(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 4 月 7 日(07.04.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/040195 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 47/30* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61P 29/02* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/065432

(22) 国際出願日: 2010 年 9 月 8 日(08.09.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-226171 2009 年 9 月 30 日(30.09.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ライオン株式会社 (LION CORPORATION) [JP/JP]; 〒1308644 東京都墨田区本所一丁目３番７号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石田 佑理子 (ISHIDA Yuriko) [JP/JP]; 〒1308644 東京都墨田区本所一丁目３番７号 ライオン株式会社内 Tokyo (JP). 木津 典生 (KIZU Norio) [JP/JP]; 〒1308644 東京都墨田区本所一丁目３番７号 ライオン株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 小島 隆司 (KOJIMA Takashi); 〒1040061 東京都中央区銀座二丁目１６番１２号 銀座大塚ビル２階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

WO 2011/040195 A1

(54) **Title**: UNPLEASANT TASTE-MASKING PARTICLES AND AN ORAL PREPARATION CONTAINING SAME

(54) 発明の名称 : 不快味マスキング粒子及びこれを含有する経口製剤

(57) **Abstract**: Provided are particles having an excellent unpleasant taste-masking effect on pharmaceuticals having an unpleasant taste in the mouth and having high pharmaceutical solubility in the stomach. Also provided is an oral preparation containing said particles. The unpleasant taste masking particles are formed by coating core particles (A) containing a pharmaceutical with an unpleasant taste with a coating agent (B) containing one or more selected from ethyl cellulose, aminoalkyl methacrylate copolymer E, aminoalkyl methacrylate copolymer RS, cellulose acetate phthalate and an ethyl acrylate/ methyl methacrylate copolymer, and containing a hydroxide (C) having high water solubility at pH 1.2 and low water solubility at pH 6.8.

(57) 要約: 口腔内における不快な味を有する薬物の不快味マスキング効果に優れ、かつ胃内における薬物の溶出性が高い粒子及びこれを含む経口製剤を提供する。 （Ａ）不快味を有する薬物を含有する核粒子が、（Ｂ）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Ｅ、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＲＳ、酢酸フタル酸セルロース及びアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体から選ばれる１種又は２種以上及び（Ｃ）ｐＨ１．２で水易溶性であり、ｐＨ６．８で水難溶性の水酸化物を含むコーティング剤で被覆されてなる不快味マスキング粒子。

明　細　書

発明の名称 ： 不快味マスキング粒子及びこれを含有する経口製剤

技術分野

[0001] 本発明は、口腔内における不快な味を有する薬物のマスキング効果に優れ、かつ胃内における薬物の溶出性が高い不快味マスキング粒子及びこれを含む経口製剤に関する。

背景技術

[0002] 経口用の固形製剤で最も汎用されている剤型は錠剤であるが、通常の錠剤は、崩壊が２分以上であるため、服用後、水等ですぐに飲み込み、胃等の消化管で崩壊する。一方、近年、高齢者又は小児にも飲みやすい剤型、即ち、患者のクオリティ・オブ・ライフ（ＱＯＬ）を向上させる剤型として注目されている口腔内崩壊錠やチュアブル錠剤は、服用後、口腔内で崩壊するため、水なしで服用することができるが、不快味を有する主薬の場合、服用感を悪化させることがあり、マスキングする必要がある。

[0003] 不快味のマスキング法としては、甘味剤や矯味剤を添加する方法、胃溶性高分子又は水不溶性高分子を懸濁又は溶解した液を噴霧乾燥することで薬物を担体中に分散させるマトリックス法、薬物を含有する核を胃溶性高分子又は水不溶性高分子を含む被膜で被覆するコーティング法が主に知られている。一般に、甘味剤や矯味剤を添加する方法は、不快味のマスキングが不十分であり、マトリックス法では薬物の一部が製剤の表面に露出するため強い不快味を有する薬物には利用することが難しい。

[0004] 特許第３４１５８３５号公報（特許文献１）には、平均粒子径約５０μｍ～約２５０μｍの口腔内速崩壊錠用薬物含有粒子についての記載があり、実施例では噴霧乾燥法によって調製したファモチジンの苦味マスキング粒子に関する記載があるが、この方法では、非常に強い不快味を有する薬物の不快味をマスキングすることは困難である。また、コーティング法では胃溶性高分子を含む被膜を用いる方法が知られているが、この方法は、胃液や腸液の

ｐＨ変動によって薬物の溶出性に影響が出るという問題点がある。

[0005] そこで、ｐＨ依存性のない不快味マスキング法として、水不溶性高分子を用いたコーティング法が検討されている。ここで、水不溶性高分子とは通常の消化管内のｐＨで溶解しない高分子のことを意味する。水不溶性高分子を用いた不快味マスキング法については多くの報告があるが、不快味マスキングと速放性を同時に満たす製剤に関する報告は少ない。

