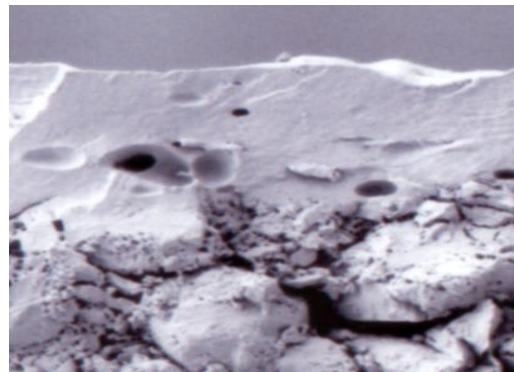


ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体

POVACOAT®



大同化成工業株式会社



目次

| | |
|--------------------|----|
| 1. まえがき | 2 |
| 2. 名称と構造 | 2 |
| 1) 製品名 | |
| 2) 一般名及び化学名 | |
| 3) DMF 登録番号 | |
| 4) MF 登録番号 | |
| 5) 使用実績 | |
| 6) 構造式 | |
| 3. 物理化学的性質 | 3 |
| 1) 性状、平均重合度及び平均分子量 | |
| 2) 溶解性 | |
| 3) 見掛密度 | |
| 4) 平衡吸湿率 | |
| 5) 液特性 | |
| a) 水溶液粘度 | |
| b) 有機溶媒溶液粘度 | |
| c) スプレーミスト径 | |
| 6) 皮膜特性 | |
| a) 気体透過性 | |
| b) 皮膜強度及び伸度 | |
| c) 高い PVR | |
| d) 皮膜の接着性 | |
| e) 良好な溶出性 | |
| 4. アプリケーション情報 | 9 |
| 1) フィルムコーティングへの適用例 | |
| 2) 湿式造粒バインダーへの適用例 | |
| 3) 固体分散体基剤への適用例 | |
| 5. 安全性情報 | 15 |
| 6. 製品情報 | 16 |
| 1) POVACOAT®の品種一覧表 | |
| 2) 規格および試験方法 | |

1. まえがき

POVACOAT®は、大同化成工業株式会社と日新化成株式会社が共同で開発した新規の経口用医薬品添加剤です。化学的には、部分けん化ポリビニルアルコールにアクリル酸とメタクリル酸メチルを共重合した合成高分子であります。

POVACOAT®は、緻密で強靱な膜を形成することからフィルムコーティング用途としてお薦めしております。また、水溶性基剤でありますので湿式造粒バインダー等の用途へもご利用して頂けます。ぜひ POVACOAT®をご活用ください。

2. 名称と構造

1) 製品名

POVACOAT®

2) 一般名及び化学名

一般名 ; PVA copolymer (PVA コポリマー)

化学名 ; 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

Polyvinyl alcohol-Acrylic acid- Methyl methacrylate copolymer

3) DMF 登録番号

18033

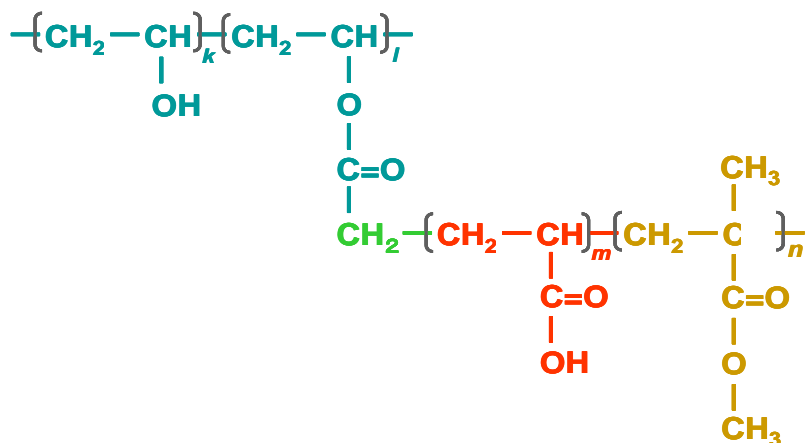
4) MF 登録番号

Type F ; 219MF20003

5) 使用実績

使用実績 (経口投与) ; 54mg/日 (2008年7月現在)

6) 構造式



3. 物理化学的性質

1) 性状、平均重合度及び平均分子量

| 品種 | Type F |
|-----------|-------------------|
| 性状 | 白色～帯黄白色の塊 又は粉末 |
| 平均重合度 | 450 ～ 550 |
| 平均分子量(Mw) | 約 40,000 |

2) 溶解性

| 溶媒 | 溶解性 |
|--------------|----------|
| エタノール (99.5) | ほとんど溶けない |
| アセトン | ほとんど溶けない |
| エーテル | ほとんど溶けない |
| 日局崩壊試験液第 1 液 | 溶けやすい |
| 日局崩壊試験液第 2 液 | 溶けやすい |
| 水 | 溶けやすい |

※ 試験は、第 15 改正日局通則 28 の溶解性に準ずる

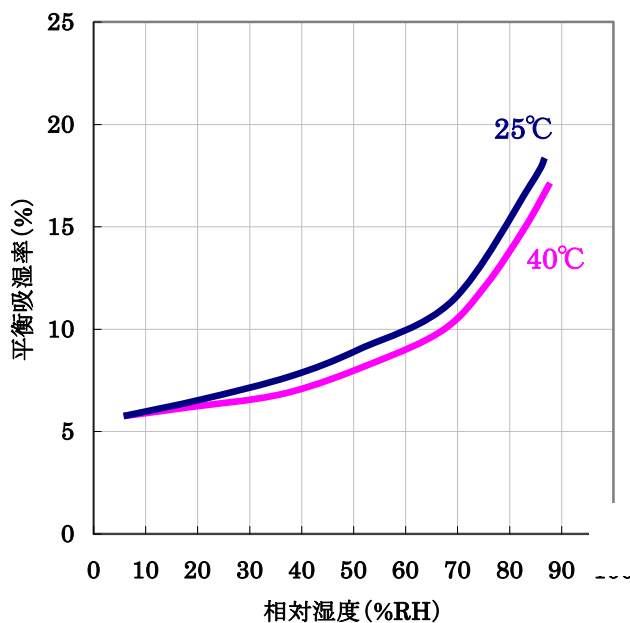
3) 見掛密度 (Type F)

