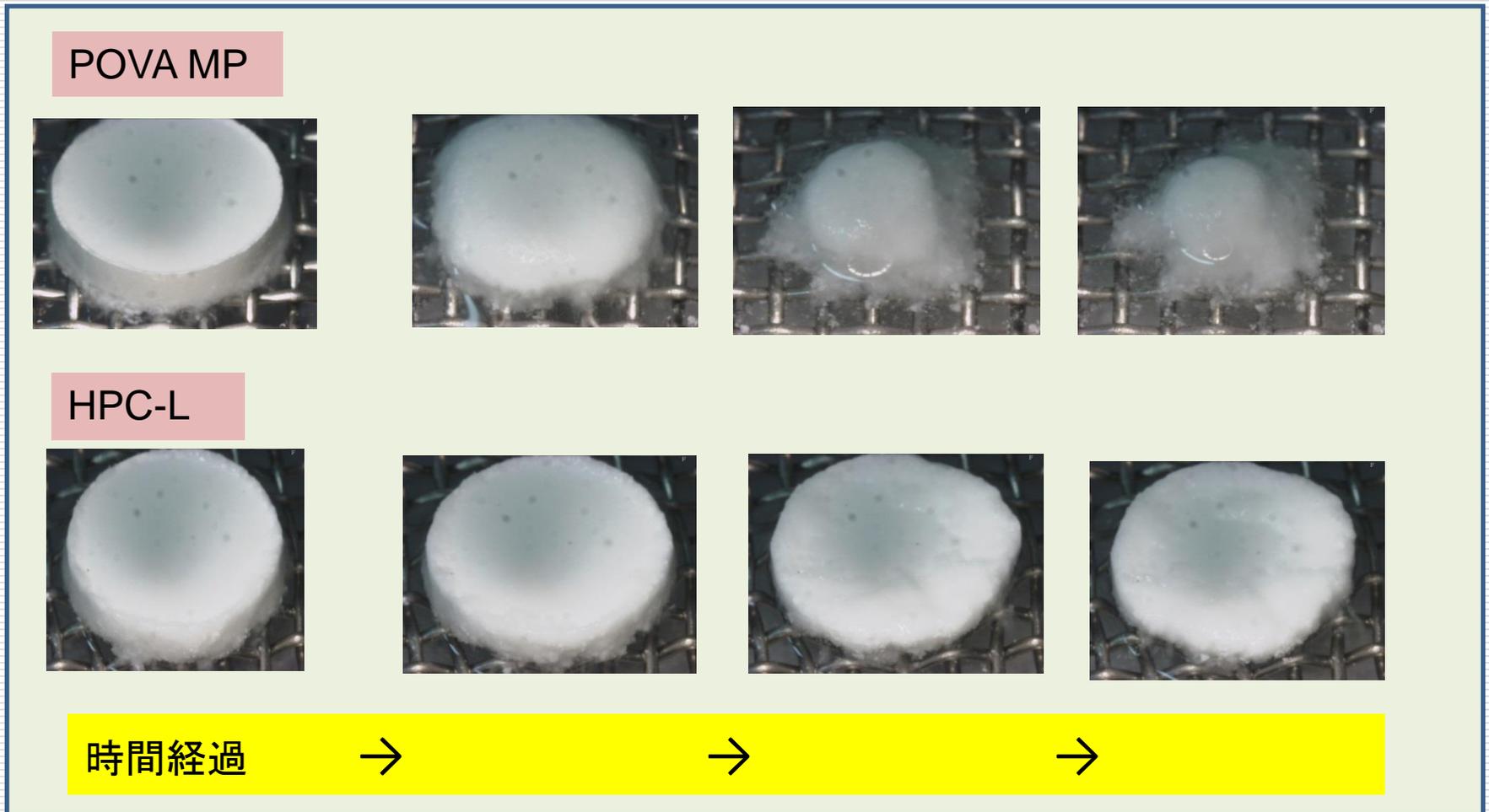


図 水の浸透性比較の写真(撮影;マイクロスコープ)

POVAは錠剤下部より水が浸透し徐々に崩壊するが、HPC-Lは錠剤が粘性を有し崩壊が遅延

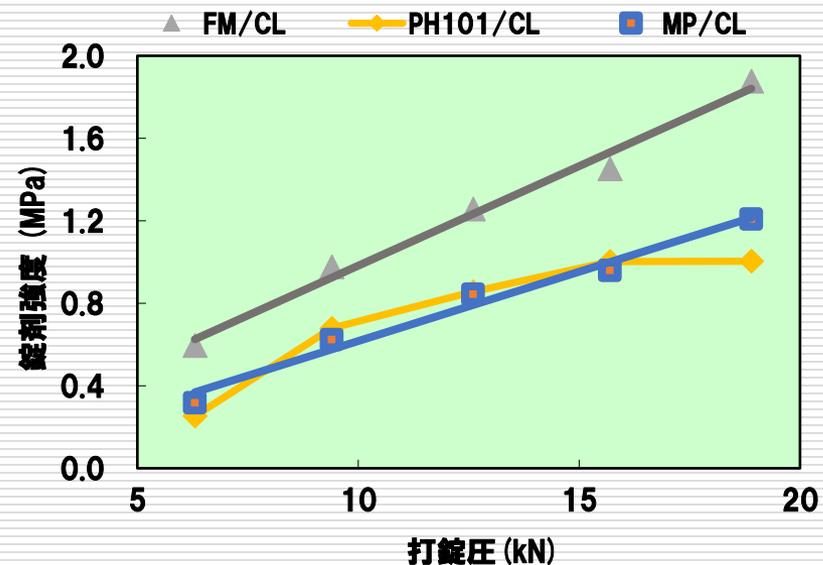
8-13) 直打用結合剤への適用 (Type FM)

[Type FMの特徴]

- ◆ 直接打錠用結合剤：錠剤の高硬度と速崩壊を実現
- ◆ 湿式造粒用結合剤：少量で高硬度を実現(攪拌/流動層造粒;粉添加法)

<直接打錠：検討処方>

| | | D ₅₀ (μm) |
|-------|-----------------------|--------------------------------------|
| モデル薬物 | アセトアミノフェン (APAP) | 91 |
| 賦形剤 | 直打用マンニトール | 90 |
| 崩壊剤 | クロスポビドン (CL) | 96 |
| 結合剤 | POVACOAT Type MP (MP) | 125 |
| | POVACOAT Type FM (FM) | 20 |
| | 結晶セルロース (PH101) | 57 |



