

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) の口腔内速崩壊錠への応用
Application of Poly(vinyl alcohol-acrylic acid- methylmethacrylate)
to Orally Disintegrating Tablets

大同化成工業株式会社 ライフサイエンス事業部
Daido Chemical Corporation, Life science division
浦松俊治、島本敏夫、植村俊信
Shunji Uramatsu, Toshio Shimamoto, Toshinobu Uemura

はじめに

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 ; 大同化成工業) は外用剤向け医薬・化粧品添加剤 (疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Sangelose) とともに 2012 年に薬添規に新規記載された。POVACOAT は、優れたガスバリアー性と高い防湿性を合わせ持つ新規コーティング素材として多く採用されている。今回紹介する POVACOAT Type-MP (以下 MP) は固体分散体基剤²⁾として開発されたグレードである。表 1 に現在開発中の直打用結合剤 (FM,SP)³⁾を含めて POVACOAT のグレードを示した。他にカプセル用基剤や特殊用途用に Type R (平均分子量約 200,000) も含めて 5 グレードがある。

表 1 POVACOAT タイプ一覧

| Type | F | MP | FM (開発品) | SP (開発品) |
|--------------|---------------------|------------------|-----------------|----------|
| 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 | 湿式結合剤 直打用結合剤 | 直打用結合剤 |

Type MP は、その溶解性において他の汎用高分子結合剤とは異なる溶解特性を有している。通常水溶性高分子結合剤は水と接触した際に、瞬時に濡れて高い粘性が発現するため、いわゆる“ママコ”が生じる。MP では先ず分散そして膨潤、その後溶解するというステップからなる溶解挙動をとる。結合剤を添加した湿式造粒顆粒は成形性および打錠障害という点で優位と考えられる。しかし一方で結合剤の添加は崩壊時間の遅延をもたらすため、口腔内速崩壊 (OD) 錠における水溶性高分子結合剤の使用は難しいと言われている⁴⁾。我々は MP の溶解特性に注目して、MP を粉添加結合剤に用いた速崩壊錠造粒について報告してきた^{5,6)}。本報告の前半では、造粒物の圧密化に伴って崩壊時間の遅延挙動がわかり易くなるため⁷⁾、難溶解性薬物であるエテンザミド (ETZ-KS, API Corp.) 含有処方を用いた検討結果について述べる。薬物含有機能性粒子は、OD 錠用造粒物 (プレミックス) と混合して打錠し速崩壊錠とするのが一般的であることから、後半では、処方から薬物を抜き賦形剤のみから構成されるプレミックスについての検討結果について報告する。

1. 検討の概要

1.1 検討処方

主要な賦形剤として D-マンニトールを用いた。前半の薬物含有 OD 錠の検討では微粉タイプの協和発酵バイオ製を使用し、後半のプレミックスではペアリトール (Pea-25 ; Pearlitol-25 ; Rocket 社) とマリクリスタル (MM ; Marin Crystal ; 三菱商事フードテック社) を 1 対 1 に混合して用いた。その他賦形剤として、結晶セルロース (Ceolus PH101 ; 旭化成ケミカルズ社) 崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC LH-21 ; 信越化学工業社) を用い、粉末添加結合剤として MP (1~3 wt%) を用いた。

1.2 湿式攪拌造粒条件と OD 錠特性の関係の把握

表 2 に検討方法の概要を示した。これまで報告^{8,9)}してきた Mixer Torque Rheometer (MTR ; Caleva UK) の MA トルク (Multiple Addition モード) を用いて検討処方の濡れ性の指標である可塑限界液量 (PL 値)⁸⁾を測定し、結合液量を指標化 (Ig) する。その後、種々の Ig における造粒を実施するが、基礎検討には MTR の VMT (Variable Mixing Time モード) を用いて 40g の造粒を行い、注目した処方については、高速攪拌造粒機 (HSM ; VG-01 ; Powrex 社) を用いて (300g 仕込み) 造粒を行った。