[0006] 特開２０００－５３５６３号公報（特許文献２）及び特表２００４－５３２２５７号公報（特許文献３）は、苦味を有する有効成分を含有する核に、苦味抑制層としてエチルセルロースと水溶性物質からなる被膜をコーティングした粒子を開示している。また、特許第３３１７４４４号公報（特許文献４）では、不快な苦味の薬物と水膨潤性物質を含有した核に、エチルセルロース及び水溶性物質が含まれる被膜をコーティングした粒子を開示している。これらの粒子はいずれも不快味マスキングと速放性を同時に満たすことを目的としている。しかし、不快味マスキング性を高めるほど被膜の量が増加し、それに伴い溶出率が低下するという課題があるため、マスキング性と溶出性の両課題を満足するには至っていない。

[0007] また、上記以外にも種々の被覆組成物が提案されているが、いずれもマスキング性と胃内溶出性を同時に達成できるものではなかった。例えば、特開平９－２９７６号公報（特許文献５）には、無機物質及び被覆剤に、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）及び／又はポリビニルアルコール（ＰＶＡ）を配合した、錠剤や粒錠剤の汚れを防止するための被覆組成物が提案されている。しかし、被覆組成物成分として、水溶性高分子であるＰＶＰ、ＰＶＡを含むため口中で溶解性を有し、マスキング効果が十分ではなかった。特に、水ですぐに飲み込まずに口中で咀嚼・崩壊させるチュアブル錠や口腔内崩壊錠とした場合、被覆組成物が溶けて不快味が抑制できないという問題があった。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特許第３４１５８３５号公報

特許文献2：特開２０００－５３５６３号公報

特許文献3：特表２００４－５３２２５７号公報

特許文献4：特許第３３１７４４４号公報

特許文献5：特開平９－２９７６号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明は、上記事情に鑑みなされたものであり、口腔内における不快な味を有する薬物の不快味マスキング効果に優れ、かつ胃内における薬物の溶出性が高い不快味マスキング粒子及びこれを含む経口製剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意検討した結果、口腔内における不快な味を有する薬物に、口腔内のｐＨではほとんど溶けず、胃内のｐＨで可溶な水酸化物を溶出調整剤として配合した特定の胃溶性水難溶性高分子化合物をコーティングすることで、口腔内では不快な味をマスキングでき、胃内では高い溶出性を示す不快味マスキング粒子及びこの粒子を含む経口製剤が得られることを見出し、本発明をなすに至った。

[0011] 即ち、本発明は、下記不快味マスキング粒子及び経口製剤を提供する。

請求項１：

（Ａ）不快味を有する薬物を含有する核粒子が、（Ｂ）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Ｅ、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＲＳ、酢酸フタル酸セルロース及びアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体から選ばれる１種又は２種以上と、（Ｃ）ｐＨ１．２で水易溶性であり、ｐＨ６．８で水難溶性の水酸化物とを含むコーティング剤で被覆されてなることを特徴とする不快味マスキング粒子。

請求項２：

｛（Ｂ）＋（Ｃ）｝／（Ａ）で表される、（Ａ）成分に対する（Ｂ）及び

（Ｃ）成分の固形分総量の含有割合が、質量比で０．０３～０．６である請求項１記載の不快味マスキング粒子。

請求項３：

（Ｃ）／｛（Ｂ）＋（Ｃ）｝で表される、（Ｂ）及び（Ｃ）成分の固形分総量に対する（Ｃ）成分の含有割合が、質量比で０．０５～０．８である請求項１又は２記載の不快味マスキング粒子。

請求項４：

（Ａ）核粒子が、アセトアミノフェン又はカフェインである請求項１乃至３のいずれか１項記載の不快味マスキング粒子。

請求項５：

（Ａ）核粒子の平均粒径が、３０～１０００μｍである請求項１乃至４のいずれか１項記載の不快味マスキング粒子。

請求項６：

（Ｃ）水酸化物が、合成ヒドロタルサイト及び水酸化マグネシウムから選ばれる１種又は２種以上である請求項１乃至５のいずれか１項記載の不快味マスキング粒子。

請求項７：

マスキング速放性粒子である請求項１乃至６のいずれか１項記載の不快味マスキング粒子。

請求項８：

請求項１乃至７のいずれか１項記載の不快味マスキング粒子を含有することを特徴とする経口製剤。

請求項９：

粒錠剤、チュアブル錠又は口腔内崩壊錠である請求項８記載の経口製剤。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、口腔内では不快な味を有する薬物のマスキングができ、胃内では高い薬物の溶出性を示す不快味マスキング粒子及びこの粒子を含む経口製剤を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0013] 本発明の不快味マスキング粒子は、（Ａ）不快味を有する薬物を含有する核粒子が、上記（Ｂ）成分及び（Ｃ）ｐＨ１．２で水易溶性であり、ｐＨ６．８で水難溶性の水酸化物を含むコーティング剤で被覆されてなることを特徴とする。