基準処方

APAP/賦形剤/崩壊剤/結合剤=70/10/10/10

図：打錠圧と錠剤強度の関係

Type FMは、打錠圧に対して良好な圧力応答性を示し成形性が高い(図)
なお、APAP特有のキャッピング等の打錠障害低減が可能。(滑沢剤の減量)

表：各処方における打錠圧に対する錠剤硬度と崩壊時間

8φ12R200mg錠

| 結合剤 | FM | | MP | | PH101 | |
|-----|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
| | 硬度 (N) | 崩壊時間 (sec) | 硬度 (N) | 崩壊時間 (sec) | 硬度 (N) | 崩壊時間 (sec) |
| 7.5 | 40 | 20 | --- | --- | --- | --- |
| 10 | 65 | 22 | 48 | 10 | 41 | 6 |
| 12 | 81 | 26 | 63 | 10 | 52 | 6 |

崩壊時間：日局崩壊試験法（37℃、精製水、補助盤なし）

Type FMは、錠剤硬度と崩壊性の両立が可能

9. 固体分散体への適用例

9-1) 実験方法

モデル薬物 ; インドメタシン (IND)、相互薬工業製

使用キャリア ; POVACOAT Type MP (POVA)

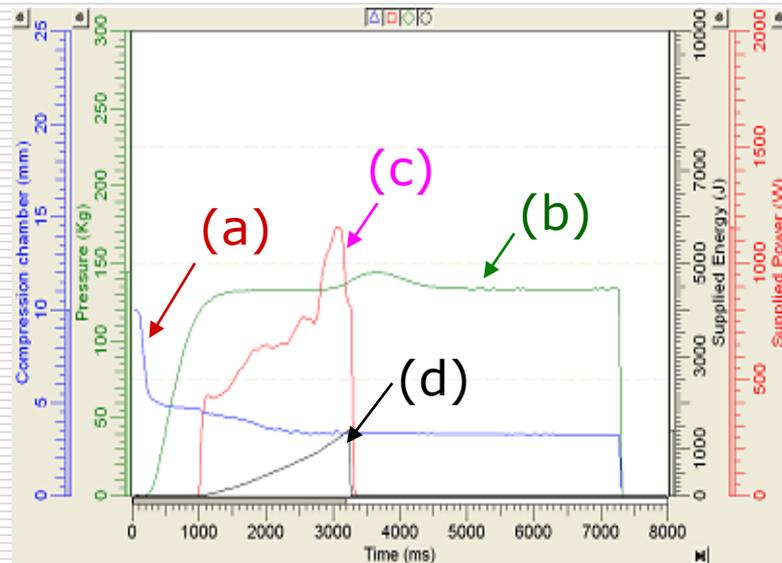
実験装置 ; 超音波成形機 (SONICA LAB)、I.M.A.社 (イタリア) 製

装置仕様 ; 周波数 20KHz、下杵圧 2~6Bar、データ収集システム (Sonica View)

