



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114340601 A

(43) 申请公布日 2022. 04. 12

(21) 申请号 202080059661.5

(22) 申请日 2020.09.24

(30) 优先权数据

2019-173744 2019.09.25 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.02.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2020/035883 2020.09.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/060304 JA 2021.04.01

(71) 申请人 耐贝医药株式会社

地址 日本东京

(72) 发明人 野村达雄 安泽亨

(74) 专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理有限公司 51258

代理人 王佳媛

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/315 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

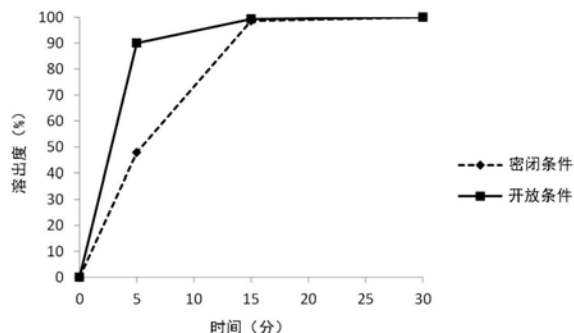
权利要求书2页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

掩盖了令人不快的味道的颗粒剂及其制造方法

(57) 摘要

提供一种掩盖了有效成分的令人不快的味道且维持了有效成分的速释性的颗粒剂及其制造方法。尤其是,提供一种作为具有令人不快的味道的有效成分而含有醋酸锌的颗粒剂及其制造方法。掩盖了有效成分的令人不快的味道且维持了有效成分的速释性的颗粒剂的制造方法,包括:工序(1),获得含有具有令人不快的味道的有效成分的核心粒子,工序(2),使乙基纤维素包覆在由工序(1)得到的核心粒子的表面上,以及工序(3),在密闭状态下对由工序(2)得到的粒子进行加热处理。



1. 一种颗粒剂的制造方法,所述颗粒剂能够掩盖有效成分的令人不快的味道且维持有效成分的速释性,其中,所述颗粒剂的制造方法包括:

