

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-201711

(P2008-201711A)

(43) 公開日 平成20年9月4日(2008.9.4)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/28	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2007-39237 (P2007-39237)	(71) 出願人	000102496
(22) 出願日	平成19年2月20日 (2007. 2. 20)		エスエス製薬株式会社
			東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号
		(74) 代理人	110000084
			特許業務法人アルガ特許事務所
		(74) 代理人	100068700
			弁理士 有賀 三幸
		(74) 代理人	100077562
			弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736
			弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156
			弁理士 村田 正樹
		(74) 代理人	100111028
			弁理士 山本 博人
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 システイン臭が低減された固形製剤

(57) 【要約】

【課題】製造時間が短く、製剤の小型化が可能な、不快な臭いが低減されたL-システインを含有する固形製剤の提供。

【解決手段】L-システイン又はその塩を含有する固形製剤に、ポリビニルアルコールの部分けん化物を含有するコーティング被膜を施した被覆固形製剤。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

L-システイン又はその塩を含有する固形製剤に、ポリビニルアルコールの部分けん化物を含有するコーティング被膜を施した被覆固形製剤。

【請求項 2】

被膜の厚さが 5 μm 以上である請求項 1 記載の被覆固形製剤。

【請求項 3】

ポリビニルアルコールのけん化度が 70mol%～97mol%である請求項 1 又は 2 記載の被覆固形製剤。

【請求項 4】

被膜が、さらに可塑剤、コーティング剤、分散剤、着色剤及び消包剤から選ばれる一種以上を含有するものである請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の被覆固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、システイン臭が低減された固形製剤に関する。さらに詳細には、システイン臭が低減されたフィルムコーティング製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

L-システインを配合した固形製剤は、L-システイン自体の不快な臭いが強く、そのままでは服用することができない。この不快な臭いをマスキングする最も一般的な方法としては、固形製剤にヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の水溶性高分子を基材としたフィルムコーティングを施す方法があるが、これらのフィルムコーティングではシステイン臭を防止することはできないため、さらに、糖衣を施すことにより非常に緻密な被膜を形成させ、システイン臭を防いでいた。しかし、糖衣工程は、製造時間が長くなり、製剤が大きく重くなるばかりでなく、糖衣工程中は高温多湿の状態であることから、製造工程中の水分や温度管理の不備などにより共存する他の活性成分の安定性や外観などに影響を及ぼすこともあった。

【0003】

そこで、固形製剤の L-システインの不快な臭いを低減させるために、薄層糖衣錠とする方法（特許文献 1）；特定の粒子径の L-システインを乾式で配合する方法（特許文献 2）；酸味剤及び甘味剤を配合する方法（特許文献 3）；エチルセルロースで被覆し、酸味剤及び甘味剤を配合する方法（特許文献 4）；カルボキシメチルセルロースまたはその塩を配合する方法（特許文献 5）；水膨潤性物質を配合する方法（特許文献 6）などが考案されている。しかし、薄層糖衣錠とする方法はシステイン臭を防止できても依然として糖衣工程が残るという問題があり、その他の方法は防臭効果が不十分であるという問題があった。

【特許文献 1】特開 2002-179559 号公報

【特許文献 2】特開 2003-155232 号公報

【特許文献 3】特開 2004-161700 号公報

【特許文献 4】特開 2004-161701 号公報

【特許文献 5】特開 2005-162619 号公報

【特許文献 6】特開 2005-298528 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、製造時間が短く、製剤の小型化が可能な、不快な臭いが低減された L-システインを含有する固形製剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

10

20

30

40

50

本発明者らは上記目的を達成するために鋭意検討した結果、意外にも、L-システインを含有する固形製剤に、ポリビニルアルコールの部分けん化物を含有するコーティング被膜を施せば、さらに糖衣を施さなくてもL-システインの不快な臭いが低減されることを見出し、本発明を完成した。

【0006】

すなわち、本発明は、L-システイン又はその塩を含有する固形製剤に、ポリビニルアルコールの部分けん化物を含有するコーティング被膜を施した被覆固形製剤を提供するものである。