表 2 最適造粒操作条件探索方法の概要

| 検討のステップ | 目的 | 基礎実験 | 実生産の模擬 |
|------------------------|---|--------------------------------|--------|
| PL値(可塑限界液量)の測定 | 結合液量の指標 (Ig) ⁷⁾ 化 | MTR (MA-mode) | |
| 造粒 | 操作条件; θ ⁸⁾ の探索 θ ; (回転数 x 造粒時間) | MTR (VMT-mode) | HSM |
| 打錠 A (成形性/崩壊性の基礎情報の把握) | 簡便な基礎データの把握 | プレス法 (11 ϕ 、Flat、300mg) | |
| 打錠 B | ・成形性(対打錠圧) ・連続打錠性評価 | ロータリー打錠機 (8 ϕ 、12R、200mg) | |

MTR: Mixer Torque Rheometer (Caleva; UK) Ig: Index of Granulation (造粒液指標)

MA-Mode (Multiple Addition-mode), VMT-mode; Variable Mixing Time-mode

HSM: High Shear Mixer; VG-01 (Powrex)

造粒操作条件 (回転数、造粒時間) は、 θ (rpm x min)⁹⁾で整理するのが便利であり HSM 造粒との相関もあるので我々は θ を用いている。

1.3 造粒顆粒の粉体特性の評価

VMT 造粒物は通風乾燥 (60°C、3 時間)、VG 造粒物は流動層乾燥 (MDG-80、不二パウダル ; 60°C、30~40 分) を行った後、1000 μ m にて強制篩過し、ロータップ法にて平均粒子径 (D_{50}) を求め、幾何標準偏差 (σ_g ; (D_{84}/D_{16})^{1/2}) を算出した。その他の粉体特性として圧縮率 (CI (%)) とタップ比容 (TSV ; mL/g) について測定した。

1.4 成形性及び崩壊時間の測定

乾燥物に滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム (St-Mg) を処方に応じて 0.2~0.5% を添加し、混合して加圧プレス法 (11 ϕ 、平型、300mg) 及びロータリー打錠機 (8 ϕ 、12R、200mg) にて製錠して成形物の硬度 (TH ; シュロイニガー硬度計)、崩壊時間 (DT ; 日局 16 崩壊試験法、精製水、37°C) を測定した。

2. 結果の概要

2.1 MP 造粒顆粒の粒度分布と崩壊性

図1に、図中に記した条件にて得た造粒物（ETZ含有処方：M-OD）の粒度分布と崩壊時間を示した。他社結合剤の場合と比較して粒度分布がシャープである。また崩壊性は先に期待されたように、MPは良好であった。