[0014] ＜核粒子＞

（Ａ）不快味を有する薬物を含有する核粒子

不快味を有する薬物としては、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、エテンザミド、フェナセチン、メフェナム酸、アンチピリン、フェニルブタゾン、スルピリン、ジクロフェナトリウム、ケトプロフェン、ナプロキセン、ロキソプロフェンナトリウム、エトドラク、エピリゾール、塩酸チアラミド、インドメタシン、ペンタゾシン、塩化アセチルコリン、酒石酸アリメマジン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、臭化水素酸デキストロメトルファン、クエン酸ペントキシベリン、テオフィリン、アミノフィリン、塩酸エフェドリン、塩酸エピネフリン、硫酸サルブタモール、塩酸トリメトキノール、塩酸プロカテロール、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、グアイフェネシン、トラネキサム酸、無水カフェイン、カフェイン、サリチル酸コリン、サリチル酸ナトリウム等が挙げられ、核粒子としては、１種単独で又は２種以上を組み合わせて、原薬のまま、或いは適当な結合剤や賦形剤を組合せて用いて造粒した粒子を使用してもよい。これらの中でもアセトアミノフェン及びカフェインが好ましい。

[0015] 薬物核粒子の平均粒径は、３０～１０００μｍの範囲が好ましく、３０～８００μｍの範囲がより好ましく、５０～６００μｍの範囲が更に好ましく、特に好ましくは１００～４００μｍの範囲である。３０μｍ未満であると、粒子が細かいため粒子同士の凝集が起こることにより造粒が進みやすく、コーティングが不均一になり、マスキング性が劣る場合がある。一方、１０

００μｍを超えると、マスキング性には問題はないが、ざらつきが強くなり、服用性が悪化することがある。本コーティング粒子を製造する上で装置の性能を最も活かせるのは１００μｍ以上であり、コーティング粒子が口中でよりざらつきが少なくできるのは６００μｍ以下である。

なお、本発明において、平均粒径とは、１０００μｍ、８５０μｍ、５００μｍ、３５５μｍ、２５０μｍ、１５０μｍ、７５μｍ、４５μｍ、２０μｍの内径７５ｍｍのふるいを用い、サンプル量１０ｇで、日局「粉体粒度測定法」第２法に基づき試験を行い測定した際の累積質量の５０%粒子径とする。また、上記測定法により平均粒径が１００μｍ以下であったものについてはレーザー式散乱回析法粒度分布測定装置（ＢＥＣＫＭＡＮ　ＣＯＵＬＴＥＲ社製）を用いて測定した際の累積質量の５０%粒子径を平均粒径とした。

[0016] 核粒子としては、原料をそのまま、或いは造粒品や、目的の粒径に調整したものを適宜使用することができる。造粒する場合、他の成分、例えばデキストリン、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、ポリビニルアルコール部分けん化物、ゼラチン、プルラン、カルボキシビニルポリマー等の結合剤、トウモロコシデンプン、コメデンプン等のデンプン類、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチ等デンプン誘導体類、結晶セルロース、粉末セルロース等のセルロース類、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース誘導体類、乳糖、マンニトール等の糖および糖アルコール類等を適宜添加することができる。不快味を有する薬物に対するこれら結合剤等の含有量（質量比）は、特に限定されないが、不快味を有する薬物：他の成分＝１：０．０１～１：１程度が好ましい。

[0017] （Ａ）薬物又は薬物を含んだ核粒子の含有量は、マスキング性及び製剤化の点から、本発明の粒子全体に対して、質量比で０．２５～０．９８の比率とすることが好ましく、より好ましくは０．３３～０．９６である。

[0018] ＜コーティング剤＞

本発明のコーティング剤は、下記（Ｂ）成分及び（Ｃ）ｐＨ１．２で水易溶性であり、ｐＨ６．８で水難溶性の水酸化物を必須成分として含有するコーティング組成物からなる。

[0019] （Ｂ）成分

（Ｂ）成分は、コーティング剤の被膜基剤となる成分である。本発明においては、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Ｅ、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＲＳ、酢酸フタル酸セルロース、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体等の医薬品添加物規格等の公定書収載品を使用できる。これらは、水１０，０００ｍＬに溶解する量が１ｇ又は１ｍＬ未満である胃溶性水難溶性高分子化合物である。これらは１種単独で又は２種以上を適宜組み合わせて用いることができるが、これらの中でも使用性、臭いの点から、特にエチルセルロースが好まく、市販のエチルセルロース水分散液（医薬品添加物規格、ＦＭＣ社製、アクアコートＥＣＤ－３０）等を用いることができる。

[0020] コーティング剤中の（Ｂ）成分の含有量は、コーティングしやすさ、可塑性、溶出性等を考慮すると、コーティング剤の総固形分に対して１１～８０質量%が好ましく、より好ましくは１８～８０質量%であり、更に好ましくは２０～７３質量%であり、特に好ましくは３２～６７質量%である。コーティング剤中の（Ｂ）成分の量が少なすぎると成膜性、マスキング性に劣る場合があり、多すぎると溶出性、速放性が低下する場合がある。

[0021] なお、コーティング基剤としてポリビニルピロリドンやポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性高分子化合物を含有すると、口腔内での不快味マスキング効果が損なわれるため、使用しないことが好ましく、使用する場合においても、（Ｂ）成分に対して５質量%以下、より好ましくは１質量%以下、特に好ましくは０．５質量%以下に制限される。

