(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7366612号
(P7366612)

(45)発行日　令和5年10月23日(2023.10.23)

(24)登録日　令和5年10月13日(2023.10.13)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/205 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/205
Ａ６１Ｐ　3/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	3/00
Ａ６１Ｐ　3/06 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	3/06
Ａ６１Ｋ　9/32 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	9/32
Ａ６１Ｋ　47/32 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/32

ＦＩ

請求項の数　12　（全15頁）

(21)出願番号　特願2019-127646(P2019-127646)
(22)出願日　令和1年7月9日(2019.7.9)
(65)公開番号　特開2021-11461(P2021-11461A)
(43)公開日　令和3年2月4日(2021.2.4)
審査請求日　令和4年7月5日(2022.7.5)

(73)特許権者　591040753
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町２番１１号
(74)代理人　100124648
弁理士　赤岡 和夫
(74)代理人　100154450
弁理士　吉岡 亜紀子
(72)発明者　吉田 壽文
大阪府門真市新橋町２番１１号 東和薬品株式会社内
(72)発明者　金安 勇気
大阪府門真市新橋町２番１１号 東和薬品株式会社内
審査官　愛清 哲

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　レボカルニチンを含有する錠剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

レボカルニチンとポリビニルピロリドンとを含む素錠部と、

前記素錠部を被覆する、ポリビニルアルコールを含むフィルムコーティング層とを含む、錠剤。

【請求項２】

前記素錠部は、レボカルニチンとポリビニルピロリドンとの造粒物を含む、請求項１に記載の錠剤。

【請求項３】

水不溶性添加物を１５重量％未満含有する、請求項１または請求項２に記載の錠剤。

【請求項４】

前記素錠部の表面は、平滑な１以上の平面および／または曲面によって形成されている、請求項１から請求項３までのいずれか１項に記載の錠剤。

【請求項５】

前記素錠部の表面は、凹部を有しない、請求項１から請求項４までのいずれか１項に記載の錠剤。

【請求項６】

前記素錠部の表面に刻印が形成されていない、請求項１から請求項５までのいずれか１項に記載の錠剤。

【請求項７】

（ａ）レボカルニチンとポリビニルピロリドンとを含む素錠部を製造する工程と、
（ｂ）ポリビニルアルコールを含むフィルムコーティング層で前記素錠部を被覆する工程とを含む、請求項１から請求項６までのいずれか１項に記載の錠剤の製造方法。
【請求項８】
前記（ａ）の工程は、湿度３０％以下の環境で行われる、請求項７に記載の製造方法。
【請求項９】
前記フィルムコーティング層を形成するためのフィルムコーティング液は水および／またはエタノールを含む、請求項７または請求項８に記載の製造方法。
【請求項１０】
レボカルニチンとポリビニルピロリドンとを含む素錠部を、ポリビニルアルコールを含むフィルムコーティング層で被覆する工程を含む、レボカルニチンを含有する錠剤の吸湿および／または潮解の抑制方法。
【請求項１１】
前記素錠部の製造工程は湿度３０％以下の環境で行われる、請求項１０に記載の抑制方法。
【請求項１２】
前記フィルムコーティング層を形成するためのフィルムコーティング液は水および／またはエタノールを含む、請求項１０または請求項１１に記載の抑制方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、有効成分としてレボカルニチンを含有する錠剤とその製造方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
レボカルニチン（（Ｒ）－３－Ｈｙｄｒｏｘｙ－４－ｔｒｉｍｅｔｈｙｌａｍｍｏｎｉｏｂｕｔａｎｏａｔｅ）は、カルニチン欠乏症の治療に用いられる。レボカルニチンは吸湿性、潮解性が極めて高いことが知られている。例えば、レボカルニチンを含有する錠剤を外気に触れる状態で放置すると、すぐに吸湿し、潮解してしまう。
【０００３】
レボカルニチンの塩化物（塩化レボカルニチン）を用いることで吸湿性・潮解性の問題をある程度解決することができるが、レボカルニチンの塩化物には副作用の懸念があることが知られている。
【０００４】
そこで、フリー体のレボカルニチンの医薬錠剤でも吸湿性・潮解性の問題を解決するために、特開２０１６－５０２０６号公報（特許文献１）では、レボカルニチン（フリー体）を４０～８０重量％含有する医薬錠剤に１５～５５重量％の水不溶性の添加剤を含有させることが提案されている。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００５】
【文献】特開２０１６－５０２０６号公報
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
しかしながら、水不溶性の添加剤を添加しても、吸湿による錠剤の硬度の低下、製造工程への装置への付着等が生じ、吸湿性や潮解性の問題の解決が不十分であった。
【０００７】
そこで、この発明の目的は、吸湿性と潮解性を軽減させたレボカルニチンを含有する錠剤を提供することである。
【課題を解決するための手段】