0.2 ～ 0.5 g/mL (Tapped)

4) 平衡吸湿率

POVACOAT®は吸湿性を有しています。図 1 に相対湿度と平衡吸湿率の関係を示します。

図 1 ; 相対湿度と平衡吸湿率の関係

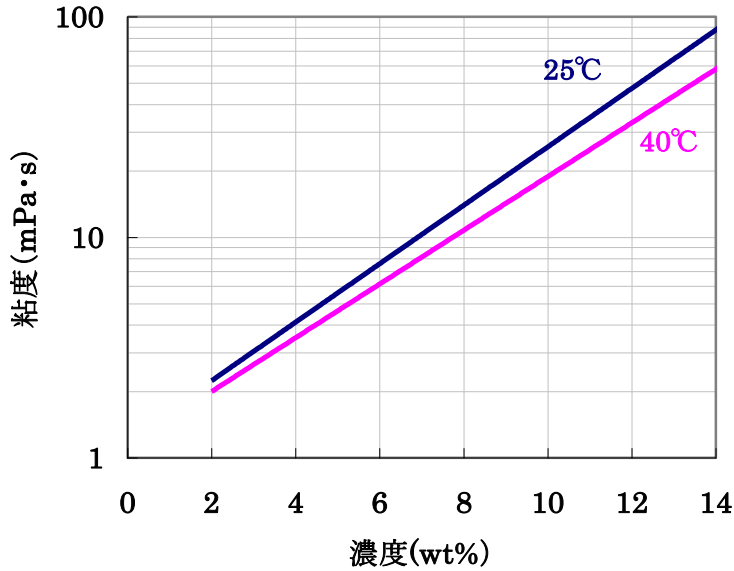


5) 液特性

a) 水溶液粘度

25℃および 40℃における濃度と粘度の関係を図 2 に示しました。

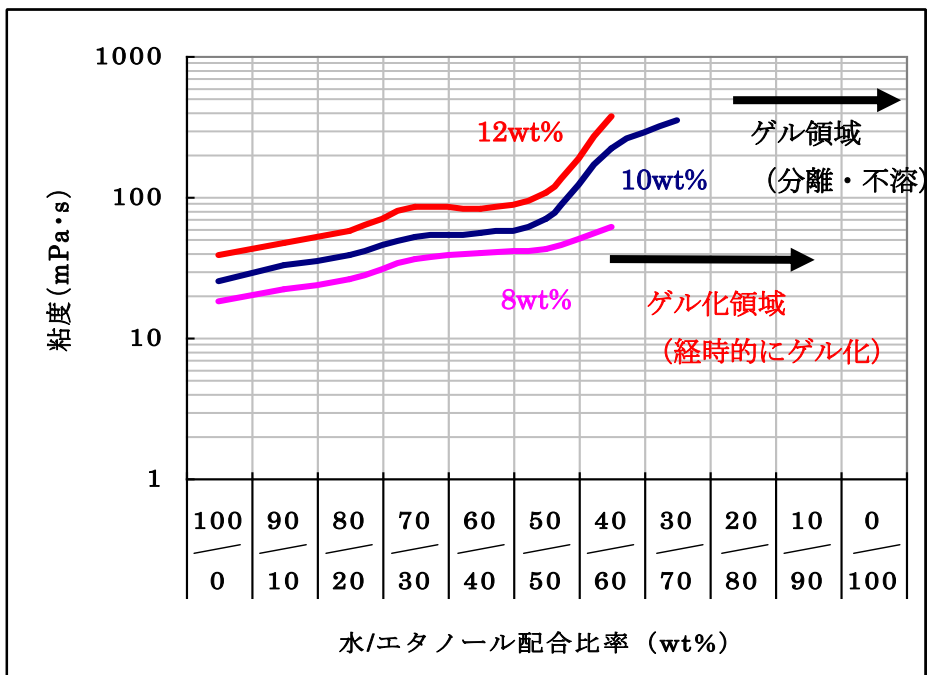
図 2 ; POVACOAT®水溶液の濃度と粘度の関係



b) 有機溶媒溶液粘度

POVACOAT®はエタノール等のアルコールには溶解しませんが、水 30%以上の混合アルコールには溶解します。図 3 に水/エタノール配合割合による粘度挙動を示します。

図 3 ; 水/エタノール配合割合と粘度の関係



c) スプレーミスト径

エタノール配合比率が 0~30 v/v%までは、エタノール配合比率に応じ平均液滴径は小さくなりますが、エタノール配合比率が 50v/v%以上になると液粘度が上昇し、液滴径も大きくなる傾向にあります。エタノール配合比率に応じ液安定性も悪くなる傾向がありますので、エタノール配合比率は 30v/v%以下をお薦めします。

測定条件

試料 ; POVACOAT® 10%溶液

液速度 ; 25.0 g/min

スプレー圧 ; 0.15 MPa

スプレーガン

キャップ ; ϕ 2.0 mm

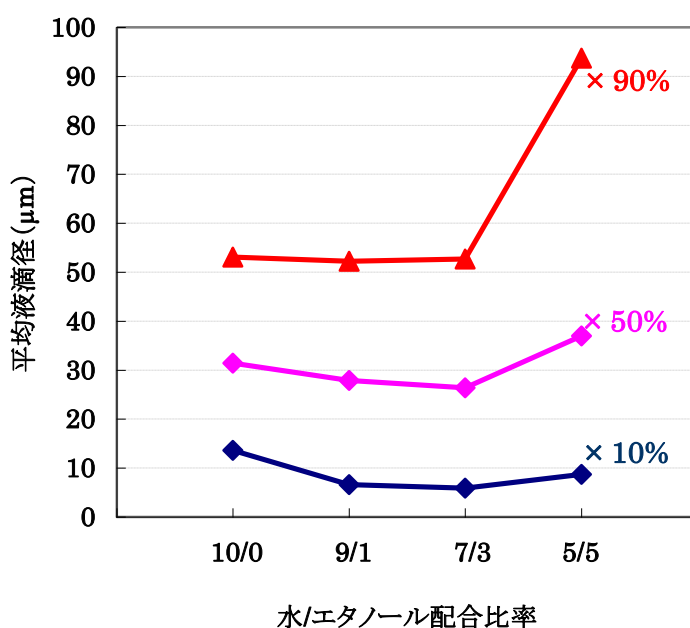
ノズル外径 ; ϕ 1.8 mm

ノズル内径 ; ϕ 0.8 mm

ミスト径測定装置

東日コンピューターアプリケーションズ LDSA-1400A He・Ne レーザー散乱光

| 水/エタノール | 平均 (液滴径 μm) | | |
|---------|-------------------------|------|------|
| | ×10% | ×50% | ×90% |
| 10/0 | 13.6 | 31.4 | 53.1 |
| 9/1 | 6.6 | 27.9 | 52.2 |
| 7/3 | 5.9 | 26.4 | 52.7 |
| 5/5 | 8.7 | 37.0 | 93.7 |



