

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®

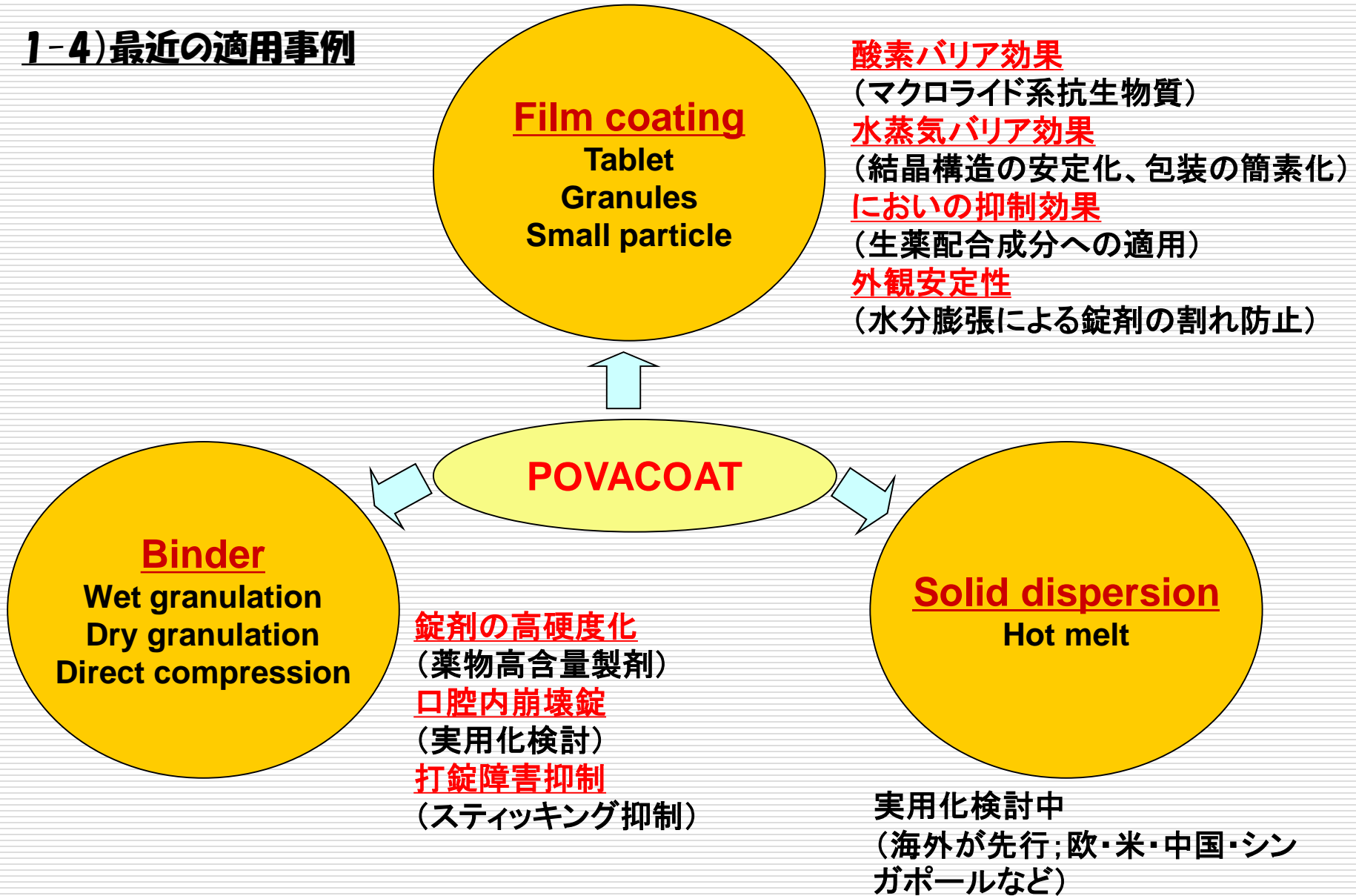
製造元  **大同化成工業株式会社**

販売元  **日新化成株式会社**

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. 結合剤用途への適用例
8. 結合剤用途への最近の検討事例
9. まとめ
10. 連絡先

1. 一般情報

1-4) 最近の適用事例



2. 品種一覧

○品種一覧

Type	F	MP	FM(開発品)	SP(開発品)
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	白色の粉末
表示粘度 (mPa·s)	5.5	5.5	5.5	5.5
平均分子量	約40,000	約40,000	約40,000	約40,000
平均粒子径	約1.5 mm	約125 μm	約26 μm	約20 μm
用途	フィルムコーティング 湿式結合剤	湿式結合剤 固体分散体基剤	湿式・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

○規格及び試験方法(全品種統一)

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

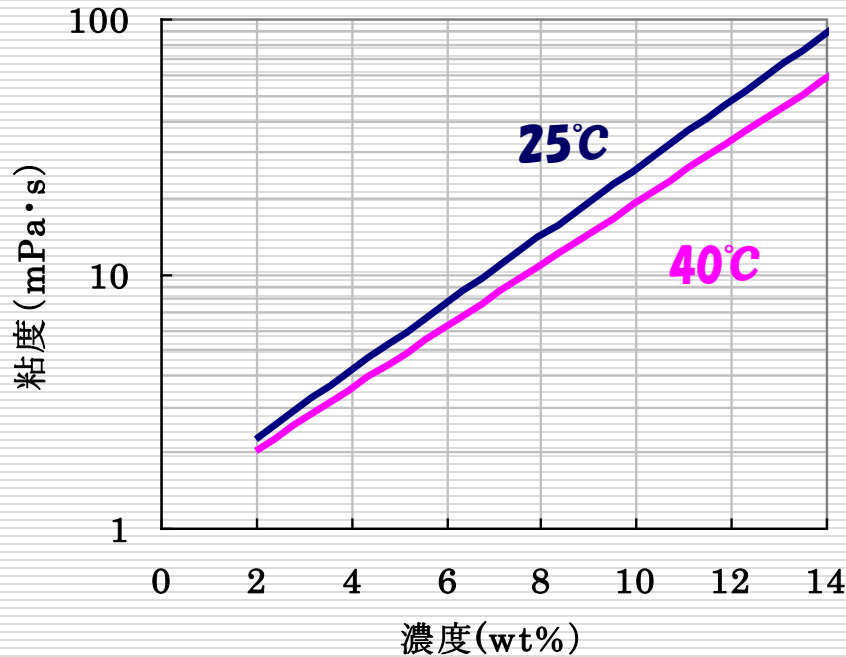


図: 水溶液の濃度と粘度の関係

表: 水溶液における粘度比較(25°C)

	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

POVACOAT® は、各種水溶性高分子と比べ、比較的 low 粘度を示します。そのため、高濃度での使用が可能です。

また、エタノールを 30v/v% まで添加可能であり、エタノールを添加することで曳糸性及び付着性の低減が期待できます。



5. 物理化学的性質

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
EVA	2

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)

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

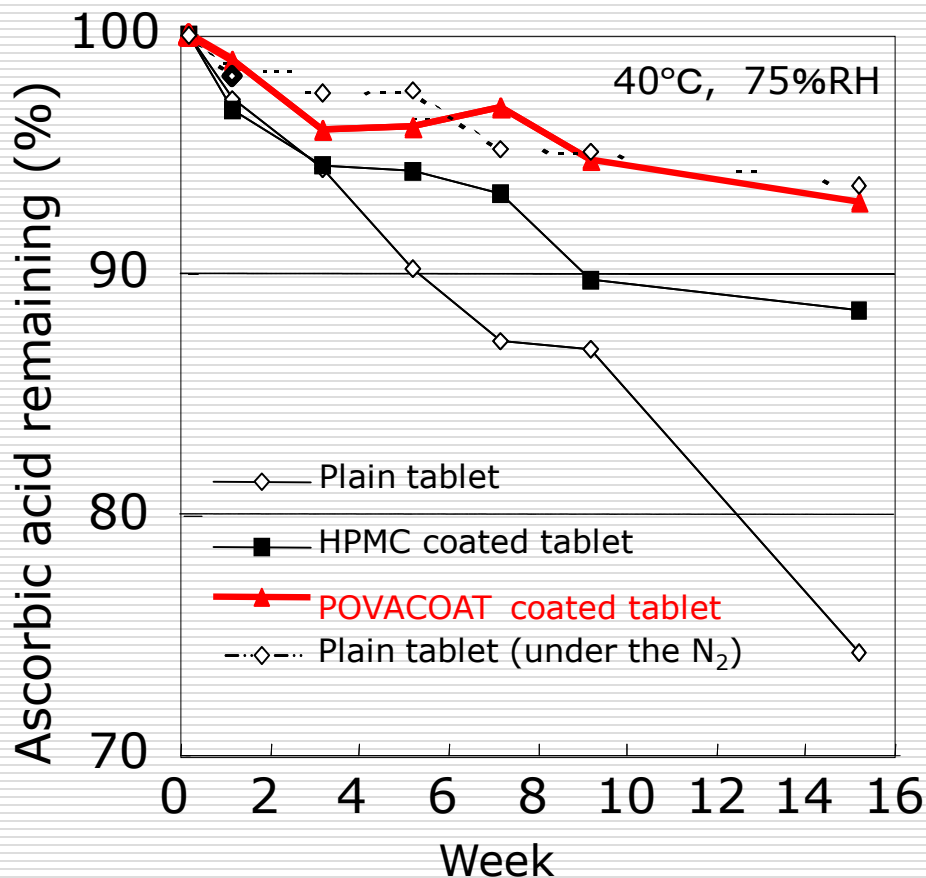
b) 伸度 (単位: %)