【０００８】
本発明に従った錠剤は、レボカルニチンとポリビニルピロリドンとを含む素錠部と、素錠部を被覆する、ポリビニルアルコールを含むフィルムコーティング層とを含む。
【０００９】
本発明に従った錠剤においては、素錠部は、レボカルニチンとポリビニルピロリドンとの造粒物を含むことが好ましい。
【００１０】
本発明に従った錠剤は、水不溶性添加物を１５重量％未満含有することが好ましい。
【００１１】
本発明に従った錠剤においては、素錠部の表面は、平滑な１以上の平面および／または曲面によって形成されていることが好ましい。
【００１２】
本発明に従った錠剤においては、素錠部の表面は、凹部を有しないことが好ましい。
【００１３】
本発明に従った錠剤においては、素錠部の表面に刻印が形成されていないことが好ましい。
【００１４】
本発明に従った上記のいずれかの錠剤の製造方法は、（ａ）レボカルニチンとポリビニルピロリドンとを含む素錠部を製造する工程と、（ｂ）ポリビニルアルコールを含むフィルムコーティング層で素錠部を被覆する工程とを含む。
【００１５】
本発明に従った錠剤の製造方法においては、（ａ）の工程および（ｂ）の工程は、湿度３０％以下の環境で行われることが好ましい。
【００１６】
本発明に従った錠剤の製造方法においては、フィルムコーティング層を形成するためのフィルムコーティング液はエタノールを含んでもよいが、水のみであることがより好ましい。
【００１７】
本発明に従ったレボカルニチンを含有する錠剤の吸湿および／または潮解の抑制方法は、レボカルニチンとポリビニルピロリドンとを含む素錠部を、ポリビニルアルコールを含むフィルムコーティング層で被覆する工程を含む。
【００１８】
本発明に従ったレボカルニチンを含有する錠剤の吸湿および／または潮解の抑制方法においては、素錠部の製造工程は湿度３０％以下の環境で行われることが好ましい。
【００１９】
本発明に従ったレボカルニチンを含有する錠剤の吸湿および／または潮解の抑制方法においては、フィルムコーティング層を形成するためのフィルムコーティング液はエタノールを含んでもよいが、水のみであることがより好ましい。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
本発明において、レボカルニチンは、特に断らない限りフリー体（分子内塩）を意味する。
【００２１】
本発明の錠剤は、レボカルニチンとポリビニルピロリドンとを含む素錠部と、素錠部を被覆する、ポリビニルアルコールを含むフィルムコーティング層とを含む。素錠部は、レボカルニチンとポリビニルピロリドンとの造粒物を含むことが好ましい。
【００２２】
素錠部中のレボカルニチンの含有量は、２０～８０重量％であることが好ましく、３０～７０重量％であることがより好ましく、４０～６０重量％であることがさらに好ましい。
【００２３】

素錠部中のポリビニルピロリドンの含有量は、２～１０重量％であることが好ましく、２～７重量％であることがより好ましく、２～４重量％であることがさらに好ましい。

【００２４】

素錠部には、さらに水不溶性添加物が含まれることが好ましい。水不溶性添加物の含有量は、素錠部の１５重量％未満であることが好ましい。

【００２５】

本発明において、「水不溶性」の添加物とは、日本薬局方通則でいう、水にほとんど溶けない添加物を意味する。日本薬局方通則において、溶解性は、固形の添加物の場合は粉末とした後、添加物を水に入れ、２０±５℃で５分ごとに強く３０秒間振り混ぜるとき、３０分以内に溶ける度合いをいい、水に「ほとんど溶けない」添加物は、添加物１ｇ又は１ｍＬを溶かすに要する水の量が１００００ｍＬ以上である添加物をいう。具体的には、例えば、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース等のセルロース誘導体、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム等の化学修飾されたデンプン・セルロース類、クロスポビドン等の架橋ポリビニルピロリドン、エチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクが本発明における水不溶性の添加物として挙げられる。