6) 皮膜特性

a) 気体透過性

POVACOAT は緻密な親水性膜を形成することから、気体の遮断効果を有しており、特に疎水性物質等の酸素や薬物の不快臭の遮断が期待できます。

| | 水蒸気 (g/m ² ・24h) | 酸素透過係数 (mol・m/m ² ・s・Pa) | | |
|------|--------------------------------|--|---------------------------|-----------------------|
| 測定方法 | ASTM E96 | ASTM D1434 | | |
| 測定皮膜 | POVACOAT [®] 100% | POVACOAT [®] 100% | TiO ₂ 10%配合 | HPMC 100% |
| 測定値 | 320.0 | 3.0×10 ⁻¹⁹ | 1.1×10 ⁻¹⁸ | 2.5×10 ⁻¹⁶ |

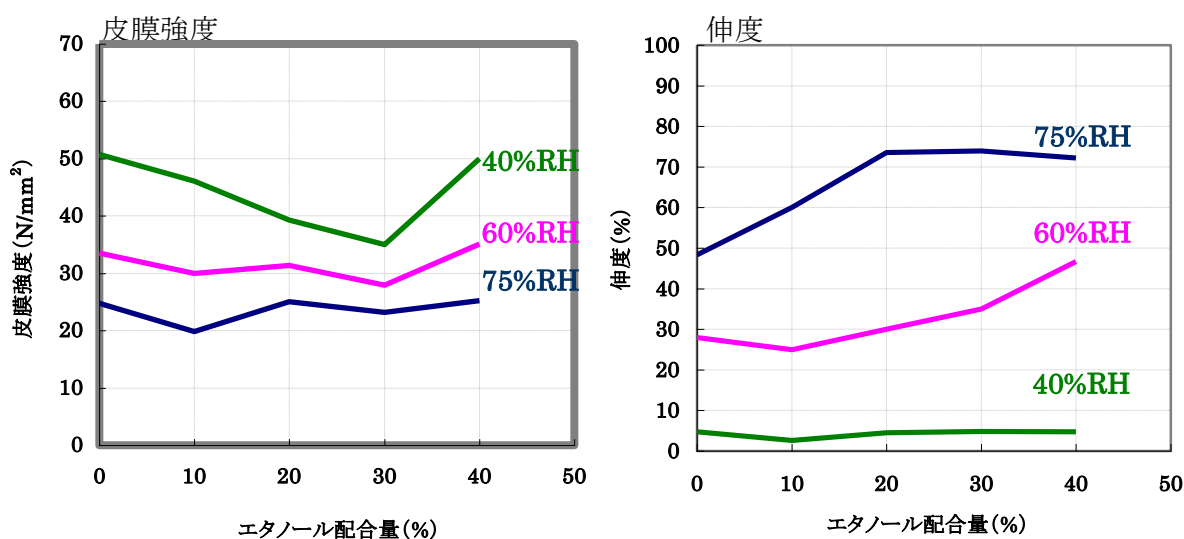
キャストイング膜厚；100μm

b) 皮膜強度及び伸度

図4に POVACOAT[®]膜の引張強度・伸度（エタノール添加の場合も含めて）について示します。エタノールを添加した場合にも、皮膜強度や伸度の低下は認められません。5v/v%程度のエタノール添加により、コーティング時の膜付着は低減しコーティング速度を向上させることが出来ますが、膜特性への悪影響はありません。

また、この結果は高湿度下でも強くよく伸びることを示し、吸湿により膨潤する処方での錠剤のワレ対策に有効であることがわかります。

図4；POVACOAT[®]の引張強度・伸度



試験には、エタノール配合比率の異なる各種溶液を、PE テストパネル上にキャストイングして得た厚さ 60μm(dry)のフィルムを用い、各環境湿度にて平衡に達するまでエージング後、測定を行いました。

c) 高い PVR (Pigment Volume Ratio)

上記の膜特性は酸化チタン等の無機物を添加した場合でも同様な傾向を示します (図 5)。これは POVACOAT® の PVR が高いためであり、通常環境下では酸化チタン添加量 50%でも皮膜強度の低下は認められず、酸化チタン等の無機物質を大量に添加してもフィルム錠の亀裂や剥離不良は認められません。

また、タルクを添加した場合には、タルクの添加量に応じ皮膜の平衡吸湿率は低下するため、防湿効果が認められます (図 6)。

図 5 ; 酸化チタン添加量と皮膜強度

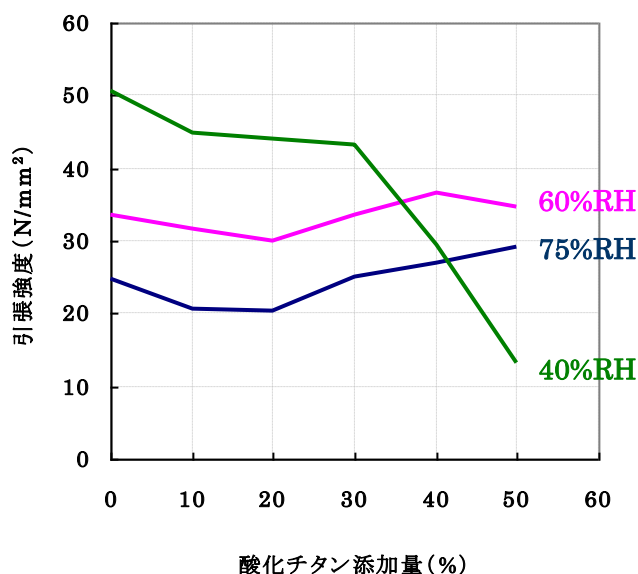
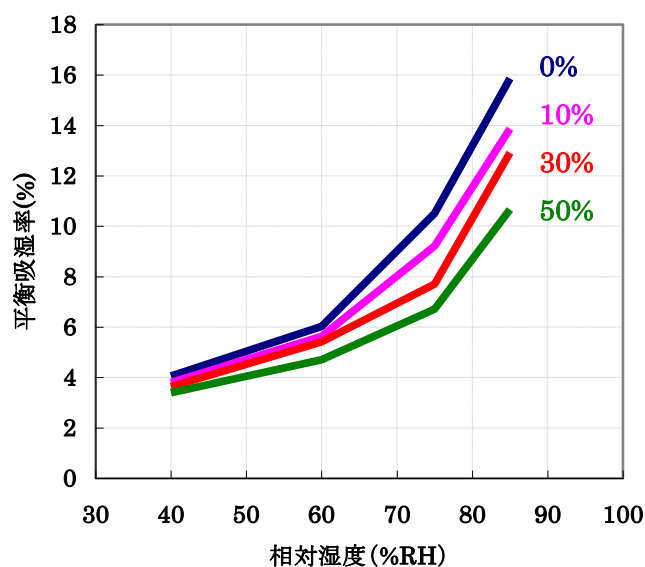