【発明の効果】

【0007】

本発明によれば、糖衣を施さなくても不快な臭いが低減されたL-システインを含有する固形製剤を得ることができる。また、本発明の製剤は、製剤の小型化が可能なため嚥下し易く、製造時間も短い。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明で用いられるL-システイン（化学名：2-Amino-3-mercaptopropionic acid）は、分子式： $C_3H_7NO_2S$ 、分子量：121.16で表され、生体内代謝系において、SH供与体としての役割を果たし、SH酵素のactivator（賦活剤）として作用する。医療用医薬品としては、L-システインの皮膚代謝の正常化、抗アレルギー、解毒などの作用により、湿疹、蕁麻疹、薬疹、中毒疹、尋常性ざ瘡、多形滲出性紅斑などの各種皮膚疾患の治療や放射線障害による白血球減少症の治療に用いられる。一般用医薬品としては、ビタミン主薬製剤、カルシウム主薬製剤、ビタミン含有保健剤などに配合され、しみ・そばかす・日焼けなどの色素沈着症、全身倦怠、二日酔、にきび、湿疹、じんましん、かぶれ、くすりまけ、肌あれ、にきび、口内炎、口角炎、口唇炎、舌炎、湿疹、皮ふ炎、かぶれ、ただれの治療をはじめ、滋養強壮（虚弱体質、肉体疲労・病中病後、食欲不振・栄養障害・発熱性消耗性疾患・産前産後などの場合の栄養補給）、出血予防（歯ぐきからの出血、鼻出血）などその他各種の治療に広く用いられる。

【0009】

本発明で用いられるL-システイン又はその塩（以下、「L-システイン類」という）としては、前記L-システインそのものの他に、L-塩酸システインなどのL-システインの酸付加塩などが挙げられる。本発明においては、これらのいずれも用いることができるが、好ましくはL-システインである。

固形製剤中のL-システイン類の含有量は、共存する他の活性成分の有無やその配合量、剤形によっても異なるが、例えば錠剤では1～80質量%が好ましく、顆粒剤及び細粒剤では、1～100質量%が好ましい。

【0010】

本発明の製剤には、L-システイン類に加えて他の薬効成分を適宜配合することができる。他の薬効成分の具体例としては、例えば、アスコルビン酸、アスコルビン酸カルシウム、アスコルビン酸ナトリウムなどのビタミンC類；硝酸チアミン、塩酸チアミン、リボフラビン、酪酸リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウム、塩酸ピリドキシン、リン酸ピリドキサル、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、ビオチン、葉酸などのビタミンB類；チオクト酸アミド、オロチン酸などのビタミン様作用物質；酢酸d- α -トコフェロール、コハク酸d- α -トコフェロールなどのビタミンE；エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロールなどのビタミンD；リン酸水素カルシウム、乳酸カルシウムなどのミネラル；メチオニン、グリシン、塩酸アルギニンなどのアミノ酸；アミノエチルスルホン酸、グルクロノラクトン、グリチルリチン酸、ウルソデオキシコール酸などの肝臓障害用薬；カシュウエキス、セイヨウサンザシエキス、エゾウコギ乾燥エキス、インヨウカクエキス、ヨクイニンエキス、肝臓加水分解物、胆汁エキス末、サイコ乾燥エキス、センキュウ乾燥エキス、クラテグス乾燥エキス、ブクリョウ乾燥エキスなどの生薬などを挙げることができる。

【0011】

本発明で用いられるポリビニルアルコールの部分けん化物としては、ポリ酢酸ビニルを加水分解して得られるポリビニルアルコール部分けん化物の他、ポリビニルアルコールの一部をカルボキシ基、スルフォニル基等で修飾した変性アニオン化ポリビニルアルコールの部分けん化物などが挙げられる。

ポリビニルアルコール部分けん化物のけん化度は、システイン臭の低減効果の観点から、70～97mol%が好ましく、特に78～96mol%が好ましい。また、平均重合度は200～3,300が好ましく、特に300～1,500が好ましい。ここで、けん化度は、JIS K6726（ポリビニルアルコール試験方法）に準じて測定できる。