【００２６】

本発明に従った錠剤においては、フィルムコーティング層の重量は、素錠部の重量の２～１５％であることが好ましく、５～１０％であることがより好ましい。

【００２７】

本発明に従った錠剤は、さらに、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等の添加物を含んでもよい。

【００２８】

賦形剤としては、白糖、乳糖、Ｄ－マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール等の糖又は糖アルコール、結晶セルロース等のセルロース誘導体、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デキストリン等のデンプン誘導体、等の公知の賦形剤が用いられ得、Ｄ－マンニトールを用いることが好ましい。

【００２９】

崩壊剤としては、例えば、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース等のセルロース誘導体、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム等の化学修飾されたデンプン・セルロース類、クロスポビドン等の架橋ポリビニルピロリドン、等の公知の崩壊剤が用いられ得る。

【００３０】

結合剤としては、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の公知の結合剤が用いられ得、ポリビニルピロリドンを用いることが好ましい。

【００３１】

滑沢剤としては、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ、ワックス類等の公知の滑沢剤が用いられ得る。

【００３２】

本発明に従った錠剤においては、素錠部に文字、記号、数字、図形等を刻印することができる。刻印される文字等は、例えば、線幅０．１５～０．８０ｍｍ、深さ０．１０～０．３０ｍｍの溝によって構成され、より好ましくは、線幅０．２５～０．５０ｍｍ、深さ０．１３～０．２２ｍｍの溝によって形成される。しかし、本発明に従った錠剤においては、素錠部の表面に刻印が形成されていないことが好ましい。素錠部の表面は、平滑な１以上の平面および／または曲面によって形成されていることが好ましく、例えば、刻印によって形成されるような凹部を有しないことが好ましい。より具体的には、幅０．１５ｍｍ以上、深さ０．１０ｍｍ以上の溝が素錠部の表面に形成されていないことがより好まし

い。このようにすることにより、素錠部をフィルムコーティングして得られる錠剤の潮解を遅延させることができ、また、吸湿による錠剤重量の増加を抑制することもできる。素錠部の表面に刻印を形成しない場合、フィルムコーティング錠の表面に文字、記号、数字、図形等をレーザー印字して錠剤の識別を容易にすることが好ましい。

【００３３】

本発明に従った錠剤の製造方法は、（ａ）レボカルニチンとポリビニルピロリドンとを含む素錠部を製造する工程と、（ｂ）ポリビニルアルコールを含むフィルムコーティング層で素錠部を被覆する工程とを含む。

【００３４】

素錠部を製造する工程は、レボカルニチン、ポリビニルピロリドン、その他の添加剤を用いて造粒する工程を含むことが好ましい。造粒の方法は限定されず、公知の方法が用いられる。造粒物は、通常の方法で、整粒、乾燥され、打錠用の顆粒にされる。打錠用の顆粒は、他の添加物と混合されて打錠用混合末とされ、打錠され、素錠が得られる。

【００３５】

得られた素錠は素錠部として、ポリビニルアルコールを含むフィルムコーティング層で被覆される。フィルムコーティングの方法としては、公知の方法が用いられる。フィルムコーティング層を形成するためのフィルムコーティング液はエタノールを含んでもよいが、水のみであることがより好ましい。このようにすることにより、素錠部をフィルムコーティングして得られる錠剤の潮解を遅延させることができ、また、吸湿による錠剤重量の増加を抑制することができる。

【００３６】

本発明に従った錠剤の製造方法において、（ａ）の工程は、湿度３０％以下の環境で行われることが好ましい。

【００３７】

また、本発明に従ったレボカルニチンを含有する錠剤の吸湿および／または潮解の抑制方法は、レボカルニチンとポリビニルピロリドンとを含む素錠部を、ポリビニルアルコールを含むフィルムコーティング層で被覆する工程を含む。

【００３８】

本発明に従ったレボカルニチンを含有する錠剤の吸湿および／または潮解の抑制方法においては、素錠部の製造工程は湿度３０％以下の環境で行われることが好ましい。

【００３９】

本発明に従ったレボカルニチンを含有する錠剤の吸湿および／または潮解の抑制方法においては、フィルムコーティング層を形成するためのフィルムコーティング液はエタノールを含んでもよいが、水のみであることがより好ましい。

