ShinEtsu

日本薬局方
ヒプロメロースフタル酸エステル

HPMCP®

腸溶性コーティング剤

目　次

まえがき …… 1
名称と構造 …… 2
pH 溶解機構 …… 3
溶解特性 …… 4
包装及び安定性 …… 5
使用方法 …… 6
応用例 …… 7
規格及び試験方法 …… 9
取り扱い注意事項 …… 10

まえがき

信越化学工業は、製薬業界の要望に応えて、より安定性の高い HPMCP®（ヒプロメロースフタル酸エステル）を開発し、1971 年に販売を開始いたしました。以来、HPMCP® は、その優れた特性を多くの製剤技術者の方々に認めていただき、局方品として国内はもとより、海外においても広く使用され、「JP」「USP/NF」及び「EP」に収載される代表的な腸溶性コーティング基剤となっています。

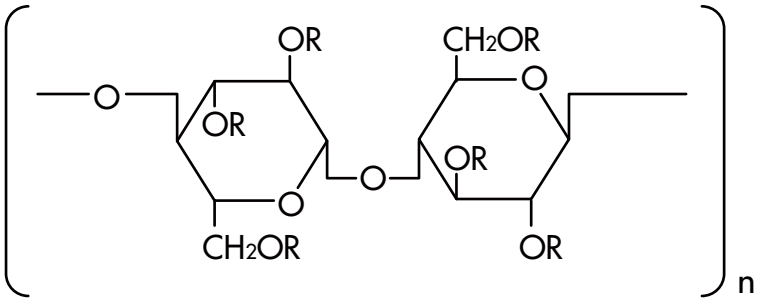
HPMCP® は化学構造的には水溶性フィルムコーティング剤である HPMC（ヒプロメロース）に無水フタル酸を反応させて腸溶性を持たせたもので、カルボキシベンゾイル基の結合量により溶解 pH が変わります。HPMCP® には、溶解 pH の異なる HP-55（置換度タイプ 200731）、HP-50（置換度タイプ 220824）の 2 品種があります。また、HP-55 より重合度が高く、フィルム強度に優れる HP-55S も上市していますので製剤の特性に合わせてご検討ください。

HPMCP® は、その製造において GMP の適用を受けませんが、ISO-9001 の「品質システム」に加え、GMP の考え方と管理方法を自主的に取り入れた「製造管理及び品質管理」のもとで生産される信頼度の高い医薬品添加剤です。

なお、製品の使用に関しましては、別途詳しい技術資料を用意しておりますので、お問い合せください。

名称と構造

商品名	HPMCP®
一般名	ヒプロメロースフタル酸エステル (Hypromellose Phthalate) (Hydroxypropyl Methylcellulose Phthalate)
略称	HPMCP
化学名（IUPAC）	Cellulose, 2-hydroxypropyl methyl ether, hydrogen benzene-1, 2-dicarboxylate
CAS RN®	9050-31-1
収載公定書	JP（日本薬局方） NF（US National Formulary） EP（ヨーロッパ薬局方）
構造式	



R = -H
-CH_3
-$CH_2CH(CH_3)OH$
-COC_6H_4COOH

pH 溶解機構

腸溶性コーティング剤は、胃の酸から薬物を守る、あるいは、胃に対して薬物が引き起こす副作用を防止する目的で使用されています。したがって、腸溶性コーティング剤は胃酸には溶解せず、腸に移行してから速やかに溶解する特性を有しています。HPMCP® は、図 1 に示されるように水溶性セルロース誘導体の一つであるヒプロメロース（HPMC）の基本骨格に、カルボキシベンゾイル基が導入されたものです。このカルボキシベンゾイル基が、酸性では解離せず、それ自身が疎水性で耐酸性を示すのに対して、弱酸性から中性領域では、カルボキシベンゾイル基が解離することで溶解します。また、水溶性セルロース誘導体を基本骨格とするため、継時的な不溶化は見られません。

