医薬品添加剤 PVA copolymer（POVACOAT）の特性と応用

PVA copolymer as a Pharmaceutical Excipient
- Characteristics and its application -

大同化成工業株式会社　化成品事業部　大阪研究開発課
浦松俊治、島本敏夫、岸広三、秋山真一、植村俊信
Daido Chemical Corporation, Chemicals Division, Research and Development Department
Shunji Uramatsu, Toshio Shimamoto, Kozo Kishi, Shinichi Akiyama, Toshinobu Uemura

要旨

1) 医薬品添加剤である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（PVA copolymer；POVA）は、優れたガスバリア性、高延伸性のフィルムを形成することが知られている。今回、POVA フィルムの湿度特性を明らかにするとともに、フィルムコーティング処方を設計する上での基礎的知見を得る目的で、酸化チタンやタルクの処方量とガスバリア性および延伸性の関係について、主にキャスティングフィルムを用いて検討を行った。2) POVA の造粒結合剤としての特性を明らかにした。プラセボ処方を含む 3 種の処方を用いて、その湿式造粒特性および成形性と崩壊性について検討を行った。その結果、POVA を用いた場合には、いずれの処方においても高い成形性が得られた。錠剤の崩壊時間は高い成形性にもかかわらず、汎用されている他の結合剤と同程度の結果であった。また、POVA は粉添加結合剤としても使用できることがわかった。3) POVA の熱的性質である熱可塑性を応用した固体分散体の調製を試みた。その結果、POVA はホットメルト法による固体分散体調製の担体としても有用であることがわかった。

Key Words ; PVA copolymer, Pharmaceutical excipient, Film coating, Granulation binder, Solid dispersion

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（一般名；PVA copolymer、商品名；POVACOAT、以下 POVA）は、部分けん化ポリビニルアルコール（以下、PVA）を骨格にアクリル酸（AA）とメタクリル酸メチル（MMA）を導入した医薬品添加剤（構造式を Fig.1 に示す）であり、AA を少量導入することで日局崩壊試験第 2 液への溶解性を高め、pH に影響されない溶解性を有する機能性水溶性高分子である[1)]。

POVA は 2007 年 6 月に総合感冒薬のフィルムコーティング剤（配合量；54mg/日）として使用前例を取得している。また、米国 FDA に Drug Master File、国内においては Master File をそれぞれ登録完了している[2)]。

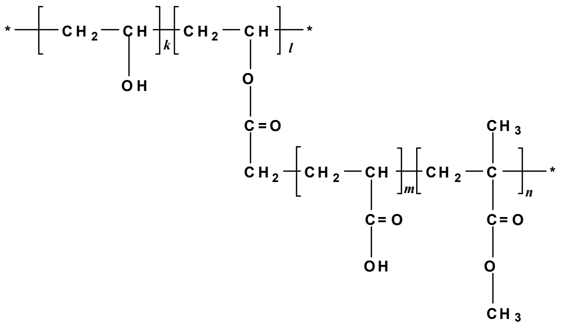


Fig.1 Chemical structure of POVACOAT

POVA は、マクロゴール 400 などの液充填が可能な硬カプセル用基剤として開発された[3)]。その後、POVA の酸素バリア性が高いことに着目しフィルムコーティングに応用され、においのマスキング機能、ウィスカー防止機能、印刷適正や着色錠の光安定性など様々な特性や操作条件などが報告されている[1,2)]。

本稿では、POVA の 1)フィルムコーティング基剤としての皮膜特性 2)造粒結合剤への応用 3)固体分散体への応用について、最近得られた結果を中心に紹介する。

1. フィルムコーティング基剤としての皮膜特性

1) フィルム特性①（透湿特性）

アルミ袋片面開口（40mm×40mm）部に試験皮膜を貼り、内部に吸湿剤として塩化カルシウム 3.0g を入れ四方をヒートシールし試験検体とした。（なお、塩化カルシウムは、直接試験皮膜に触れないよう、穴を開けたポリエチレン袋に入れて使用した。）40℃各湿度下における塩化カルシウムの 24 時間あたりの重量増加を測定し、それぞれの透湿係数を算出した。その結果を Fig.2 に示す。

