



(21)申請案號：109133372

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 09 月 25 日

(51)Int. Cl. : A61K31/315 (2006.01)

A61K47/26 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K9/16 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/09/25 日本

JP 2019-173744

(71)申請人：日商耐貝醫藥股份有限公司(日本) NOBELPHARMA CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：野村達雄 NOMURA, TATSUO (JP)；安澤亨 YASUZAWA, TORU (JP)

(74)代理人：張耀暉；莊志強

(56)參考文獻：

CN 101495097A

US 2012/0189696A1

審查人員：周浩宇

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：3 共 18 頁

## (54)名稱

掩蓋了令人不快的味道的顆粒劑及其製造方法

## (57)摘要

提供一種掩蓋了有效成分的令人不快的味道且保持了有效成分的速釋性的顆粒劑及其製造方法。尤其提供一種作為具有令人不快的味道的有效成分而含有醋酸鋅的顆粒劑及其製造方法。掩蓋了有效成分的令人不快的味道且保持了有效成分的速釋性的顆粒劑的製造方法，包括：步驟(1)，獲得含有具有令人不快的味道有效成分的核心粒子，步驟(2)，使乙基纖維素包覆在由步驟(1)得到的核心粒子的表面上，以及步驟(3)，在密閉狀態下對由步驟(2)得到的粒子進行加熱處理。

指定代表圖：

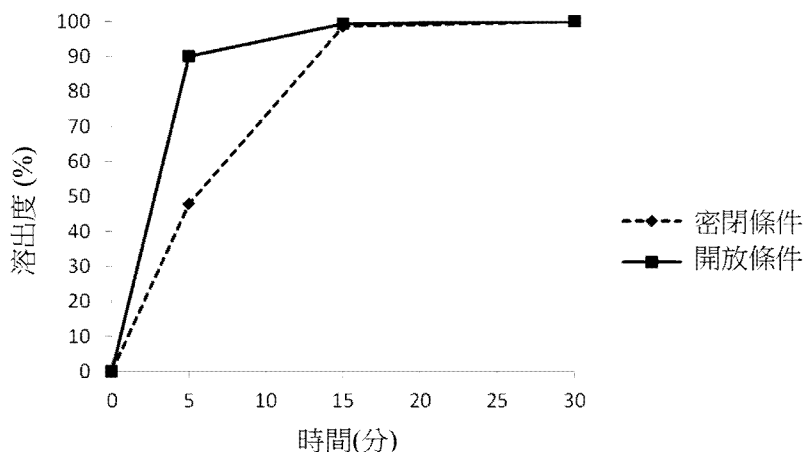


圖 1



I865615

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】掩蓋了令人不快的味道的顆粒劑及其製造方法

【中文】

提供一種掩蓋了有效成分的令人不快的味道且保持了有效成分的速釋性的顆粒劑及其製造方法。尤其提供一種作為具有令人不快的味道的有效成分而含有醋酸鋅的顆粒劑及其製造方法。掩蓋了有效成分的令人不快的味道且保持了有效成分的速釋性的顆粒劑的製造方法，包括：步驟(1)，獲得含有具有令人不快的味道的有效成分的核心粒子，步驟(2)，使乙基纖維素包覆在由步驟(1)得到的核心粒子的表面上，以及步驟(3)，在密閉狀態下對由步驟(2)得到的粒子進行加熱處理。

【指定代表圖】圖 1。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 掩蓋了令人不快的味道的顆粒劑及其製造方法

【技術領域】

【0001】 本發明關於一種掩蓋了有效成分的令人不快的味道且保持了有效成分的速釋性的顆粒劑及其製造方法。尤其關於一種作為具有令人不快的味道的有效成分而含有醋酸鋅的顆粒劑及其製造方法。

【先前技術】

【0002】 通常，正如良藥苦口一詞所述，有的藥劑治療效果優異但味道令人非常不快。例如用作威爾遜病(Wilson's Disease)的治療劑並在近年來作為針對低鋅血症患者的補鋅療法用的治療劑而在臨床上應用的醋酸鋅就有令人非常不快的味道。

【0003】 迄今所使用的含有醋酸鋅的治療劑為膠囊劑或薄膜包衣片劑，因此，在服用時，有效成分的令人不快的味道的相關問題並不明顯。但是，醋酸鋅製劑會用於從兒童到老年人的各種年齡層的患者，從而期望成為更易於服用且容易調整用量的顆粒形式的製劑。