図 6 ; タルク添加量と平衡吸湿率

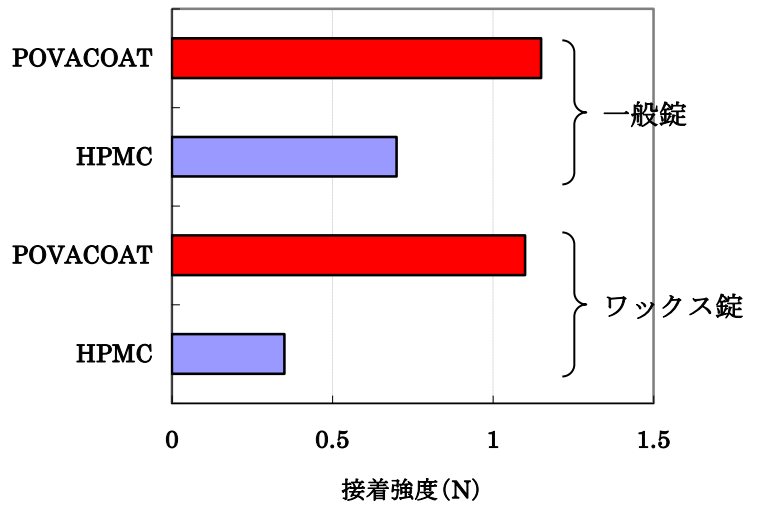


d) 皮膜の接着性

POVACOAT[®]は、一般錠、ワックス錠等に関わらず素錠への接着性は良好であることから、ピーリング等の剥離不良を回避できます。

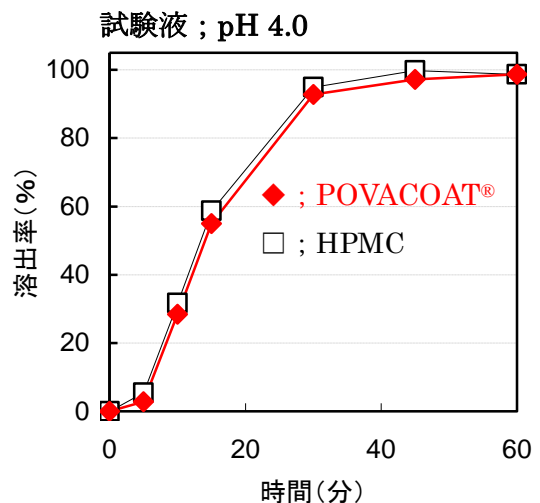
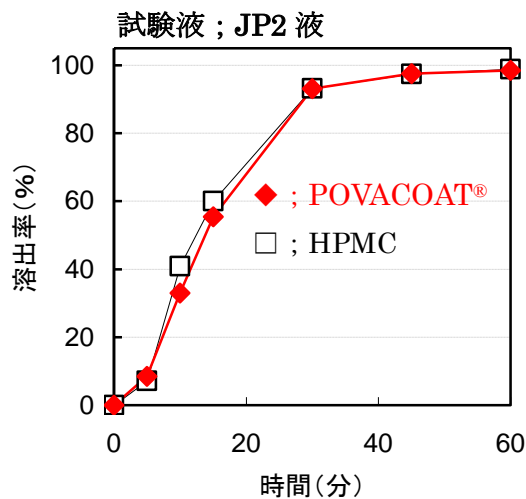
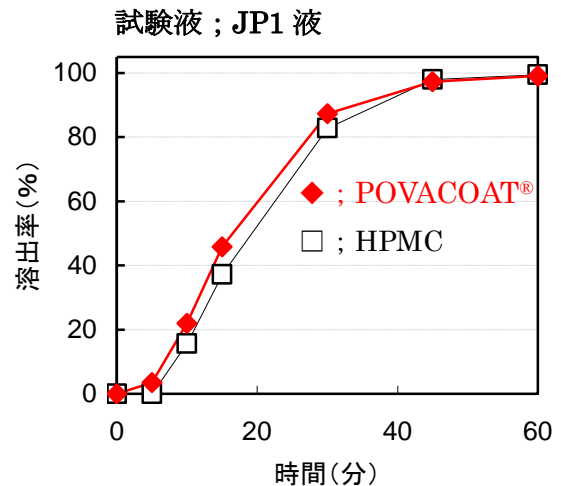
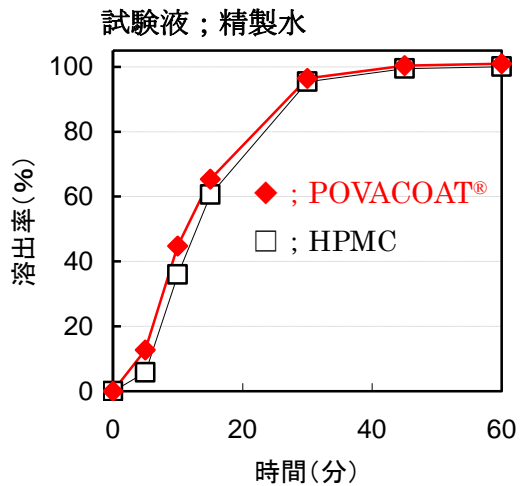
<試験方法>