【実施例】

【００４０】

以下、実施例等により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【００４１】

［実施例］

本発明に従ったレボカルニチン錠の吸湿性・潮解性の軽減の効果を確認するため、フィルムコーティング錠の素錠部を次のようにして製造した。各原料の１錠あたりの分量は、表１に示す通りである。

【００４２】

【表１】

工程	成分	実施例１ (mg)	比較例１ (mg)	比較例２ (mg)
撹拌造粒	レボカルニチン	250	250	250
	Ｄ－マンニトール（PEARITOL 50C）	20	20	20
	ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-SSL）	－	15	－
	ヒプロメロース（TC5-E）	－	－	15
	ポリビニルピロリドン（PVP K30）	15	－	－
	軽質無水ケイ酸（アドソリダー－101）	17	17	17
混合・打錠	Ｄ－マンニトール（Parteck M200）	129.12	129.12	129.12
	軽質無水ケイ酸（アドソリダー－101）	24.76	24.76	24.76
	クロスカルメロースナトリウム（アクジゾル）	3.48	3.48	3.48
	ステアリン酸マグネシウム（植物性）	4.64	4.64	4.64
	合計	464	464	464

【００４３】

［実施例１の素錠部の製造工程］

素錠部の製造は湿度３０％以下の環境下で行った。表１の分量でレボカルニチン、Ｄ－マンニトール、ポリビニルピロリドン、軽質無水ケイ酸を撹拌造粒機に投入し、エタノールを加えて撹拌造粒した後、湿式整粒し、乾燥して薬物顆粒を得た。次に、得られた薬物顆粒と、表１の分量のＤ－マンニトール、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠用混合末を得た。得られた打錠用混合末をロータリー式打錠機で打錠圧１１ｋＮで打錠し、素錠を得た。素錠にはアルファベット２文字、数字３文字の記号を刻印した。刻印された文字は、線幅０．２７～０．６２ｍｍ、深さ０．１４～０．２１ｍｍであった。

【００４４】

比較例１，２の素錠部は、ポリビニルピロリドンに代えてヒドロキシプロピルセルロース（比較例１）、ヒプロメロース（比較例２）を用いた以外は、実施例１の素錠部と同様の工程で製造された。

【００４５】

［打錠時の潮解性の確認］

実施例１、比較例１，２の素錠部の製造工程において得られた打錠用混合末を、除湿機によって外気湿度を３０％ＲＨにし、ロータリー式打錠機にて各打錠末５０ｇをターンテーブル上で３０ｒｐｍで連続回転させた時に、固着（潮解）発生までに要する時間を測定した。結果を表２に示す。

【００４６】

【表２】

	実施例１の素錠部	比較例１の素錠部	比較例２の素錠部
固着発生時間	35 分	25 分	10 分

【００４７】

表２に示すように、実施例１の素錠部に用いた打錠用混合末は、比較例１，２と比べて、打錠機への固着が生じるまでの時間が長かった。このように、結合剤としてポリビニルピロリドンを用いることで、打錠時等の製造機器への付着を軽減し、製造性を高めること

ができた。

【００４８】

［素錠部の吸湿性・潮解性の確認］

実施例１と比較例１の素錠部各５錠をそれぞれシャーレに入れ、２５℃６０％ＲＨの環境で放置し、表面の状態を確認した。また、重量の増加率を測定した。結果を表３に示す。

【００４９】

【表３】

	放置時間		
	10 分	20 分	30 分
実施例１の素錠部の重量増加率（%）	0.64	1.29	1.74
比較例１の素錠部の重量増加率（%）	0.69	1.33	1.82

【００５０】

表３に示すように、実施例１の素錠部では、比較例１の素錠部より、重量増加が抑えられ、吸湿が抑制されたことがわかった。また、実施例１の素錠部は、３０分間放置しても素錠表面に刻印された記号を識別できたが、２０分または３０分放置した比較例１の素錠部では、素錠表面に刻印された記号を識別できなかった。このように、結合剤としてポリビニルピロリドンを用いることで、素錠部の吸湿性および潮解性を軽減できることがわかった。

【００５１】

［実施例１の錠剤のフィルムコーティング工程］

ポリビニルアルコール（ゴーセノールＥＧ－０５）とポリエチレングリコール（マクロゴール６０００）を精製水に加えて溶解し、さらにタルク（タルカンハヤシ）を分散させ、エタノールを加えてフィルムコーティング液を調製した。実施例１の素錠部にフィルムコーティング液を用いてコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。各原料の１錠当たりの分量は、表４の通りであった。