【0012】

これらのポリビニルアルコール市販品としては、例えば、ゴーセノール（日本合成化学工業(株)）、Jポパール（日本酢ビ・ポパール(株)）、クラレポパール（クラレ(株)）、デンカポパール（電気化学工業(株)）などが挙げられる。また、ポリビニルアルコールを主成分として含有するプレミックスを用いても良く、例えば、オパドライAMB（日本カラコン(株)）として本邦で入手できる。これらは単独であるいは二種以上を混合して用いることができる。

コーティング被膜中のポリビニルアルコールの含有量は、防臭効果と被膜強度およびコーティングのし易さの観点から、30～100質量%が好ましく、特に40～95質量%が好ましい。

【0013】

コーティング被膜には、ポリビニルアルコール部分けん化物の他に、例えば可塑剤、コーティング剤、分散剤、着色剤、消泡剤など、通常経口投与医薬品のコーティング被膜に用いられる医薬品添加物を必要に応じて添加することができる。

可塑剤の具体例としては、カリオン83、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、ゴマ油、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、D-ソルビトール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、トリアセチン、濃グリセリン、ヒマシ油、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、ブチルフタリルブチルグリコレート、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、プロピレングリコール、ポリソルベート80、マクロゴール400、マクロゴール600、マクロゴール1500、マクロゴール4000、マクロゴール6000、綿実油・ダイズ油混合物、モノステアリン酸グリセリンなどを挙げることができ、これらは単独であるいは二種以上を混合して用いることができる。コーティング被膜中の可塑剤の含有量は、30質量%以下が好ましく、特に25質量%以下が好ましい。

【0014】

コーティング剤の具体例としては、ポリビニルアルコール部分けん化物以外のもの、例えばアクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、アセチルグリセリン脂肪酸エステル、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、アラビアゴム、アラビアゴム末、エチルセルロース、エチルセルロース水分散液、オクチルデシルトリデリセリド、オパドライOY-6950、オパドライOY-S-7135、オパドライOY-S-8471、オパドライOY-S-9607、オパドライOY-S-22829、オパドライOY-S-2835、オパドライOY-S-22961、オリブ油、カオリン、カカオ脂、カゴソウ、カスターワックス、カラメル、カルナウバロウ、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、乾燥水酸化アルミニウムゲル、乾燥乳状白ラック、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、寒梅粉、魚鱗箔、金箔、銀箔、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、軽質無水ケイ酸含有ヒドロキシプロピルセルロース、軽質流動パラフィン、鯨ロウ、結晶セルロース、硬化油、合成ケイ酸アルミニウム、合成ワックス、高ブドウ糖水アメ、硬ロウ、コハク化ゼラチン、小麦粉、コムギデンプン、コメデンプン、酢酸セルロース、酢酸ビニル樹脂、酢酸フタル酸セルロース、サラシミツロウ、酸化チタン、酸化マグネシウム、ジメチ

10

20

30

40

50

ルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー、ジメチルポリシロキサン（内服用）、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、焼セッコウ、ショ糖脂肪酸エステル、ジンコウ末、水酸化アルミニウムゲル、水素添加ロジングリセリンエステル、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシシロ40、ステアリン酸マグネシウム、精製ゼラチン、精製セラック、精製白糖、ゼイン、セスキオレイン酸ソルビタン、セタノール、セッコウ、ゼラチン、セラック、ソルビタン脂肪酸エステル、D-ソルビトール、D-ソルビトール液、第三リン酸カルシウム、タルク、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、単シロップ、中金箔、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルローズ、テルペン樹脂、デンプン（溶性）、トウモロコシシロップ、トウモロコシ油、トリアセチン、乳酸カルシウム、乳糖、濃グリセリン、白色セラック、白糖、ハチミツ、パラフィン、パール末、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルセルローズ、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ2208、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ2906、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ2910、ヒドロキシプロピルメチルセルローズアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ2910・酸化チタン・マクロゴール400混合物、ヒドロキシプロピルメチルセルローズフタレート、ピペロニルブトキシド、ヒマシ油、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、ブチルフタリルブチルグリコレート、ブドウ糖、フマル酸・ステアリン酸・ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート・ヒドロキシプロピルメチルセルローズ2910混合物、プルラン、プロピレングリコール、ベントナイト、ポビドン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、ポリソルベート80、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、マクロゴール300、マクロゴール400、マクロゴール600、マクロゴール1500、マクロゴール1540、マクロゴール4000、マクロゴール6000、マクロゴール20000、マクロゴール35000、D-マンニトール、水アメ、ミツロウ、ミリスチルアルコール、無水ケイ酸水加物、無水フタル酸、無水リン酸水素カルシウム、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーLD、メタクリル酸コポリマーS、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、メチルセルローズ、2-メチル-5-ビニルピリジンメチルアクリレート・メタクリル酸コポリマー、モクロウ、モノステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸グリセリン、モノラウリン酸ソルビタン、モンタン酸エステルワックス、薬用炭、ラウロマクロゴール、硫酸カルシウム、流動パラフィン、DL-リンゴ酸、リン酸一水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カルシウム、ロジンなどを挙げることができ、これらは単独であるいは二種以上を混合して添加することができる。これらコーティング剤の中でも付着防止効果の点からタルクを添加するのが好ましい。コーティング被膜中のコーティング剤の含有量は、1～50質量%が好ましく、特に5～40質量%が好ましい。