【0004】 其中，在將氧化鋅這樣的具有令人非常不快的味道的有效成分製成顆粒劑的情況下，在服用時，製劑在口中溶解而會直接感受到有效成分的令人不快的味道，因此需要進行掩蓋。另一方面，為了充分獲得藥劑的效果，需要使醋酸鋅等藥劑在給藥後快速在生物體內被吸收。因此，為了將醋酸鋅等藥劑製成顆粒劑，必須同時克服掩蓋令人不快的味道和保持速釋性這兩個相矛盾的課題。

【0005】 在專利文獻1中公開有一種包衣的方法，在掩蓋了令人不快的味道的速釋性的粒狀製劑的製造中，對於含有藥理學活性物質的核，將乙基纖維素及羥丙基纖維素溶解於含水乙醇中，並用其對基本顆粒進行60~100%的包衣。

【0006】 在專利文獻2中，作為不使用有機溶劑的包衣方法，公開有一種使

用乙基纖維素水懸濁液的方法。在專利文獻2中，公開有用乙基纖維素水懸濁液對含有藥理學活性物質的核進行包衣，接著，在一定的濕度下進行熱處理的方法。

**【0007】** 在專利文獻3中公開有一種包衣的方法，作為以掩蓋令人不快的味道並迅速釋放為目的的技術，對於含有藥理學活性物質的芯，首先，作為中間層利用水溶性高分子進行包衣，之後，利用含有一定量的增塑劑的乙基纖維素水懸濁液進行20~40%的包衣。

**【0008】**

[先前技術文獻]

[專利文獻]

專利文獻1：日本特開2008-81448號。

專利文獻2：日本特開平9-194347號。

專利文獻3：日本特開2000-53563號。

**【發明內容】**

[發明要解決的問題]

**【0009】** 如上所述，在含有醋酸鋅等具有令人不快的味道的有效成分的顆粒劑中，需要同時克服掩蓋令人不快的味道和保持速釋性這兩個相矛盾的課題。

**【0010】** 但是，在專利文獻1~3所記載的發明中，無法獲得既掩蓋了有效成分的令人不快的味道又保持了速釋性的顆粒劑。另外，通常為了避免正壓而在開放體系中進行顆粒劑的加熱步驟，即使是該方法，也無法獲得既掩蓋了有效成分的令人不快的味道又保持了速釋性的顆粒劑。

**【0011】** 本發明是鑒於上述情況而完成的，其目的在於，提供一種掩蓋了有效成分的令人不快的味道且保持了有效成分的速釋性的顆粒劑及其製造方法。

[用於解決問題的手段]

**【0012】** 為了解決上述課題，本發明的發明者們在以往的開放體系中對包衣

步驟中的加熱處理進行深入研究的過程中驚奇地發現，與技術常識相反，藉由在密閉狀態下進行該加熱步驟可以解決該課題，從而完成了本發明。即，藉由在密閉狀態下對噴有乙基纖維素水分散體懸濁液的核心粒子進行加熱處理，成功地得到了具有如下劑量以及厚度的包衣的顆粒劑，從而完成了本發明，包衣的劑量以及厚度使該顆粒劑被服用後不會在口中釋放具有令人不快的味道的有效成分，但能夠在嚥下後在胃中立刻釋放有效成分。

**【0013】** 此外，在本說明書中，用語“核心粒子”是指構成顆粒劑的各個粒子的作為中心的粒子。另外，用語“速釋性”是指嚥下後在胃中有效成分在早期被釋放。

**【0014】** 即，本發明的掩蓋了有效成分的令人不快的味道且保持了有效成分的速釋性的顆粒劑的製造方法，包括：步驟(1)，獲得含有具有令人不快的味道有效成分的核心粒子，步驟(2)，使乙基纖維素包覆在由步驟(1)得到的核心粒子的表面上，以及步驟(3)，在密閉狀態下對由步驟(2)得到的粒子進行加熱處理。

**【0015】** 另外，本發明的掩蓋了有效成分的令人不快的味道且保持了有效成分的速釋性的顆粒劑，由本說明書中記載的製造方法製得。

**【0016】** 進而，本發明的掩蓋了有效成分的令人不快的味道且保持了有效成分的速釋性的顆粒劑，藉由含有相對於核心粒子為2~12重量%的乙基纖維素的被膜來包覆含有具有令人不快的味道有效成分的所述核心粒子。

**【0017】** 即，本發明的顆粒劑，藉由含有相對於核心粒子為2~12重量%的乙基纖維素的被膜來包覆含有具有令人不快的味道有效成分的所述核心粒子，並且，利用日本藥典的溶出試驗第2法(漿法，試驗液：水，試驗液量：900mL，50rpm)得出的5分鐘時的有效成分的溶出值為80%以下，15分鐘時的溶出值為85%以上。