工序(1),获得含有具有令人不快的味道的有效成分的核心粒子,

工序(2),使乙基纤维素包覆在由工序(1)得到的核心粒子的表面上,以及

工序(3),在密闭状态下对由工序(2)得到的粒子进行加热处理。

2. 根据权利要求1所述的制造方法,其中,

在工序(1)中,将有效成分包覆在以糖类和/或结晶纤维素为主成分的粒子上。

3. 根据权利要求1或2所述的制造方法,其中,

在工序(1)中,将粘合剂和/或崩解剂与有效成分一起包覆在以糖类和/或结晶纤维素为主成分的粒子上。

4. 根据权利要求1~3中的任一项所述的制造方法,其中,

在工序(1)中,将含有有效成分的溶液或含有有效成分的悬浊液喷雾在以糖类和/或结晶纤维素为主成分的粒子上,通过有效成分包覆所述粒子。

5. 根据权利要求1~4中的任一项所述的制造方法,其中,

在工序(1)中,将包含粘合剂的含有有效成分的溶液或含有有效成分的悬浊液喷雾在以糖类和/或结晶纤维素为主成分的粒子上,通过有效成分包覆所述粒子,接着,

将包含崩解剂的溶液或悬浊液喷雾在得到的粒子上,通过崩解剂包覆所述得到的粒子。

6. 根据权利要求2~5中的任一项所述的制造方法,其中,

以糖类和/或结晶纤维素为主成分的粒子为大致球状的粒子。

7. 根据权利要求1所述的制造方法,其中,

在工序(1)中,将具有令人不快的味道的有效成分与制剂助剂一起进行造粒,并对造粒得到的颗粒进行粉碎,并进行筛分以达到规定的粒径。

8. 根据权利要求1~7中的任一项所述的制造方法,其中,

在工序(2)中,将乙基纤维素水分散体悬浊液喷雾包衣在由工序(1)得到的核心粒子的表面。

9. 根据权利要求1~8中的任一项所述的制造方法,其中,

在工序(2)中,将增塑剂与乙基纤维素一起包覆在由工序(1)得到的核心粒子的表面。

10. 根据权利要求1~9中的任一项所述的制造方法,其中,

在工序(2)中,将含有增塑剂的乙基纤维素水分散体悬浊液喷雾包衣在由工序(1)得到的核心粒子上。

11. 根据权利要求1~10中的任一项所述的制造方法,其中,

工序(2)中的乙基纤维素的包衣剂量相对于核心粒子为5~9重量%。

12. 根据权利要求11所述的制造方法,其中,

工序(2)中的乙基纤维素的包衣剂量相对于核心粒子为5~7重量%。

13. 根据权利要求1~12中的任一项所述的制造方法,其中,

在工序(3)中,在密闭状态且70~100℃的条件下,对由工序(2)得到的粒子进行15~180分钟的加热处理。

14. 根据权利要求1~13中的任一项所述的制造方法,其中,

具有令人不快的味道的有效成分为醋酸锌。

15. 根据权利要求1~14中的任一项所述的制造方法, 其中, 在利用日本药典的溶出试验第2法(浆法, 试验液: 水, 试验液量: 900mL, 50rpm)的情况下, 得到的颗粒剂在5分钟时的有效成分的溶出值为80%以下, 且15分钟时的溶出值为85%以上。

16. 一种颗粒剂, 能够掩盖有效成分的令人不快的味道且维持有效成分的速释性, 其中,

所述颗粒剂通过权利要求1~15中的任一项所述的方法制得。

17. 一种颗粒剂, 能够掩盖有效成分的令人不快的味道且维持有效成分的速释性, 其中,

通过含有相对于核心粒子为2~12重量%的乙基纤维素的被膜包覆盖含有具有令人不快的味道的有效成分的所述核心粒子。

18. 一种颗粒剂, 其中,

通过含有相对于核心粒子为2~12重量%的乙基纤维素的被膜包覆盖含有具有令人不快的味道的有效成分的所述核心粒子, 并且,

利用日本药典的溶出试验第2法(浆法, 试验液: 水, 试验液量: 900mL, 50rpm)得出的5分钟时的有效成分的溶出值为80%以下, 15分钟时的溶出值为85%以上。

19. 根据权利要求17或18所述的颗粒剂, 其中,

具有令人不快的味道的有效成分为醋酸锌。

掩盖了令人不快的味道的颗粒剂及其制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种掩盖了有效成分的令人不快的味道且维持了有效成分的速释性的颗粒剂及其制造方法。尤其涉及一种作为具有令人不快的味道的有效成分而含有醋酸锌的颗粒剂及其制造方法。

背景技术

[0002] 通常,正如良药苦口一词所述,存在治疗效果优异但味道令人非常不快的药剂。例如,用作威尔逊病的治疗剂并在近年来作为针对低锌血症患者的补锌疗法用的治疗剂而在临床上应用的醋酸锌具有令人非常不快的味道。

[0003] 迄今所使用的含有醋酸锌的治疗剂为胶囊剂或薄膜包衣的片剂,因此,在服用时,有效成分的令人不快的味道的相关问题并不明显。但是,醋酸锌制剂用于从儿童到老年人的各个年龄段的患者,因此期望成为更易于服用且易于调整用量的颗粒形式的制剂。

[0004] 其中,在将氧化锌这样的具有令人非常不快的味道的有效成分制成颗粒剂的情况下,在服用时,制剂在口中溶解而会直接感受到有效成分的令人不快的味道,因此需要进行掩盖。另一方面,为了充分得到药剂的效果,需要使醋酸锌等药剂在给药后早期地在生物体内被吸收。因此,为了将醋酸锌等药剂制成颗粒剂,必须同时克服掩盖令人不快的味道和维持速释性这两个相反的课题。

[0005] 在专利文献1中公开有一种包衣的方法,在掩盖了令人不快的味道的速释性的粒状制剂的制造中,对于含有药理学活性物质的核,将乙基纤维素以及羟丙基纤维素溶解在含水乙醇中,并用其对基本颗粒进行60~100%的包衣。