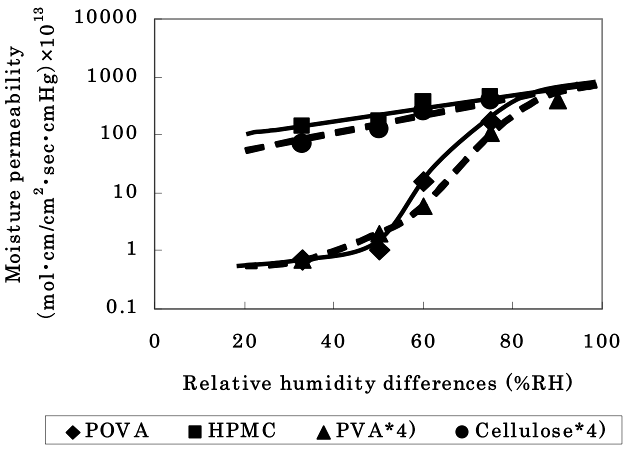


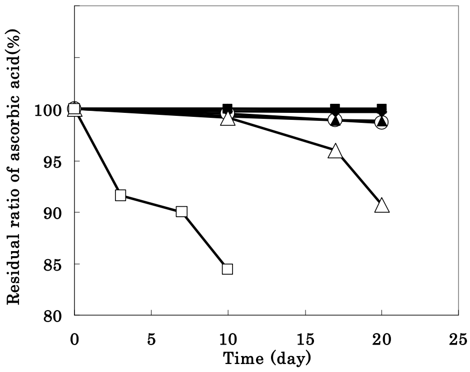
Fig. 2 Plots of moisture permeability against relative humidity differences

2

比較に用いたヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）の場合、湿度差に対する透湿係数は湿度低下に伴い漸減しているのに対して、POVA では透湿係数は相対湿度とともにシグモイド型の顕著な変化を示した。図には文献 4 より引用した PVA とセルロースのデータを同時にプロットしている。今回得られた結果は文献値と酷似してことがわかる。このことは、側鎖に AA、MMA を導入することにより、当初目的とした耐油性カプセルやスプレー操作性が改善され医薬品添加剤としての有用性を高めることができた上に POVA の主骨格を成す PVA で良く知られた機能性も維持していることがわかる。POVA フィルムの示す湿度差と透湿係数のシグモイド型の特性は、皮膜を介した両面の環境湿度差が小さくなると水蒸気の透過量は著しく低下することを示唆しており興味深い結果であると言える。

2） フィルム特性②（酸素バリア効果とフィラー含有量の関係）

アスコルビン酸/硫酸銅をモデル処方に用いた POVA の錠剤フィルムコーティングの酸化防止効果については、藤井らによって既に報告されている [1)]。ここでは、フィルムの酸素バリア性と酸化チタンやタルクなどの含有可能量を明らかにする目的で行った検討について述べる。実験にはキャスティングフィルムを用いた。今回の検討では、上の透湿実験と同様の方法にてフィルム試験検体を作製し、袋内部にはアスコルビン酸粉末に酸化促進剤である硫酸銅を 5%配合（文献 1 の実験では 0.1%）した加速実験を行った。アスコルビン酸含量は日局定量法にて測定した。結果を Fig.3 に示す。



○; POVA, ◆; TiO_2 10%, ▲; TiO_2 30%, ●; TiO_2 50%,
■; Talc 30%, △; HPMC, □; Non film

40℃ 75%RH, film thickness; 50μm

Fig. 3 Oxygen barrier effects with varying the contents of TiO_2

3

この実験では酸化促進剤を増量したことにより先の報告[1)]と比較してアスコルビン酸の分解速度は速くなっている。比較として用いたHPMC膜では10日目から残存率の低下が現れている。このような結果は錠剤フィルムにおける結果と同様の傾向を示していることから、今回採用したキャスティングフィルムを用いた検討は、錠剤でのフィルムの機能性を予測する上で妥当であることがわかる。

酸化チタンを10、30、50w/w%およびタルクを30w/w%配合したPOVA膜のいずれの系においても、POVA単独膜と比較して実験範囲内では差を認めなかった。すなわち無機フィラーを多く処方しても酸素バリア性は十分維持できることがわかった。これは、塗料産業界などで知られているフィラーを充填した際のフィルム形成能を示すPVC（Pigment Volume Concentration）が高いことに起因しているものと考えられる。また、主骨格であるPVA分子は水素結合により分子運動が抑制され、分子鎖間距離が非常に小さい状態を維持していることから酸素（ガス）の拡散透過が極めて小さくなる[4)]と考えられる。