サンプル調製 ; 薬物とポリマーを所定の割合で混合し、その1gに超音波照射を行うことにより調製



制御ユニット



(a); 下杵の位置, (b); 粉体層の圧力,

(c); 超音波消費電力, (d); 超音波エネルギー

超音波照射により、熱エネルギーに変換されHME法による固体分散体が調製可能

9-2) 薬物含量の違いによる溶出性

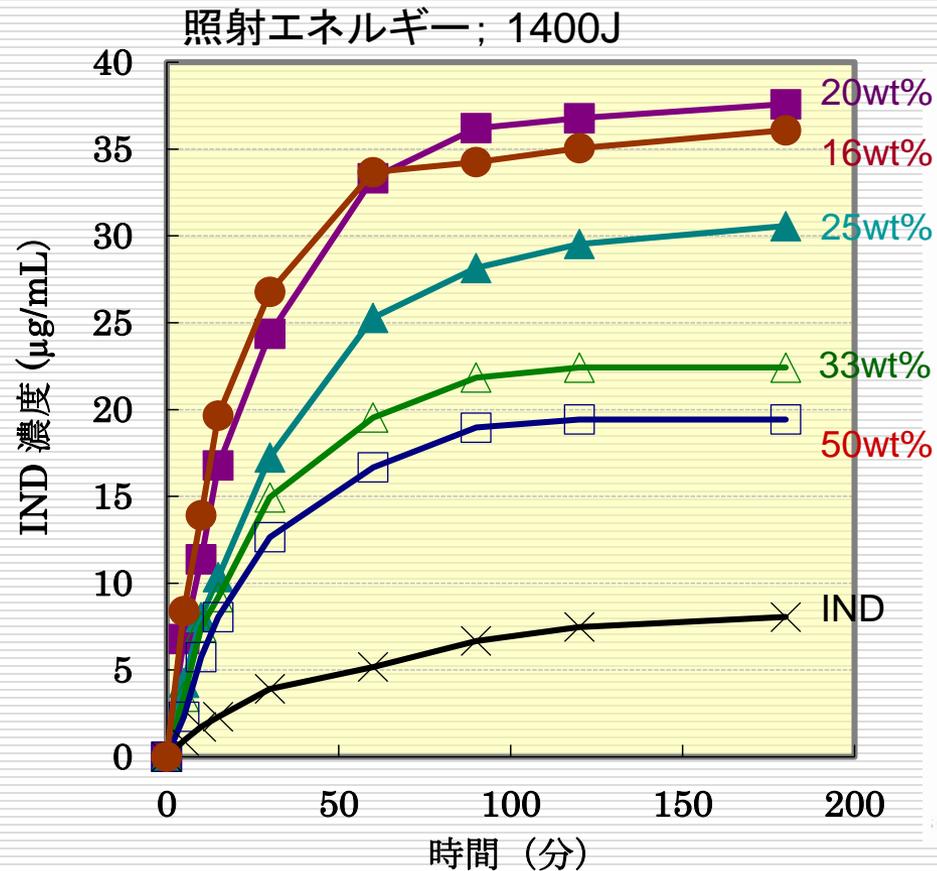


図 IND/POVA 溶解プロファイル

(×); IND結晶, (□); IND/POVA=1/1,
(△); 1/2, (▲); 1/3, (■); 1/4, (●); 1/5

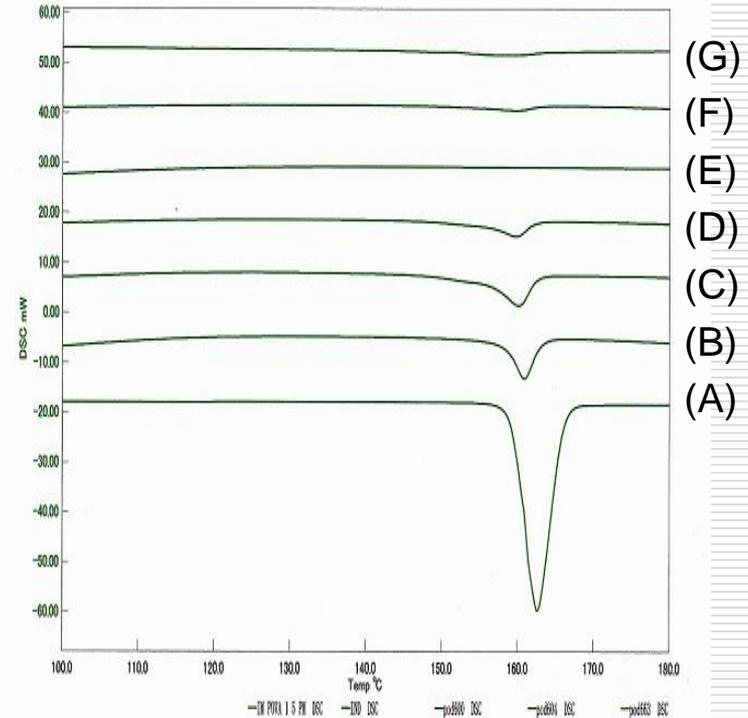


図 IND/POVA DSCパターン

(A); IND結晶, (B); PM (1/5), (C); 1/1
(D); 1/2, (E); 1/3, (F); 1/4, (G); 1/5

IND/POVA = 1/4以上でINDが非晶質化し、IND結晶に比べ約5倍の過飽和溶解度を示す

9-3)再結晶化挙動の確認

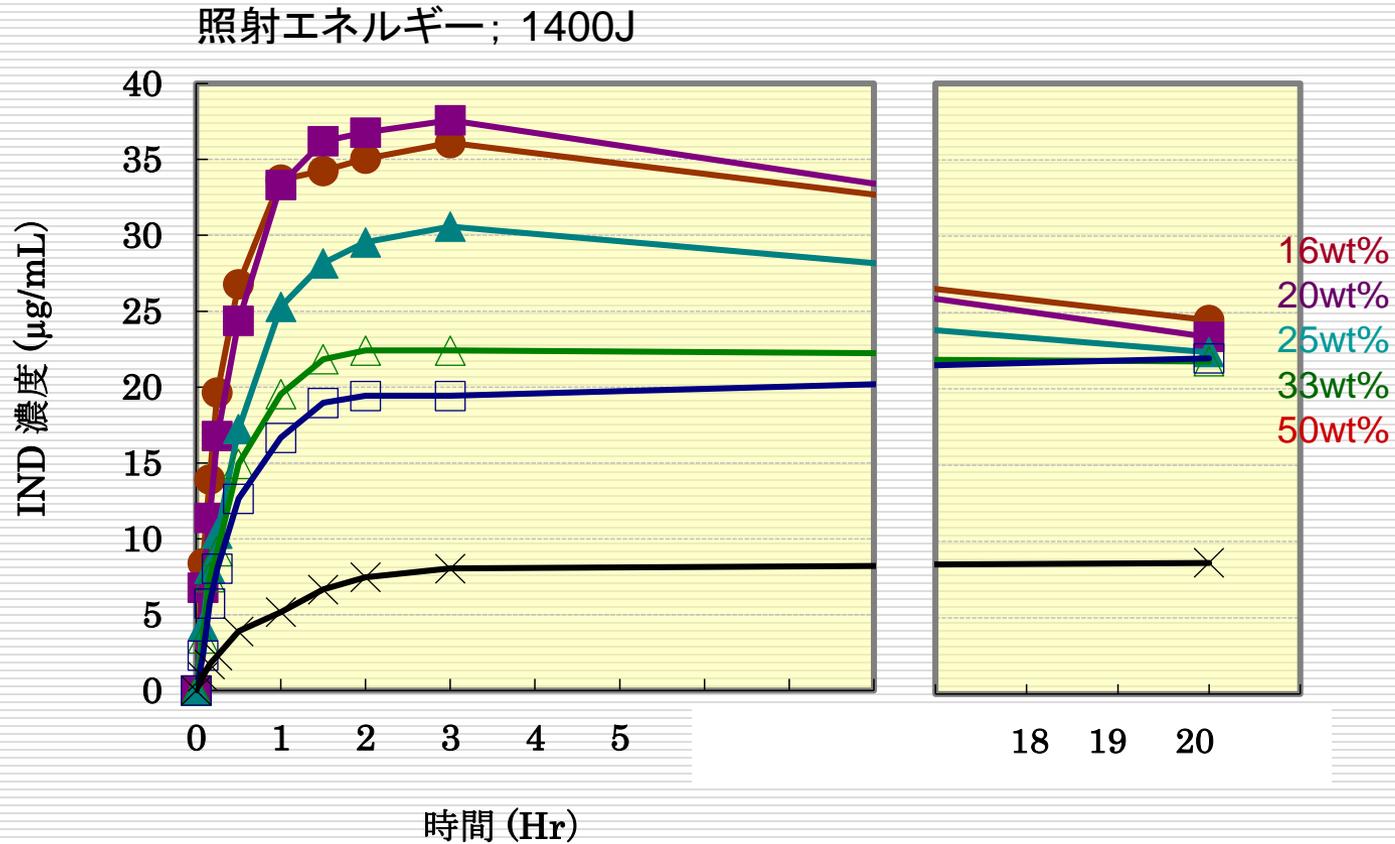


図 IND/POVA 溶解プロファイル