	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



6-1) 酸素遮断効果



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

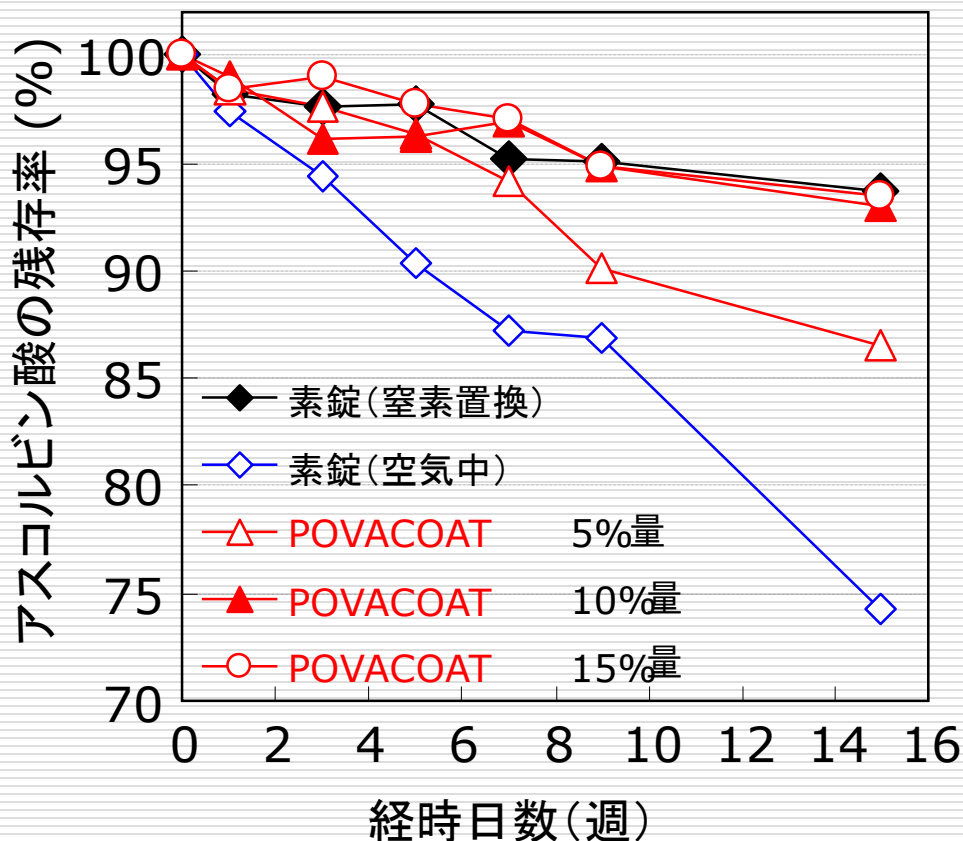
錠剤のサイズ (mm)	φ 10.5
コーティング液濃度	10%
コーティング量	10%
定量法: 日局 15 アスコルビン酸定量法	