10

20

30

【0015】

分散剤の具体例としては、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、アラビアゴム、アラビアゴム末、アルギン酸プロピレングリコールエステル、エタノール、オレイン酸、カルボキシビニルポリマー、カルメロースナトリウム、カンテン末、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルローズ、硬化油、合成ケイ酸アルミニウム、コリンリン酸塩、サフラワ-油、サラシミツロウ、酸化チタン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ショ糖脂肪酸エステル、水酸化ナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、精製オレイン酸、精製大豆レシチン、セスキオレイン酸ソルビタン、ソルビタン脂肪酸エステル、D-ソルビトール、ダイズ油、大豆レシチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルローズ、デキストリン、トウモロコシデンプン、トラガント末、トリオレイン酸ソルビタン、乳糖、濃グリセリン、バレイショデンプン、ヒドロキシエチルセルローズ、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルローズ、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ2910、プロピレングリコール、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ベントナイト、ポビド

40

50

ン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ポリリン酸ナトリウム、マクロゴール300、マクロゴール4000、マクロゴール6000、無水クエン酸ナトリウム、無水ピロリン酸ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタリン酸ナトリウム、メチルセルロース、モクロウ、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸グリセリン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴール、流動パラフィン、リン酸水素カルシウムなどを挙げることができ、これらは単独であるいは二種以上を混合して添加することができる。コーティング被膜中の分散剤の含有量は、25質量%以下が好ましく、特に15質量%以下が好ましい。

10

【0016】

着色剤の具体例としては、アセンヤクタンニン末、ウコン抽出液、黄色三二酸化鉄、オパスプレーK-1-24904、オレンジエッセンス、褐色酸化鉄、カーボンプラック、カラメル、カルミン、カロチン液、β-カロテン、カンゾウエキス、金箔、黒酸化鉄、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、三二酸化鉄、食用青色1号、食用黄色4号、食用黄色4号アルミニウムレーキ、食用黄色5号、食用赤色2号、食用赤色3号、食用赤色102号、水酸化ナトリウム、タルク、銅クロロフィンナトリウム、銅クロロフィル、ハダカムギ緑葉抽出エキス、d-ボルネオロール、ミリスチン酸オクチルドデシル、薬用炭、酪酸リボフラビン、リボフラビン、緑茶末、リン酸リボフラビンナトリウム、ローズ油などを挙げることができ、これらは単独であるいは二種以上を混合して添加することができる。コーティング被膜中の着色剤の含有量は、35質量%以下が好ましく、特に25質量%以下が好ましい。

20

【0017】

消泡剤の具体例としては、エタノール、グリセリン脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン（内服用）、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、ショ糖脂肪酸エステル、シリコン樹脂エマルジョン、シリコン消泡剤、ステアリン酸ポリオキシシル40、ソルビタン脂肪酸エステル、トリオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80などを挙げることができ、これらは単独であるいは二種以上を混合して添加することができる。コーティング被膜中の消泡剤の含有量は、10質量%以下が好ましく、特に2質量%以下が好ましい。