錠剤表面を四角形にカットし、オートグラフを用い、20mm/min の速度でコーティング皮膜を素錠から引き離す際の剥離強度を測定した。この剥離強度をコーティング剤の接着強度とした。



e) 良好な溶出性

POVACOAT[®]は非イオン性であることから、試験液の pH に関わらず速やかな溶出性を示し、HPMC コート錠と同等の溶出挙動を示します。(モデル薬物；エテンザミド)



4. アプリケーション情報

1) フィルムコーティングへの適用例

- ① アスコルビン酸を用いた酸素遮断性効果
- ② 印刷適正
- ③ 薬物の不快臭のマスクング
- ④ ウィスカーの抑制効果
- ⑤ 着色剤の安定性
- ⑥ 糖衣錠への適用

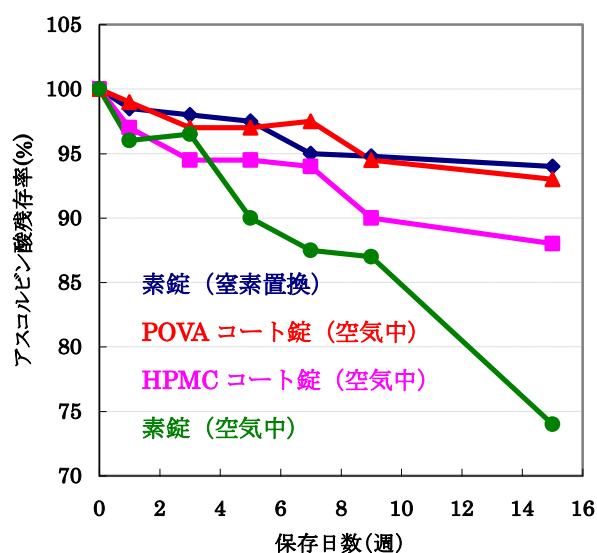
① アスコルビン酸を用いた酸素遮断性効果

素錠（空气中、窒素置換）、HPMC コート錠（空气中）、POVACOAT®コート錠（空气中）を用いて、40°C75%RH 環境下で 15 週間保存し、各測定期間に JP15 アスコルビン酸含量測定法にてアスコルビン酸の残存率を測定した。

窒素置換した素錠と POVACOAT®コート錠は 15 週間経過後も残存率は約 95%と同じく、POVACOAT®でコートすることにより、窒素置換と同等の酸素遮断効果があることがわかった。また、比較に用いた HPMC コート錠は 15 週間経過後、約 87%と酸素による分解が認められた。結果を図 7 に示します。

| 組成 | |
|----------------|---------|
| アスコルビン酸 | 100.0 g |
| 硫酸銅（酸化促進剤） | 0.1 g |
| コーンスターチ | 86.8 g |
| 乳糖 | 202.6 g |
| HPC-SL | 8.0 g |
| ステアリン酸 Mg | 2.5 g |
| 素錠の合計 | 400.0 g |
| コーティング剤 | 40.0 g |
| 錠剤サイズ；φ 10.5mm | |

図 7. アスコルビン酸安定性試験



② 印刷適正

外観；にじみ、カスレなどなく良好
 充填性；錠剤充填ドラムへの充填性良好
 搬送系に問題なし
 インクの付着性；擦り合わせても剥離・転写なし
 乾燥状態；インク移りなし

外観写真

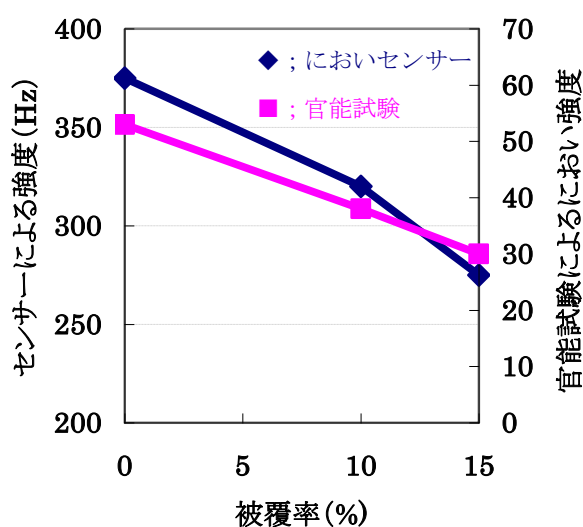


③ 薬物の不快臭のマスキング

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

POVACOAT®の緻密な造膜特性により、薬物特有の不快臭を抑制する効果が認められました。また、被覆率の増加に伴い、更なるにおい防止が期待できます。

図 8. においセンサー及び官能試験結果



④ 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 | 13mg |
| 合計 | 268mg |

ガラス瓶密栓、60℃、4週間放置後、ガラス瓶を数回振ったのち外観を確認したところ、素錠、HPMC コート錠はウィスカーによる瓶壁の白濁が見られたが、POVACOAT®コート錠は瓶壁の白濁もなく、ウィスカーを抑制した。