[0006] 在专利文献2中,作为不使用有机溶剂的包衣方法,公开有一种使用乙基纤维素水悬浊液的方法。在专利文献2中,公开了如下方法:用乙基纤维素水悬浊液对含有药理学活性物质的核进行包衣,接着,在规定的湿度下进行热处理。

[0007] 在专利文献3中公开有一种包衣的方法,作为以掩盖令人不快的味道并迅速释放为目的的技术,对于含有药理学活性物质的芯,首先,作为中间层将水溶性高分子进行包衣,之后,利用含有规定量的增塑剂的乙基纤维素水悬浊液进行20~40%的包衣。

[0008] 现有技术文献

[0009] 专利文献

[0010] 专利文献1:日本特开2008-81448号

[0011] 专利文献2:日本特开平9-194347号

[0012] 专利文献3:日本特开2000-53563号

发明内容

[0013] 发明要解决的问题

[0014] 如上所述,在含有醋酸锌等具有令人不快的味道的有效成分的颗粒剂中,需要同时克服掩盖令人不快的味道和维持速释性这两个相反的课题。

[0015] 但是,在专利文献1~3所记载的发明中,无法得到既掩盖了有效成分的令人不快的味道又维持了速释性的颗粒剂。另外,通常为了避免正压而在开放体系中进行颗粒剂的加热工序,但是即使是该方法,也无法得到既掩盖了有效成分的令人不快的味道又维持了速释性的颗粒剂。

[0016] 本发明是鉴于上述情况而完成的,其目的在于,提供一种掩盖了有效成分的令人不快的味道且维持了有效成分的速释性的颗粒剂及其制造方法。

[0017] 用于解决问题的手段

[0018] 为了解决上述课题,本发明的发明者们在以往的开放体系中对包衣工序中的加热处理进行深入研究的过程中惊奇地发现,与技术常识相反,通过在密闭状态下进行该加热工序可以解决该课题,从而完成了本发明。即,通过在密闭状态下对喷有乙基纤维素水分散体悬浊液的核心粒子进行加热处理,成功地得到了具有如下剂量以及厚度的包衣的颗粒剂,从而完成了本发明,包衣的剂量以及厚度使该颗粒剂被服用后不会在口中释放具有令人不快的味道的有效成分,但能够在咽下后在胃中立刻释放有效成分。

[0019] 此外,在本说明书中,用语“核心粒子”是指成为构成颗粒剂的各个粒子的中心的粒子。另外,用语“速释性”是指咽下后在胃中有效成分在早期被释放。

[0020] 即,本发明的掩盖了有效成分的令人不快的味道且维持了有效成分的速释性的颗粒剂的制造方法,包括:工序(1),获得含有具有令人不快的味道有效成分的核心粒子,工序(2),使乙基纤维素包覆在由工序(1)得到的核心粒子的表面上,以及工序(3),在密闭状态下对由工序(2)得到的粒子进行加热处理。

[0021] 另外,本发明的掩盖了有效成分的令人不快的味道且维持了有效成分的速释性的颗粒剂,由本说明书中记载的制造方法制得。

[0022] 而且,本发明的掩盖了有效成分的令人不快的味道且维持了有效成分的速释性的颗粒剂,通过含有相对于核心粒子为2~12重量%的乙基纤维素的被膜来包覆盖含有具有令人不快的味道有效成分的所述核心粒子。

[0023] 即,本发明的颗粒剂,通过含有相对于核心粒子为2~12重量%的乙基纤维素的被膜来包覆盖含有具有令人不快的味道有效成分的所述核心粒子,并且,利用日本药典的溶出试验第2法(浆法,试验液:水,试验液量:900mL,50rpm)得出的5分钟时的有效成分的溶出值为80%以下,15分钟时的溶出值为85%以上。

[0024] 发明的效果

[0025] 通过本发明,能够提供一种掩盖了有效成分的令人不快的味道且维持了有效成分的速释性的颗粒剂及其制造方法。尤其是,能够提供一种含有醋酸锌来作为具有令人不快的味道有效成分的颗粒剂及其制造方法。