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. フィルムコーティング用途への適用例

6-1) 酸素遮断効果(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	

十分な酸素遮断効果を得るには、錠剤に対して **10%以上のコーティングが必要**



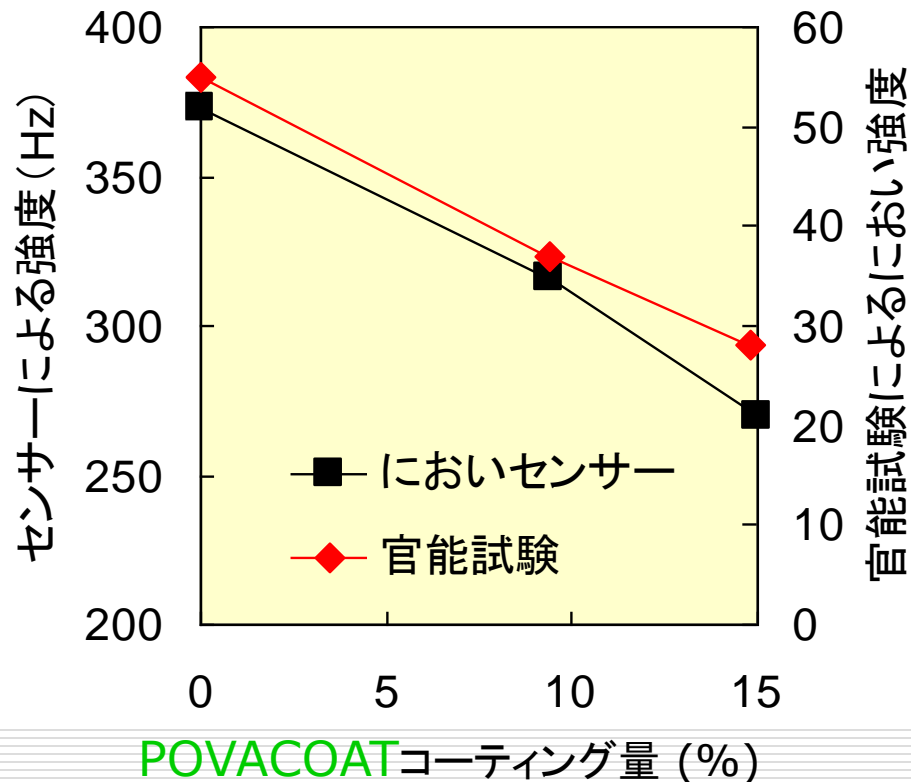
6. フィルムコーティング用途への適用例

6-2) においのマスキング効果

コーティングによるアスピリン分解臭(酢酸臭)のブロック

アスピリン顆粒の組成

成分	分量 (mg)
アスピリン	500
コーンスターチ	135
乳糖	127
結晶セルロース	4
HPC-SL	56
合計	822



においセンサー: SF 105 型 センサー素子 112 AJ
官能試験: 被検者 20 人

コーティング量 15%ではほとんど酢酸臭を感じなくなるまでマスキングが可能



6. フィルムコーティング用途への適用例

6-3) 皮膚膜の透湿特性

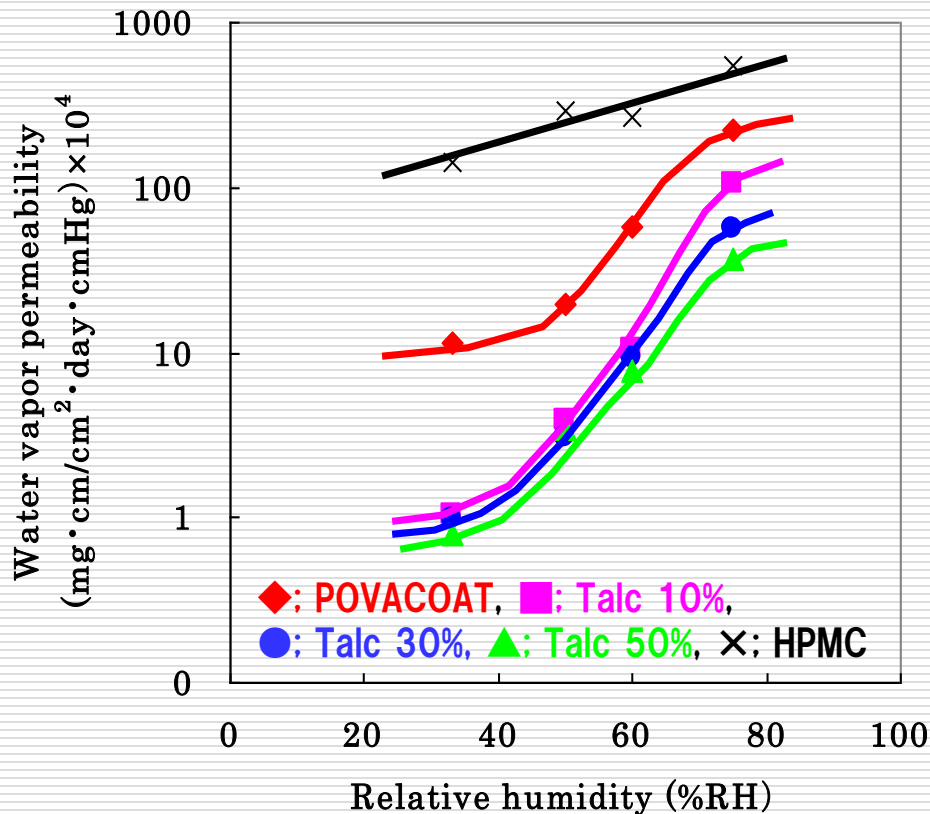


図: 相対湿度に対する水分透過係数

6-4) コーティング剤の水分透過量の比較

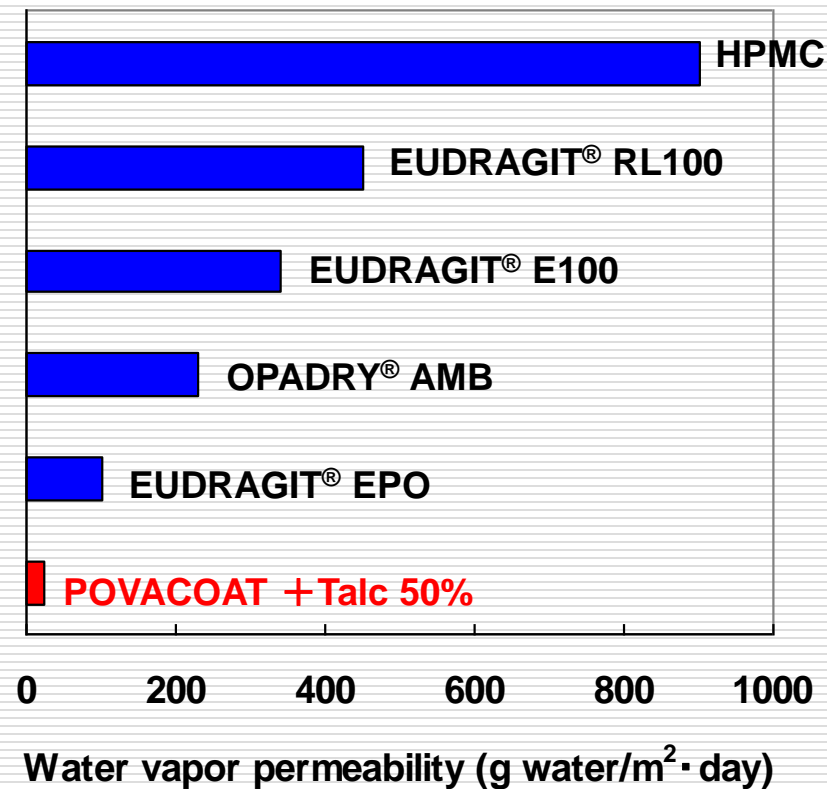


図: 水分透過量の比較(75%RH)

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。なお、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. フィルムコーティング用途への適用例

6-5) 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 SP(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℃

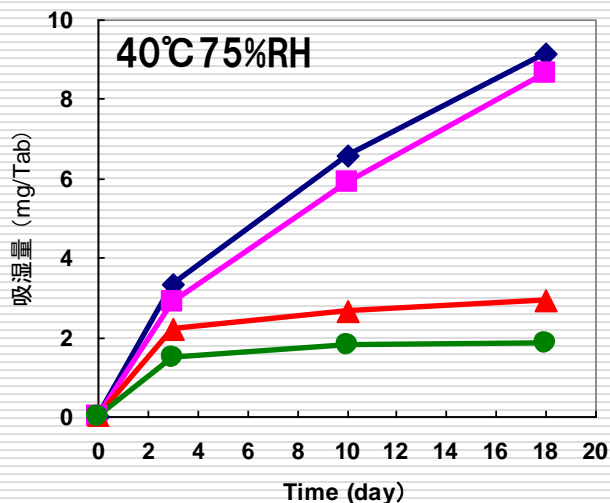
アトマイズエア: 120L/min(0.2MPa)

パターンエア: 110L/min(0.16MPa)

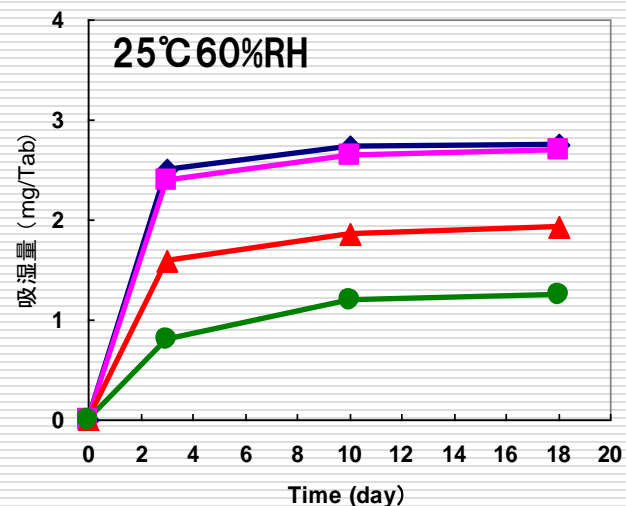
ドラム回転数: 12rpm、スプレー速度: 30g/min

コーティング液濃度: 14%

(POVA 7%、Talc 7%)、(エタノール 25%)



◆ Non coating ◆ 6mg coating(25µm)
 ▲ 10mg coating(45µm) ● 17mg coating(75µm)

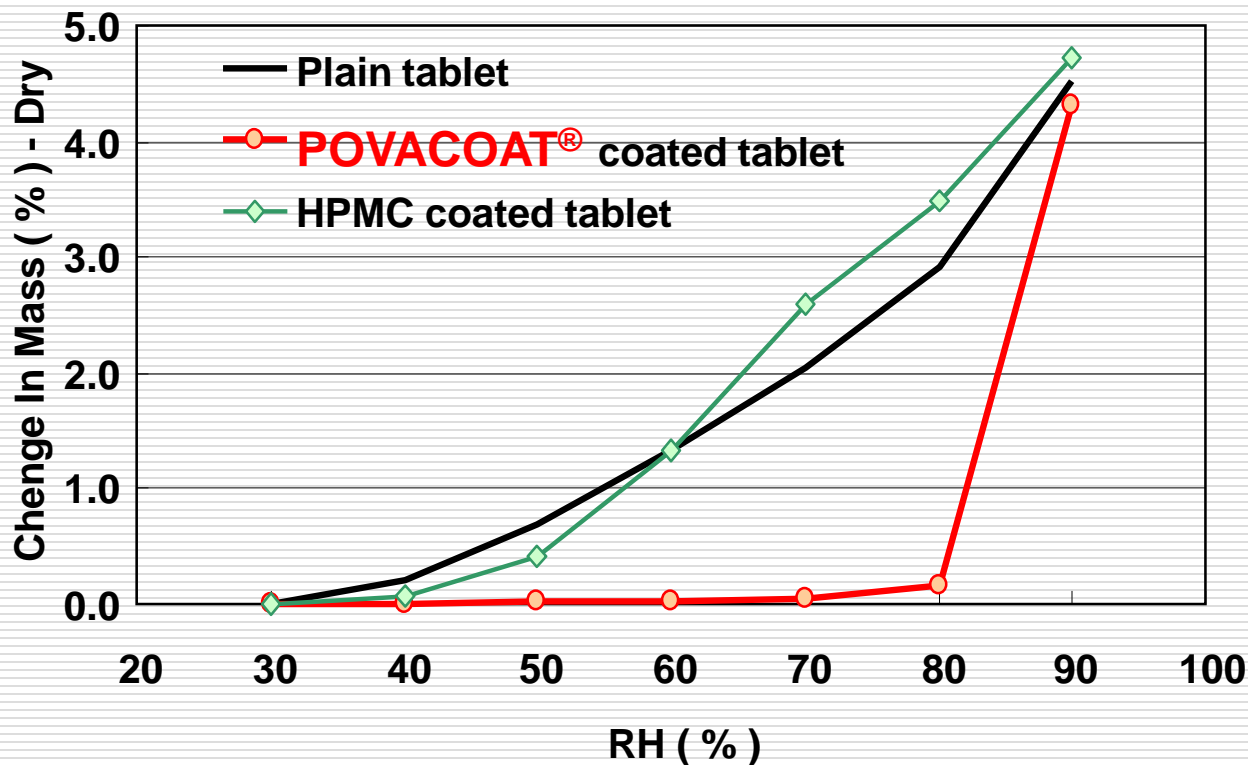


◆ Non coating ◆ 6mg coating(25µm)
 ▲ 10mg coating(45µm) ● 17mg coating(75µm)