[發明的效果]

**【0018】** 藉由本發明，能夠提供一種掩蓋了有效成分的令人不快的味道且保

持了有效成分的速釋性的顆粒劑及其製造方法。尤其是能夠提供一種含有醋酸鋅來作為具有令人不快的味道的有效成分的顆粒劑及其製造方法。

#### 【圖式簡單說明】

【0019】 圖1是示出密閉條件加熱製劑與開放條件加熱製劑的有效成分溶出度的比較的圖表。

【0020】 圖2是示出乙基纖維素的包衣劑量與有效成分的溶出度的關係的圖表。

【0021】 圖3是示出增塑劑的添加量與有效成分的溶出度的關係的圖表。

#### 【實施方式】

【0022】 下面，對本發明進行詳細說明。

【0023】 作為本發明中可以使用的具有令人不快的味道的有效成分，可以列舉出具有苦味、澀味等令人不快的風味的各種物質，例如，可以列舉醋酸鋅，醋酸鋅對於以往難以在掩蓋味道的同時保持速釋性的水溶性高的物質，使用特別有效。醋酸鋅可以是無水物，也可以是水合物，更佳為二水合物。

【0024】 在本發明的一形態中，在步驟(1)中，可以用有效成分的溶液或懸濁液對作為核心粒子的核的粒子進行噴霧，從而用有效成分包覆上述粒子。

【0025】 對於成為核心粒子的核的粒子，如糖類和/或結晶纖維素那樣，只要是在體內具有崩解性的物質為主成分的粒子即可，並無特別限定，例如，可以使用蔗糖(日本藥典精製白糖)或以蔗糖和玉米澱粉為主要構成成分的粒子、由乳糖和結晶纖維素構成的粒子、由D-甘露醇構成的球形粒子、砂糖等。

【0026】 另外，對於成為核心粒子的核的粒子的形狀，並無特別限定，較佳使用大致球狀的粒子。粒子的形狀越接近球形，有效成分等的包覆越均勻，品質越穩定。

【0027】 在本發明的一形態中，在步驟(1)中，可以在有效成分的基礎上包覆黏合劑。黏合劑可以含在有效成分的溶液或懸濁液中與有效成分一起進行噴

霧，也可以作為與有效成分的溶液或懸濁液不同的溶液而另行準備，並與有效成分同時或分別地進行噴霧。藉由使黏合劑與有效成分一起包覆，能夠使有效成分與作為核的粒子的黏合更加牢固。

【0028】黏合劑只要是製藥領域通常使用的黏合劑即可，例如可以列舉出羧丙基纖維素、聚乙烯醇、羧丙基甲基纖維素、甲基纖維素、阿拉伯樹膠、明膠、澱粉等，較佳羧丙基纖維素。

【0029】對於黏合劑的配合量，只要是能夠使作為核的粒子與有效成分充分黏合的量即可，可以適當地設定。

【0030】在本發明的一形態中，在步驟(1)中，可以在有效成分的基礎上包覆崩解劑。崩解劑可以含在有效成分的溶液或懸濁液中與有效成分一起進行噴霧，也可以作為與有效成分的溶液或懸濁液不同的溶液而另行準備，並與有效成分同時或分別地進行噴霧。

【0031】崩解劑只要是製藥領域通常使用的崩解劑即可，例如可以舉出部分 $\alpha$ 化澱粉、羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮等，較佳部分 $\alpha$ 化澱粉。

【0032】崩解劑的量可以適當地調整以達到期待的溶出速度。

【0033】在本發明中，可以使黏合劑及崩解劑中的任一方與有效成分一起包覆粒子，也可以使他們同時與有效成分一起包覆粒子。當同時用黏合劑及崩解劑進行包覆時，可以使黏合劑及崩解劑調配在有效成分的溶液或懸濁液中從而與有效成分一起噴霧，也可以與有效成分的溶液或懸濁液分開準備黏合劑及崩解劑的溶液，並與有效成分同時或分別地進行噴霧。

【0034】在本發明的一形態中，在步驟(1)中，可以將具有令人不快的味道的有效成分與賦形劑等製劑助劑一起進行造粒，並對造粒得到的顆粒進行粉碎，並進行篩分以達到規定的粒徑。