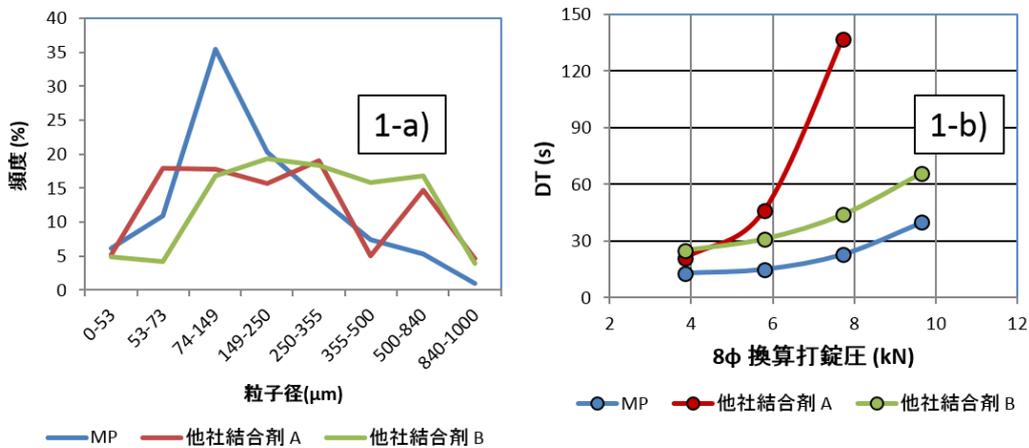


図1 粒度分布; 1-a) 及び崩壊時間; 1-b) の比較

処方 ; ETZ/Mannitol/PH101/L-HPC/Bider (粉添加)=30/58/5/5/2

Ig:0.60、 θ ;750 (250rpm x 3min)、造粒; VMT

2.2 M-OD 処方での検討結果

1) M-OD 錠最適操作条件

M-ODの基本処方は ETZ/Mannitol/PH101/L-HPC/MP=30/58/5/5/2 である。図2に M-OD の基本処方を用いて結合液（精製水）量（Ig）の最適化及び操作条件 θ の最適化検討の結果をまとめた。2-a)には崩壊時間（DT）の Ig に対する変化を打錠圧（kN）の変化とともに整理している。Ig ; 0.45 付近から DT には大きな変化が現れ、それよりも大きい Ig では、DT は打錠圧にも依存していることが良くわかる。

図には MP の MA トルク（MAT）もプロットした。造粒過程において MP は膨潤型結合剤として働いていることを示していると考えられ、M-OD では MAT の一番目のピーク（第一膨潤域と考えている）付近が打錠性に良好（流動性）で崩壊性にも対応した粒子が調製できる範囲と考察した。2-b)は M-OD の操作条件と崩壊性を見たものである。 θ を増大させていくと、すなわち造粒の進行とともに 30 秒以下の DT を達成できる Ig の範囲は減少していく、詳しくは触れないが連続打錠性という点から Ig ; 0.45~0.60 の範囲に、また θ は 750 (250rpm では 3min、150rpm では 5min である) 程度において良好な OD 錠が得られることが分かった。

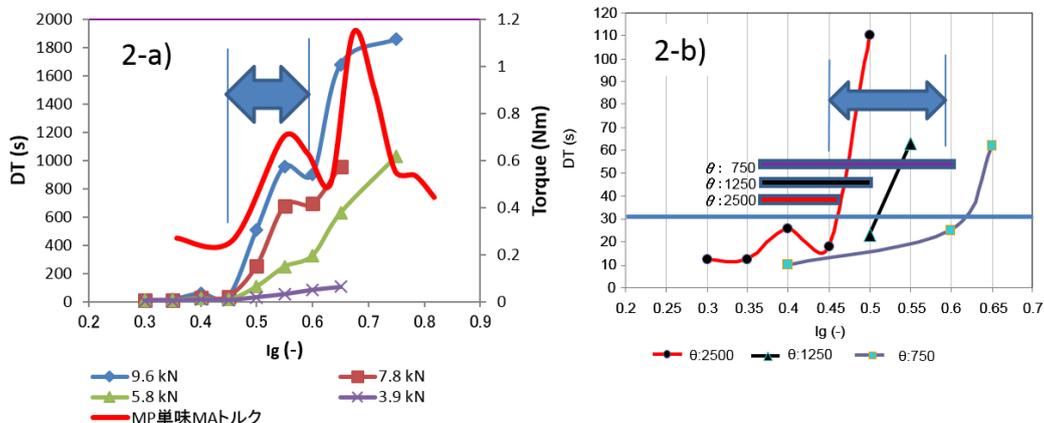


図2 最適造粒液量 (Ig, 2-a)と操作 (θ , 2-b)の範囲

2-a): 造粒; VMT θ ; 2500 (250rpm x 10min)、2-b): 打錠圧; 5.8 kN

2) M-OD 錠の打錠性の検証

次に打錠性について図3に述べる。M-OD 基本処方 Ig ; 0.60、 θ ; 750、VG-01 品を用いてロータリー成形性 (TH 及び DT 対打錠圧の関係) と連続打錠性について評価した。図中の (◆、●) は連続打錠の結果をプロットしたものである。成形性の結果から 8kN 以上の打錠圧では TH の増加とともに DT も増大することが分かる。図3の表には 5.7kN で得られた錠剤特性をまとめた。この結果から今回調製した M-OD の、連続打錠性には問題がないと考えられた。なお杵、臼への付着は見られなかった。