図: コーティング量と錠剤の吸湿量の関係

6-6)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

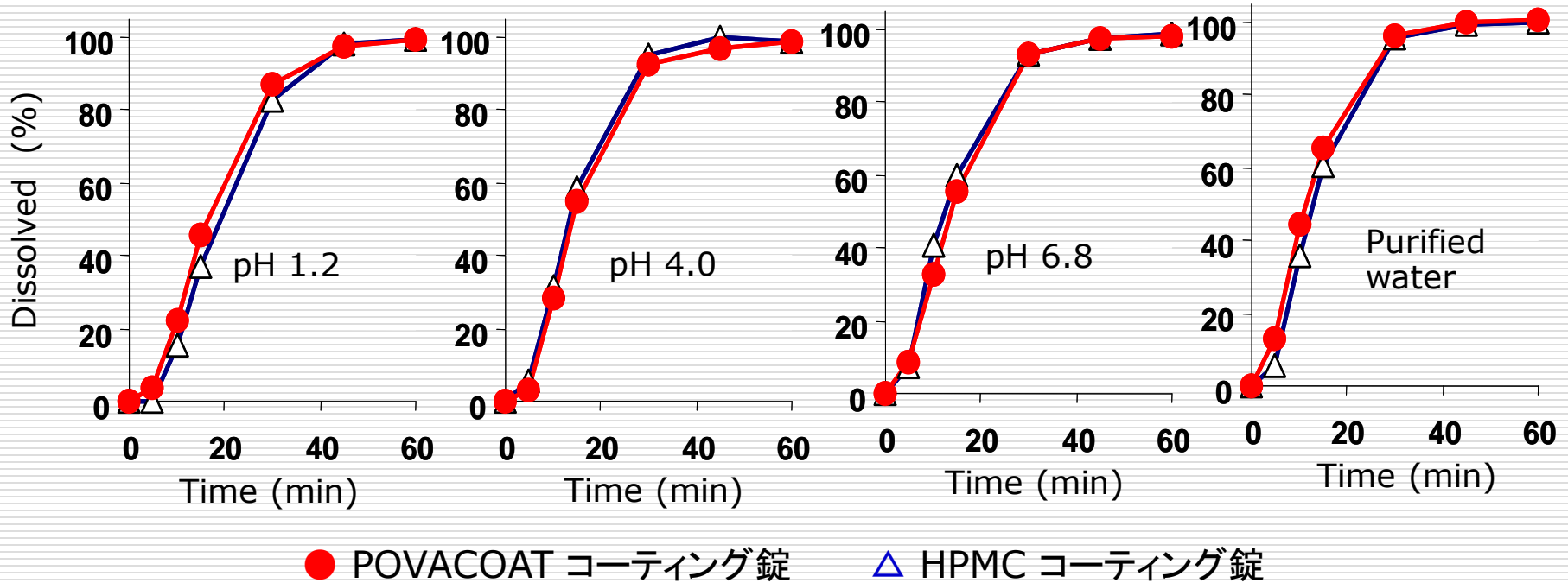
POVACOAT[®]コーティング錠は、素錠やHPMCコーティング錠と比較し、相対湿度80%以下において顕著な防湿効果が認められる

6. フィルムコーティング用途への適用例

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) 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

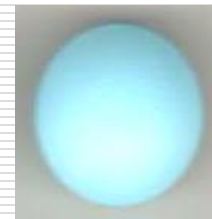
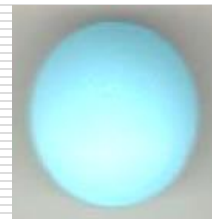
120 万 lx·hr



ΔE
4.7

未照射

120 万 lx·hr

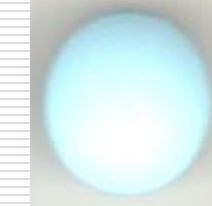
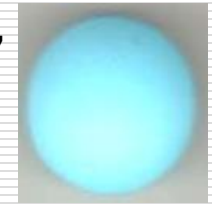


ΔE
3.3

HPMC



31.7



10.2

コーティング基剤	着色剤	着色剤量(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

6. フィルムコーティング用途への適用例

6-9) 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

○: コーティング可能

×: 錠剤の付着が発生

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

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	×		



6. フィルムコーティング用途への適用例

6-10) 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

6. フィルムコーティング用途への適用例

6-11) 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



7-1) 結合液の粘度特性(粘度比較)

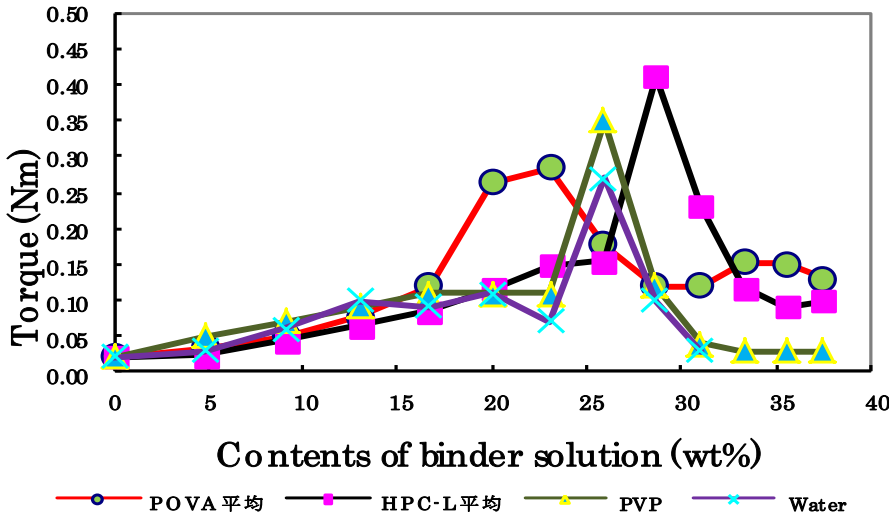
Conc. (w/v%)	POVA	HPC-L	HPC-SL	PVP(K-30)
6	7.1	82	33.5	4.0
9	21	375	83	6.0
12	63.5	975	260	8.0
18	370	12,740	1,940	16.0
22.2	1,525	72,100	8,140	26.5

7. 結合剤用途への適用例

7-2) 液添加法の基礎物性(結合剤の濡れ比較)

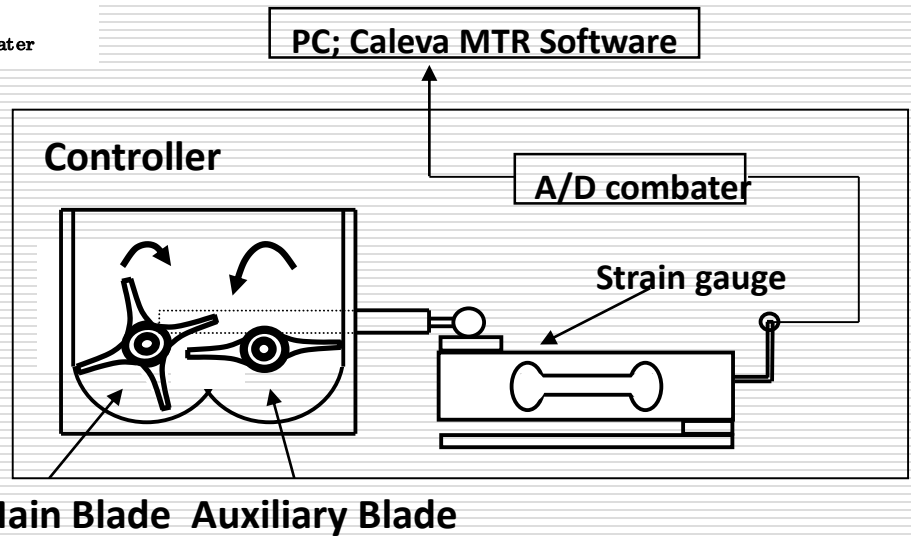
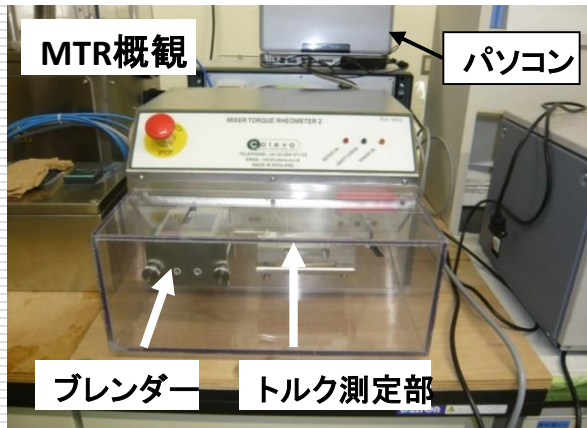
固液気充填状態; 処方(乳糖/コンス=7/3)