30

【0018】

本発明の製剤は、L-システイン類を含有する製剤に、ポリビニルアルコールの部分けん化物を含有するコーティング被膜を施した被覆固形製剤である。固形製剤の剤形としては、例えば錠剤、顆粒剤、細粒剤などが挙げられ、特に錠剤が好ましい。また、これら錠剤、顆粒剤、細粒剤にポリビニルアルコールの部分けん化物を含有するコーティング被膜を施して硬カプセルやソフトカプセルに充填し、カプセル剤としても良い。

【0019】

本発明の製剤は、L-システイン類を含有する製剤に、或いは、L-システイン類の結晶に、ポリビニルアルコールの部分けん化物を含有するコーティング被膜を施すことにより製造される。固形製剤を製造する方法は特に限定されず、L-システイン類と必要により他の薬効成分を配合し、さらに必要に応じて製剤添加物を添加して、従来からの常法により製造すればよい。

40

【0020】

固形製剤の製剤化に使用される製剤添加剤としては、薬学的に許容される担体、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊補助剤、滑沢剤、流動化剤、光沢化剤、発泡剤、防湿剤、界面活性剤、安定化剤、乳化剤、抗酸化剤、充填剤、防腐剤、保存剤、甘味剤、矯味剤、清涼化剤、着香剤・香料、芳香剤、着色剤などが挙げられる。

【0021】

製剤添加剤の具体例としては、乳糖、白糖、マンニトール、キシリット、デキストリン、ソルビトール、エリスリトール、還元麦芽糖水アメ、プルラン、ポビドン、セルロース

50

、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、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、マクロゴール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、デンプン、 α 化デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、エチルセルロース、カルボキシメチルスターチ、フマル酸、クエン酸、ステアリン酸、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、軽質無水ケイ酸、二酸化ケイ素、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、酸化チタン、エデト酸ナトリウム、没食子酸プロピル、乳酸カルシウム、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ゼラチン、アラビアゴム、カルナウバロウ、サラシミツロウ、アミノアルキルメタクリレート共重合体E、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ジメチルポリシロキサン、グリセリン脂肪酸エステル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、コハク化ゼラチン、グリセリン、硬化油、カラメル、リン酸リボフラビンナトリウム、三二酸化鉄、赤色102号、黄色5号等の従来公知の固形製剤に使用しうる製剤添加剤を上記の目的で用い得る。

10

【0022】

錠剤、顆粒剤、散剤等を製造するに際して、造粒末を調整する必要がある場合、一般に利用される造粒法、例えば、水や有機溶媒を含む溶液又は分散液を用いる噴霧造粒法、攪拌造粒法、流動造粒法、転動造粒法、転動流動造粒法等の湿式造粒法、粉粒状の結合剤を用いる圧密造粒法などの乾式造粒法等により製造される。錠剤は、原末、粉末剤、細粒剤、顆粒剤と製剤添加物を混合し、圧縮成型することにより調製できる。

20

【0023】

上記の固形製剤にポリビニルアルコールの部分けん化物を含有する被膜をフィルムコーティングするコーティング方法は特に限定されるものでなく、例えば、パンコーティング法、流動層コーティング法、転動コーティング法、ドライコーティング法、或いはこれらの組み合せた方法などが挙げられる。例えば、ポリビニルアルコールの部分けん化物と可塑剤、コーティング剤、分散剤、着色剤、消包剤などを必要に応じて添加したフィルムコーティング用組成物を、必要に応じて加温した精製水に溶解・懸濁させてコーティング液を調製し、フィルムコーティングに慣用の方法を用いて製剤をコーティングする。コーティング液は、固形分が通常1~50質量%となるように調整するのが好ましく、特に2~30質量%となるように調整するのが好ましい。

30

【0024】

本発明において、固形製剤に形成させるコーティング被膜層の厚さは、固形製剤の剤形やその質量、形状、及び、コーティング量により異なるが、5 μ m以上であることが好ましく、10 μ m~2,000 μ mであることがより好ましく、特に20 μ m~1,000 μ mであることが好ましく、さらに20 μ m~500 μ mであることが好ましい。例えば、直径約9mm、質量約200mg前後の錠剤であれば、この被膜層の厚さを得るのに必要なコーティング量は、5 μ mで約1.1mg/錠、10 μ mで約2.3mg/錠、20 μ mで約4.6mg/錠である。