【００５２】

比較例１の素錠も、実施例１と同様にコーティングして比較例１のフィルムコーティング錠を得た。

【００５３】

【表４】

工程	成分	実施例１ (mg)	比較例１ (mg)
フィルムコーティング	ポリビニルアルコール（ゴーセノール EG-05）	14	
	ポリエチレングリコール（マクロゴール 6000）	2.8	
	タルク（タルカンハヤシ）	5.6	
	合計	22.4	
	フィルムコーティング錠の合計重量	486.4	

【００５４】

［フィルムコーティング錠の吸湿性・潮解性の確認］

実施例１と比較例１のフィルムコーティング錠各５錠をそれぞれシャーレに入れ、２５℃６０％ＲＨの環境で放置し、表面の状態を確認した。また、重量の増加率を測定した。結果を表５に示す。

【００５５】

【表５】

	放置時間			
	2時間	3時間	4時間	10時間
実施例１のフィルムコーティング錠の重量増加率（%）	0.5	0.5	0.7	1.4
比較例１のフィルムコーティング錠の重量増加率（%）	0.8	0.9	1.2	データなし

【００５６】

実施例１と比較例１では、フィルムコーティングの基材は同じであったが、表５に示すように、実施例１のフィルムコーティング錠の方が重量増加が抑制され、吸湿を軽減できた。また、実施例１のフィルムコーティング錠の表面には、１０時間放置時にも水滴はなかったが、比較例１のフィルムコーティング錠では、４時間放置時に水滴が観察され、潮解が確認できた。このように、素錠部の結合剤としてポリビニルピロリドンを用いることで、レボカルニチンを含有するフィルムコーティング錠の吸湿および潮解を抑制できることがわかった。

【００５７】

［フィルムコーティング基材の検討］

表６に示す処方で、実施例１のフィルムコーティング錠と同じ製造方法で、実施例２と比較例２のフィルムコーティング錠を調製した。ただし、フィルムコーティング工程で、タルクを加える際に酸化チタンも加えた。

【００５８】

【表６】

工程	成分	実施例２ (mg)	比較例２ (mg)
撹拌 造粒	レボカルニチン	250	250
	Ｄ－マンニトール（PEARITOL 50C）	20	20
	ポリビニルピロリドン（PVP K30）	15	15
	軽質無水ケイ酸（アドソリダー－101）	17	17
混合 ・ 打錠	Ｄ－マンニトール（Parteck M200）	129.12	129.12
	軽質無水ケイ酸（アドソリダー－101）	24.76	24.76
	クロスカルメロースナトリウム （アクジゾル）	3.48	3.48
	ステアリン酸マグネシウム（植物性）	4.64	4.64
	合計	464	464
フィルム コーティング	ヒプロメロース （TC-5E）	-	14
	ポリビニルアルコール （ゴーセノール EG-05）	14	-
	ポリエチレングリコール （マクロゴール 6000）	2.8	2.8
	タルク （タルカンハヤシ）	5.6	2.8
	酸化チタン （A-HR）	5.6	8.4
	合計	28	28
	フィルムコーティング錠の合計重量	492	492

【００５９】

［フィルムコーティング錠の吸湿性・潮解性の確認］

実施例２と比較例２のフィルムコーティング錠各５錠をそれぞれシャーレに入れ、２５℃７５％ＲＨの環境で放置し、表面の状態を確認した。また、重量の増加率を測定した。結果を表７に示す。

【００６０】

【表７】

	放置時間			
	１時間	２時間	３時間	４時間
実施例２の フィルムコーティング錠の 重量増加率（%）	0.62	1.24	1.78	2.35
比較例２の フィルムコーティング錠の 重量増加率（%）	2.24	4.33	データ なし	データ なし