附图说明

[0026] 图1是示出密闭条件加热制剂和开放条件加热制剂中的有效成分溶出度的比较的曲线图。

[0027] 图2是示出乙基纤维素的包衣剂量与有效成分的溶出度之间的关系的曲线图。

[0028] 图3是示出增塑剂的添加量与有效成分的溶出度之间的关系的曲线图。

具体实施方式

[0029] 以下,详细说明本发明。

[0030] 作为本发明中能够使用的具有令人不快的味道的有效成分,可以举出具有苦味、涩味等令人不快的风味的各种物质,但对于以往难以在遮盖味道的同时维持速释性的水溶性高的物质,使用特别有效,例如,可以列举醋酸锌。醋酸锌可以是无水物,也可以是水合物,更优选为二水合物。

[0031] 在本发明的一方式中,在工序(1)中,能够用有效成分的溶液或悬浊液对成为核心粒子的核的粒子进行喷雾,从而用有效成分包覆所述粒子。

[0032] 对于成为核心粒子的核的粒子,如糖类和/或结晶纤维素那样,只要是在体内具有崩解性的物质为主成分的粒子即可,并无特别限定,例如,能够使用以蔗糖(日本药典精制白糖)或蔗糖和玉米淀粉为主要构成成分的粒子、由乳糖和结晶纤维素构成的粒子、由D-甘露醇构成的球形粒子、砂糖等。

[0033] 另外,对于成为核心粒子的核的粒子的形状,并无特别限定,能够优选使用大致球状的粒子。粒子的形状越接近球形,有效成分等的包覆越均匀化,品质越稳定。

[0034] 在本发明的一方式中,在工序(1)中,能够在有效成分的基础上包覆粘合剂。粘合剂可以含在有效成分的溶液或悬浊液中与有效成分一起进行喷雾,也可以作为与有效成分的溶液或悬浊液不同的溶液而另行准备,并与有效成分同时或分别地进行喷雾。通过使粘合剂与有效成分一起包覆,能够使有效成分与成为核的粒子的粘合变得更牢固。

[0035] 粘合剂只要是制药领域通常使用的粘合剂即可,例如,能够列举羟丙基纤维素、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、阿拉伯树胶、明胶、淀粉等,优选羟丙基纤维素。

[0036] 粘合剂的配合量只要是能够使成为核的粒子与有效成分充分粘合的量即可,能够进行适当地设定。

[0037] 在本发明的一方式中,在工序(1)中,能够在有效成分的基础上包覆崩解剂。崩解剂可以含在有效成分的溶液或悬浊液中与有效成分一起进行喷雾,也可以作为与有效成分的溶液或悬浊液不同的溶液进行准备,与有效成分同时或分别地进行喷雾。

[0038] 崩解剂只要是制药领域通常使用的崩解剂即可,例如,能够列举部分 α 化淀粉、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮等,优选部分 α 化淀粉。

[0039] 崩解剂的量能够适当地调整,以达到期望的溶出速度。

[0040] 在本发明中,可以使粘合剂以及崩解剂中的任意一方与有效成分一起包覆粒子,也可以使它们同时与有效成分一起包覆粒子。在同时用粘合剂以及崩解剂进行包覆的情况下,可以使粘合剂及崩解剂调配在有效成分的溶液或悬浊液中从而与有效成分一起喷雾,也可以与有效成分的溶液或悬浊液分开准备粘合剂及崩解剂的溶液,并与有效成分同时或分别地进行喷雾。

[0041] 在本发明的一方式中,在工序(1)中,能够将具有令人不快的味道的有效成分与赋形剂等制剂助剂一起进行造粒,并对得到的颗粒进行粉碎,并进行筛分以达到规定的粒径。

[0042] 作为赋形剂,能够列举乳糖、白糖、甘露醇等糖类、玉米淀粉、马铃薯淀粉等淀粉类、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等粘合剂,根据常规方法,能够将在造粒后筛分成 $100\sim 600\mu\text{m}$ 后的粒子作为具有有效成分的核心粒子,优选将在造粒后筛分成 $200\sim 500\mu\text{m}$ 后的粒子作为具有有效成分的核心粒子。