(×); IND結晶, (□); 1/1, (△); 1/2, (▲); 1/3, (■); 1/4, (●); 1/5

POVACOAT®は、水に溶解後保護コロイド作用により、薬物再結晶化を抑制

9-4) 固体分散体の保存安定性

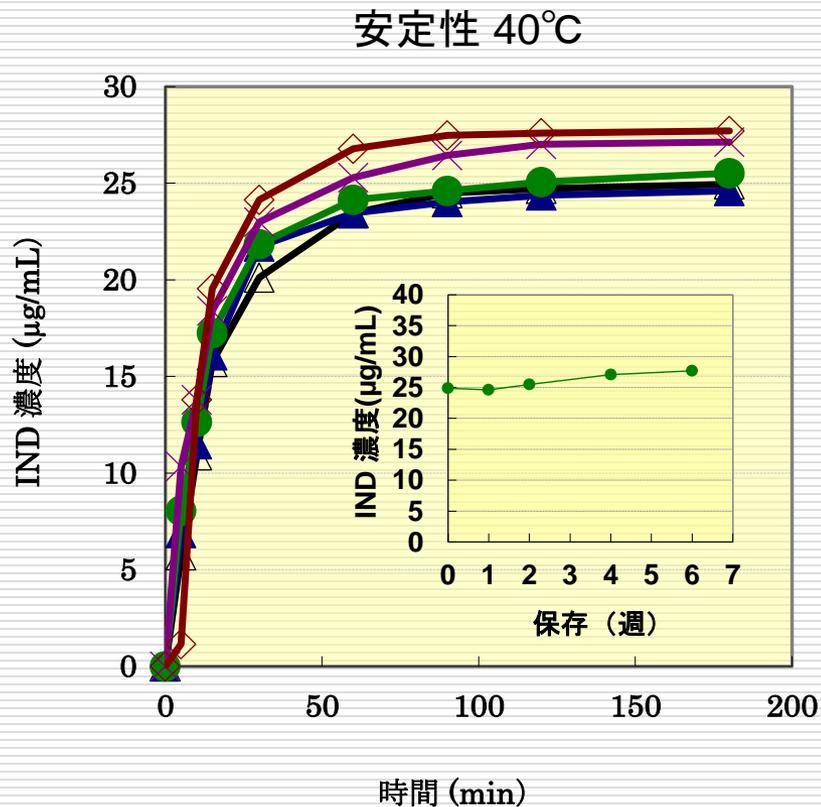


図 IND/POVA 溶解プロファイル

(△); initial, (▲); 1week, (●); 2week,
(×); 4week, (◇); 6week

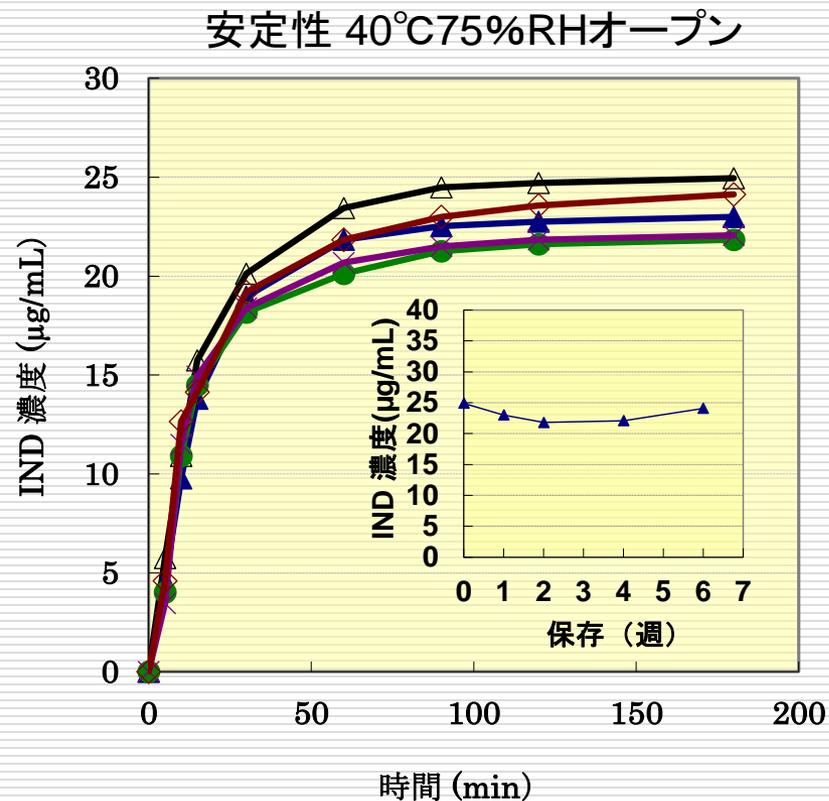


図 IND/POVA 溶解プロファイル

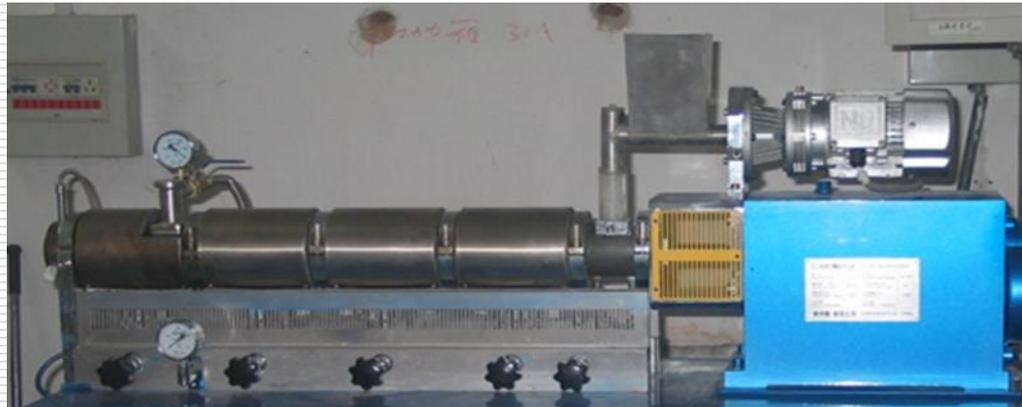
(△); initial, (▲); 1week, (●); 2week,
(×); 4week, (◇); 6week

POVACOAT®固体分散体は、保存安定性において、再結晶化抑制が期待できる

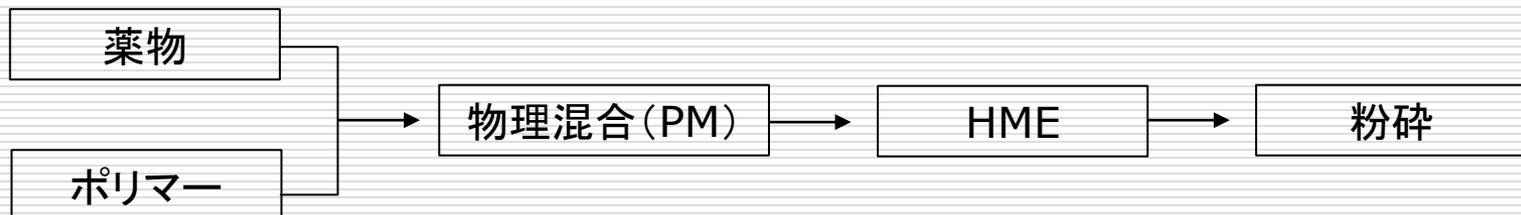
9-5) HME法による固体分散体への適用

□ 材料

- 固体分散体基剤: **POVACOAT® Type F**
- 可塑剤: **グリセリン**
- モデル薬物: **Bifendate (DDB, m.p.: 180°C, BCS II)**