[0022] （Ｃ）ｐＨ１．２で水易溶性であり、ｐＨ６．８で水難溶性である水酸化物

（Ｃ）成分は、コーティング剤の溶解性をコントロールする成分であり、

温度３７℃において、ｐＨ１．２で水易溶性であり、ｐＨ６．８で水難溶性である水酸化物である。これを被膜成分である（Ｂ）成分と併用して、コーティング剤中に配合することにより、服用後、口腔内（ｐＨ６．８程度）ではコーティング剤が溶解せずにマスキング効果が高く、胃内（ｐＨ１．２程度）ではコーティング剤中の（Ｃ）成分が溶解し被膜が壊れるため、核粒子である薬物を素早く放出させ、溶出性・速効性に優れたコーティング剤とすることができる。なお、本発明において、「ｐＨ１．２で水易溶性であり、ｐＨ６．８で水難溶性である成分」の「水易溶性」とは、溶質１ｇを溶かすのに必要な溶媒量が３０ｍＬ未満の場合をいい、「水難溶性」とは、溶質１ｇを溶かすのに必要な溶媒量が１００ｍＬ以上の場合をいう。

[0023] このような（Ｃ）成分としては、例えば、合成ヒドロタルサイト、水酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物等が挙げられる。これらは１種単独で又は２種以上を適宜組み合わせて用いることができる。これらのなかでも、合成ヒドロタルサイト、水酸化マグネシウムが好ましく、さらに好ましくは合成ヒドロタルサイトである。なお、コーティング液中に配合する（Ｃ）成分の粒子径は、核粒子の１０分の１以下のものを用いることが好ましい。

[0024] 本発明のコーティング剤には可塑剤が含まれることが好ましい。可塑剤はコーティング組成物を含む溶液に適度な展延性を与え、成膜しやすくする機能を有すると推測される。可塑剤としては、トリアセチン、クエン酸トリエチル等の医薬品添加物規格（（株）薬事日報社）等の公定書に記載されているものが挙げられる。これらは、１種単独で又は２種以上を適宜組み合わせて用いることができる。成膜性を考慮するとトリアセチン、クエン酸トリエチルが好ましく、味の点からトリアセチンがさらに好ましい。可塑剤の含有量はコーティング剤の総固形分に対して７～５０質量%が好ましく、８～４

７質量%がより好ましい。また、可塑剤：（Ｂ）成分の総固形分（質量比）＝１：１～１：８が好ましく、１：３～１：５がより好ましい。

[0025] コーティング剤には、更に酸化チタン、酸化鉄などの顔料、コーティング組成物セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム等の任意成分を含むことができる。

[0026] コーティング剤中の｛（Ｂ）＋（Ｃ）｝／（Ａ）で表される、（Ａ）成分に対する（Ｂ），（Ｃ）成分の固形分総量の割合は、質量比で、好ましくは０．０３～０．６、より好ましくは０．０４～０．６、更に好ましくは０．０８～０．５５、特に好ましくは０．０８～０．３５である。０．０３未満の場合、コーティング膜が薄くなることにより、十分なマスキング性が得られない場合があり、０．６を超えるとコーティング膜が厚くなり、速放性の確保が難しいことがある。

[0027] また、（Ｃ）成分は、コーティング剤中に、（Ｃ）／｛（Ｂ）＋（Ｃ）｝で表される、（Ｂ），（Ｃ）成分の合計量に対する（Ｃ）成分の割合が、質量比で、好ましくは０．０５～０．８、より好ましくは０．０５～０．７、更に好ましくは０．０９～０．７、特に好ましくは０．１～０．６５となるよう配合する。０．０５未満であると、胃内での十分な溶出性が得られない場合があり、０．８を超えると、コーティング膜中の配合量が過多になり、コーティング膜の成膜性が低下し、口腔内でのマスキング性が悪化する場合がある。

[0028] 更に、本発明のマスキング粒子のコーティング率は、（Ａ）成分に対するコーティング剤固形分総量の割合で示され、２～７０質量%が好ましく、より好ましくは５～４０質量%である。

[0029] 本発明の経口製剤の製造方法は、特に制限されず、（Ａ）不快味を有する薬物を含有する核粒子を、（Ｂ）成分及び（Ｃ）ｐＨ１．２で水易溶性であり、ｐＨ６．８で水難溶性である溶出調整剤を含むコーティング剤でコーティングして得ることができる。

コーティング剤によるコーティングは、湿式コーティングが一般的だが、

この限りではない。湿式コーティングの場合は、例えば、コーティング剤組成物を任意の分散媒に分散させた分散液（以下、コーティング剤溶液ということがある。）を核粒子に噴霧する。コーティング剤溶液の分散媒としては、水、エタノール等の親水性溶媒が好ましく挙げられる。

[0030] コーティング剤溶液の噴霧方法としては、特に限定されないが、コーティング剤を核粒子の表面に均一に付着させることができることから、流動層を有するコーティング装置を使用することが好ましい。これにより、均一で溶出性にむらが少ない、優れたコーティングを行うことができる。また、形成されるコーティング膜の強度も高く、打錠や咀嚼により壊れる可能性が低くなる。