[0043] 在本发明的一方式中,在工序(2)中,能够用乙基纤维素水分散体悬浊液进行喷雾包衣。

[0044] 相对于核心粒子,乙基纤维素的包衣剂量为2~12重量%,优选为5~9重量%,更优选为5~7重量%。

[0045] 在本发明的一方式中,在工序(2)中,能够使增塑剂与乙基纤维素一起进行包覆。通过使乙基纤维素与增塑剂一起进行包覆,能够更完全地在粒子上进行成膜。

[0046] 增塑剂只要是制药领域通常使用的增塑剂即可,例如,能够列举柠檬酸三乙酯、聚乙二醇、丙二醇、三醋精等。

[0047] 增塑剂的量能够适当地选择进行使用。例如,在对粒径200~1000 μm 的颗粒剂进行包衣的情况下,对于乙基纤维素,使用5~20重量%左右的量即可。

[0048] 在本发明中,为了能够在一定程度上防止过热使粒子中所含的水分释放到体系外,在工序(3)中的加热处理中,在密闭状态下对粒子进行加热。“在密闭状态下对粒子进行加热”是指在封闭的条件下对粒子进行加热,只要是能够在一定程度上防止粒子内含有的水分释放到体系外的条件即可。例如,是指将由工序(2)得到的粒子放入密闭容器进行加热。工序(3)中的加热优选在没有液体出入的条件即所谓的气密条件下进行,更优选在没有水蒸气或空气及其他气体出入的条件即所谓的密闭状态下进行。加热只要在充分使包覆在粒子表面的乙基纤维素成膜的条件下进行即可,例如,可以使温度为70~100 $^{\circ}\text{C}$,处理时间为15~180分钟。

[0049] 在优选的方式中,在进行工序(3)中的加热工序时,能够预先向由工序2得到的粒子中添加流化剂。通过添加流化剂,能够防止加热工序中的粒子彼此附着或凝集。

[0050] 流化剂只要是制药领域通常使用的流化剂即可,例如,能够列举轻质无水硅酸等。

[0051] 对于流化剂的添加量,只要是使粒子彼此分散的足够的量即可,具体地说,对粒子使用0.5~1重量%左右即可。

[0052] 在本发明中,用语“掩盖了有效成分的令人不快的味道且维持了有效成分的速释性”是指具有如下性能,即,在颗粒剂的给药初期(颗粒剂存在于口内的时间)有效成分不会溶出,而在经过一定时间后(吞服后早期的时间点)使足够量的有效成分溶出。例如,在利用日本药典的溶出试验第2法(浆法,试验液:水,试验液量:900mL,50rpm)进行试验的情况下,为具有在5分钟时的有效成分的溶出值为80%以下、15分钟时的溶出值为85%以上的性能的颗粒剂,优选为具有在5分钟时的有效成分的溶出值为70%以下、15分钟时的溶出值为90%以上的性能的颗粒剂。

[0053] 在优选的方式中,本发明的制造方法依次实施如下工序,工序(1):用含有有效成分及粘合剂的溶液或悬浊液对以糖类和/或结晶纤维素为主成分的大致球形的粒子进行喷雾,接着,用崩解剂的溶液或悬浊液进行喷雾,工序(2):用含有增塑剂的乙基纤维素水分散体悬浊液进行喷雾,工序(3):添加流化剂,在密闭状态下以70~100 $^{\circ}\text{C}$ 的条件加热15~180分钟。

[0054] 本发明的颗粒剂的一方式为,通过包括上述工序(1)、工序(2)以及工序(3)的方法而得到的颗粒剂。

[0055] 另外,本发明的颗粒剂的一方式为,用含有相对于核心粒子为2~12重量%的乙基纤维素的被膜包覆盖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,其掩盖了有

效成分的令人不快的味道且维持了有效成分的速释性。这种颗粒剂例如可以通过上述方法来制造。

[0056] 本发明的颗粒剂的一方式为,用含有相对于核心粒子为2~12重量%的乙基纤维素的被膜包覆盖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,且利用日本药典的溶出试验第2法(浆法,试验液:水,试验液量:900mL,50rpm)得出的在5分钟时的有效成分的溶出值为80%以下、15分钟时的溶出值为85%以上。这种颗粒剂例如可以通过上述方法来制造。