素錠



HPMC コート錠



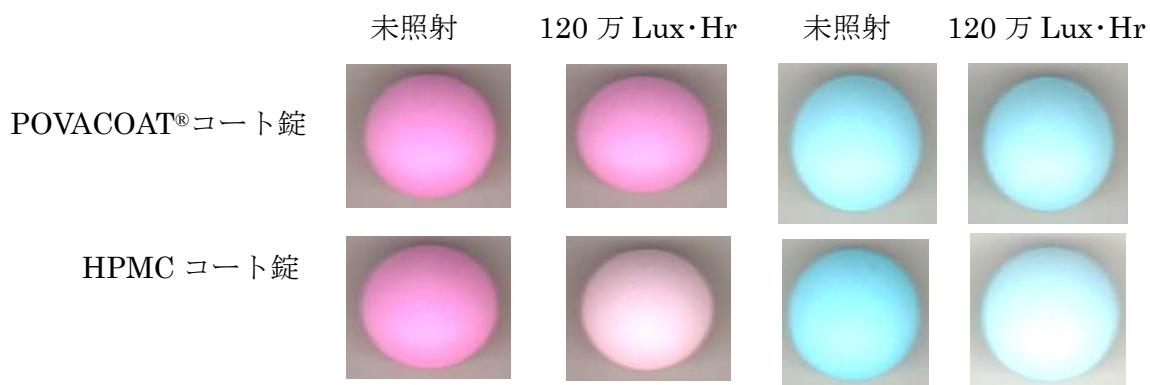
POVACOAT®コート錠

⑤ 着色剤の安定性

着色剤に青色1号レーキ色素及び赤色3号レーキ色素を用い、光安定性試験を行い着色剤の退色度合いを分光色差計を用いて評価した。

HPMC コート錠は青色、赤色ともに退色が著しいのに対しまして、POVACOAT® コート錠は退色度合いが小さい結果が得られました。

| フィルム基剤 | 着色剤 | 添加量/液 | 30万 Lux/hr | 60万 Lux/hr | 120万 Lux/hr |
|-----------|------|-------|------------|------------|-------------|
| POVACOAT® | 青色1号 | 0.1g | 1.19 | 1.11 | 1.92 |
| POVACOAT® | 青色1号 | 0.15g | 1.75 | 1.80 | 2.77 |
| POVACOAT® | 青色1号 | 1.0g | 1.77 | 1.85 | 3.32 |
| HPMC | 青色1号 | 1.0g | 4.02 | 5.94 | 10.19 |
| POVACOAT® | 赤色3号 | 1.0g | 2.77 | 3.32 | 4.70 |
| HPMC | 赤色3号 | 1.0g | 22.47 | 25.42 | 31.69 |



⑥ 糖衣錠への適用

a) スムーシング液組成

| | |
|-----------|------|
| 白糖 | 340g |
| POVACOAT® | 40g |
| 炭酸カルシウム | 120g |
| タルク | 120g |
| 着色剤 | 1g |
| 精製水 | 322g |

b) カラーリング液組成

| | |
|-----------|------|
| 白糖 | 652g |
| POVACOAT® | 2g |
| 着色剤 | 1g |
| 精製水 | 345g |
| 白糖 | 850g |
| 精製水 | 450g |

d) 被覆量

| | |
|-----------|---------|
| 素錠 (φ8mm) | 167mg/錠 |
| スムーシング層 | 94mg |
| カラー層 | 13mg |
| フィニッシュ層 | 2mg |
| 合計 | 276mg |

<錠剤強度>

JIS Z0200 ポリ瓶 1m×6面落下試験

n=100、割れ・欠け錠なし

<崩壊時間> (ディスクなし)

素錠 ; 4分00秒~4分30秒

糖衣錠 ; 6分10秒~7分40秒

外観写真



2) 湿式造粒バインダーへの適用例

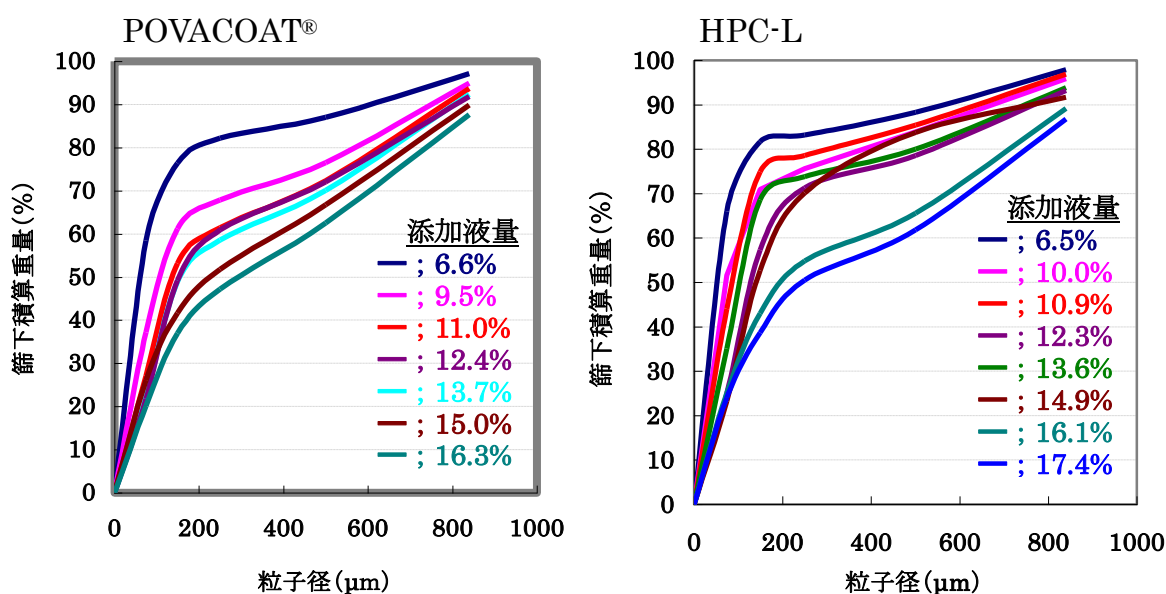
① プラセボ実験

乳糖/コーンスターチの標準処方を用い、バインダーとして POVACOAT®と HPC-L を使用し、高速攪拌造粒機にて打錠用顆粒を調製し、造粒特性をふるい法を用いて評価しました。また POVACOAT®で調製した打錠用顆粒を用い、打錠特性を評価しました。

○ 造粒特性

乾燥品粒度を図9に示します。POVACOAT®を用いた場合、バインダーの添加液量とともに造粒塊は順次成長するのに対し、HPC-L では粒の成長に2相性が認められました。これは、POVACOAT®水溶液が粉体への濡れ性が良いために、層全体に展延しやすい性質を有している結果です。

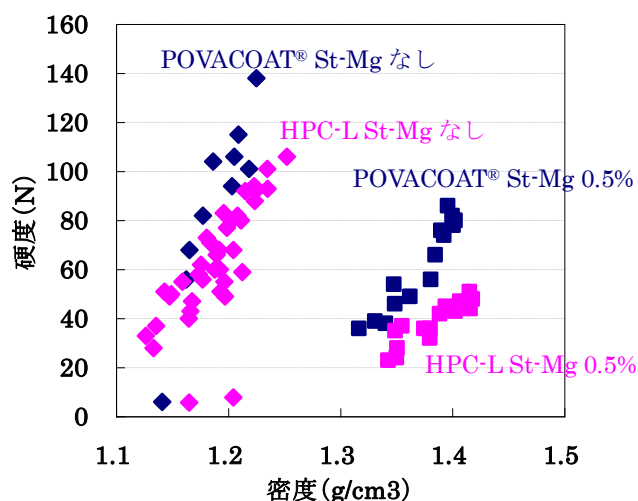
図9；乾燥品粒度



○ 打錠特性

図10に錠剤密度と硬度の関係を示します。滑沢剤の添加有無に関わらず POVACOAT®で調製した打錠用顆粒のほうがHPC-Lよりも、成形性に優れる結果が得られ、キャッピング現象は認められませんでした。