【0035】作為賦形劑，可以列舉出乳糖、白糖、甘露醇等糖類、玉米澱粉、

馬鈴薯澱粉等澱粉類、羥丙基纖維素、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等黏合劑，根據常規方法，可以將在造粒後篩分成100~600 $\mu\text{m}$ 後的粒子作為具有有效成分的核心粒子，較佳將在造粒後篩分成200~500 $\mu\text{m}$ 後的粒子作為具有有效成分的核心粒子。

**【0036】** 在本發明的一形態中，在步驟(2)中，可以用乙基纖維素水分散體懸濁液進行噴霧包衣。

**【0037】** 相對於核心粒子，乙基纖維素的包衣劑量為2~12重量%，較佳為5~9重量%，更佳為5~7重量%。

**【0038】** 在本發明的一形態中，在步驟(2)中，可以使增塑劑與乙基纖維素一起進行包覆。藉由使乙基纖維素與增塑劑一起進行包覆，能夠更加完全地對粒子進行成膜。

**【0039】** 增塑劑只要是製藥領域通常使用的增塑劑即可，例如可以列舉出檸檬酸三乙脂、聚乙二醇、丙二醇、三醋精等。

**【0040】** 增塑劑的量可以適當選用。例如，在對粒徑為200~1000 $\mu\text{m}$ 的顆粒劑進行包衣時，對於乙基纖維素，使用5~20重量%左右的量即可。

**【0041】** 在本發明中，為了能夠在一定程度上防止過熱使粒子中所含的水分釋放到體系外，在步驟(3)中的加熱處理中，在密閉狀態下對粒子進行加熱。“在密閉狀態下對粒子進行加熱”是指在密閉的條件下對粒子進行加熱，只要是能夠在一定程度上防止粒子內含有的水分釋放到體系外的條件即可。例如，是指將由步驟(2)得到的粒子放入密閉容器進行加熱。步驟(3)中的加熱較佳在沒有液體出入的條件即所謂的氣密條件下進行，更佳在沒有水蒸氣或空氣及其他氣體出入的條件即所謂的密閉狀態下進行。加熱只要在充分使包覆在粒子表面的乙基纖維素成膜的條件下進行即可，例如，可以使溫度為70~100 $^{\circ}\text{C}$ ，處理時間為15~180分鐘。

**【0042】** 在較佳的形態中，在進行步驟(3)中的加熱步驟時，可以向預先由

步驟2得到的粒子中添加流化劑。藉由添加流化劑，能夠防止加熱步驟中的粒子間的附著或凝聚。

【0043】流化劑只要是製藥領域通常使用的流化劑即可，例如可以列舉出輕質無水矽酸等。

【0044】對於流化劑的添加量，只要是能使粒子相互分散的足夠的量即可，具體來說，對粒子使用0.5~1重量%左右的量即可。

【0045】在本發明中，用語“掩蓋了有效成分的令人不快的味道且保持了有效成分的速釋性”是指具有如下性能，在顆粒劑的給藥初期(顆粒劑存在於口內的時間)有效成分不會溶出，而在經過一定時間後(吞服後早期的時間點)使足夠量的有效成分溶出。例如，在利用日本藥典的溶出試驗第2法(漿法，試驗液：水，試驗液量：900mL，50rpm)進行試驗時，具有在5分鐘時的有效成分的溶出值為80%以下、15分鐘時的溶出值為85%以上的性能的顆粒劑，較佳具有在5分鐘時的有效成分的溶出值為70%以下、15分鐘時的溶出值為90%以上的性能的顆粒劑。

【0046】在較佳的形態中，本發明的製造方法依次實施如下步驟，步驟(1)：用含有有效成分及黏合劑的溶液或懸濁液對以糖類和/或結晶纖維素為主成分的大致球形的粒子進行噴霧，接著，用崩解劑的溶液或懸濁液進行噴霧，步驟(2)：用含有增塑劑的乙基纖維素水分散體懸濁液進行噴霧，步驟(3)：添加流化劑，在密閉狀態下以70~100°C的條件加熱15~180分鐘。

【0047】作為本發明的顆粒劑的一形態，該顆粒劑是藉由包括上述的步驟(1)、步驟(2)及步驟(3)的方法而得到的。

【0048】另外，作為本發明的顆粒劑的一形態，該顆粒劑用含有相對於核心粒子的2~12重量%的乙基纖維素的被膜包圍含有具有令人不快的味道的有效成分的所述核心粒子而成，其掩蓋了有效成分的令人不快的味道且保持了有效成分的速釋性。這種顆粒劑例如可以藉由上述方法來製造。