【００６１】
実施例２と比較例２では素錠部は同じであったが、表７に示すように、実施例２のフィルムコーティング錠の方が重量増加が抑制され、吸湿を軽減できた。また、実施例２のフィルムコーティング錠の表面には、２時間放置まで水滴はなかったが、比較例２のフィルムコーティング錠では、１時間放置時に既に水滴が観察され、潮解が確認できた。このように、素錠部の結合剤としてポリビニルピロリドンを用い、ポリビニルアルコールを含むフィルムコーティング層で素錠を被覆することで、レボカルニチンを含有するフィルムコーティング錠の吸湿および潮解を抑制できることがわかった。
【００６２】
［刻印の有無の検討１］
表８の分量でレボカルニチン、Ｄ－マンニトール、ポリビニルピロリドン、軽質無水ケイ酸を撹拌造粒機に投入し、湿式造粒し、乾燥して薬物顆粒を得た。次に、得られた薬物顆粒と、表８の分量のＤ－マンニトール、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠用混合末を得た。得られた打錠用混合末をロータリー式打錠機で、打錠圧１１ｋＮで打錠し、素錠を得た。実施例３，５の素錠にはアルファベット２文字、数字３文字の記号を刻印した。実施例４の素錠には文字や記号を刻印しなかった。実施例４の素錠の表面は、平滑な曲面によって形成された上面と下面とから構成されており、上面と下面に凹部は形成されなかった。
【００６３】
実施例３，４のフィルムコーティング液は、ポリビニルアルコール（ゴーセノールＥＧ－０５）とポリエチレングリコール（マクロゴール６０００）を精製水に加えて溶解し、さらにタルク（タルカンハヤシ）と酸化チタン（Ａ－ＨＲ）を分散させ、エタノールを加えて調製した。実施例５のフィルムコーティング液は、ポリビニルアルコール（ゴーセノールＥＧ－０５）とポリエチレングリコール（マクロゴール６０００）を精製水に加えて溶解し、さらにタルク（タルカンハヤシ）と酸化チタン（Ａ－ＨＲ）を分散させて調製した。実施例３～５の素錠部にフィルムコーティング液を用いてコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。各原料の１錠当たりの分量は、表８の通りであった。
【００６４】

【表８】

工程	成分	実施例３ (mg)	実施例４ (mg)	実施例５ (mg)
撹拌造粒	レボカルニチン	100		
	Ｄ－マンニトール (PEARITOL 50C)	8		
	ポリビニルピロリドン (PVP K30)	6		
	軽質無水ケイ酸 (アドソリダー－101)	6.8		
混合・打錠	Ｄ－マンニトール (Parteck M200)	51.65		
	軽質無水ケイ酸 (アドソリダー－101)	9.90		
	クロスカルメロースナトリウム (アクジゾル)	1.39		
	ステアリン酸マグネシウム (植物性)	1.86		
	合計	185.6		
	刻印	あり	なし	あり
フィルムコーティング	ポリビニルアルコール (ゴーセノール EG-05)	7.4		
	ポリエチレングリコール (マクロゴール 6000)	1.48		
	タルク (タルカンハヤシ)	2.96		
	酸化チタン (A-HR)	2.96		
	分散媒	含水エタノール		水
	合計	14.8		
	フィルムコーティング錠の合計重量	200.4		

【００６５】

［フィルムコーティング錠の吸湿性・潮解性の確認］

実施例３～５のフィルムコーティング錠各５錠をそれぞれシャーレに入れ、２５℃６０％ＲＨの環境で放置し、表面の状態を確認した。また、重量の増加率と錠厚の増加量を測定した。結果を表９～表１２に示す。

【００６６】

【表９】

	放置時間						
	0時間	2時間	4時間	6時間	8時間	9時間	10時間
実施例３の重量増加率（%）	0	0.46	0.76	0.97	1.22	1.36	1.46
実施例４の重量増加率（%）	0	0.25	0.39	0.33	0.52	0.56	0.57
実施例５の重量増加率（%）	0	0.29	0.39	0.44	0.61	データなし	0.71

【００６７】
【表１０】

	放置時間						
	0時間	2時間	4時間	6時間	8時間	9時間	10時間
実施例３の錠厚増加量(mm)	0	0.008	0.006	0.018	0.03	0.04	0.026
実施例４の錠厚増加量(mm)	0	0.014	0.018	0.014	0.03	0.03	0.012
実施例５の錠厚増加量(mm)	0	0.002	0.002	0.002	0.002	データなし	0.004

【００６８】
【表１１】

	放置時間					
	24時間	44時間	48時間	70時間	144時間	168時間
実施例４の重量増加率（%）	データなし	1.00	データなし	1.50	3.10	3.80
実施例５の重量増加率（%）	1.74	データなし	3.81	データなし	データなし	データなし