[0031] 微粒子のコーティングには下記に示すような装置を用いることができる。攪拌転動流動層コーティングができるマルチプレックス、遠心転動層コーティングができるＣＦグラニュレーター、流動層コーティングができるフローコーター、ＧＰＣＧ、スパイラーフローがある。中でもワースター法が可能な装置（例えばＧＰＣＧのワースター仕様機）においては、効率の良い微粒子コーティングが可能である。ワースター法とは、流動層底部から上部に向かって核粒子粉体に噴霧液を噴霧する仕組みのものである。

[0032]

装置名	型	仕込み量(例)	メーカー
マルチプレックス	ＭＰ－２５	２０ｋｇ	(株)パウレック
ＣＦグラニュレーター	ＣＦ－３６０	３ｋｇ	フロイント産業(株)
フローコーター	ＦＬＯ－５	１．８ｋｇ	フロイント産業(株)
ＧＰＣＧ	ＧＰＣＧ－１５	１５ｋｇ	(株)パウレック
スパイラーフロー	ＳＦＣ－５	３ｋｇ	フロイント産業(株)

[0033] コーティングを行う際の条件としては、特に限定されず、通常用いられている条件が使用できる。例えば、コーティング剤溶液の噴霧速度は、仕込み量や使用する装置のスケールによって適宜調製することが好ましいが、例えば仕込み量が１ｋｇの場合、５～３０ｇ／ｍｉｎとすることができる。コーティング装置の排気温度は、２０～７０℃が好ましく、給気温度は６０～９

０℃が好ましい。排気温度及び給気温度がこの範囲内であると均一なコーティングができる。

[0034] 以上のようにして得られる本発明のマスキング粒子の平均粒径は、特に制限されず、目的の剤型によって適宜調整することが好ましい。例えば、口腔内崩壊錠やチュアブル錠など口の中で溶かして服用する剤型に配合する場合は、服用時のざらつきを防ぐため、５０～６００μｍであることが好ましい。また、錠剤では特に制限されず、顆粒剤や散剤は規定された範囲内の粒度に調整することが好ましい。なお、平均粒径の測定方法は、上述した通りである。

[0035] また、本発明のマスキング粒子の構造は、（Ａ）核粒子と、この（Ａ）核粒子を（Ｂ）成分の高分子化合物で被覆するように形成された被膜とからなり、この被膜中に、好ましくは（Ａ）核粒子の平均粒径の１／１０以下の粒径を有する（Ｃ）水酸化物微粒子が分散されたものである。

[0036] 本発明のマスキング粒子は、口腔内では核粒子の不快味を遮蔽するマスキング性に優れ、胃内では高い溶出性（速放性）を有するマスキング速放性粒子である。なお、本発明において、速放性とは、ｐＨ１．２液中において、３７℃、３０分以内で（Ａ）成分の薬物の飽和溶解度の６０質量%以上の溶出性を示すものをいう。

[0037] 本発明のマスキング粒子は、経口製剤として用いることができ、製剤の種類としては、錠剤、丸剤、液剤、エキス剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、浸剤・煎剤、トローチ剤、チュアブル剤、ゼリー製剤等が挙げられる。ただし、コーティング膜を溶解させる剤型は除く。これらの中でも特に、錠剤、特に口腔内崩壊錠（チュアブル錠を含む、以下同じ）、顆粒剤、散剤として用いることが好ましい。また、苦みが抑えられている点から、水無しで服用する口腔内崩壊錠、ゼリー製剤等として有用である。これらの製剤の製造方法も特に制限されず、常法に従って通常の条件で製造することができる。

実施例

[0038] 以下、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

[0039] ［実施例１～２２］

＜核粒子の製造＞

核粒子に造粒物を用いる場合（実施例１４，１７～２２）の製造方法としては、アセトアミノフェン（ＰＯＷＤＥＲ）３０００ｇにデキストリン（パインデックス＃１００）２０質量%水溶液４００ｇを添加し、ハイスピードミキサー（ＦＳ－２５型、深江パウテック（株）製）を用いて、４００ｒｐｍで５～７分攪拌造粒した。得られた造粒物を８０℃で５時間棚乾燥させた後、目的の平均粒径±２００μｍの分画のものを篩ってコーティングに用いる核粒子とした。

[0040] 核粒子にアセトアミノフェン原薬を用いる場合、実施例１３，１５についてはアセトアミノフェン原薬（ＰＯＷＤＥＲ）、実施例１６についてはアセトアミノフェン原薬（ＤＥＮＳＥ　ＰＯＷＤＥＲ）を篩って調製し、その他の実施例及び比較例についてはアセトアミノフェン原薬（ＳＰＥＣＩＡＬ　ＧＲＡＮＵＬＡＲ）をそのまま用いた。

[0041] ＜マスキング粒子の製造＞

まず、コーティング液の総固形分濃度を２０質量%に調整する量の精製水に（Ｂ）成分としてエチルセルロース水分散液、トリアセチン及び（Ｃ）成分の溶出調整剤を、それぞれ表１～３に記載した割合で入れ、よく攪拌してコーティング液を得た。