図10；錠剤密度と硬度の関係



② 薬物配合処方-1

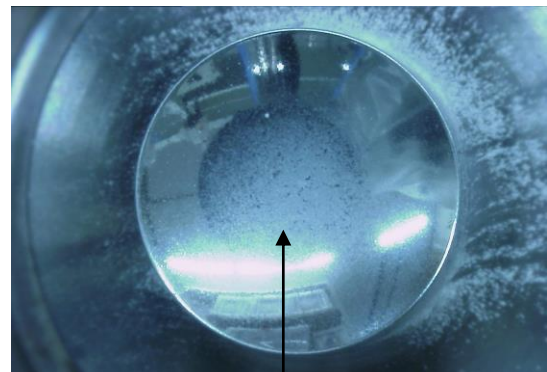
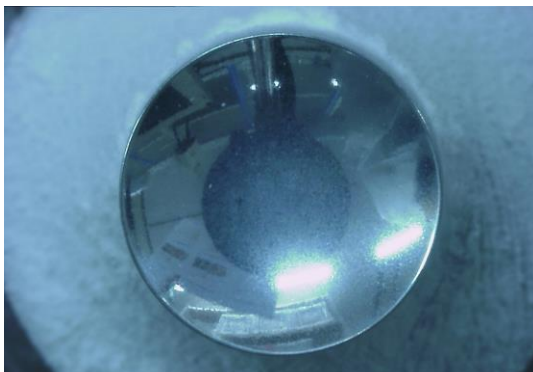
イブプロフェン 50%配合処方ではバインダーに POVACOAT®と HPC-L を使用し、高速攪拌造粒機にて打錠用顆粒を調製しました。乾燥後粉碎し、ステアリン酸マグネシウムの添加無しで4時間連続打錠を行いました。

POVACOAT®を用いた場合、打錠不良はなくスティッキングも認められませんでした。HPC-L を用いた場合には開始 10 分後にスティッキングによる打錠不良が認められました。杵への付着状態を図 11 に示します。

図 11 ; 杵写真

POVACOAT® 240 分後 (上杵)

HPC-L 10 分後 (上杵)



※ 杵・白 ; 硬質クロムメッキ

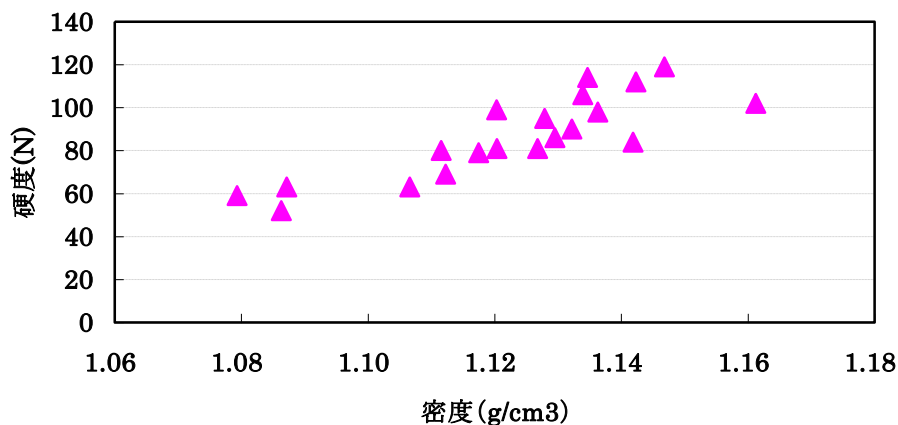
スティッキングによるくもり発生

薬物配合処方-2

アセトアミノフェン 50%配合処方ではバインダーに POVACOAT®を使用し (一部 Type MP 添加) 高速攪拌造粒機にて打錠用顆粒を調製しました。乾燥後粉碎し、打錠を行いました。

打錠圧を変えて製錠した錠剤の錠剤密度と硬度の関係で示しました。(図 12) 錠剤密度の増加により錠剤硬度も高くなり、またキャッピング現象は認められませんでした。

図 12 ; 錠剤密度と硬度の関係



3) 固体分散体基剤への適用例

超音波製錠機を用いた乾式用固体分散体基剤への適用

POVACOAT は熱可塑性高分子であることから、乾式における固体分散体基剤として使用して頂けます。モデル薬物にニフェジピン (NIF)、固体分散体キャリアに POVACOAT® を用い超音波製錠機にて固体分散体を調製しました。

固体分散体調製方法および結果

NIF/ POVACOAT® を 1/5 の割合で混合した物理混合粉末 1g を用いて、670J、1000J、1200J と超音波照射を行い、照射エネルギーの違いによる NIF の溶出性を確認しました (図 13)。また、NIF の非晶質化を確認するため、DSC (図 14) および PXRD (図 15) を測定しました。超音波照射エネルギーを変化させた試料からの NIF 濃度は溶出時間とともに上昇し、180 分後の溶出濃度はコントロールとして用いた NIF/乳糖=1/10 (1000J) の 8.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に対して、19.8 (670J)、35.6 (1000J)、35.2 (1200J) を示しました。また、DSC および PXRD の結果より、照射エネルギー 1000J 以上で NIF が非晶質化していることが確認できました。