[0057] 作为本发明的颗粒剂中能够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是醋酸锌。醋酸锌可以为无水物,也可以为水合物,更优选为二水合物。

[0058] 本发明的颗粒剂的粒径可以适当地选择,并无特别限定,例如,粒径可以为200~700 μm 左右。选用该程度的粒径能够得到对儿童或老年人来说易于服用的制剂。

[0059] 实施例

[0060] 以下列举具体的实施方式来说明本发明,但本发明不限于该实施方式,本领域技术人员应该理解,在不脱离所附权利要求书中规定的本发明的范围或主旨的情况下,能够对这些实施方式进行各种变更以及改变。

[0061] 实施例1、比较例1:确认密闭条件带来的效果

[0062] (1) 颗粒剂的制备

[0063] 将由精制白糖及玉米淀粉构成的粒径为355~500 μm 的球状粒子(产品名:Nonpareil(注册商标)-101,Freund产业株式会社制)1300g装入旋转流动装置中,在供气温度为65 $^{\circ}\text{C}$ 的条件下,依次喷洒下述组分的原药溶解液、崩解剂悬浊液,从而得到原药包覆基本粒子。

[0064] 原药溶解液:使醋酸锌水合物($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)338.6g溶解在1183g的6%羟丙基纤维素溶液中后得到的液体。

[0065] 崩解剂悬浊液:在352g的6%羟丙基纤维素溶液中加入41.1g的部分 α 化淀粉形成悬浊状后的液体。

[0066] (实施例1)

[0067] 将450g的含有约2%柠檬酸三乙酯的20%乙基纤维素悬浊液喷在得到的1500g的原药包覆基本粒子上,并用18筛眼的筛子进行筛分,从而得到乙基纤维素包覆粒子。

[0068] 在得到的乙基纤维素包覆粒子中加入相当于0.7%的轻质无水硅酸并混合,放入密闭容器中,在80 $^{\circ}\text{C}$ 的条件下加热2小时(以下称为“密闭条件加热颗粒剂”)。

[0069] (比较例1)

[0070] 为了进行比较,将混合有相当于0.7%的轻质无水硅酸的上述乙基纤维素包覆粒子放入开放的容器中,在80 $^{\circ}\text{C}$ 的条件下加热2小时,得到粒子(以下称为“开放条件加热颗粒剂”)。

[0071] (2) 溶出试验

[0072] 根据日本药典的溶出试验第2法(浆法,试验液:水,试验液量:900mL,50rpm),对于制备的颗粒剂(密闭条件加热颗粒剂及开放条件加热颗粒剂),测量了5分钟时的有效成分的溶出值、15分钟时的溶出值及30分钟时的溶出值。使用紫外可见吸光光度计(检测试剂:1-(2-羟基羰基苯基)-5-(2-羟基-5-磺苯基)-3-苯基甲硅氮烷,测量波长:620nm)进行定量。

结果如图1(密闭条件加热制剂和开放条件加热制剂中的有效成分溶出度的比较)以及表1(溶出试验的结果)所示。

[0073] 【表1】

[0074] 溶出试验的结果(各时间点的溶出值)

时间(分)		0	5	15	30
[0075] 溶出值(%)	密闭条件	0	47.9	98.6	100
	开放条件	0	90.0	99.3	100

[0076] 如图1及表1所示,对于15分钟时的溶出值,密闭条件加热颗粒剂与开放条件加热颗粒剂均示出了几乎100%的值,未发现两者间有差异。从该结果来看,可以确认密闭条件加热颗粒剂与开放条件加热颗粒剂均具有足够的有效成分的速度释性。另一方面,对于5分钟的溶出值,密闭条件加热颗粒剂与开放条件加热颗粒剂相比,溶出得到了显著抑制。其结果显示,通过在密闭条件下进行加热处理,在给药后在早期显著地抑制了有效成分的溶出,从而有效地掩盖了令人不快的味道。

[0077] 根据以上结果可以确认,通过使用本发明的制造方法,即包括在密闭条件下进行包衣工序中的加热处理的制造方法,能够制造一种掩盖了有效成分的令人不快的味道且维持了有效成分的速度释性的颗粒剂。