3）フィルム特性③（高延伸性）

コンドロイチン硫酸塩など高湿度下において膨潤する錠剤では、Fig.4 のような錠剤の割れが認められる場合がある。POVAでコーティングした錠剤は、錠剤内部の膨張に追随して、膜自身が延伸することから錠剤の割れは回避できることが期待できる。同図のPOVAでは体積が27%膨潤した場合であるが錠剤の割れは発生していない。

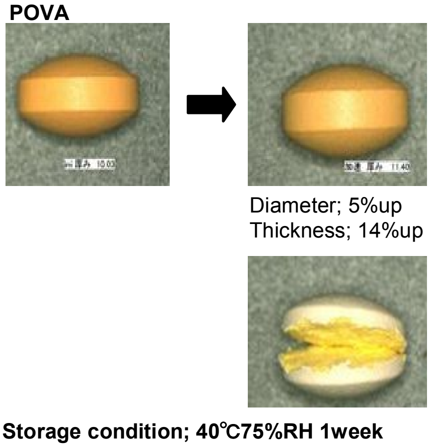


Fig.4 Breakage by swelling of the tablet

4

POVA フィルムの延伸性と酸化チタン含有量との関係を調べた。その結果を Table 1 に示す。酸化チタン 40w/w%程度含むフィルムでもその延伸性は維持されることがわかる。

Table 1 Elongation in % of the film with added amounts of TiO_2

		Added amounts of TiO_2 (w/w%)					
Film	Storage condition	0	10	20	30	40	50
POVA	25℃60%RH	29.4	22.0	27.2	38.1	37.2	20.9
	40℃75%RH	59.7	60.4	63.1	73.9	72.2	51.6

film thickness; 50 μm

5

これまで述べたフィルム特性（透湿特性、ガスバリア効果、高延伸性）は、いずれも POVA の主骨格である PVA の特性と類似している。すなわち、POVA は PVA の良好な皮膜特性を保持したまま、フィルムコーティングに適用し易い改良[1,2]が行われた基剤であることがわかった。

2.　造粒結合剤への応用

1）溶解性

一般的に使用される水溶性高分子は、溶解時“ままこ”を形成するため、溶解に時間を要する。この“ままこ”を回避するため、セルロース系では熱水、PVA では冷水にて十分に分散した後溶解させるのが一般的である。一方 POVA は“ままこ”を形成しにくく、常温において用事調製が可能である利点がある。

POVA の常温で溶解可能な特性は、疎水性である MMA が導入されたことにより PVA の水酸基の分子内、分子間の水素結合 [4)] が弱まり水への溶解性が改善されたと考えられる。

2）造粒特性 [5,6,7)]

POVA の造粒結合剤としての有用性について検討した。Fig.5-a)は、乳糖/コーンスターチ（＝7/3、プラセボ処方）混合末に対して、POVA およびヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）水溶液にて造粒した際の造粒トルクパターンを示している。使用した造粒機はブラブレンダ型混合機（Mixer Torque Rheometer ; MTR　Caleva、UK）で造粒とともに発生するトルクを経時的に測定できるものである。この結果は POVA を用いた造粒が HPC-L の場合より速く進行していることを示している。この傾向はプラセボ処方だけではなく、モデル薬物としてイブプロフェン（IBU）、エテンザミド（ETZ）、アセトアミノフェン（APAP）を 50%配合した処方でも認められている。

造粒トルクの最大値を示す造粒液量は塑性限界液量と呼ばれ、造粒が本格的に進行するのは塑性限界液量から 0.5～0.85 である [8)] とされている。これを検証したのが Fig.5-b)である。同図の横軸は WB 比＝（任意の造粒液量）/（塑性限界液量）を用いて正規化している。縦軸の D50（μm）はそれぞれの液量にて造粒した造粒物乾燥後の平均粒子径である。POVA、HPC-L とも WB 比 0.5 付近から急激に増大していることがわかる。

その後の検討から粒度分布や流動性に優れた、すなわち適正な打錠用顆粒が得られる WB 比は 0.6 付近であることがわかった [9)]。そのため、後に述べる成形性比較を行う造粒はあらかじめ各処方のトルクパターンを測定し、WB 比 0.6 を用いて造粒を行い比較した。