【００６９】
【表１２】

	放置時間						
	24時間	44時間	48時間	70時間	106時間	144時間	168時間
実施例４の錠厚増加量(mm)	データなし	0.01	データなし	0.04	0.12	0.13	0.18
実施例５の錠厚増加量(mm)	0.00	データなし	0.046	データなし	データなし	データなし	データなし

【００７０】
実施例３のフィルムコーティング錠の表面には、９時間放置後に水滴が観察され、潮解が確認された。実施例４のフィルムコーティング錠の表面には、１６８時間放置後に水滴が観察され、潮解が確認された。実施例５のフィルムコーティング錠の表面には、２４時間放置後に水滴が観察され、潮解が確認された。
【００７１】
表９と表１１に示されているように、刻印のない素錠を用いた実施例４のフィルムコーティング錠は、実施例３，５と比べて、最も長時間、重量増加と潮解を抑えることができた。また、刻印がある素錠を用いた場合、フィルムコーティング液に水を用いた実施例５のほうが、エタノールを用いた実施例３よりも、長時間、重量増加と潮解を抑えることができた。
【００７２】
［刻印の有無の検討２］
実施例２と同様に素錠を作製し、ただし素錠には文字や記号を刻印せずに、実施例２と同様にフィルムコーティングを行って得たフィルムコーティング錠を実施例６とした。実施例６の素錠の表面は、平滑な曲面によって形成された上面と下面とから構成されており、上面と下面に凹部は形成されなかった。
【００７３】
［フィルムコーティング錠の吸湿性・潮解性の確認］
実施例２と実施例６のフィルムコーティング錠各５錠をそれぞれシャーレに入れ、２５℃６０％ＲＨの環境で放置し、表面の状態を確認した。また、重量の増加率と錠厚の増加量を測定した。結果を表１３～表１６に示す。
【００７４】
【表１３】

	放置時間					
	0 時間	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	10 時間
実施例２の 重量増加率（%）	0	0.37	0.56	0.73	0.88	1.02
実施例６の 重量増加率（%）	0	0.29	0.39	0.50	0.62	0.73

【００７５】
【表１４】

	放置時間					
	0 時間	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	10 時間
実施例２の 錠厚増加量(㎜)	0	0.002	0.006	0.002	0.000	0.004
実施例６の 錠厚増加量(㎜)	0	0.004	0.008	0.008	0.000	0.002

【００７６】

【表１５】

		放置時間			
	30 時間	31 時間	44 時間	49 時間	50 時間
実施例２の重量増加率（%）	3.58	3.73	データなし	データなし	データなし
実施例６の重量増加率（%）	2.78	2.89	3.67	5.18	5.34

【００７７】
【表１６】

		放置時間			
	30 時間	31 時間	44 時間	49 時間	50 時間
実施例２の錠厚増加量(㎜)	0.07	0.07	データなし	データなし	データなし
実施例６の錠厚増加量(㎜)	0.03	0.03	0.01	0.05	0.05

【００７８】
実施例２のフィルムコーティング錠の表面には、３１時間放置後に水滴が観察され、潮解が確認された。実施例６のフィルムコーティング錠の表面には、５０時間放置後に水滴が観察され、潮解が確認された。
【００７９】
表１３と表１５に示されているように、刻印のない素錠を用いた実施例６のフィルムコーティング錠は、実施例２と比べて、より長時間、重量増加と潮解を抑えることができた。
【００８０】
以上に開示された実施の形態と実施例はすべての点で例示であって制限的なものではないと考慮されるべきである。本発明の範囲は、以上の説明ではなく、特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲と均等の意味および範囲内でのすべての変形を含むものである。

フロントページの続き

(56)参考文献 特表２００２－５４０１５３（ＪＰ，Ａ）
特開２００９－０２３９４３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１０／１１００１８（WO，Ａ１）
特表２０１７－５０４５９６（ＪＰ，Ａ）
特開２０１２－１９３１７５（ＪＰ，Ａ）
特開２０１６－０５０２０６（ＪＰ，Ａ）
特開２００５－１０４９７２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５２９６５４（ＪＰ，Ａ）
韓国公開特許第１０－２０１９－００１７６９０（ＫＲ，Ａ）
特開２０２０－１７６１０７（ＪＰ，Ａ）
特開２０２１－００１１６８（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／００－３１／８０
Ａ６１Ｐ ３／００－ ３／１４
Ａ６１Ｋ ９／００－ ９／７２
Ａ６１Ｋ ４７／００－４７／６９
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）