□ 検討手順



□ 押出温度の影響(10% DDB)

| 温度 (°C) | 回転速度 (Hz) | 電流値 (A) | 押出物の外観 |
|------------|--------------|------------|--------|
| 150 | 2.0 | 過負荷 | 押出不可 |
| 160 | 3.0 | 7.4 | 薄い黄色 |
| 170 | 3.0 | 7.2 | 濃い黄色 |
| 180 | 3.0 | 7.1 | 茶色 |

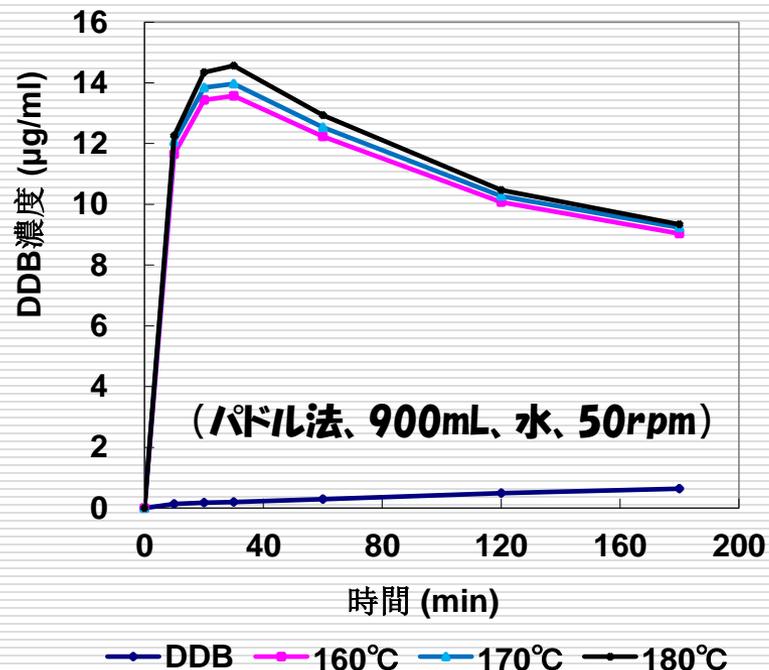


図 異なる温度で調製された10%DDB/POVA SD品の溶解プロファイル

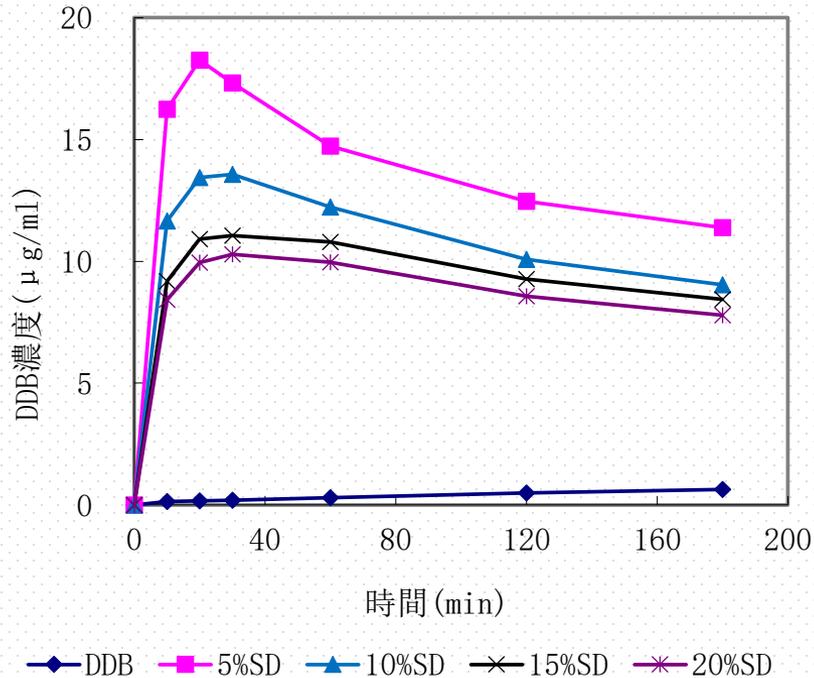
□ 操作条件(温度:160°C、回転速度:3.0Hz)における粒度別薬物含量の測定

| 粒子サイズ (mm) | >2000 | 1400~2000 | <1400 | 相対標準偏差 (%) |
|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| 薬物含量(%) | 8.33% | 8.31% | 8.36% | 0.30 |