【0025】

本発明の製剤の投与量は、患者の体重、年齢、性別、疾患の種類及び症状によって適宜に選択されるが、L-システインとして、成人に対し、医療用医薬品の場合は、1日160~480mg投与するのが好ましく、一般用医薬品の場合は、1日30~240mg投与するのが好ましい。投与回数は1日1~3回が好ましい。

40

【0026】

かくして得られる被覆固形製剤は、従来の方法やフィルムコーティングでは不可能であったL-システインの臭いが低減され、また、ガラス瓶などの気密容器やPTP包装に充填しても、経時的に臭いの発生がない。また、本発明の被膜固形製剤は、糖衣工程を必要としないので、製剤の小型化が可能で、製造コストが低く、また製剤が高温多湿な状態にさらされる時間も少ないので、医薬成分の安定性を維持できると共に、製剤の変色も防止

50

できる。

【実施例】

【0027】

以下、本発明について実施例をあげて具体的に説明するが、本発明はこれらによって何等限定されるものではない。

【0028】

実施例 1

〔素錠の製造〕

L-システイン（協和醗酵（株）製）1600 g、乳糖3280 g、結晶セルロース2400g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース1000g、軽質無水ケイ酸40g、ステアリン酸マグネシウム40g、タルク40gを用いて、常法により打錠用粉末を製し、得られた混合末をロータリー式打錠機（VIRGO-0512型打錠機：菊水製作所株式会社製）で9mmφの白杵にて、1錠あたりの質量210mg、厚さ4mmとなるように打錠し、素錠約8kgを得た。

【0029】

〔フィルムコーティング錠の製造〕

上記の素錠1kgに、ポリビニルアルコール部分けん化物（G型ゴーセノールGL-05：けん化度86.5～89.0、日本合成（株）製）160g、タルク40gを精製水1800gに溶解・懸濁したフィルムコーティング液を用い、コーティング機（ハイコーターHCT-30N、フロイント産業）にて素錠1錠当りの質量増が5mgになるまでコーティングを行ない本発明のフィルムコーティング錠を得た。このときのフィルムの厚さは21.3μm（画像解析法によるn=20の平均）であった。

【0030】

得られたフィルムコーティング錠30錠をガラス5号規格瓶に入れ栓をして密閉して臭いを試験した結果、室温12ヶ月及び40℃で6ヶ月間保存後のいずれも不快な臭いは観察されなかった。一方、上記の素錠30錠をガラス5号規格瓶に入れ栓をして密閉して臭いを試験した結果、室温12ヶ月及び40℃で6ヶ月間保存後のいずれでも不快な臭いが観察された。

【0031】

比較例 1：一般的なフィルムコーティング錠の製造

実施例1で得られた素錠1kgに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910（TC-5RW：信越化学工業（株）製）150g、マクロゴール6000（日本油脂（株）製）10g、タルク40gを溶媒（エチルアルコール：精製水=3：7）1800gに溶解・懸濁したフィルムコーティング液を用い、コーティング機（ハイコーターHCT-30N、フロイント産業）にて素錠1錠当りの質量増が5mgになるまでコーティングを行ない本発明のフィルムコーティング錠を得た。このときのフィルムの厚さは39.7μm（画像解析法によるn=20の平均）であった。

このコーティング錠をガラス5号規格瓶に入れ栓をして密閉して臭いを試験した結果、室温12ヶ月及び40℃で6ヶ月間保存後のいずれでも不快な臭いが観察された。

【0032】

実施例 2：フィルムコーティング錠の製造

実施例1で得られた素錠1kgに、実施例1と同様にして素錠1錠当りの質量増が2.5mgになるまでコーティングを行ない本発明のフィルムコーティング錠を得た。このときのフィルムの厚さは10.2μm（画像解析法によるn=20の平均）であった。

このフィルムコーティング錠30錠をガラス5号規格瓶に入れ栓をして密閉して臭いを試験した結果、室温12ヶ月及び40℃で6ヶ月間保存後のいずれも不快な臭いは観察されなかった。