HPMCP® の溶解機構は導入されているカルボキシベンゾイル基の含有量に依存し、図 2 に示されるように、HP-55 及び HP-55S では pH5.5 前後、HP-50 では pH5.0 前後の緩衝液に溶解します。また、適用する緩衝液に用いられる塩の種類と濃度によって、溶解性が変化します。

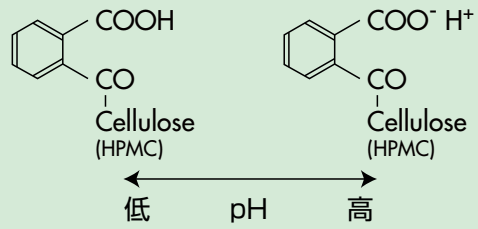


図1　カルボキシルベンゾイル基の解離機構

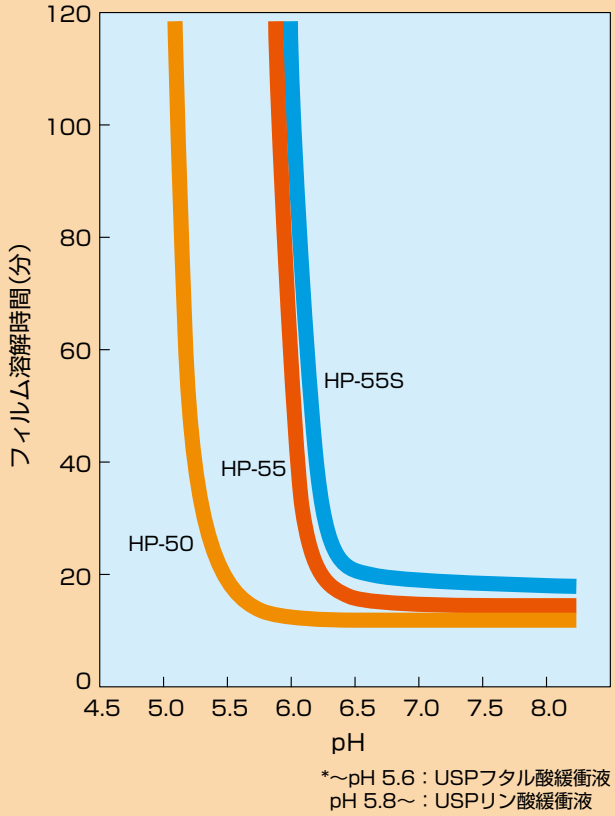


図2　USPリン酸、フタル酸緩衝液*
[NaOH - KH_2PO_4, NaOH - C_6H_4(COOH)COOK]

有機溶剤溶液から調製したキャスティングフィルム（厚さ 100 μm、10×10 mm）を崩壊試験法に従い、溶解時間を測定した。

溶解特性

HPMCP® は通常、有機溶剤溶液として腸溶性コーティングに用いられています。図 3 に代表的な溶剤である水とエタノールの混合系に対する溶解性を、図 4 に水とエタノールの混合系の濃度 - 粘度特性を示しました。
コーティング液としては、通常、100 mPa·s 以下の溶液が用いられています。一般的なコーティング液濃度は HP-55 で 9%、HP-50 で 8%、HP-55S で 6%が適当です。表 1 にその他の有機溶剤に対する溶解性を示しました.