10%薬物含量において、HME法での固体分散体は含量均一性を含め調製可能

薬物含量を変えて調製したDDB-POVA SDの評価



パドル方式、900mL、水、50rpm

図 X%DDB-POVA SDの溶解プロファイル

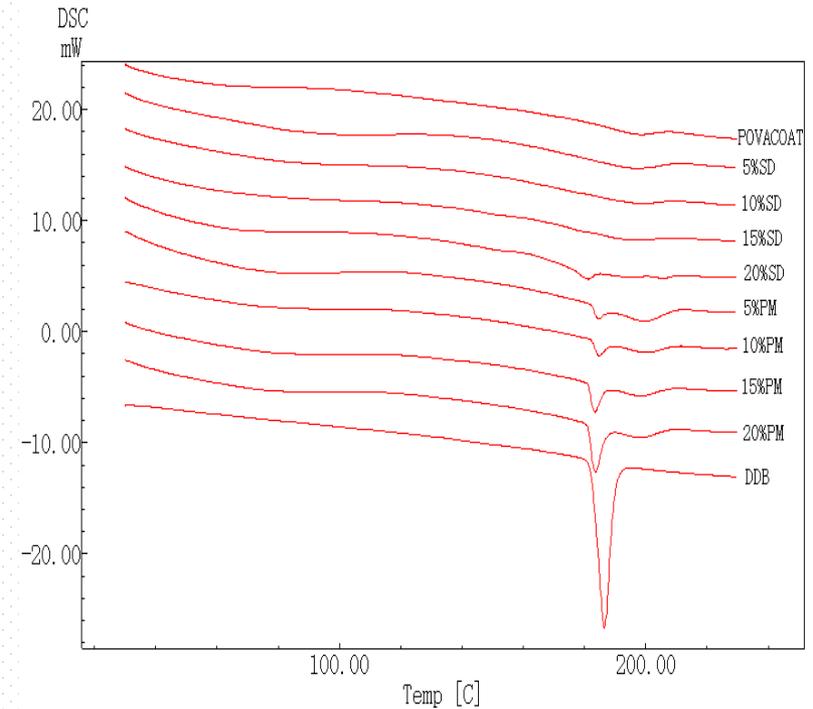


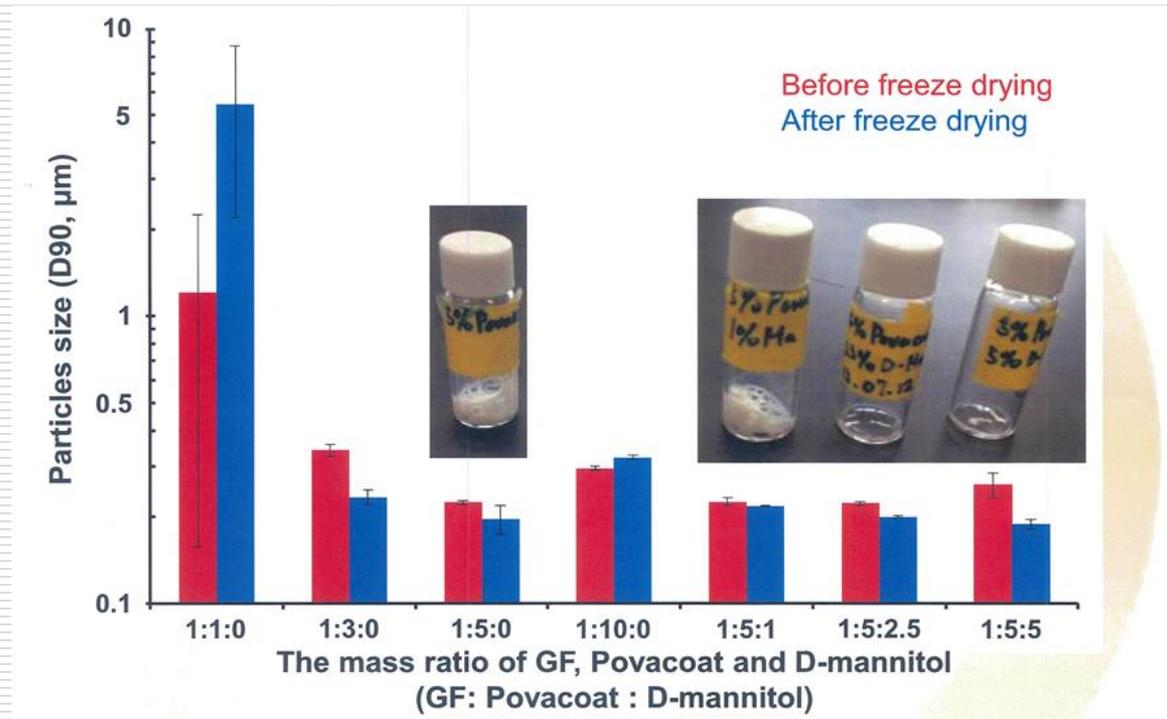
図 X%DDB-POVA SDのDSCパターン

薬物含量15%までは、DSCにより非晶質化が確認できた

また、いずれの薬物濃度についても約10倍以上の過飽和溶解度を得られた

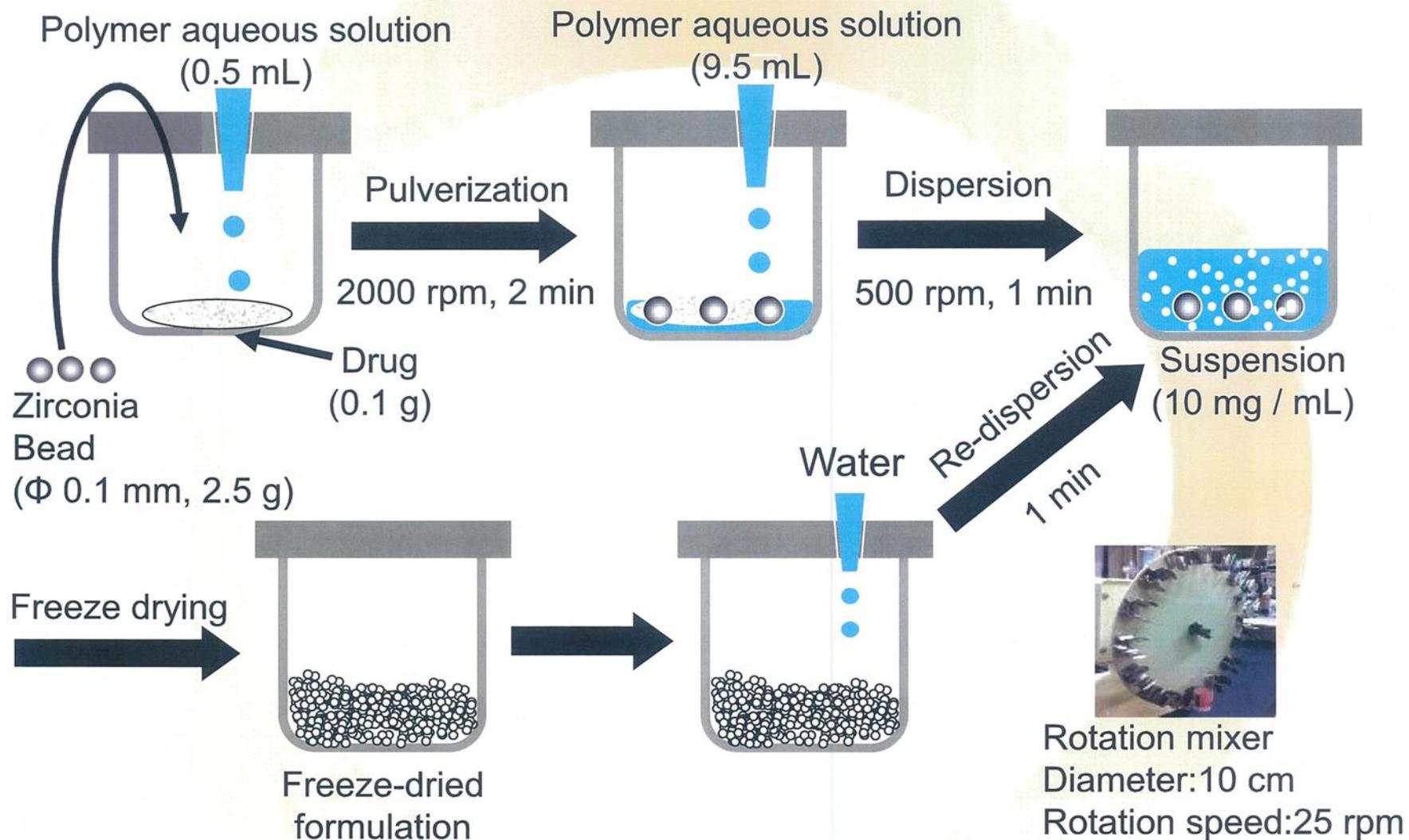
10. ナノ粒子製剤への適用例

- **検討試料** 引用; 摂南大学薬学部 日本薬剤学会(2014)報告
- **モデル薬物: グリセオフルビン(GF)、他8薬物**
- **分散安定剤: POVACOAT® Type F、PVA、HPC-SSL、PVP-K30**
- **糖: D-マンニトール**