【0049】 作為本發明的顆粒劑一形態，該顆粒劑用含有相對於核心粒子為2~12重量%的乙基纖維素的被膜包覆含有具有令人不快的味道的有效成分的所述核心粒子而成，且利用日本藥典的溶出試驗第2法(漿法，試驗液：水，試驗液量：900mL，50rpm)得出的在5分鐘時的有效成分的溶出值為80%以下、15分鐘時的溶出值為85%以上。這種顆粒劑例如可以藉由上述方法來製造。

【0050】 作為本發明的顆粒劑可以使用的具有令人不快的味道的有效成分，上述有效成分例如可以舉出醋酸鋅。醋酸鋅可以為無水物，也可以為水合物，更佳為二水合物。

【0051】 本發明的顆粒劑的粒徑可以適當選擇，並無特別限定，例如，粒徑可以為200~700 $\mu\text{m}$ 左右。選用該程度的粒徑能夠得到對兒童或老年人來說易於服用的製劑。

#### [實施例]

【0052】 下面，舉出具體的實施方式對本發明進行說明，但本發明並不被限定於該實施方式，本領域技術人員應該理解，在不脫離所附申請專利範圍所限定的本發明的範圍或主旨的情況下，可以對這些實施方式實施各種變更及變形。

#### [實施例1、比較例1：確認密閉條件得到的效果]

##### [(1)顆粒劑的製備]

【0053】 將由精製白糖及玉米澱粉構成的粒徑為355~500 $\mu\text{m}$ 的球狀粒子(產品名：Nonpareil(注冊商標)-101，Freund產業株式會社制)1300g裝入旋轉流動裝置，在供氣溫度為65°C的條件下，依次噴灑下述組分的原藥溶解液、崩解劑懸濁液，從而得到原藥包覆基本粒子。

【0054】 原藥溶解液：使醋酸鋅水合物( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4\text{Zn}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )338.6g溶解在1183g的6%羥丙基纖維素溶液中後得到的液體。

【0055】 崩解劑懸濁液：在352g的6%羥丙基纖維素溶液中加入41.1g的部分 $\alpha$ 化澱粉形成懸濁狀後的液體。

## [實施例1]

【0056】 將450g的含有約2%檸檬酸三乙脂的20%乙基纖維素懸濁液噴在得到的1500g的原藥包覆基本粒子上，並用18篩眼的篩子進行篩分，從而得到乙基纖維素包覆粒子。

【0057】 在得到的乙基纖維素包覆粒子中加入相當於0.7%的輕質無水矽酸並混合，放入密閉容器中在80°C的條件下加熱2小時(下面，稱為“密閉條件加熱顆粒劑”)。

## [比較例1]

【0058】 為了比較，將混合了相當於0.7%的輕質無水矽酸的上述乙基纖維素包覆粒子放入開放的容器中，在80°C的條件下加熱2小時得到粒子(下面，稱為“開放條件加熱顆粒劑”)。

## [(2)溶出試驗]

【0059】 根據日本藥典的溶出試驗第2法(漿法，試驗液：水，試驗液量：900mL，50rpm)，對於製備的顆粒劑(密閉條件加熱顆粒劑及開放條件加熱顆粒劑)，測量了5分鐘時的有效成分的溶出值、15分鐘時的溶出值及30分鐘時的溶出值。使用紫外可見吸光光度計(檢測試劑：1-(2-羥基羰基苯基)-5-(2-羥基-5-磺苯基)-3-苯基甲矽氮烷，測量波長：620nm)進行定量。其結果如圖1(密閉條件加熱製劑和開放條件加熱製劑中的有效成分溶出度的比較)及表1(溶出試驗的結果)所示。

## [表1]

[溶出試驗的結果(各時間點的溶出值)]

時間(分)		0	5	15	30
溶出值(%)	密閉條件	0	47.9	98.6	100
	開放條件	0	90.0	99.3	100

【0060】 如圖1及表1所示，對於15分鐘時的溶出值，密閉條件加熱顆粒劑與

開放條件加熱顆粒劑均示出了幾乎100%的值，未發現兩者間有差異。從該結果來看，可以確認密閉條件加熱顆粒劑與開放條件加熱顆粒劑均具有足夠的有效成分的速釋性。另一方面，對於5分鐘的溶出值，密閉條件加熱顆粒劑與開放條件加熱顆粒劑相比，溶出得到顯著抑制。其結果顯示出，藉由密閉條件下的加熱處理，在給藥後在早期顯著地抑制了有效成分的溶出，從而有效地掩蓋了令人不快的味道。