次いで、流動層造粒機マルチプレックスＭＰ－０１（（株）パウレック製）を用い、（Ａ）成分として上記のように調製したアセトアミノフェン粒子８００ｇを入れ、これに給気温度６５℃、排気温度２５～４０℃になる風量にて、上記で調製したコーティング液を１４ｇ／ｍｉｎの速度で、表１～３に示す（Ｂ）＋（Ｃ）の固形分総量となるよう噴霧した。これを給気温度８０℃で３０分間乾燥し、マスキング粒子を得た。得られた粒子の平均粒径は、核粒子として用いた粒子の平均粒径とほぼ同じか、大きくなってもわずか

であった。マスキング粒子の構造は、（Ａ）核粒子を（Ｂ）成分が均一に被覆し、この（Ｂ）成分中に（Ｃ）成分が均一に分散されたものであった。

[0042] ［比較例１］

＜核粒子の製造＞

核粒子にアセトアミノフェン原薬（ＳＰＥＣＩＡＬ　ＧＲＡＮＵＬＡＲ）をそのまま用いた。

＜マスキング粒子の製造＞

エチルセルロース水分散液及びトリアセチンの代わりに、ヒプロメロース２９１０（信越化学工業（株）製）及びマクロゴール６０００（三洋化成工業（株）製）を用いる以外、実施例１３と同様に表４に示す割合でコーティング液を調製し、マスキング粒子を得た。

[0043] ［比較例２］

＜核粒子の製造＞

実施例１４と同様に造粒した。

＜マスキング粒子の製造＞

溶出調整剤としてＤ－マンニトール（ロケットジャパン（株）製、いずれのｐＨにおいても水溶性）を用いた以外は、実施例１３と同様に表４に示す割合でコーティング液を調製し、マスキング粒子を得た。

[0044] ［比較例３］

＜核粒子の製造＞

核粒子にアセトアミノフェン原薬（ＳＰＥＣＩＡＬ　ＧＲＡＮＵＬＡＲ）をそのまま用いた。

＜マスキング粒子の製造＞

溶出調整剤として炭酸カルシウムを用いた以外は、実施例１３と同様に表４に示す割合でコーティング液を調製し、マスキング粒子を得た。

[0045] ［比較例４］

＜核粒子の製造＞

核粒子にアセトアミノフェン原薬（ＳＰＥＣＩＡＬ　ＧＲＡＮＵＬＡＲ）

をそのまま用いた。

＜マスキング粒子の製造＞

溶出調整剤を用いない以外は、実施例１３と同様に表４に示す割合でコーティング液を調製し、マスキング粒子を得た。

[0046] 実施例１～２２、比較例１～４で得られたマスキング粒子について、苦みのマスキング性、速放性及びざらつきの評価を行った。結果を表１～４に併記する。

苦味のマスキング性と速放性は溶出性により評価した。日本薬局方パドル法に準拠する溶出試験を行った。

[0047] ＜苦味のマスキング性＞

苦味のマスキング性については口腔内における唾液での溶出性の代替として、唾液のｐＨを想定した３７℃、ｐＨ６．８の緩衝液を用いて評価した。

［溶出性試験方法］

溶出性は第１５改正日本薬局方・溶出試験法に準じて行なった。試験液として、第１５改正日本薬局方・溶出試験法・溶出試験第２液（ｐＨ約６．８）を調製し、１ベッセル当り９００ｍＬ用いた。試験は、該試験液に造粒粒子又は錠剤（サンプル）を投入し、パドル回転数を５０ｒｐｍに設定し、攪拌しながら所定の経時で試験液をそれぞれ１０ｍＬ採取し、溶出率（薬物の初期値（造粒粒子に含有させた薬物の設定量）に対する溶出量）を吸光度測定法（装置名：分光光度計Ｕ－３３１０型、（株）日立ハイテクノロジーズ製、波長２４３ｎｍ）により測定した。サンプル投入量は、造粒粒子及び錠剤の場合、アセトアミンフェンが１００ｍｇとなる量を投入した（錠剤中１００ｍｇを超える場合には、１錠を投入）。

[0048] ［評価基準（ｐＨ６．８）］

５分後のアセトアミノフェンの溶出率が２５質量%未満であれば効果があると判断した。２５質量%未満の場合、苦味が許容できるレベルであるためである。

予備試験として官能評価を行った結果、アセトアミノフェンの溶出率が２

５質量%未満の場合は苦味が許容できるレベルであり、１０質量%未満ではより苦味が改善されていた。一方、２５質量%以上の場合は苦味が許容できないレベルであった。したがって、本評価では５分後のアセトアミノフェンの溶出率を苦味マスキング性の評価指標とした。

◎：１０質量%未満

○：１０質量%以上２５質量%未満

×：２５質量%以上

[0049] ＜速放性＞

速放性については胃内における胃液での溶出性の代替として、胃液のｐＨを想定した３７℃、ｐＨ１．２の緩衝液を用いて評価した。その際、１サンプルに含まれるアセトアミノフェン含量を１００質量%とした場合、それに対する溶出したアセトアミノフェンの割合を溶出率（質量%）として示した。