結合液濃度; 6%

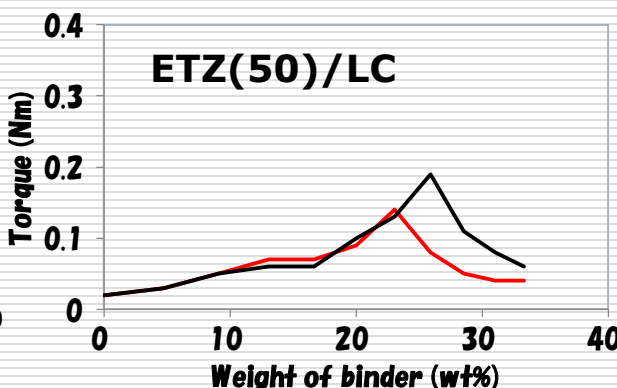
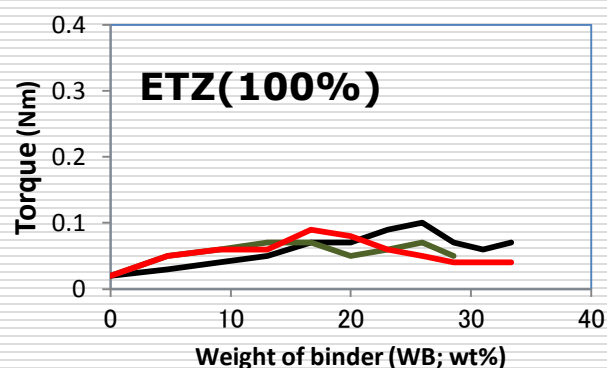
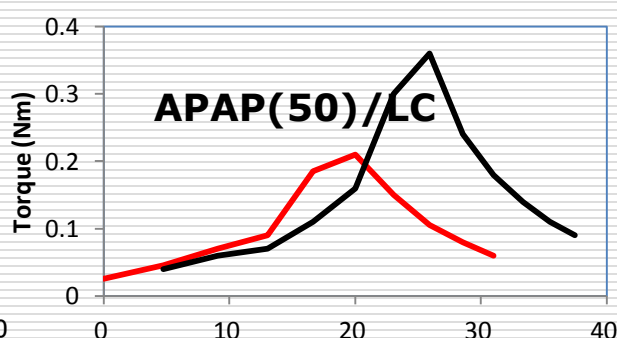
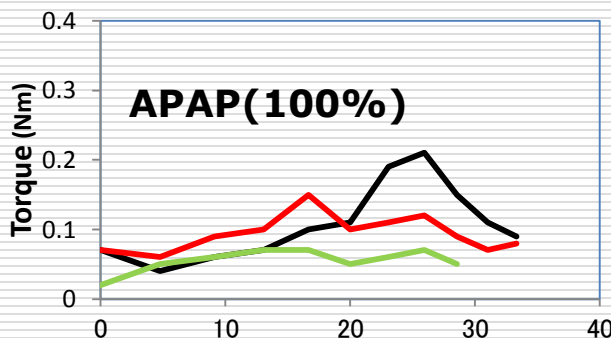
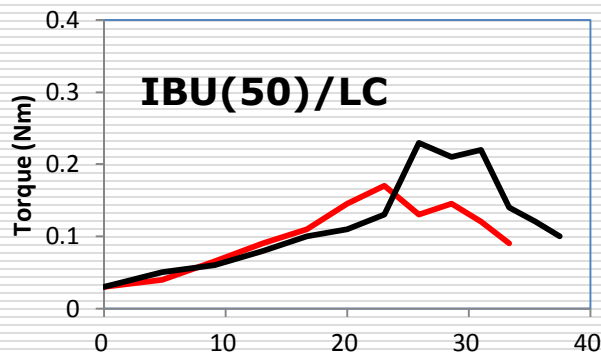
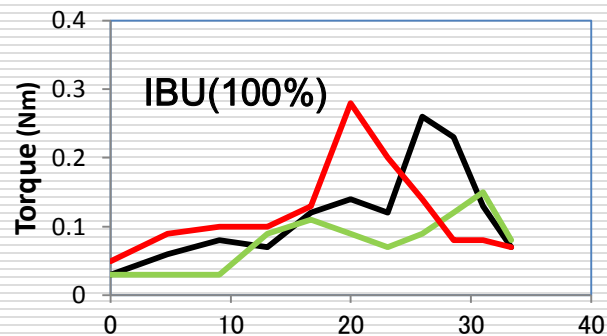


	水	POVA	HPC-L	PVP K30
可塑限界液量 (PL) (wt %)	25.9	21.6	28.6	25.9

測定条件
試料; 40g、攪拌速度; 50rpm



7-3) 薬物含有系での濡れ比較(L/C=1/3標準処方)



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

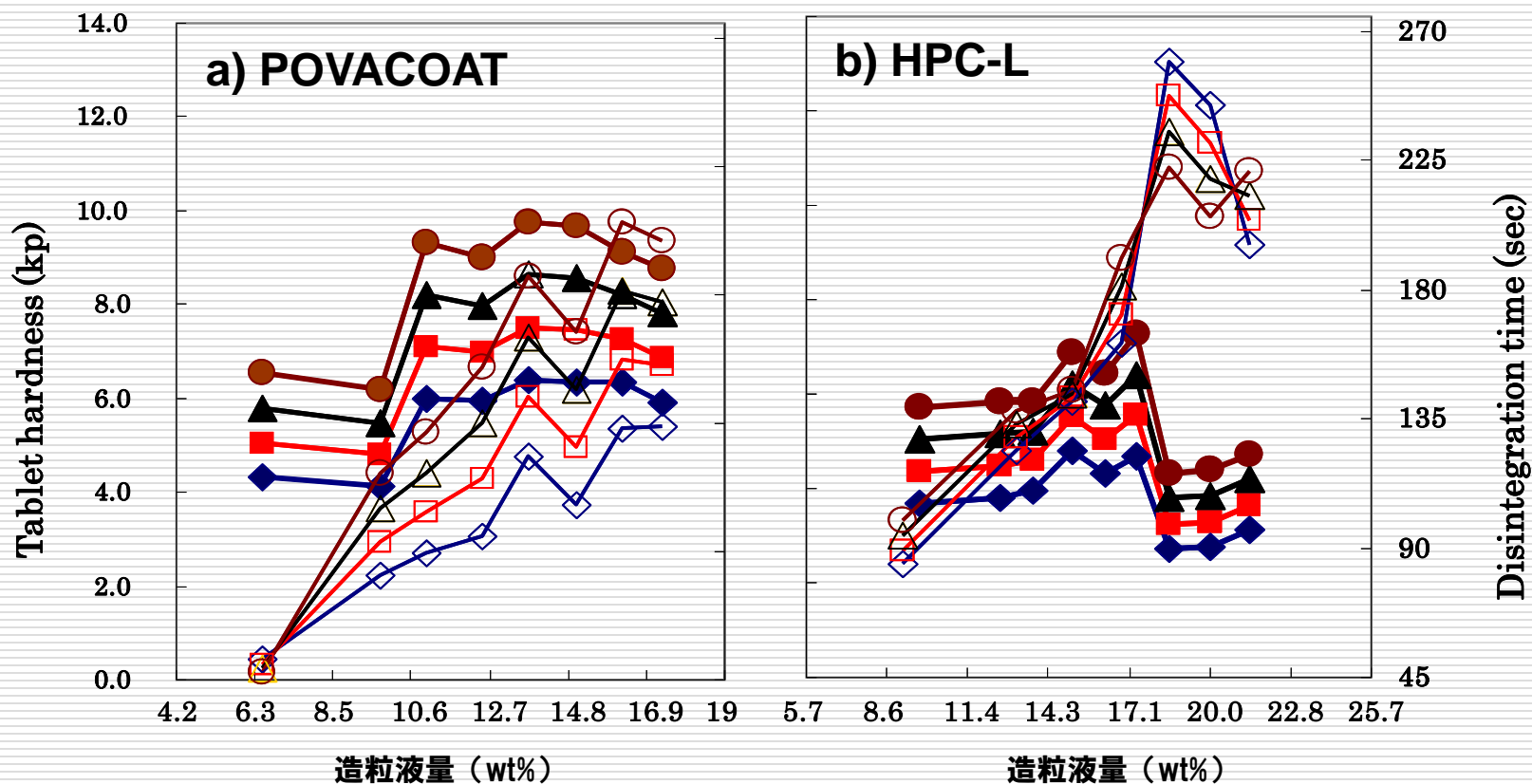
— HPC-L — PVPK30 — POVACOAT

— POVACOAT 6% — HPC-L 6%



7-4) 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%



TH (ρ): \blacklozenge 1.36, \blacksquare 1.38, \blacktriangle 1.40, \bullet 1.42
 DT (ρ): \diamond 1.36, \square 1.38, \triangle 1.40, \circ 1.42 単位;g/cm³