図 13 ; 照射エネルギーの違いによる NIF の溶出試験結果

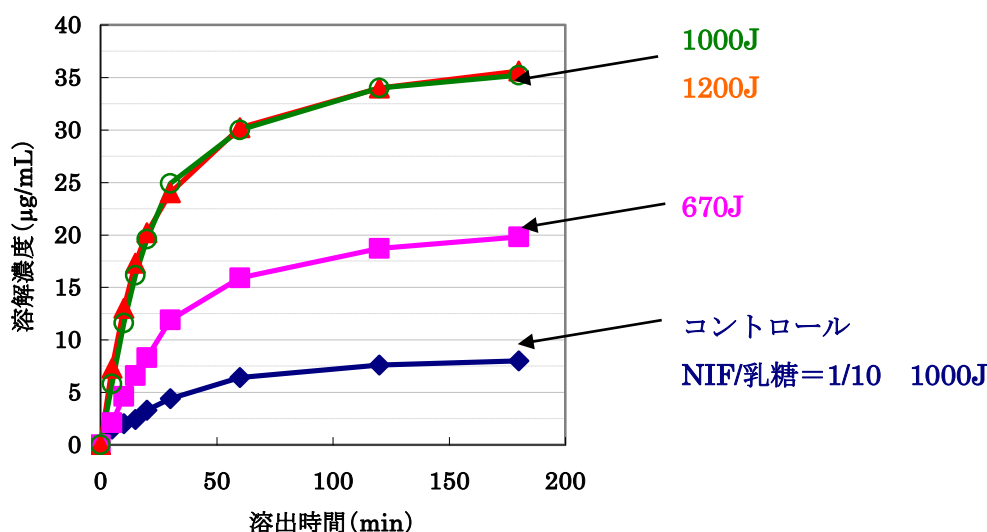


図 14 ; DSC 結果

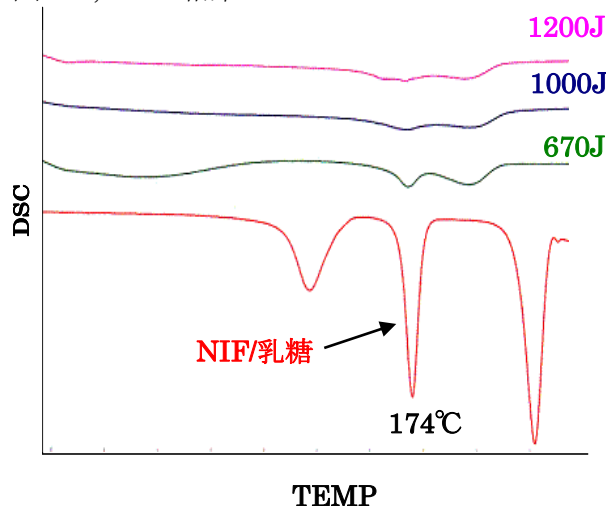
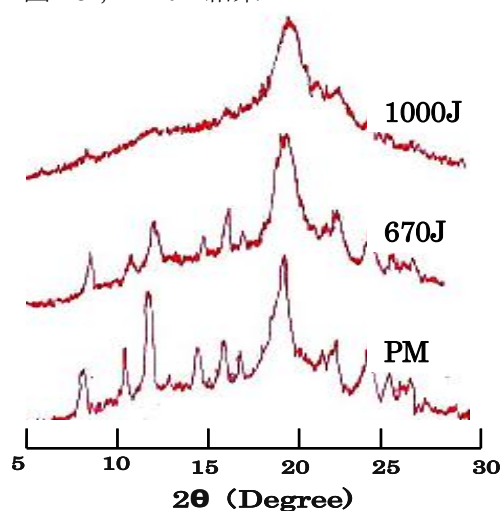


図 15 ; PXRD 結果



5. 安全性情報

POVACOAT®は、下記に記載する 15 項目の安全性試験を Huntingdon Life Sciences Ltd (United Kingdom)にて実施し、経口投与用医薬品添加剤として用いても POVACOAT 投与による毒性は認められませんでした。なお、全ての試験は Good Laboratory Practice Standard に準拠して行っております。

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. 妊娠ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験
9. 妊娠ラットを用いた 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

6. 製品情報

1) POVACOAT®の品種一覧

| 品種 | R | L | F | FL | MP |
|-----------------|-----------------------|------------------|-----------------------|--------------|----------------|
| 性状 (外観) | 白色～帯黄 白色の塊 又は粉末 | 帯黄白色の 乳濁液 | 白色～帯黄 白色の塊 又は粉末 | 帯黄白色の 乳濁液 | 白色～帯黄 白色の粉末 |
| 平均重合度 | 1,340 ～ 1,460 | 1,340 ～ 1,460 | 450 ～ 550 | 450 ～ 550 | 450 ～ 550 |
| 平均分子量 | 約 200,000 | 約 200,000 | 約 40,000 | 約 40,000 | 約 40,000 |
| 表示粘度 (mPa・s) | 20 | 20 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 用途 | 硬カプセル用基剤 | | フィルムコーティング 造粒バインダー | | 固体分散体 乾式用基剤 |

2) 規格および試験方法

Type F

| 試験項目 | 規格 | 試験方法 |
|--------|---------------|-----------------------------|
| 性状* | 基準に合格 | 官能試験 |
| 確認試験 | 1)～3) | 1) 呈色試験 2) 沈殿試験 3) IR |
| 粘度 | 4.4～6.6 mPa・s | 粘度測定法 第2法 |
| pH | 4.5～5.5 | pH 測定法 |
| 純度試験 | 1) 重金属 | 10 ppm 以下 |
| | 2) アセトン抽出物 | 1.0 %以下 |
| 乾燥減量 | 6.0 %以下 | 乾燥減量試験法 |
| 強熱残分 | 0.5 %以下 | 強熱残分試験法 |
| 残存モノマー | 1) アクリル酸 | 300 ppm 以下 |
| | 2) メタクリル酸メチル | 500 ppm 以下 |

* 性状；白色～帯黄白色の塊又は粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

※その他品種の「規格および試験方法」に関しては、お問い合わせください。

引用文献

- 1) 野網誠, 古家喜弘, 藤井歳郎, 富田敬三: 第21回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集, p. 1-4 (大津、2004)
- 2) 藤井歳郎, 野網誠, 富田敬三, 古家喜弘: PHARM TECH JAPAN , 21(6) 257-261 (2005)
- 3) 野網誠, 製剤機械技術研究会第17回大会講演要旨集, 136-155 (2007)
- 4) 野網誠: 第7回医薬品添加物と製剤セミナー講演要旨集 P29-P35
- 5) 浦松俊治, 植村俊信, 新池仁志, 岸広三: 第23年会日本薬剤学会講演要旨集 P235
- 6) 浦松俊治, 新池仁志, 植村俊信: 第24回製剤と粒子設計シンポジウム 要旨集 P41-P42

お問い合わせ

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/>



発行日 ; 2008 年 8 月 1 日