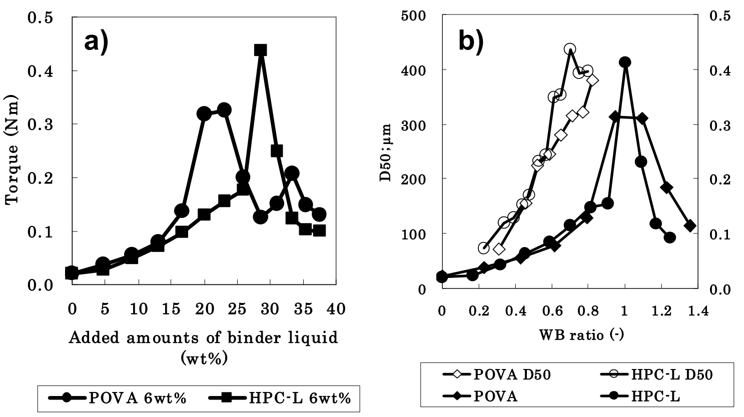


Fig.5 Torque pattern a) and granulation growth (D50) b) with added amounts of binder liquid

3) 成形性および崩壊性 [5,6,7]

プラセボ処方および薬物（ETZ、APAP）/プラセボ処方＝1/1 の 3 処方を用いて、HPC-L、HPC-SL、ポリビニルピロリドン（PVP）と成形性および崩壊性を比較した。検討に用いた各種バインダーの粘度を Table 2 に示す。

Table 2 Viscosity (mPa・s)comparison among POVA, HPC-L, HPC-SL, and PVP

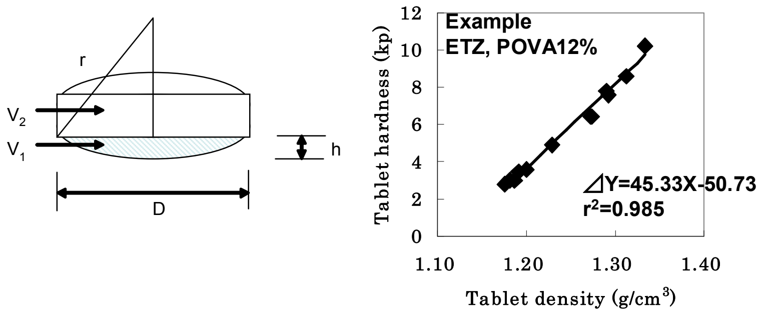
Conc. (w/v%)	POVA	HPC-L	HPC-SL	PVP(K-30)
6	7.1	82	33.5	4.0
9	21	375	83	6.0
12	63.5	975	260	8.0
18	370	12,740*)	1,940*)	16.0*)
22.2	1,525	72,100*)	8,140*)	26.5*)

***); estimated values by extrapolation**

7

POVA は、他の結合剤と比較したとき比較的低粘度のバインダーであり、高濃度での利用も可能であることがわかる。

Fig.6 に成形性の評価方法の例を示す。



Thickness(h)； h=r-((r^2-(D/2)^2)$^{1/2}$ 、 Volume (V$_1$) ； V$_1$=π（h^{2}r－h^3/3）

Volume (V$_2$)； V$_2$ 、Tablet volume (V)； V=2×V$_1$＋V$_2$

Tablet density； Tablet weight (g) / Tablet volume (cm^3)

Fig. 6 Calculation of the tablet density and an example of tablet hardness against tablet density

8

同図右のグラフは、ETZ 処方で POVA12%水溶液を使用した場合を示している。打錠圧を変化させて製錠した錠剤の密度を同図左の計算式[10]より求め、次に錠剤硬度を測定してプロットしたものである。このプロットから最小二乗法にて得られた直線の勾配を成形性の指標として、3 処方を各バインダーにて上述した WB 比 0.6 により造粒を行い、打錠用顆粒をそれぞれ調製して打錠を行い、成形性を評価した。その結果を Fig.7 に示す。