7. 結合剤用途への適用例

7-5) 粉添加法 (Type MP) の溶解特性

Type MPの粒特性

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

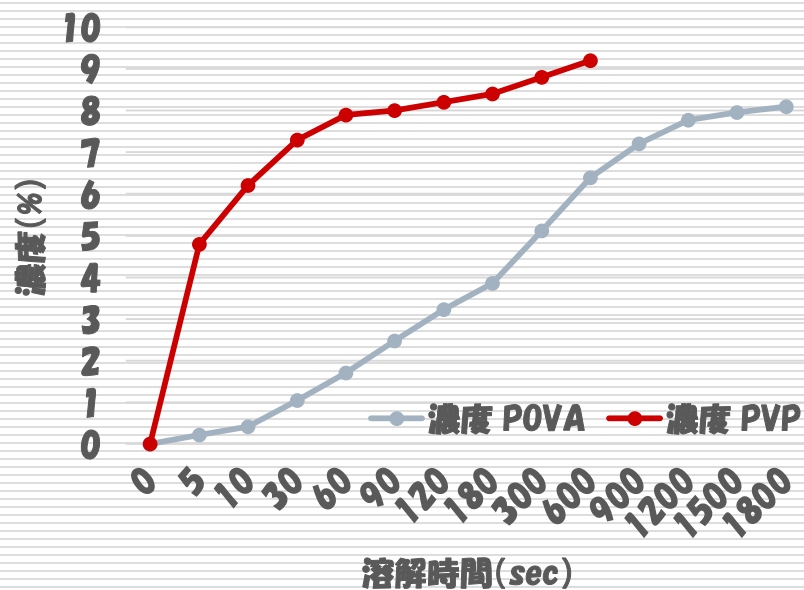
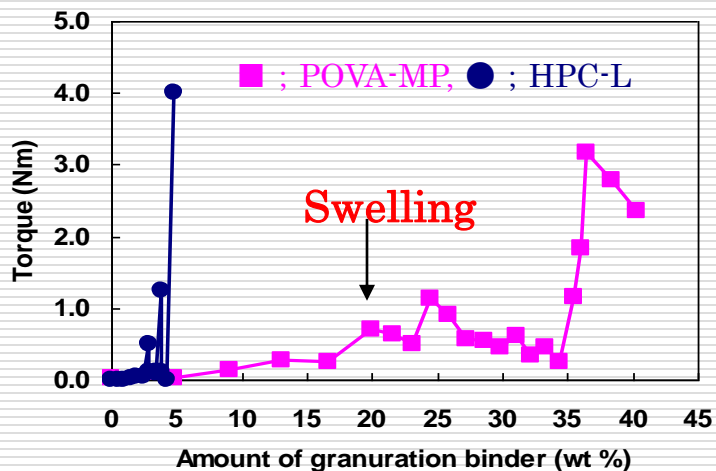
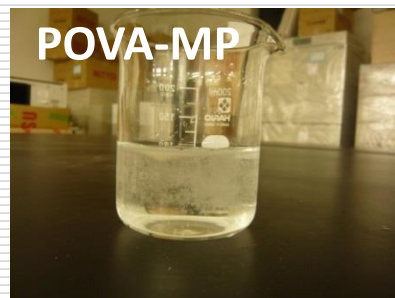


Fig. Swelling characteristics of POVA-MP

Apparatus ; Mixer torque rheometer (MTR)

図 ; 溶解速度の違い

試験条件 ; 10%水溶液、200rpm



7-6) 粉添加法における他の結合剤との比較

MTR造粒; 250rpm x 3min

Ingredient	MP
Ethenzamide (%)	30
D-Mannitol (%)	58
Ceolus PH101 (%)	5
L-HPC LH21 (%)	5
Binder (Powder)(%)	2
Binder amount(wt%)	16.3

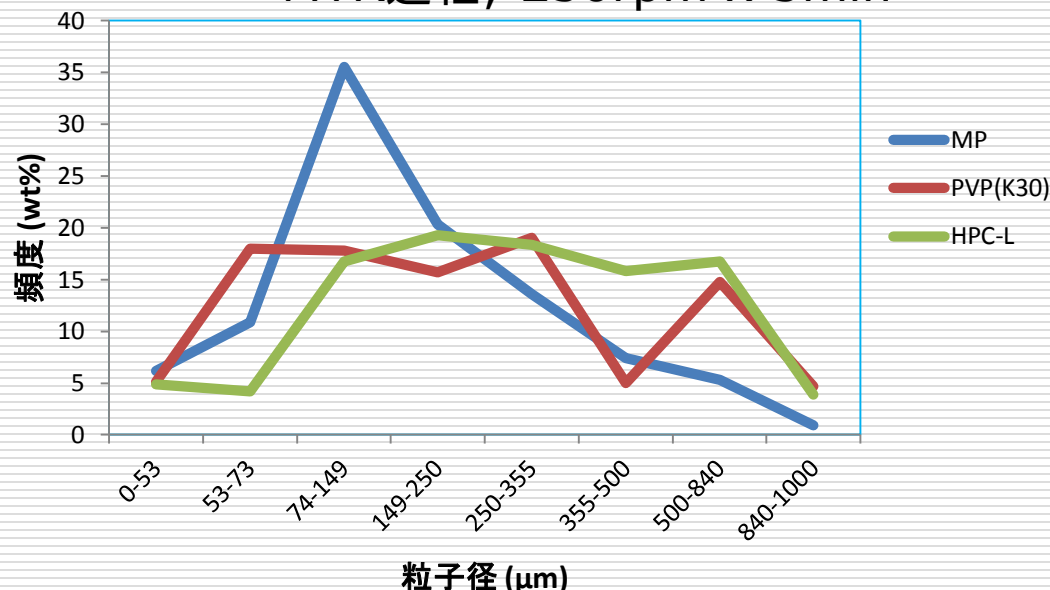


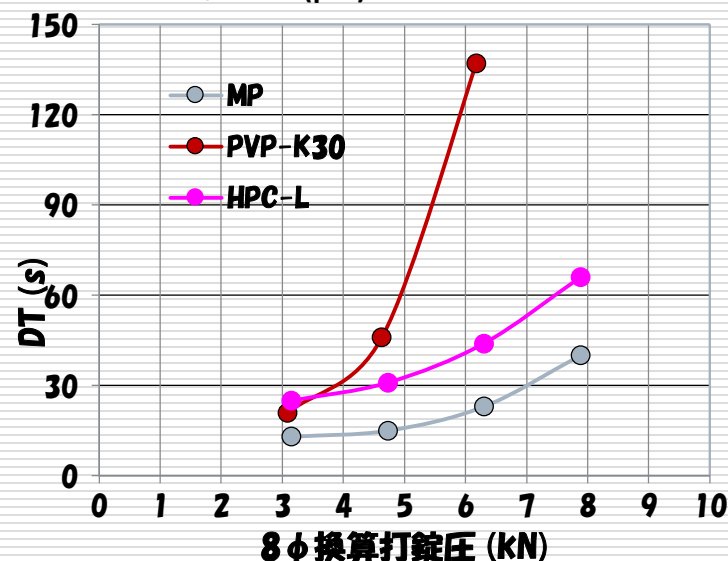
Table Comparison of TH and DT

Binder	MP	HPC-L	PVP (K-30)
TH (N)	74	74	86
DT (sec.)	15	31	46

Tableting pressure;

hydraulic press in 11 φ flat shape corresponding to 4.6kN in the case of usual 8φ tablet

Test method of DT; JP16 (purified water, 37°C)



7-1) 高速攪拌造粒機で調製した造粒顆粒の粒特性

MTR VS. VG-01

Apparatus	Feeding (g)	Revolution number (rpm)	Granulation time (min)	Amount of granulation binder
MTR	40	250	3	16.3wt%
VG-01	300	250/1500	3	16.3wt%

Table Powder properties of granules

	MTR	VG-01
D ₅₀ (μm)	144	139
σg (-)	2.16	2.24
CI (%)	33.3	25.0
TSV (mL/g)	1.6	1.8

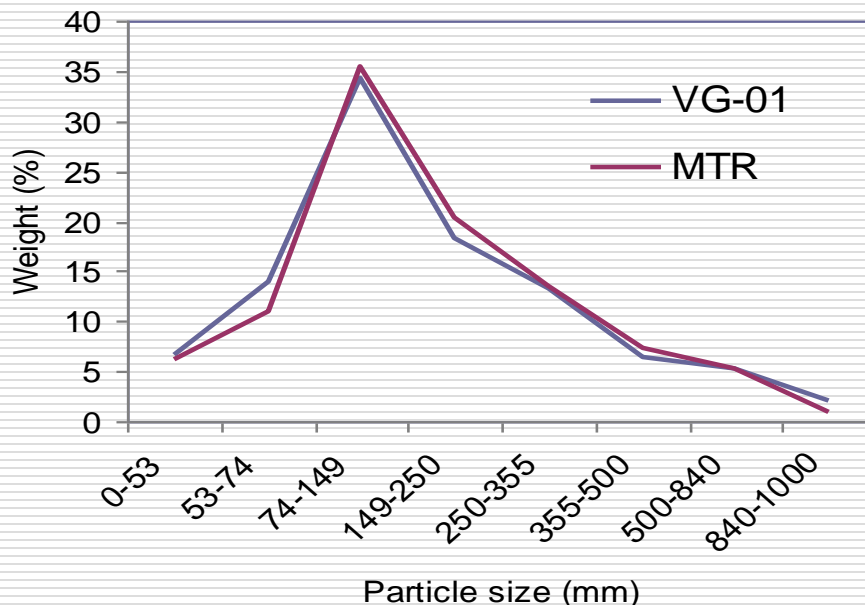


Fig. Particle size distribution

7-8) 連続打錠で製錠した錠剤特性

Table Tableting results for granules obtained by a VG-1

Ave. tablet weight (mg)	200.7
Weight variation; CV (%)	0.66
Ave. TH (N)	45.2
TH variation; CV (%)	6.8
Ave. DT (sec)	19.8
DT variation; CV (%)	5.8
Friability (%)	0.28