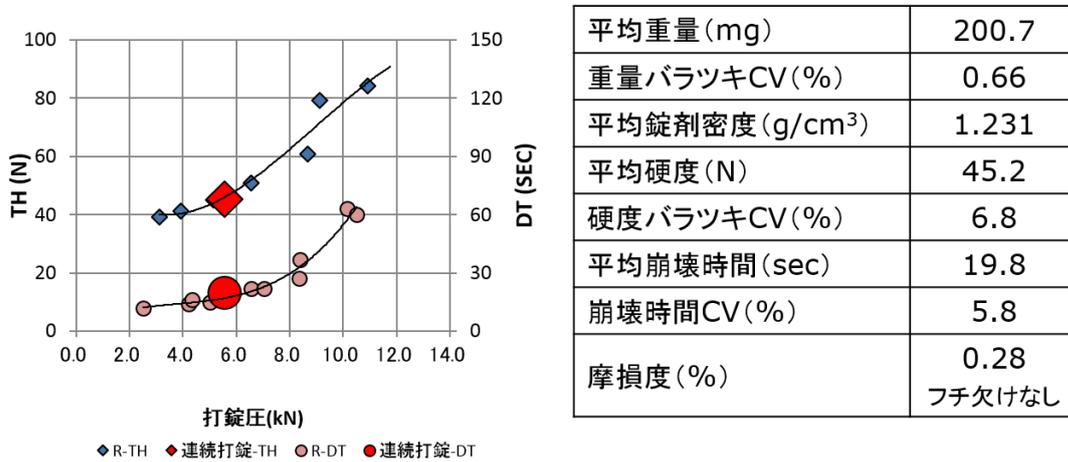


図3 成形性及び連続打錠性

M-OD Ig: 0.60 θ ; 750、造粒: VG-01、ブレード ; 250rpm、チョッパー ; 1500rpm

3) M-OD 錠の安定性

M-OD 錠検討結果の最後に安定性の結果を図4に紹介する。安定性試験に供した錠剤は図3の連続打錠品である。3条件 (いずれも開封下) の結果から、TH 及び DT とも大きな変動がなく安定性にも問題の無いことが確認できた。

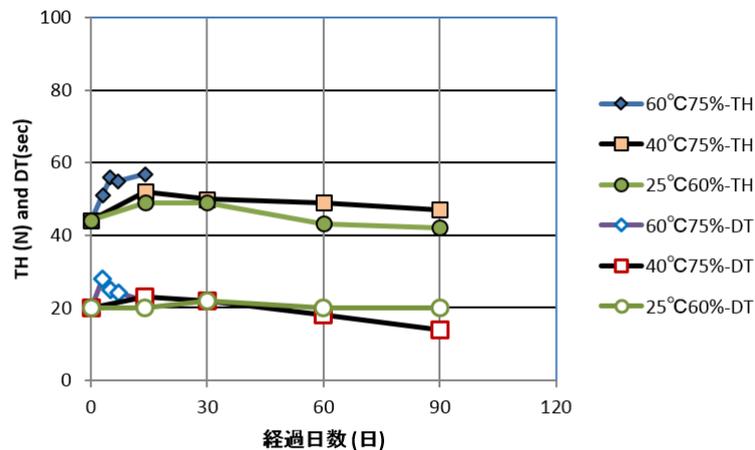


図4 M-OD 錠の安定性

造粒 ; VG-01, Ig:0.60, θ ; 750 (250rpm)

2.3 M/MP プレミックスの検討結果

以上述べた M-OD における検討結果をベースに薬物を含有しない、いわゆるプレミックス処方 (M/MP premix) について検討した。

1) 処方系のスクリーニング

表 3 に検討に用いた基本処方に関するスクリーニングの概要を示した。主要な賦形剤としてマンニトールを対象としたが、高い成形性と崩壊の両立が重要なことから、今回の検討には、嵩高い造粒物を得ることを想定して微粉の Pea-25 と針状の MM の組合せを採用した。崩壊剤はこれまでの検討における安定性を考慮して L-HPC を用いた。また、PH101 と L-HPC の組合せ比率を検討した結果、PH101/L-HPC : 5/5~7.1/7.1~3.5/10.5 が適正であると考えられた。