**【0061】** 從以上結果可以確認，利用本發明的製造方法即包括在密閉條件下進行包衣步驟中的加熱處理的製造方法，能夠製造掩蓋了有效成分的令人不快的味道且保持了有效成分的速釋性的顆粒劑。

[實施例2：乙基纖維素的包衣劑量]

**【0062】** 對噴在原藥包覆基本粒子上的含有約2%檸檬酸三乙脂的20%乙基纖維素懸濁液的量進行調整，以使包衣劑量(相對於原藥包覆基本粒子的乙基纖維素的包覆量)為5、6及7重量%，除此之外，進行與實施例1相同的操作，由此製備出密閉條件加熱顆粒劑，並藉由與實施例1相同的試驗方法確認了有效成分的溶出量。其結果如圖2(乙基纖維素的包衣劑量與有效成分的溶出度的關係)所示。

**【0063】** 如圖2所示，對於15分鐘時的溶出值，在所有的包衣劑量的顆粒劑中，均顯示出了85%以上的值。從該結果可以確認，所有的顆粒劑均保持了有效成分的速釋性。另外，對於5分鐘時的溶出值，在所有的包衣劑量的顆粒劑中，均顯出了低於70%的良好值。從該結果可以確認，在所有的顆粒劑中，均掩蓋了令人不快的味道。

[實施例3：增塑劑的添加量的研究]

**【0064】** 對配合在乙基纖維素懸濁液中的增塑劑的量進行調整，以使其相對於乙基纖維素為7、9及11重量%，除此之外，進行與實施例1相同的操作，由此製備出密閉條件加熱顆粒劑，並藉由與實施例1相同的試驗方法確認了有效成分

的溶出量。其結果如圖3(增塑劑的添加量與有效成分的溶出度的關係)所示。

【0065】 如圖3所示，在增塑劑為7~11%時，顆粒劑中的有效成分的溶出情況幾乎沒有變化。

[產業上的可利用性]

【0066】 藉由本發明，能夠提供掩蓋了有效成分的令人不快的味道且保持了有效成分的速釋性的顆粒劑及其製造方法，尤其是能夠提供對於兒童到老年人的各種年齡層的患者來說更易於服用且容易調整用量的顆粒劑。

【符號說明】

無。

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種顆粒劑的製造方法，所述顆粒劑能夠掩蓋有效成分的令人不快的味道且保持有效成分的速釋性，所述製造方法包括以下步驟：

步驟(1)，獲得含有具有令人不快的味道的有效成分的核心粒子，所述有效成分為醋酸鋅；

步驟(2)，使乙基纖維素包覆在由步驟(1)得到的所述核心粒子的表面上；  
以及

步驟(3)，在密閉狀態下對由步驟(2)得到的顆粒進行加熱處理；

在步驟(2)中，將含有增塑劑的乙基纖維素水分散體懸濁液噴霧包衣在由步驟(1)得到的所述核心粒子上，所述增塑劑相對於所述乙基纖維素為7~11重量%；

在進行步驟(3)中的加熱處理時，預先向由步驟(2)得到的粒子中添加流化劑，所述流化劑的添加量為0.5~1重量%。

【請求項2】 如請求項1所述之製造方法，其中，在步驟(1)中，將所述有效成分包覆在以糖類和/或結晶纖維素為主成分的粒子上。

【請求項3】 如請求項1所述之製造方法，其中，在步驟(1)中，將黏合劑和/或崩解劑與所述有效成分一起包覆在以糖類和/或結晶纖維素為主成分的粒子上。

【請求項4】 如請求項1所述之製造方法，其中，在步驟(1)中，將含有所述有效成分的溶液或含有所述有效成分的懸濁液噴霧在以糖類和/或結晶纖維素為主成分的粒子上，藉由所述有效成分包覆所述粒子。

【請求項5】 如請求項1所述之製造方法，其中，在步驟(1)中，將包含黏合劑的含有所述有效成分的溶液或含有所述有效成分的懸濁液噴霧在以糖類和/或結晶纖維素為主成分的粒子上，藉由所述有效成分包覆所述粒子，接著

將包含崩解劑的溶液或懸濁液噴霧在得到的粒子上，藉由崩解劑包覆所述得

到的粒子。

【請求項6】 如請求項2所述之製造方法，其中，以糖類和/或結晶纖維素為主成分的所述粒子為大致球狀的粒子。

【請求項7】 如請求項3所述之製造方法，其中，以糖類和/或結晶纖維素為主成分的所述粒子為大致球狀的粒子。

【請求項8】 如請求項4所述之製造方法，其中，以糖類和/或結晶纖維素為主成分的所述粒子為大致球狀的粒子。

【請求項9】 如請求項5所述之製造方法，其中，以糖類和/或結晶纖維素為主成分的所述粒子為大致球狀的粒子。

【請求項10】 如請求項1所述之製造方法，其中，在步驟(1)中，將具有令人不快的味道的所述有效成分與製劑助劑一起進行造粒，並對造粒得到的顆粒進行粉碎，並進行篩分以達到規定的粒徑。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項所述之製造方法，其中，步驟(2)中的乙基纖維素的包衣劑量相對於所述核心粒子為5~9重量%。