[0078] 实施例2:乙基纤维素的包衣剂量

[0079] 对喷雾在原药包覆基本粒子上的含有约2%柠檬酸三乙酯的20%乙基纤维素悬浊液的量进行调整,以使包衣剂量(相对于原药包覆基本粒子的乙基纤维素的包覆量)为5、6及7重量%,除此之外,进行与实施例1相同的操作,由此制备出密闭条件加热颗粒剂,并通过与实施例1相同的试验方法确认了有效成分的溶出量。结果如图2(乙基纤维素的包衣剂量与有效成分的溶出度之间的关系)所示。

[0080] 如图2所示,对于15分钟时的溶出值,在所有的包衣剂量的颗粒剂中,均显示出了85%以上的值。根据该结果可以确认,所有的颗粒剂均保持了有效成分的速度释性。另外,对于5分钟时的溶出值,在所有的包衣剂量的颗粒剂中,均显示出了小于70%的良好值。根据该结果可以确认,所有的颗粒剂均掩盖了令人不快的味道。

[0081] 实施例3:增塑剂的添加量的研究

[0082] 对配合在乙基纤维素悬浊液中的增塑剂的量进行调整,以使其相对于乙基纤维素为7、9及11重量%,除此之外,进行与实施例1相同的操作,由此制备出密闭条件加热颗粒剂,并通过与实施例1相同的试验方法确认了有效成分的溶出量。结果如图3(增塑剂的添加量与有效成分的溶出度之间的关系)所示。

[0083] 如图3所示,在增塑剂为7~11%时,颗粒剂中的有效成分的溶出情况几乎没有变化。

[0084] 产业上的可利用性

[0085] 通过本发明,能够提供一种掩盖了有效成分的令人不快的味道且维持了有效成分的速度释性的颗粒剂及其制造方法,尤其是能够提供对于儿童到老年人的各个年龄段的患者来说更易于服用且容易调整用量的颗粒剂。