【0033】

実施例 3：フィルムコーティング錠の製造

実施例1で得られた素錠1kgに、実施例1と同様にして素錠1錠当りの質量増が1.3mgになるまでコーティングを行ない本発明のフィルムコーティング錠を得た。このときのフィルムの厚さは5.1μm（画像解析法によるn=20の平均）であった。

このフィルムコーティング錠30錠をガラス5号規格瓶に入れ栓をして密閉して臭いを試

験した結果、室温12ヶ月及び40℃で6ヶ月間保存後のいずれも不快な臭いは観察されなかった。

【0034】

実施例4：フィルムコーティング錠の製造

実施例1で得られた素錠1kgに、実施例1と同様にして素錠1錠当りの質量増が7.5mgになるまでコーティングを行ない本発明のフィルムコーティング錠を得た。このときのフィルムの厚さは31.3 μ m（画像解析法によるn=20の平均）であった。

このフィルムコーティング錠30錠をガラス5号規格瓶に入れ栓をして密閉して臭いを試験した結果、室温12ヶ月及び40℃で6ヶ月間保存後のいずれも不快な臭いは観察されなかった。

10

【0035】

実施例5：フィルムコーティング錠の製造

実施例1で得られた素錠1kgに、実施例1と同様にして素錠1錠当りの質量増が10mgになるまでコーティングを行ない本発明のフィルムコーティング錠を得た。このときのフィルムの厚さは40.9 μ m（画像解析法によるn=20の平均）であった。

このフィルムコーティング錠30錠をガラス5号規格瓶に入れ栓をして密閉して臭いを試験した結果、室温12ヶ月及び40℃で6ヶ月間保存後のいずれも不快な臭いは観察されなかった。

【0036】

実施例6

20

〔素錠の製造〕

L-システイン（協和醗酵(株)製）400g、アスコルビン酸250g、塩酸ピリドキシン250g、ニコチン酸アミド200g、リン酸リボフラビンナトリウム190g、硝酸チアミン50g、ビオチン0.5g、トウモロコシデンプン5g、結晶セルロース424.5g、ヒドロキシプロピルセルロース200g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース110g、ステアリン酸マグネシウム10g、タルク10g、を用いて、常法により打錠用粉末を製し、得られた混合末をロータリー式打錠機（VIRGO-0512型打錠機：菊水製作所株式会社製）で9mm ϕ の白杵にて、1錠あたりの質量210mg、厚さ4mmとなるように打錠し、素錠約1.9kgを得た。

【0037】

〔フィルムコーティング錠の製造〕

30

上記の素錠1kgに、オパドライAMBホワイト（日本カラコン(株)）400gを精製水1600gに溶解・懸濁したフィルムコーティング液を用い、コーティング機（ハイコーターHCT-30N、フロイント産業）にて素錠1錠当りの質量増が7mgになるまでコーティングを行ない本発明のフィルムコーティング錠を得た。このときのフィルムの厚さは30.8 μ m（画像解析法によるn=20の平均）であった。

このフィルムコーティング錠30錠をガラス5号規格瓶に入れ栓をして密閉して臭いを試験した結果、室温12ヶ月及び40℃で6ヶ月間保存後のいずれも不快な臭いは観察されなかった。

フロントページの続き

(74)代理人 100101317
弁理士 的場 ひろみ

(74)代理人 100121153
弁理士 守屋 嘉高

(74)代理人 100134935
弁理士 大野 詩木

(74)代理人 100130683
弁理士 松田 政広

(74)代理人 100140497
弁理士 野中 信宏

(72)発明者 林 哲男
千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス製薬株式会社ライフサイエンスインスティテュート内

(72)発明者 岡田 実
千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス製薬株式会社ライフサイエンスインスティテュート内

(72)発明者 村田 操
千葉県成田市南平台 1 1 4 3 エスエス製薬株式会社ライフサイエンスインスティテュート内

F ターム(参考) 4C076 AA44 BB01 CC03 CC14 CC18 EE06H FF52
4C206 AA01 JA58 MA03 MA05 MA29 MA54 MA72 NA09 ZA89 ZB13
ZC21 ZC37