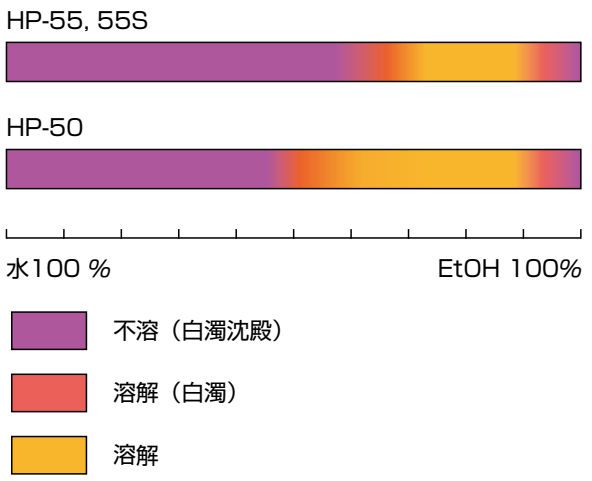


図3　水/EtOH系混合溶剤に対する溶解性（20℃）

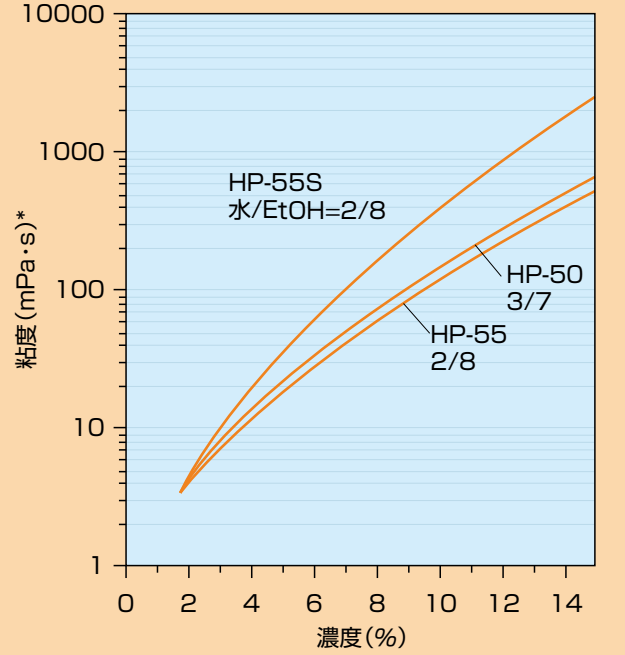


図4　水／EtOH系の濃度－粘度

*20℃ BL 型回転粘度計による測定値

表 1　各種有機溶剤への溶解性

	HPMCP		Shin-Etsu AQOAT
	HP-55 HP-55S	HP-50	AS-MG
Acetone	○	△	○
Acetone/water (95:5)*	○	○	○
Acetone/ethanol (1:1)*	○	○	○
Dichloromethane	△	△	△
Dichloromethane/ ethanol (1:1)*	○	○	○
Dioxane	○	○	○
Methanol	△	△	○
Isopropanol	△	×	×
Ethanol	×	×	×
Ethanol/water (8:2)*	○	○	○
Ether	×	×	×

○：溶解　△：膨潤又は部分溶解　×：不溶
*：重量比

安定性

HPMCP®（粉体）の安定性（高温加湿下での加速試験）

HPMCP® は化学的に安定なポリマーですが、HPMCP® の分子内にあるフタル酸のエステル結合は、加湿加温下では加水分解して遊離のフタル酸を生成します。60℃、100% RH の過酷な条件下、同じフタル酸のエステル結合を有するセラセフェート（CAP）との比較を図 5 に示しました。HPMCP® のフタル酸遊離速度はCAP よりも遅く、加水分解に対してより安定であることがわかります。

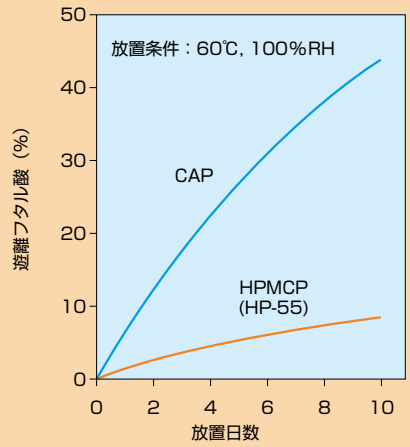


図5　粉体の安定性

コーティング溶液の安定性

HPMCP®（HP-55 及び HP-50）のエタノール・水系コーティング溶液の安定性を図 6 に示しました。下図の処方で作成したコーティング溶液を 25℃ 及び 40℃ 環境下に放置し、遊離フタル酸量を測定しました。
25℃ の場合には加水分解速度が遅く、安定でした。