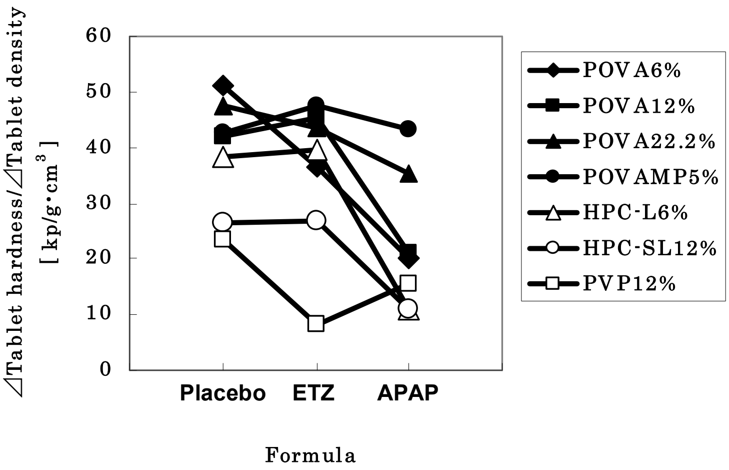


Fig.7 Tablet hardness tendency with using various binder

9

いずれの処方においても、POVA の成形性指標は高い値を示しており成形性に優れていることを示している。約 0.1 の密度増加は打錠圧として約 250kg に相当し、勾配の数値が 50 であれば、約 250kg 打錠圧を上昇させた場合に錠剤硬度が 5kp 上昇することを意味している。この図から、成形性に劣る APAP の処方においては、いずれのバインダーを用いてもキャッピング傾向が認められたが、POVA 濃度を 22.2%や Type F の粉砕品である Type MP を粉添加法（精製水で造粒）で 5%添加した場合には、キャッピング傾向のない良好な成形性を示した。なお、POVA22.2%を使用することで杵・臼に対する粉付着（スティッキング現象）が低下することも確認しており、滑沢剤の減量も期待できる結果が得られている。

このように、薬物の特徴に合わせて POVA を使い分けることで、キャッピングや杵・臼への付着に伴う打錠障害軽減の可能性が示唆された。

次に、崩壊性について評価した。崩壊性の評価は、成形性評価のために製錠した各種密度（すなわち打錠圧）の錠剤について日局崩壊試験法（精製水）により崩壊時間を測定した。錠剤密度と崩壊時間をプロットして各処方における同一密度（すなわち打錠圧一定）の崩壊時間を図より読み取りその密度における崩壊時間として求めたものである。結果を Table 3 に示す。

Table 3 Disintegration time in sec of various formula

	Placebo	ETZ	APAP
POVA 6%	85	24	38
POVA 12%	236	32	60
POVA 22.2%	182	250	211
POVA MP5%	256	130	80
HPC-L 6%	156	35	52
HPC-SL 12%	182	50	50
PVP 12%	136	20	40

Tablet density(g/cm^3): placebo; 1.35, ETZ; 1.25, APAP; 1.27

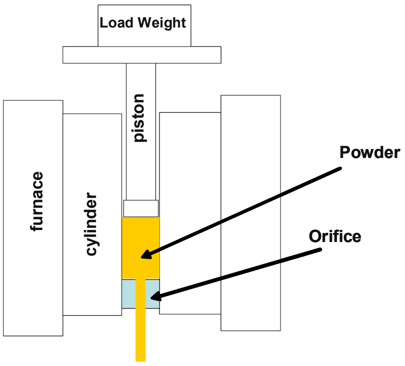
10

POVA の添加量により、各処方ともに崩壊時間は変動するが、比較の各種バインダーの崩壊時間と比べても同等の崩壊時間を示していることがわかる。この結果と成形性の結果から、POVA は硬度と崩壊のバランスが良好なバインダーとなりうることがわかった。

3. 固体分散体への応用 [11,12,13]

POVA は熱可塑性高分子であり、ホットメルト法などによる乾式固体分散体調製への応用が期待できる。そこで、清中ら [14] の超音波製錠機（高分子が超音波を吸収する結果、高分子が熱溶融して固体分散体が調製できる。すなわち高分子の熱溶融性を利用した固体分散体調製方法）を用いた固体分散体調製法を試みたところ、POVA を用いてニフェジピン固体分散体が調製できることを見出した [11,12]。本稿では、モデル薬物にニフェジピン（NIF）、担体として POVA、HPMC、PVP、可塑剤としてグリセリンを用い、押出し溶融法により固体分散体を調製した事例を紹介する。

使用した熱溶融装置は高分子押出成形の基礎評価機器であるメルトインデクサー（Fig.8）を使用した。設定温度まで上昇させたシリンダー内に、NIF/担体＝1/5 の物理混合物を約 3.0g 充填し、上部より一定の荷重を加えオリフィス（φ2mm）から押出落下させ溶融サンプルを調製した。