表 3 検討の基本処方とスクリーニングの概要

| | | 備考及びスクリーニング結果の概要 |
|-------|------------|---|
| 主要賦形剤 | マンニトール | ペアリトール25(微粉タイプ:Pea-25)とマリンクリスタル(MM)の混合系を採用 Pea-25/HM=5/5を主に検討した |
| 賦形剤 | セオラス PH101 | PH101/L-HPCとの混合比率 (5/5) (7.1/7.1) (3.5/10.5)等を検討 |
| 崩壊剤 | L-HPC | 湿度下における硬度、崩壊時間の安定性(以前の報告 ⁵⁾)を考慮してL-HPCを検討 |
| 結合剤 | MP | 3~1%について検討 |

2) 適正結合液量 (I_g) の選定

造粒の主要な因子である結合液量の決定結果をまとめたのが図 5 である。MP は、粉添加であるので結合液は精製水である。基本処方となった Pea-25/MM/PH101/L-HPC/MP=41.55/41.55/3.5/10.5/2.9 の PL 値は 31.1wt% である。θ (rpm x min) ; は 750 の結果である。

図には、D₅₀ と硬度/崩壊と I_g の関係について、また、本処方の固液気充填状態トルク (MAT ; MA トルク) と結合剤 MP 単味の MAT も同時に示した。硬度/崩壊時間はプレス圧 3 点 (300、200、100kg/cm²) で得た合計値を用いた。D₅₀、TH/DT は I_g ; 0.60 付近から変化している。その変化は MAT と連動し、結合剤 MP 単味 MAT の第 2 番目のトルクピーク (第 2 膨潤域) とも連動している模様で、非常に興味深い。以上の結果から、本 MP プレミックスの適正 I_g 域は、先に紹介した M-OD とは少し異なる I_g ; 0.65 付近と考えられた。またその後、θ についても検討した。その結果、θ の増加 (750~1250~1750) とともに、硬度の上昇が認められる一方崩壊時間は徐々に遅延することから、θ については、先の M-OD と同様に θ ; 750 付近が適正操作条件であると考えられた。

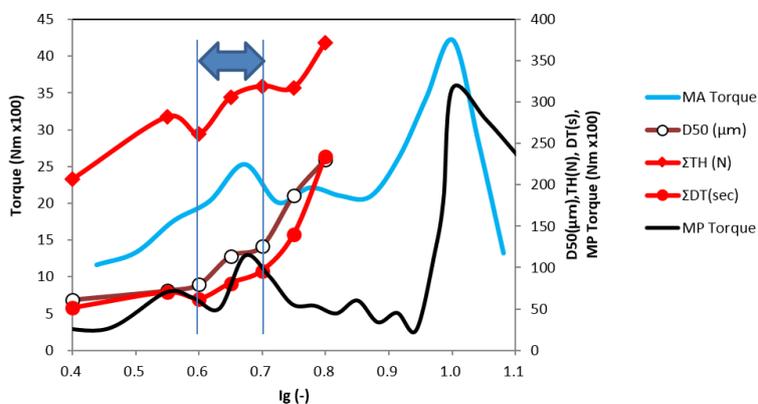


図 5 M/MP Premix の結合液量 (I_g) の適正域 MP2.9%、造粒 ; VMT θ ; 750 (250rpm)

3) 結合剤 MP 量の影響

MP 2.9、2.0、1.0%について表4に比較した。いずれの MP 量においても Ig ; 0.70 の方が Ig ; 0.60 より D₅₀ は大きくなっている。2.0%の Ig ; 0.70 の D₅₀ がかなり大きくなっている原因は現時点では明らかでない。しかし、この結果から MP 量 1.0%においても D₅₀は幾分小さいが、成形性も良好で崩壊時間の点でも問題は無いと思われ、MP 量は 1.0%で満足のいくプレミックスが得られるものと期待された。

表4 MP 量の影響

| Ig | 0.65 | | | 0.70 | | |
|--------|---------|----------------------|---------|-----------|----------------------|---------|
| | MP量 (%) | D ₅₀ (μm) | ΣTH (N) | ΣDT (sec) | D ₅₀ (μm) | ΣTH (N) |
| MP 2.9 | 113.9 | 305.8 | 81 | 126.3 | 319.5 | 96 |
| MP 2.0 | 102.5 | 320.5 | 98 | 194.5 | 376.3 | 156 |
| MP 1.0 | 100.4 | 318.5 | 59 | 110.8 | 324.4 | 69 |