コーティング液組成	
HPMCP® (HP-50 or HP-55)	6.7%
クエン酸トリエチル	1.3%
Ethanol	80%
Water	12%

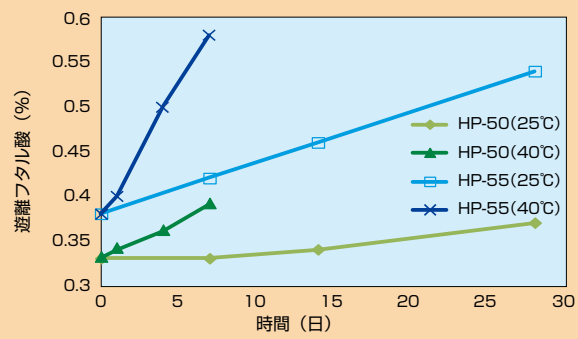


図6　コーティング溶液の安定性

HPMCP®でコーティングされた製剤の安定性

HPMCP® (HP-50, HP-55 及び HP-55S) を 8% コーティングした錠剤を、2 つの条件下（50℃ 密栓ボトル、及び、40℃ 75%RH 開栓ボトル）で 3 か月保存しました。各錠剤を日本薬局方第 1 液に 2 時間浸漬し、2 時間後の製剤中への第 1 液浸透率を測定しました。その結果を図 7，8 に示しました。
どちらの条件で保存された場合においても、第 1 液浸透率が上昇することなく、安定性試験後の錠剤も高い耐酸性を示しました。

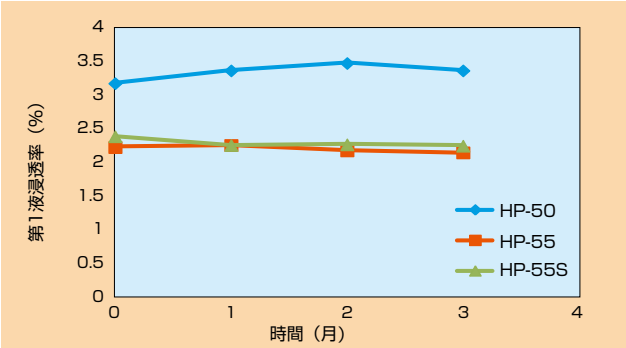


図7　50℃密栓条件での安定性

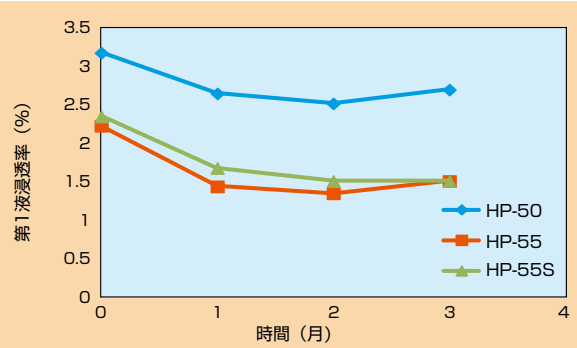


図8　40℃75%RH開栓条件での安定性

使用方法

コーティング溶液の調製

水－アルコール系混合溶剤に HPMCP® を溶解するには、以下の手順に従って調製します。

1）水－アルコール系混合溶剤を作ります。
2）撹拌しながら所定量の HPMCP® を少量づつ徐々に投入、溶解します。

コーティング溶液のその他の成分

この様にして調製されたコーティング溶液に必要に応じて色素（顔料）、可塑剤、タルク等を添付します。以下に代表的な添加剤を示しました。

●可塑剤

クエン酸トリエチルが効果的ですが、セタノール、ヒマシ油、オリーブ油などの油脂類、モノグリセライドなどのグリセリン脂肪酸エステル類等が、単独または組み合わせで用いられます。これらを HPMCP® をベースに 5 ～ 10%程度添加することにより、フィルムの経時的なひび割れの防止あるいはコーティング製剤の耐酸性の向上に効果が見られる場合があります。
顔料として酸化チタンを HPMCP® をベースに 10%以上使用する場合は、一般的に可塑剤を増量します。