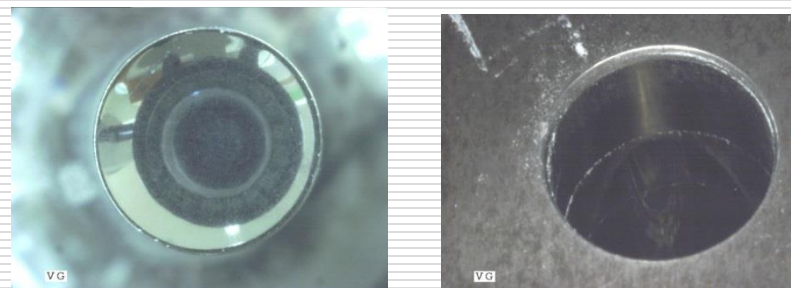


Fig Photo. of lower punch and die after 1hour tableting

Lubricant; Mg stearates 0.2%

Non sticking and die friction

7-9) 耐スティッキング効果

	St-Mg (%)	乳糖/コーンスターチ系				マンニトール系
		Placebo	IBU	ETZ	APAP	Placebo
POVA 1%	0		○○	○△	△×	
POVA 2%	0.1					○○
POVA 4%	0	△△		△△	△×	
	0.1	○○		○○	○△	
	0.2				○○	
POVA 5%	0.1				○○	

Estimation

Non; ○○、Slightly cloud; ○△、Cloud; △△、Cloud~ sticking; △×、Sticking; ××

7-10) 結合剤(MP)濃度と造粒液量(水)との関係

処方; ETZ/Man/PH101/L-HPC/MP=30/58~59/5/5/1~2

造粒条件; 250rpm x3min (MTR)

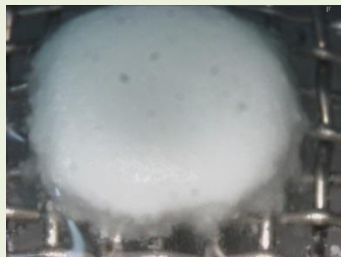
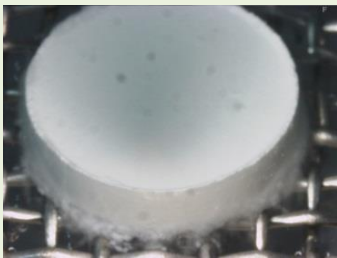
at 4.6kN 8φ

MP(%)		10.9 wt%	13.6 wt%	16.3 wt%
2.0	硬度(N)	59	59	74
	崩壊時間(s)	10	13	15
1.5	硬度(N)	52	59	102
	崩壊時間(s)	12	10	25
1.0	硬度(N)	51	60	86
	崩壊時間(s)	11	9	20

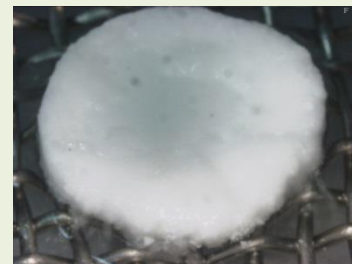
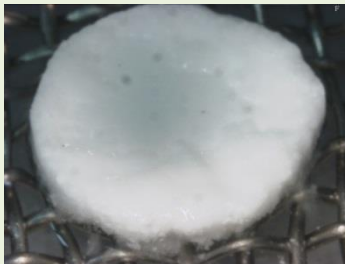
7. 結合剤用途への適用例

7-11) 水の浸透性試験

POVA MP



HPC-L



時間経過



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



Daido Chemical Corporation

7-12) 錠剤の安定性

Ingredient	MP
Ethenzamide (%)	30
D-Mannitol (%)	58
Ceolus PH101 (%)	5
L-HPC LH21 (%)	5
POVA MP (%)	2

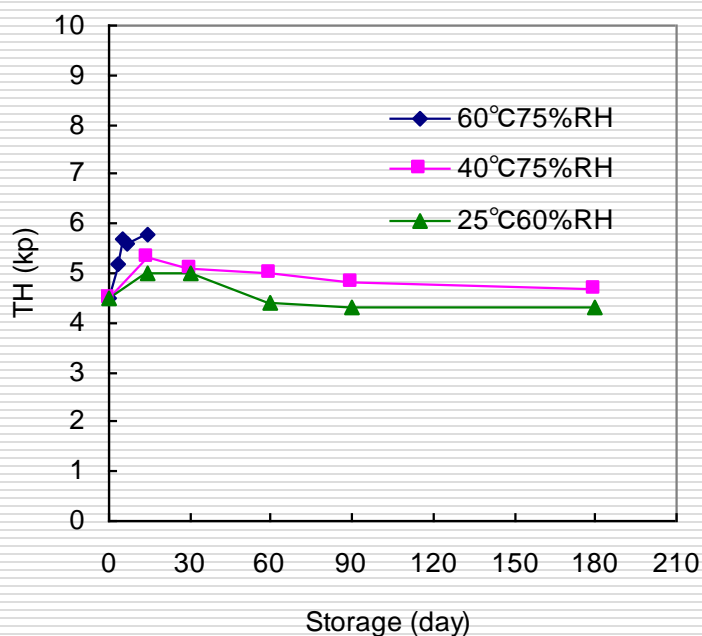


Fig. stability of TH

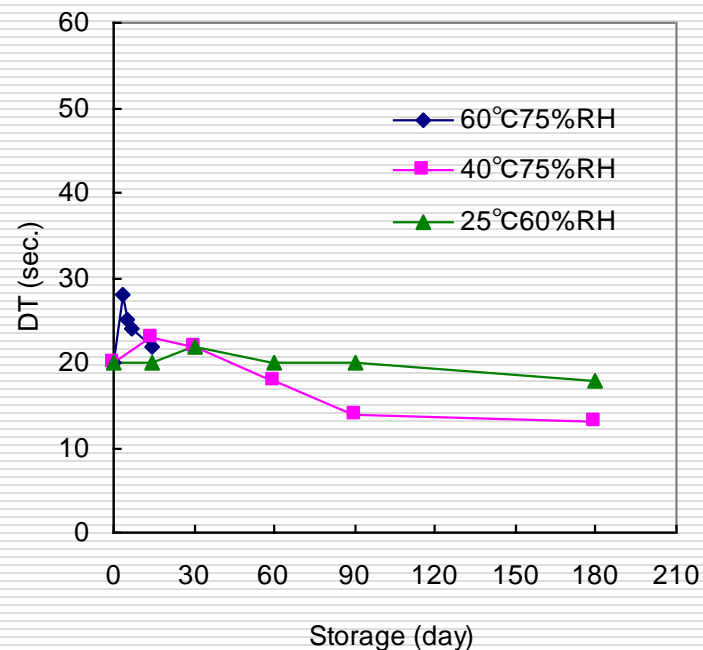


Fig stability of DT



8. 結合剤用途への最近の検討事例(Premix粒子の調製)

8-1) Premix粒子の打錠性

処方; D-Mannitol/PH101/L-HPC/MP=85/3.5/10.5/1.0

造粒; Ig 0.70、250rpm×3min.

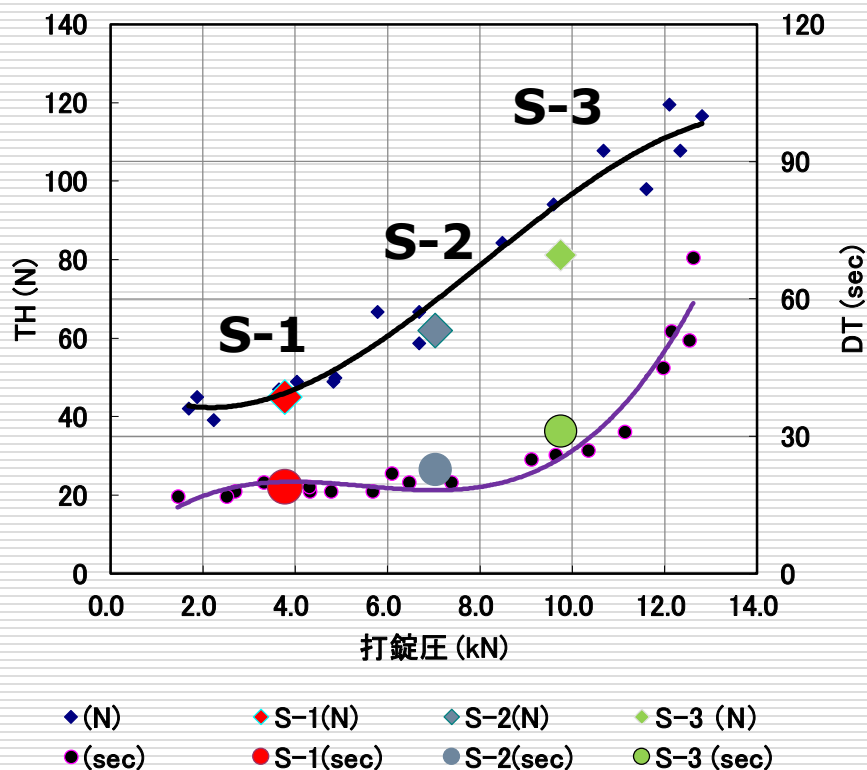


表 錠剤特性

	S-1	S-2	S-3
打錠圧 (kN)	3.8	7.0	9.7
平均重量 (mg)	206.4	203.0	204.6
M-CV (%)	0.60	0.74	0.65
平均TH (N)	45.1	61.9	81.3
TH-CV (%)	9.6	11.7	9.5
平均DT (sec)	19.0	22.8	31.2
DT-CV (%)	6.1	12.1	5.7
摩損度 (%)	0.26	0.29	0.11