［溶出性試験方法］

溶出性は第１５改正日本薬局方・溶出試験法に準じて行なった。試験液として、第１５改正日本薬局方・溶出試験法・溶出試験第１液（ｐＨ約１．２）を調製し、１ベッセル当り９００ｍＬ用いた。試験は、該試験液に造粒粒子又は錠剤（サンプル）を投入し、パドル回転数を５０ｒｐｍに設定し、攪拌しながら所定の経時で試験液をそれぞれ１０ｍＬ採取し、溶出率（薬物の初期値（造粒粒子に含有させた薬物の設定量）に対する溶出量）を吸光度測定法（装置名：分光光度計Ｕ－３３１０型、（株）日立ハイテクノロジーズ製、波長２４３ｎｍ）により測定した。サンプル投入量は、造粒粒子及び錠剤の場合、アセトアミンフェンが１００ｍｇとなる量を投入した（錠剤中１００ｍｇを超える場合には、１錠を投入）。

実施例２６のカフェインについても同様の評価を行った。

[0050] ［評価基準（ｐＨ１．２）］

３０分後のアセトアミノフェンの溶出率が６０質量%以上であれば本発明の効果があるとした。

◎：８０質量%以上

○：６０質量%以上８０質量%未満

×：６０質量%未満

[0051] ＜ざらつき＞

パネラー４名がマスキング粒子を薬物換算量で０．３ｇ口に含み、口腔内で溶解した際に感じたざらつきの強さを５段階で評価し、平均点を算出した。

［評価基準］

平均点が３未満であれば許容できる。

ざらつきを強く感じるほど食感が悪化し、服用性が悪化するためである。

［評価点］

０：ざらつきを感じない

１：ざらつきをやや感じる

２：ざらつきを少し感じる

３：ざらつきをかなり感じる

４：ざらつきを非常に感じる

［平均点］

◎：１未満

○：１以上２未満

△：２以上３未満

×：３以上

[0052]

[表1]

				実施例						
				1	2	3	4	5	6	7
核粒子	(A)	形状		原薬	原薬	原薬	原薬	原薬	原薬	原薬
		ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ平均粒径(μm)		300	300	300	300	300	300	300
		ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ(g)		800	800	800	800	800	800	800
コーティング剤	(B)	水難溶性高分子	ｴﾁﾙｾﾙﾛｰｽ水分散液中固形分(g)	10.7	17.8	35.6	53.3	71.1	124.4	213.3
	可塑剤		ﾄﾘｱｾﾁﾝ(g)	2.7	4.4	8.9	13.3	17.8	31.1	53.3
	(C)	溶出調整剤	合成ﾋﾄﾞﾛﾀﾙｻｲﾄ(g)	10.7	17.8	35.6	53.3	71.1	124.4	213.3
(B)+(C)(g)				21.4	35.6	71.2	106.6	142.2	248.8	426.6
(B)/ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤(ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤中の(B)成分)質量%				44.4	44.5	44.4	44.5	44.4	44.4	44.4
ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤/(A)(ｺｰﾃｨﾝｸﾞ率)質量%				3.0	5.0	10.0	15.0	20.0	35.0	60.0
{(B)+(C)}/(A)質量比				0.03	0.04	0.09	0.13	0.18	0.31	0.53
(C)/{(B)+(C)}質量比				0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ﾏｽｷﾝｸﾞ粒子中の(A)の比率(質量比)				0.97	0.95	0.91	0.87	0.83	0.74	0.63
評価結果	苦味のﾏｽｷﾝｸﾞ性			○	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	速放性(37℃)			◎	◎	◎	◎	◎	◎	○
	ざらつき			◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

[0053]

[表2]

				実施例				
				8	9	10	11	12
核粒子	(A)	形状		原薬	原薬	原薬	原薬	原薬
		ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ平均粒径(μm)		300	300	300	300	300
		ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ(g)		800	800	800	800	800
コーティング剤	(B)	水難溶性高分子	ｴﾁﾙｾﾙﾛｰｽ水分散液中固形分(g)	36	36	36	36	36
	可塑剤		ﾄﾘｱｾﾁﾝ(g)	9	9	9	9	9
	(C)	溶出調整剤	合成ﾋﾄﾞﾛﾀﾙｻｲﾄ(g)	2.4	4.5	36	67.5	
			水酸化ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ(g)					36
(B)+(C)(g)				38.4	40.5	72	103.5	72
(B)/ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤(ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤中の(B)成分)質量%				78.9	66.7	20.0	11.8	20.0
ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤/(A)(ｺｰﾃｨﾝｸﾞ率)質量%				5.9	6.2	10.1	14.1	10.1
{(B)+(C)}/(A)質量比				0.05	0.05	0.09	0.13	0.09
(C)/{(B)+(C)}質量比				0.06	0.11	0.5	0.65	0.5
ﾏｽｷﾝｸﾞ粒子中の(A)の比率(質量比)				0.94	0.94	0.91	0.88	0.91
評価結果	苦味のﾏｽｷﾝｸﾞ性			◎	◎	◎	◎	○
	速放性(37℃)			○	◎	◎	◎	◎
	ざらつき			◎	◎	◎	◎	◎

[0054]

[表3]