●色素（顔料）

酸化チタン、レーキ色素等が用いられます。
何れも HPMCP® をベースとして 10%以上添加すると耐酸性が低下することがあります。

●タルク

流動層による顆粒剤コーティングでは、静電気による付着、コーティング液による粘着等の防止にタルクの添加が有効です。添加量は HPMCP® をベースとして 10 ～ 30%程度が一般的です。

応用例

○錠剤コーティング例

・コーティング液組成

HPMCP®（HP-55）	9.0%
エタノール	72.8%
精製水	18.2%

・操作条件

装置	New Hi-Coater HCT-48N （フロイント産業） パン内径　48 cm
仕込量	5 kg（錠剤：乳糖系プラセボ、 ϕ8 mm、200 mg/ 錠）
パン回転数	16 rpm
スプレーガン	ATF 型、ノズル口径 ϕ1.2 mm
スプレーエアー	150 L/min.、0.2 MPa
乾燥空気	60 ℃
錠剤温度	34 ℃
排気温度	37 ℃
スプレー速度	50 g/min.

・コーティング結果

スプレー時間	89 min.
使用液量	4444 g（8%対素錠剤）
コーティング量	15.2 mg/ 錠
コーティング収率	95%

・コーティング製剤の特性

第 1 液試験（欠損数）	異常無し（0/100）*1	
（重量増加率）	2.2% *2	
第 2 液崩壊時間	7.2 min.	

*1：崩壊試験法に準じ、食用色素を添加した第 1 液 2 時間後の 100 錠中の被膜の欠陥数

*2：第 1 液 2 時間試験前後の重量増加率

崩壊時間の pH 依存性

pH	McIlvaine 緩衝液	Clark-Lubs 緩衝液
4.5	＞120 min.	-
4.75	＞120	＞120 min.
5.0	＞120	＞120
5.25	62	＞120
5.5	24	78
5.75	14	40
6.0	-	26

錠剤のコーティング実験

○顆粒コーティング例

・コーティング液組成

HPMCP®（HP-55）	6.0%
タルク	1.8%
エタノール	73.8%
精製水	18.4%

・操作条件

装置	Flow Coater FLO-1 （フロイント産業）
仕込量	1.5 kg（押し出し顆粒：パンクレチアン 60%含有）
スプレーガン	シュリック型、ノズル口径 φ1.2 mm
ガン位置	顆粒充填面より 25 cm
スプレーエアー	200 L/min.、0.25 MPa
乾燥空気	75℃
顆粒温度	50℃
排気温度	45℃
スプレー速度	50 g/min.

・コーティング結果

スプレー時間	125 min.
使用液量	6250 g（ポリマーとして 25%）
コーティング量	280 mg/g 素顆粒（固形分として）
コーティング収率	86%

・コーティング製剤の特性

第 1 液試験	4.3% *3
第 2 液崩壊時間	10.1 min.
アミラーゼ活性残存率	96% *4

*3：溶出試験法に準じ、第 1 液 2 時間の試験後のタンパク溶出率（UV 測定）
*4：第 1 液 1 時間崩壊試験後のアミラーゼ活性残存率

顆粒のコーティング実験

規格及び試験方法

HPMCP® は日本薬局方で、各製品の包装には「日本薬局方・製造専用」の表示を行っています。日本薬局方の項目の他、メトキシ基、ヒドロキシプロポキシ基、微生物試験について、自主的に管理しています。