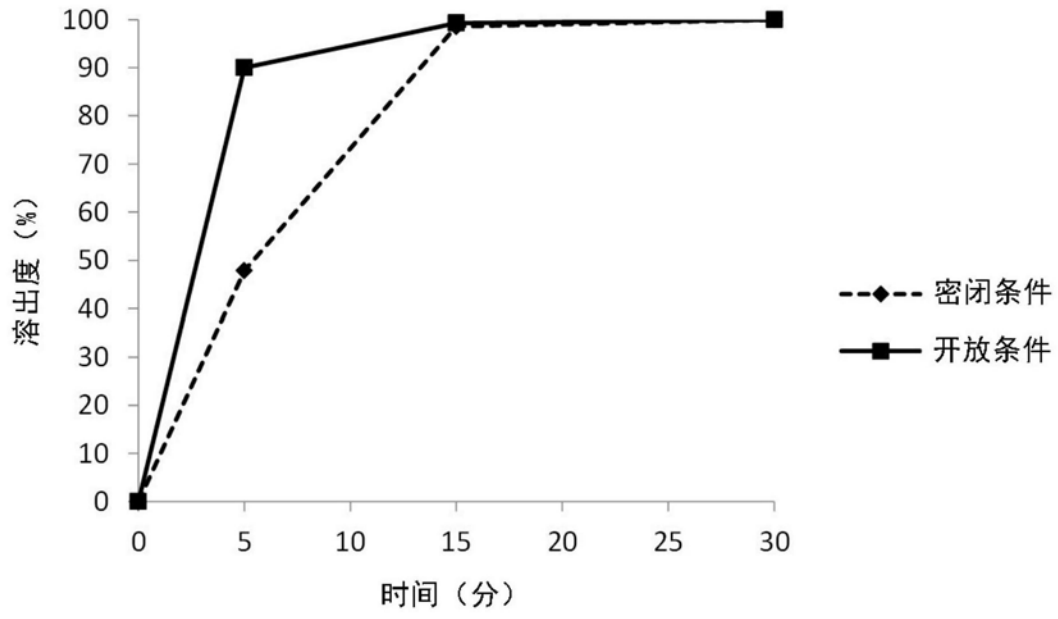


图1

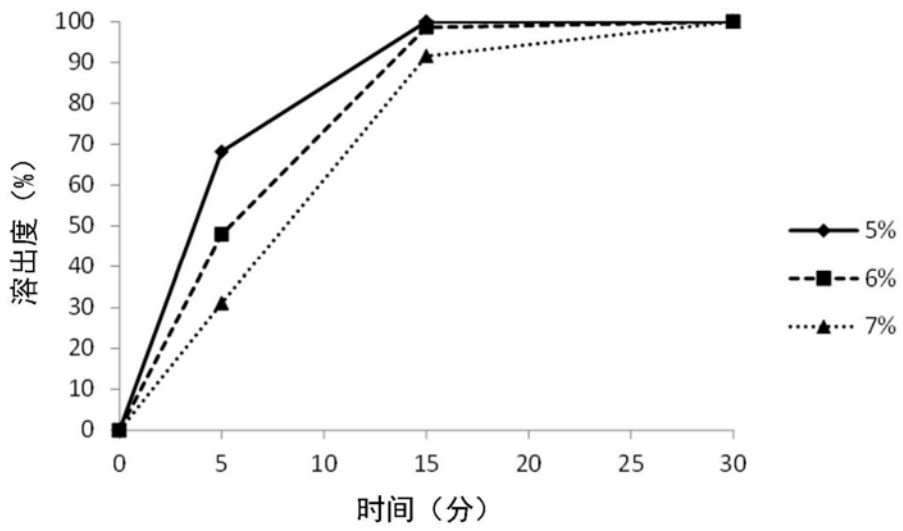


图2

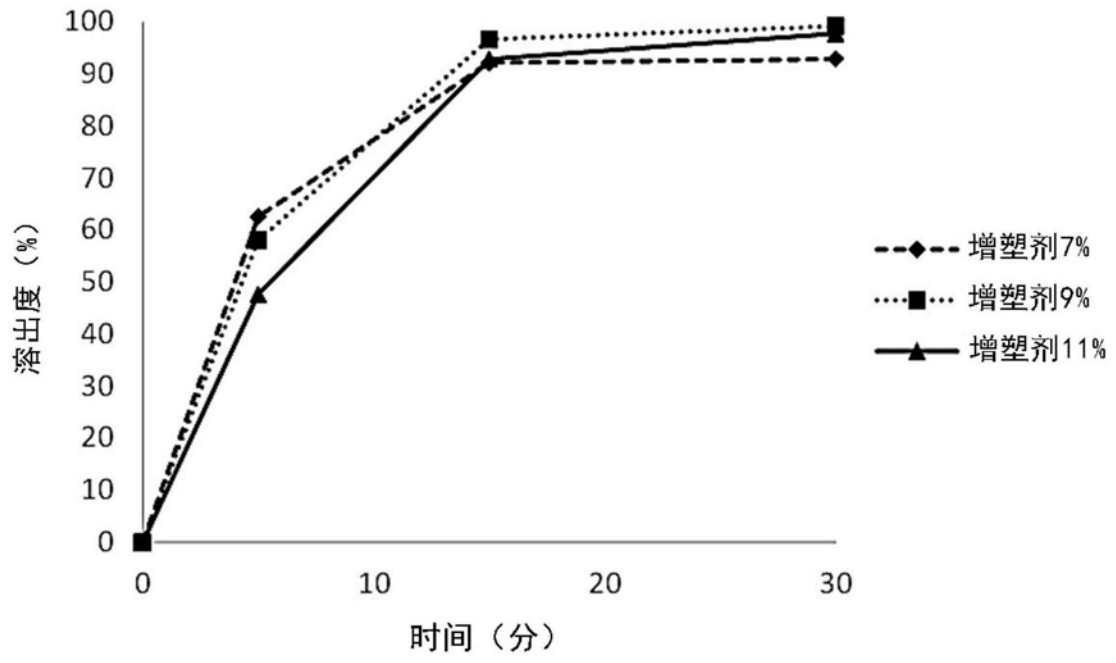


图3