【請求項12】 如請求項11所述之製造方法，其中，步驟(2)中的乙基纖維素的包衣劑量相對於所述核心粒子為5~7重量%。

【請求項13】 如請求項1至10中任一項所述之製造方法，其中，在步驟(3)中，在密閉狀態且70~100°C的條件下，對由步驟(2)得到的所述顆粒進行15~180分鐘的加熱處理。

【請求項14】 如請求項1至10中任一項所述之製造方法，其中，在利用日本藥典的溶出試驗第2法的情況下，得到的所述顆粒劑在5分鐘時的所述有效成分的溶出值為80%以下，且15分鐘時的溶出值為85%以上，其中所述溶出試驗第2法的條件為：漿法，試驗液：水，試驗液量：900mL，50rpm。

【請求項15】 一種顆粒劑，其能夠掩蓋有效成分的令人不快的味道且保持有效成分的速釋性，其中，所述顆粒劑藉由如請求項1至14中任一項所述之製造

方法製得。

【請求項16】 一種顆粒劑，其能夠掩蓋有效成分的令人不快的味道且保持有效成分的速釋性，所述顆粒劑藉由如請求項1至14中任一項所述之製造方法製得，其中，藉由含有相對於核心粒子為2~12重量%的乙基纖維素的被膜包覆含有具有令人不快的味道的所述有效成分的所述核心粒子。

【請求項17】 一種顆粒劑，所述顆粒劑藉由如請求項1至14中任一項所述之製造方法製得，其中，藉由含有相對於核心粒子為2~12重量%的乙基纖維素的被膜包覆含有具有令人不快的味道的有效成分的所述核心粒子，並且

利用日本藥典的溶出試驗第 2 法得出的 5 分鐘時的所述有效成分的溶出值為 80%以下，15 分鐘時的溶出值為 85%以上，其中所述溶出試驗第 2 法的條件為：漿法，試驗液：水，試驗液量：900mL，50rpm。