表3　HPMCP®の品質規格

品種	HP-55	HP-55S	HP-50	試験方法
置換度タイプ	200731		220824	
表示粘度	40 mPa·s	170 mPa·s	55 mPa·s	
性状	基準に合格			JP/NF
確認試験	基準に合格			JP/NF/EP
粘度	32～48 mPa·s	136～204 mPa·s	44～66 mPa·s	JP/NF
純度試験（1）塩化物	限度内（0.07%以下）			JP/NF/EP
純度試験（2）重金属	限度内（10 ppm 以下）			JP
純度試験（3）フタル酸	1.0%以下			JP/NF/EP
水分	5.0%以下			JP/NF/EP
強熱残分	0.20%以下			JP/NF/EP
カルボキシベンゾイル基	27.0 ～ 35.0%		21.0 ～ 27.0%	JP/NF

包装

- 25 kg ファイバードラム、内装ポリエチレン袋 2 層
- 1 kg ポリエチレン袋入り、ポリエチレン袋 2 層

HPMCP® の荷姿（25 kg ファイバードラム）

取り扱い注意事項

警告

取り扱う時は粉塵の発生と堆積への対処を行って下さい。粉塵が多量に発生した場合、火気や静電気スパークにより粉塵爆発を起こす可能性があります（爆発下限濃度：85 g/m³, Mukai et al., 1995）。粉塵が発生した場合は熱源、静電気、火気を避けて下さい。また、過酸化物との接触は、燃焼または爆発の危険がありますので絶対避けて下さい。
万一着火した場合は一般火災用消火器を用いて消火して下さい。

注意

目、喉、皮ふ等の粘膜に付着した場合、刺激を感じたり、催涙症状を呈する場合がありますので、保護メガネ、粉塵マスク、保護手袋等を着用して下さい。

非常時と救急手順

万一目に入ってしまったら、直ちに清潔な水で洗い流して下さい。
吸入した場合は直ちに新鮮な空気の場所に移動してうがいをして下さい。皮膚に触れた場合は流水で洗い流して下さい。
異常な症状がある場合は直ちに医師の診断を受けて下さい。
取り扱い後は皮膚及び衣類に付着したものを良く洗い流して下さい。

保存

高温多湿を避けた屋内冷暗所に、気密容器に入れて保存して下さい。

処分

本製品を廃棄する場合は、産業廃棄物処理認定業者に委託して処理して下さい。
容器の再利用はできません。地域の規則に従って処理して下さい。

法令上の取り扱い

本製品は「危険物の規制に関する政令第 1 条 12」にある指定可燃物の合成樹脂類（その他のもの）に該当します。3t 以上の貯蔵及び取り扱いについては消防法第 9 条 4 及び市町村条例の定めに従い、火気に注意する等適切な処置を行って下さい。

****

この製品を使用する前に、安全性データシート（SDS）を読んで、良く理解してからお使い下さい。

当カタログに記載されている参考データは、規格値ではありません。特定用途に対する性能品質は保証いたしません。また、記載内容は断り無く変更する場合があります。当カタログで紹介する用途は、いかなる特許に対しても抵触しないことを保証するものではありません。ご使用に際しては必ず貴社にて事前にテストを行い、使用目的への適合性及び安全性をご確認のうえでご使用下さい。なお、注射用薬剤（注射液）などの血液に接触する用途には絶対に使用しないで下さい。

お問い合わせは
信越化学工業（株）
本社　有機合成事業部　セルロース部
〒 100-0004　東京都千代田区大手町 2-6-1 ……☎（03）3246-5261
大 阪 支 店　〒 550-0002　大阪市西区江戸堀 1-11-4……☎（06）6444-8216
名 古 屋 支 店　〒 450-0002　名古屋市中村区名駅 4-5-28……☎（052）581-0651

ホームページ　http://www.metolose.jp

2018.9/500