VMT θ;750, ΣTH (N) ΣDT (sec)は プレス圧(kg/cm²) 300,200,100 の3 プレス圧における成形物の合計値

4) VG-01 造粒品の打錠性 (ロータリー打錠)

VMT で得られた結果に基づいて、VG 造粒を行い打錠性の評価を行った。図6は MP1.0%を用いて得られた VG 品の成形性 (硬度、崩壊時間) と連続打錠を行った 3 打錠圧の関係プロットしたものである。成形性プロット ④は少量の錠剤数によって成形特性を見極めるのに有用である。また、同図には各打錠圧における連続打錠で得た錠剤特性を表にした。

成形性プロットと比較して連続打錠 S-3 は硬度が幾分低いようであるが、表にまとめた錠剤特性にはいずれも問題はない。蛇足であるが打錠用顆粒として十分に耐える (ターンテーブル上での長時間の滞留、杵はこの場合 1 本使用である) か?を見極めるためにも成形性プロットとの比較は意味がある。打錠用顆粒として十分な耐摩耗性を有していない場合はこの差は大きくなる。これまで様々な粒子での経験からは今回の Premix のこの程度の相違は大きくないレベルにあり連続打錠による打錠用顆粒の耐摩耗性という点でも問題は無いと考えられる。

結果をまとめると本プレミックスは 10 kN 程度まで崩壊時間 30 秒以下を維持していることが分かる。

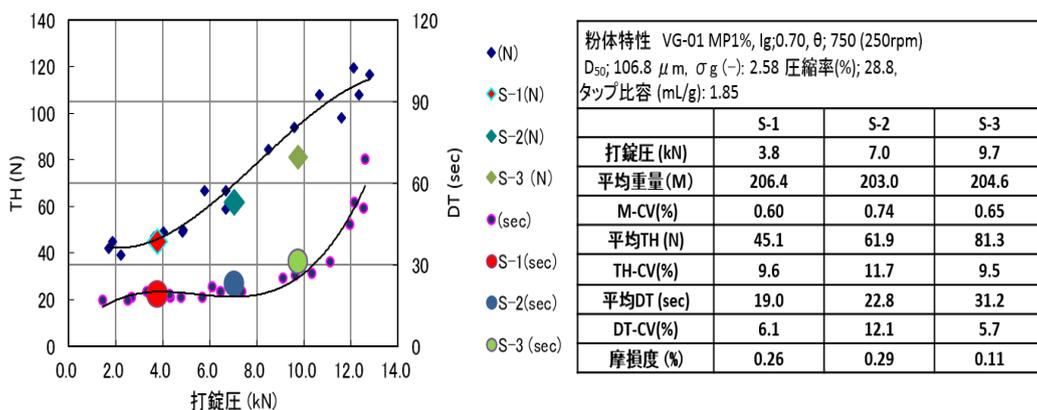


図6 M/MP Premix の打錠性評価

MP1%、造粒 ; VG-01、Ig ; 0.70、θ : 750 (250rpm)

5) 機能性薬物粒子包含能力

得られたM/M/Pプレミックスの機能性評価法として新たに機能性薬物粒子に対する包含能力について他社品との参考評価を試みた。機能性薬物モデル粒子として難溶性薬物のエテンザミド (D_{50} ; $150\mu\text{m}$) と球形セルロース (セルフィア; SCP-100、 D_{50} ; $115\mu\text{m}$ 、旭化成ケミカルズ社) をそれぞれ 30wt% を含む混合処方においてロータリー成形性評価を行った。結果を表5に示す。表の得られた値はロータリー成形性の結果を先の図6と同様のプロットをし、その図から読み取った値である。表から30秒以下が達成される最大打錠圧はモデル粒子含有の場合でも、プレミックスと類似した約 10 kN であることがわかる。この結果からM/M/P Premix の機能性薬物粒子包含能力は比較的高いことが期待される。