（Melt Indexer P-101, Toyoseiki Co, Japan）

Fig. 8 Schematic diagram of melt indexer

11

得られた固体分散体の溶出試験結果を Fig. 9-a)に示す。なお同図には超音波製錠機を用いた結果についても記載している（Fig.9-b))。

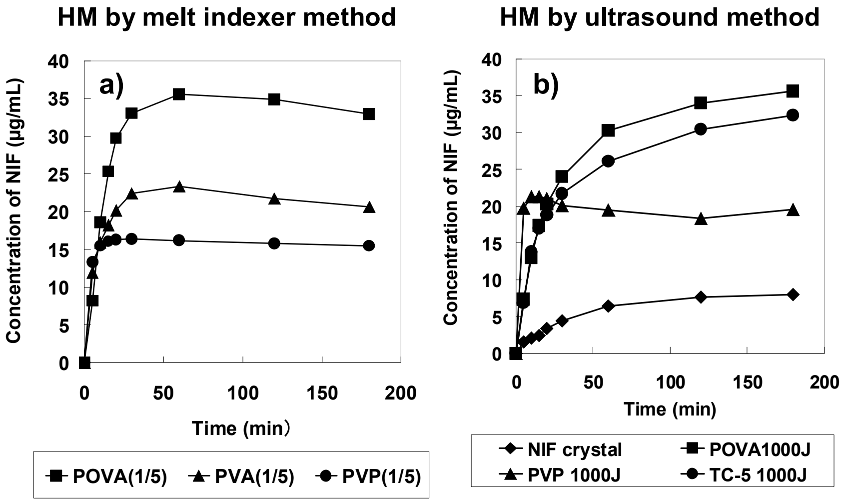


Fig. 9 Solubility comparison among polymers with using melt indexer a) and Ultrasound b)

12

シリンダー温度 170℃、2160g の一定荷重の条件で得られた POVA 固体分散体は、NIF 結晶の溶解度に比べ約 4 倍の過飽和溶解度を示した。また、示差走査熱量分析（DSC）および粉末 X 線回折の結果から、得られた固体分散体は非晶質であることを確認した。この結果からホットメルト法による POVA を担体とする固体分散体が調製可能であることがわかった。

まとめ

POVACOAT は、主骨格である PVA の良好な膜特性を損なうことなく、溶解性やフィルムコーティングの操作性などを改良した基剤であることがわかった。

造粒バインダーとして使用した場合には、成形性と崩壊性のバランスが良好であり、配合する薬物の特徴に応じて POVACOAT の添加量・添加方法を適用することが可能であることがわかった。また、POVACOAT の熱可塑性を応用した固体分散体調製は可能であることがわかった。

今後も POVACOAT の技術開発を鋭意実施し、情報の発信に努めるとともに POVACOAT が医薬品の品質向上に役立つことを期待する。

参考文献

1) 藤井歳郎、野網誠、富田敬三、古家喜弘；PHARM TECH JAPAN、21(2)、P67-71（2005）
2) 高乗亜香音、野網誠、船木健至；PHARM TECH JAPAN、25(2)、P145-150（2009）
3) 星登、小倉敏弘、島本敏夫、浦松俊治；PHARM TECH JAPAN、19(1)、P17-30（2003）
4) 長野浩一、山根三郎、豊島賢太郎；ポバール、高分子刊行会、第 3 章（1989）
5) 浦松俊治、植村俊信、森実眞一、新池仁志、市川秀喜、福森義信；第 23 年会日本薬剤学会講演要旨集、P235（2008）
6) 浦松俊治、植村俊信、森実眞一、新池仁志、市川秀喜、福森義信；第 1 回標準処方研究フォーラム講演要旨集、P6-7（2008）
7) 浦松俊治、植村俊信、秋山真一、市川秀喜、福森義信；第 26 回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集、P140-141（2009）
8) 造粒ハンドブック第 2 章 P92、日本粉体工業技術協会オーム社（1991）
9) 植村俊信、浦松俊治、森実眞一、市川秀喜、福森義信；第 26 回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集、P100-101（2009）
10) 平田健二、山下順也、藪田俊之、豊島直人、谷口史恭、森山佳奈；PHARM TECH JAPAN、23(2)、P57（2007）
11) 浦松俊治、新池仁志、木田亜香音、植村俊信、林優佑、市川秀喜、福森義信；第 24 回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集、P41-42（2007）
12) Shunji Uramatsu, Hitoshi Shinike, Akane Kida, Toshinobu Uemura, Hideki Ichikawa, Yoshinobu Fukumori ; 1st Asian Pharmaceutical Science and Technology Symposium Abstract book, P280-282 (2007)
13) 浦松俊治、植村俊信、新池仁志、市川秀喜、福森義信；第 25 回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集、P117-118（2008）
14) 清中岳二、藤井歳郎、鈴木裕介；薬剤学、60(2)、P148-159（2000）