製剤処方; **GF/ポリマー/D-マンニトール=1:5:2.5**

<ナノ粒子調製手順>



＜粒度分布測定＞

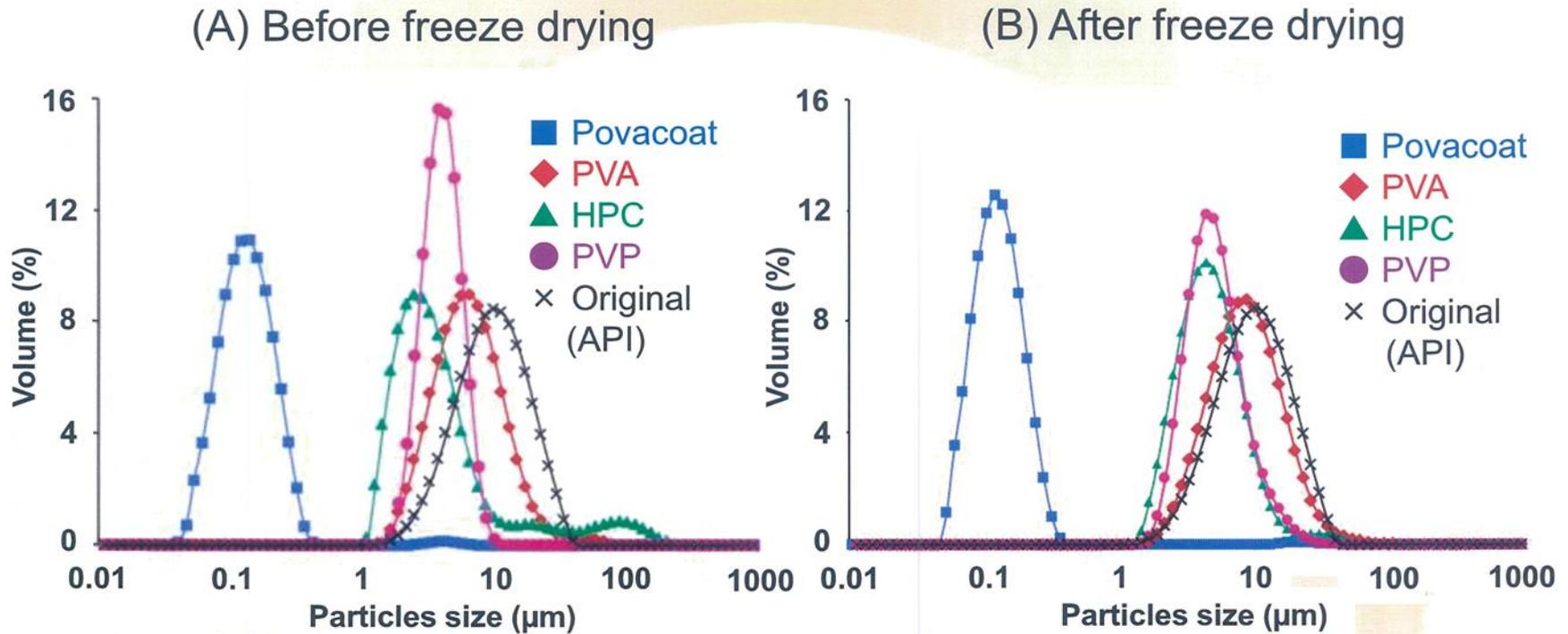


図 凍結乾燥前後におけるナノ粒子製剤の粒度分布測定結果

POVACOAT®のみ、分散性、再分散性に優れたGFナノ粒子製剤が調製可能

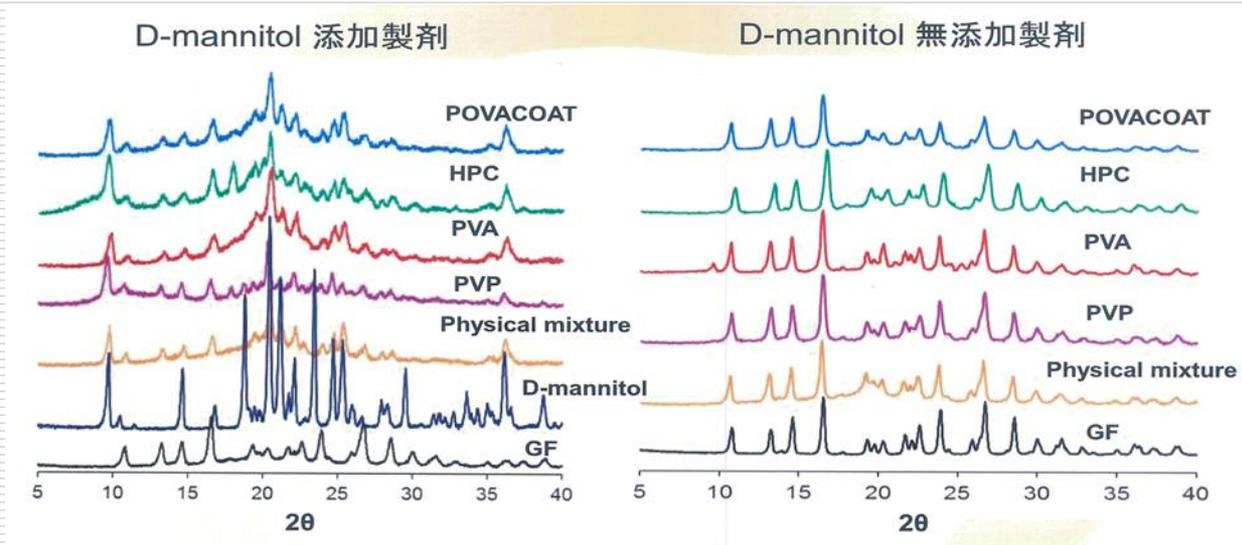


図 粉末X線回折(PXRD)結果

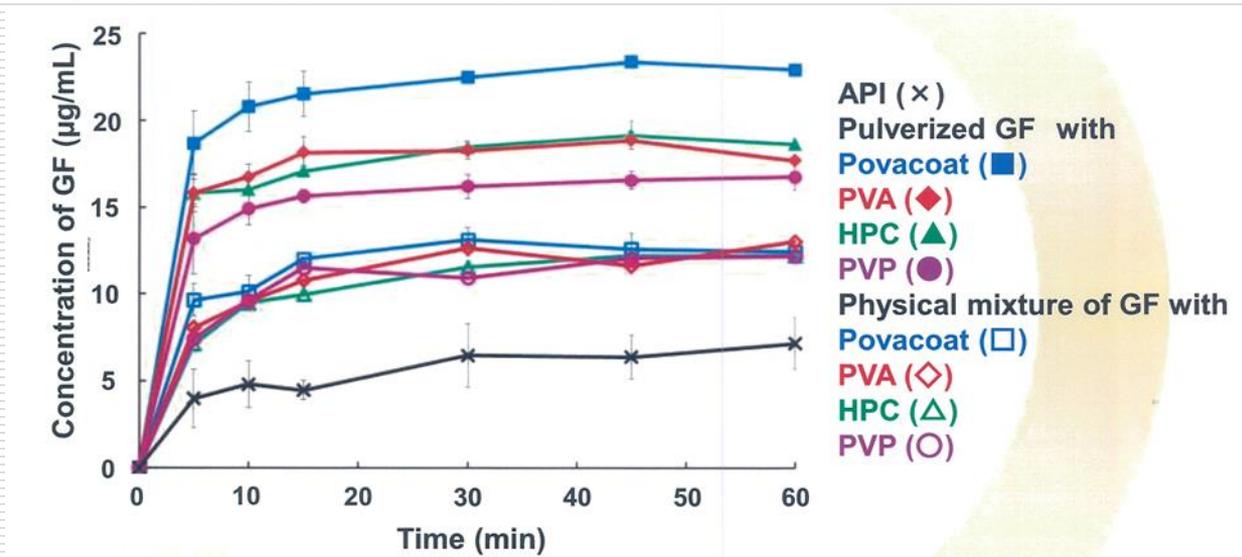
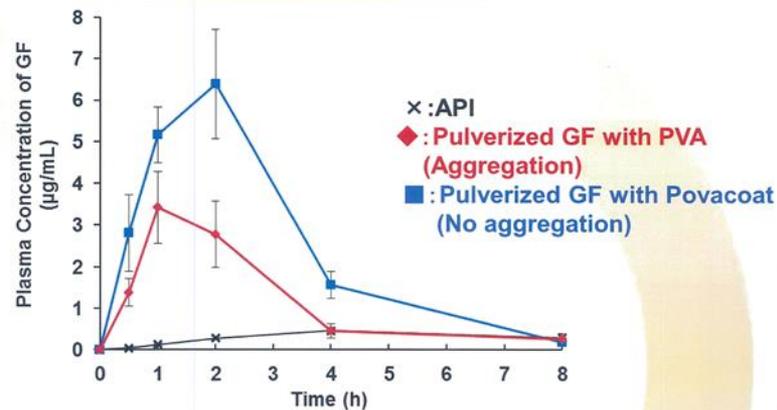


図 溶出試験結果(JP2液、100rpm)

ナノ粒子製剤におけるGFは結晶性を有し、POVAを用いた製剤が優れた溶解性を示した



| | AUC ₀₋₈ (µg·h/mL) | C _{max} (µg/mL) | T _{max} (h) |
|----------|------------------------------|--------------------------|----------------------|
| API | 2.68 ± 0.42 | 0.44 ± 0.13 | 5.78 ± 1.75 |
| PVA | 12.32 ± 1.98 | 3.20 ± 0.69 | 1.21 ± 0.11 |
| Povacoat | 20.35 ± 1.15** | 6.35 ± 0.99** | 1.28 ± 0.11* |

* P<0.05, ** P<0.01

図 ラットを用いたGFの血漿濃度

| Compound | The particle size (D90) (µm) Mean ± SD | |
|---------------------|---|---------------------|
| | Before freeze drying | After freeze drying |
| Acyclovir | 0.257 ± 0.005 | 0.231 ± 0.051 |