粉体特性

D_{50} ; 106.8 μm

σ_g (-): 2.58

圧縮率 (%); 28.8

タップ比容 (mL/g): 1.85

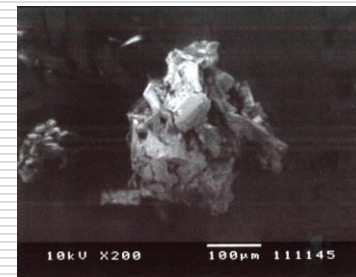
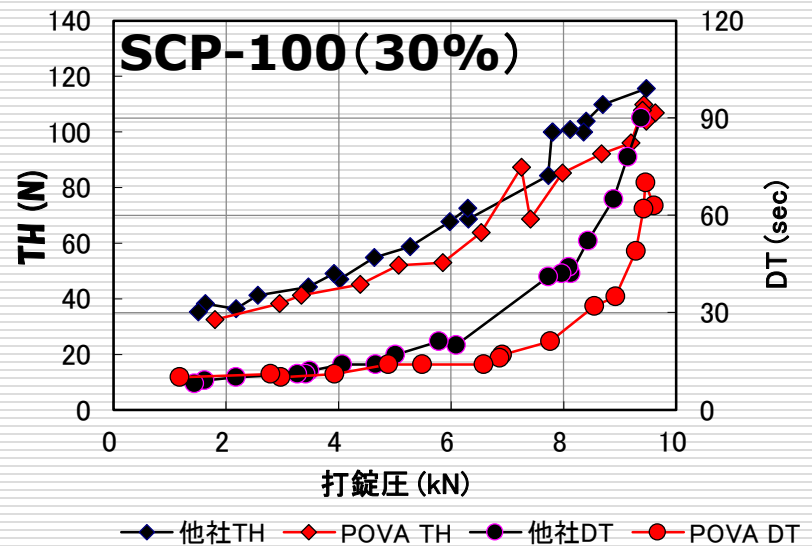
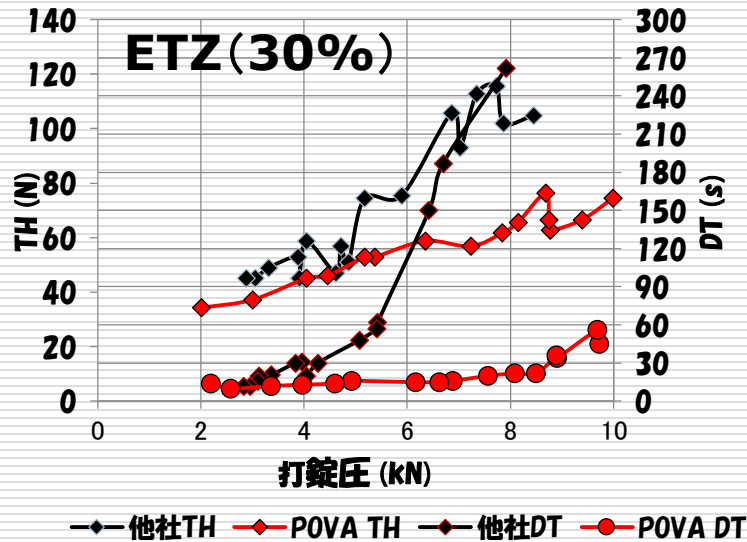
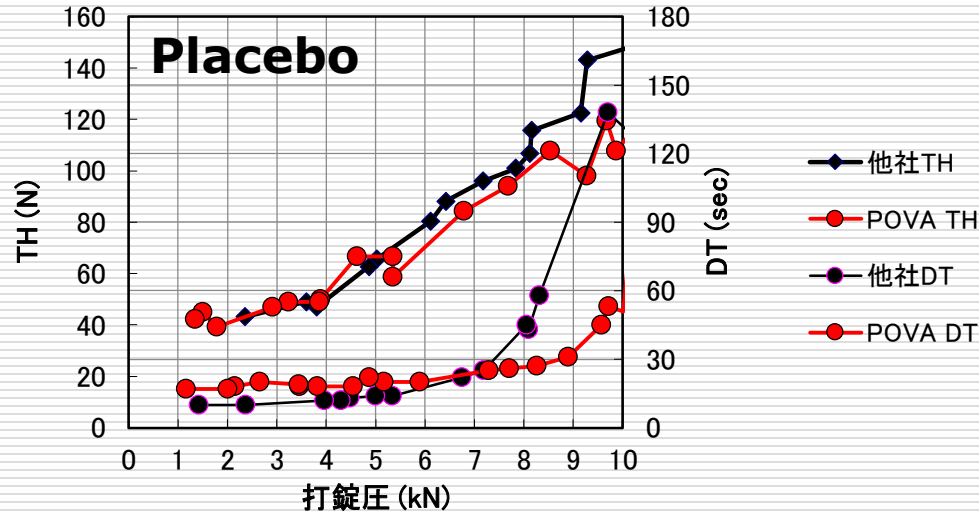


図 Premix粒子の打錠性評価



8-2) 薬物等包含能力の比較

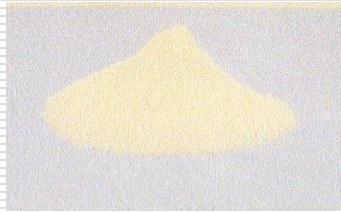


8. 結合剤用途への最近の検討事例(Premix粒子の調製)

8-3) 薬物機能性コーティング粒子への応用

MP含有プレミックス粒子

薬物機能性FC粒子

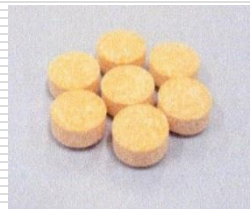


乳糖/CCSS/RSP0
CCSS;カルバゾクロムスルホン酸Na)

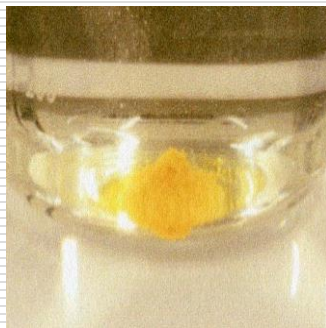
錠剤の外観



打錠; 8kN

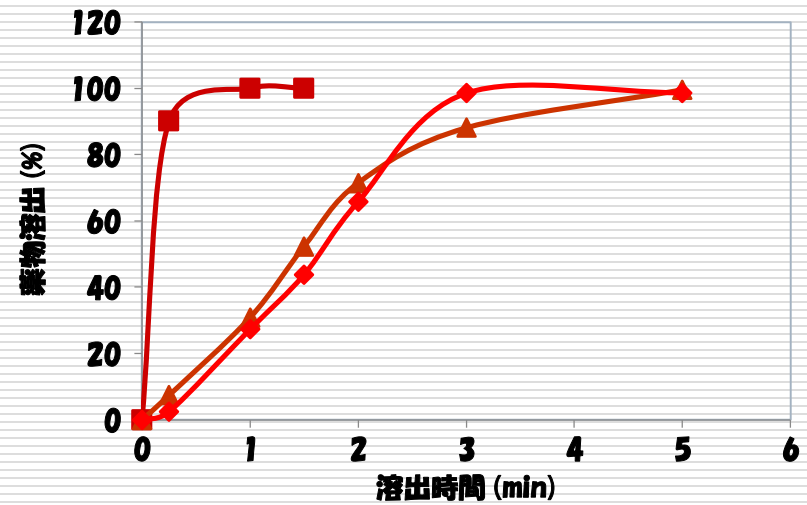


崩壊の状態



表; 錠剤特性

打錠圧 (kN)	8.0
平均重量 (mg)	199.6
重量バラツキCV (%)	0.79
平均TH (N)	52.3
平均DT (sec)	12.7
摩損度 (%)	0.29



■ 薬物核粒子 ▲ 薬物機能性FC粒子 ◆ 錠剤

図; 溶出試験結果

9. 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)効果の付与による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) 粒度分布幅が狭く、薬物低含量製剤の含量均一性や打錠性の向上が期待できる
- 2) Type MPの膨潤特性が、高硬度かつ早い崩壊を実現

○その他用途

- 1) 乾式固体分散体基剤への適用(HME)
- 2) 薬物十/粒子の再分散性が良好(摂南大学との共同研究)