【發明圖式】

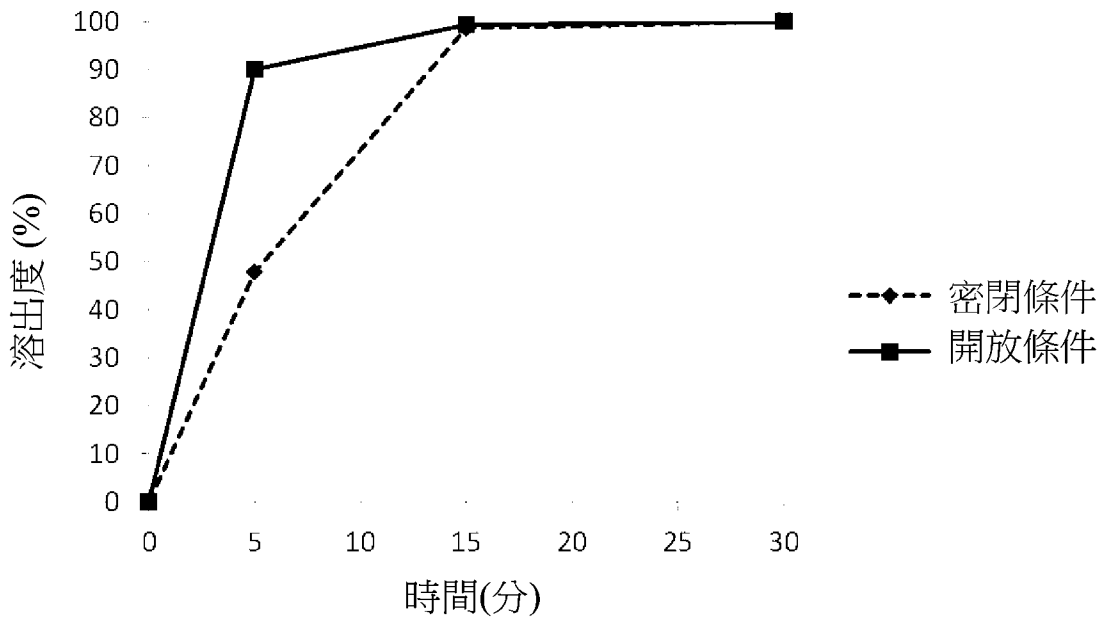


圖1

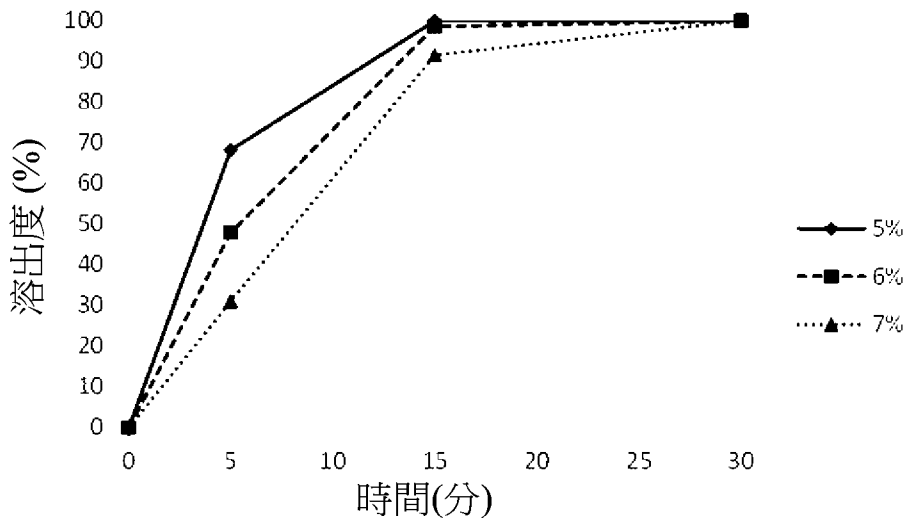


圖2

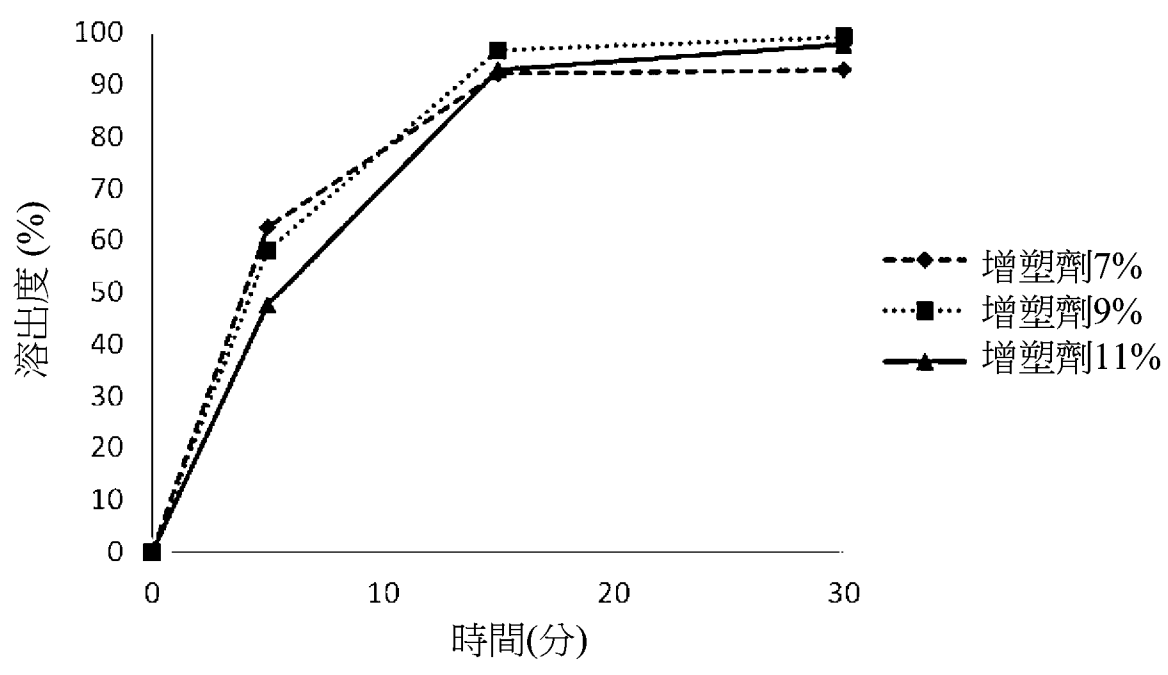


圖3