| Indomethacin | 0.189 ± 0.003 | 0.184 ± 0.013 |
| Dipyridamole | 0.266 ± 0.030 | 0.251 ± 0.013 |
| Griseofulvin | 0.222 ± 0.002 | 0.200 ± 0.002 |
| Hydrochlorothiazide | 0.203 ± 0.002 | 0.255 ± 0.066 |
| Naproxen | 0.223 ± 0.014 | 0.210 ± 0.007 |
| Piroxicam | 0.172 ± 0.018 | 0.199 ± 0.010 |
| Phenytoin | 0.176 ± 0.000 | 0.179 ± 0.012 |
| Tolbutamide | 0.243 ± 0.005 | 0.291 ± 0.049 |

図 各種薬物における検討結果

POVA製剤は、ラットにおいても吸収性は高く、また数多くの難溶性薬物にも効果が期待できる

11. まとめ

○フィルムコーティング用途

- 1) ガスバリア(酸素、におい、水蒸気等)効果の付与により、薬物の安定化や包装材料の簡素化が期待できる
- 2) 操作性向上には、エタノールやHPMCの添加が有効

○結合剤用途

- 1) 少量の造粒液量で造粒が可能。(粉体への濡れ性、展延性が良好)
- 2) 幅広い造粒液量において、打錠障害を抑制し、良好な成形性・崩壊性を示す。
- 3) Type MPの膨潤特性により、粒度分布が狭く、薬物低含量製剤の含量均一性に期待できる

○その他用途

- 1) 乾式固体分散体基剤への適用(HME)
- 2) 薬物十/粒子の分散性・再分散性が良好(分散安定剤)

12. 連絡先

大同化成工業株式会社



ライフサイエンス事業部

〒555-0011 大阪府大阪市西淀川区竹島4-4-28

TEL:(06)6471-7755(代)

FAX:(06)6472-2152

HP:<http://www.daido-chem.co.jp/>

E-mail: ikenaga@daido-chem.co.jp