表5 機能性薬物粒子包含能力の比較

| | M/M/P Premix | | | 他社 Premix | | |
|-------------|--------------|-------|--------------|-----------|-------|--------------|
| | 打圧(kN) | TH(N) | Δ (N) | 打圧(kN) | TH(N) | Δ (N) |
| Premix | 10.4 | 100 | ---- | 9.1 | 96 | ----- |
| ETZ-KS 30% | 10.8 | 67 | 33 | 5.3 | 50 | 46 |
| SCP-100 30% | 10.3 | 85 | 15 | 8.5 | 72 | 24 |

M/M/P remix VG-01 Ig; 0.70θ ; 750 (250rpm)

検討方法; ロータリー成形性実験

打圧 (kN): 崩壊時間 30 秒以下の最大打錠圧、TH (N)はその時点の硬度、 Δ (N): 減少硬度

6) M/M/P Premix の SEM 写真

M/M/P Premix の SEM 写真を図7に示した。表3の基本処方とスクリーニングの概要で述べた処方組みを反映した、所々に空洞が見られる嵩高い造粒物となっているように見受けられる。図5に示したMPの第2膨潤域がどのように働いて造粒が進行したのかについて、大変興味のあるところである。

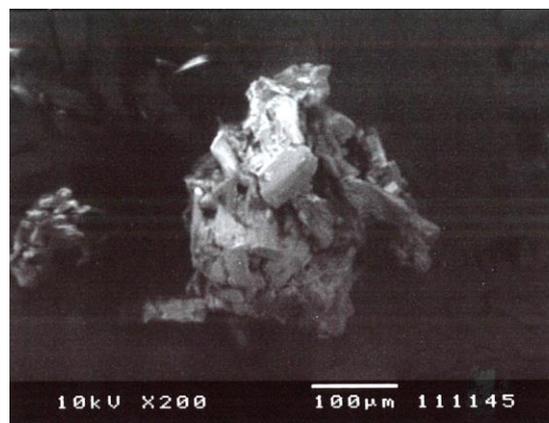


図7 M/M/P Premix の SEM 写真

MP 1% VG-01 Ig; 0.70θ ; 750 (250rpm)

おわりに

以上述べたように、汎用法である攪拌造粒操作によって、OD錠用の速崩壊造粒物を得るには処方探索とともに、造粒の主要な因子である結合液量と操作因子（回転数、造粒時間）の最適化が重要である。最後に紹介したようにプレミックスの機能性薬物粒子包含能力も、これら因子と複雑に相関しているものと考えられる。各社が目標とするOD錠を得るための各社における速崩壊造粒顆粒の調製は、この意味で大変有益なものと考えられる。

操作因子のOD錠に与える影響についての検討事例をできるだけ紹介した。

結論として、膨潤型結合剤であるPOVACOAT Type MPを用いることにより良好なプレミックスの調製が可能であった。マンニトールに限らず、乳糖やエリスリトールにも適用できると思われる。製造法には流動層造粒にも適用が期待できる。今後多くのPOVACOAT Type MPを結合剤に用いた速崩壊錠が期待される。

【謝辞】

MTRに関する使用の便宜を諮って頂きました
株式会社樋口商会寺岡誠氏に深謝いたします。

【参考文献】

1. 浦松俊治他、製剤機械技術研究会誌、19(2)、60-66 (2010)
2. 唐 星、製剤機械技術学会誌、23(3) 227-235 (2014)
3. 浦松俊治他、第29回製剤と粒子設計シンポジウム要旨集、p114-115 (2012)
4. 高橋英樹、口腔内崩壊錠ハンドブック、PHARM TECH JAPAN, 28(2)、429-431 (2012)
5. 浦松俊治他、第28回日本薬剤学会年会講演要旨集、p 308 (2013)
6. 浦松俊治他、第30回製剤と粒子設計シンポジウム要旨集、p120-121 (2013)
7. 児玉英世他、口腔内崩壊錠ハンドブック、PHARM TECH JAPAN, 28(2)、432-434 (2012)
8. 植村俊信 他、PHARM TECH JAPAN, 28(3),125-131(2012)
9. 植村俊信他、第30回製剤と粒子設計シンポジウム要旨集、p132-133 (2013)