				実施例									
				13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
核粒子	(A)	形状		原薬	造粒物	原薬	原薬	造粒物	造粒物	造粒物	造粒物	造粒物	造粒物
		ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ平均粒径(μm)		30	30	50	100	100	400	400	600	800	1000
		ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ(g)		800	800	800	800	800	800	800	800	800	800
コーティング剤	(B)	水難溶性高分子	ｴﾁﾙｾﾙﾛｰｽ水分散液中固形分(g)	35.6	35.6	35.6	35.6	35.6	35.6	35.6	35.6	35.6	35.6
	可塑剤		ﾄﾘｱｾﾁﾝ(g)	8.9	8.9	8.9	8.9	8.9	8.9	8.9	8.9	8.9	8.9
	(C)	溶出調整剤	合成ﾋﾄﾞﾛﾀﾙｻｲﾄ(g)	35.6	35.6	35.6	35.6	35.6	35.6	35.6	35.6	35.6	35.6
(B)+(C)(g)				71.2	71.2	71.2	71.2	71.2	71.2	71.2	71.2	71.2	71.2
(B)/ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤(ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤中の(B)成分) 質量%				44.4	44.4	44.4	44.4	44.4	44.4	44.4	44.4	44.4	44.4
ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤/(A)(ｺｰﾃｨﾝｸﾞ率) 質量%				10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
{(B)+(C)}/(A)質量比				0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
(C)/{(B)+(C)}質量比				0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ﾏｽｷﾝｸﾞ粒子中の(A)の比率(質量比)				0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91
評価結果	苦味のﾏｽｷﾝｸﾞ性			○	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	速放性(37℃)			◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	ざらつき			◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	△

[0055]

[表4]

				比較例			
				1	2	3	4
核粒子	(A)	形状		原薬	造粒物	原薬	原薬
		ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ平均粒径(μm)		300	300	300	300
		ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝ(g)		800	800	800	800
コーティング剤	(B)	水難溶性高分子	ｴﾁﾙｾﾙﾛｰｽ水分散液中固形分(g)		71.3	71.3	36
		水溶性高分子	ﾋﾌﾟﾛﾒﾛｰｽ2910(g)	61.6			
	可塑剤		ﾄﾘｱｾﾁﾝ(g)		17.7	17.7	9
			ﾏｸﾛｺﾞｰﾙ6000(g)	37			
	(C)	溶出調整剤	合成ﾋﾄﾞﾛﾀﾙｻｲﾄ(g)	61.6			
			D-ﾏﾝﾆﾄｰﾙ(g)		71.3		
			炭酸ｶﾙｼｳﾑ(g)			71.3	
(B)+(C)(g)				123.2	142.6	142.6	36
(B)/ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤（ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤中の(B)成分）質量%				38.5	44.5	44.5	80.0
ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤/(A)（ｺｰﾃｨﾝｸﾞ率）質量%				20	20	20	5.6
{(B)+(C)}/(A)質量比				0.15	0.18	0.18	0.05
(C)/{(B)+(C)}質量比				0.5	0.5	0.5	0
ﾏｽｷﾝｸﾞ粒子中の(A)の比率（質量比）				0.83	0.83	0.83	0.95
評価結果	苦味のﾏｽｷﾝｸﾞ性			×	×	◎	◎
	速放性(37℃)			◎	◎	×	×
	ざらつき			◎	◎	◎	◎

[0056] ＜使用原料＞

デキストリン（松谷化学工業（株）、パインデックス＃１００）

アセトアミノフェン（タイコヘルスケアジャパン（株）、ＳＰＥＣＩＡＬ ＧＲＡＮＵＬＡＲ）

アセトアミノフェン（タイコヘルスケアジャパン（株）、ＤＥＮＳＥ ＰＯＷＤＥＲ）

アセトアミノフェン（タイコヘルスケアジャパン（株）、ＰＯＷＤＥＲ）

エチルセルロース水分散液（ＦＭＣ社、アクアコートＥＣＤ－３０）

トリアセチン（大八化学工業（株）、トリアセチン）

合成ヒドロタルサイト（協和化学工業（株）、アルカマックＶＦ）

水酸化マグネシウム（協和化学工業（株）、キョーワスイマグ　キスマ２００）

炭酸カルシウム水分散液（白石工業（株）、カルエッセンーＰ２）

ヒプロメロース２９１０（信越化学工業（株）、ＴＣ－５Ｅ）

マクロゴール６０００（三洋化成工業（株））

Ｄーマンニトール（ロケットジャパン（株）、ＰＥＡＲＬＩＴＯＬ　５０Ｃ）

[0057] ［実施例２３］口腔内崩壊錠

マスキング粒子は、実施例５と同様に製造したアセトアミノフェンコーティング粒子を用いた。次に、以下の手順でエリスリトール／スターチ造粒品を調製した。エリスリトール（エリスリトール、三栄源エフ・エフ・アイ（株）製）３２００ｇとスターチ（精製乾燥滅菌コーンスターチ、松谷化学工業（株）製）６００ｇを混ぜ、スパイラーフローＳＦＣ－５型（フロイント産業（株）製）に入れ、給気温度９０℃、排気温度３５～４５℃で、ヒドロキシプロピルセルロース６質量%水溶液（ＨＰＣ－Ｌ、日本曹達（株）製）を２４００ｇ噴霧し造粒した。

次いで、得られた顆粒を用いて、表５に示す組成の錠剤を、クリーンプレス（（株）菊水製作所製）で打錠（打錠圧１２００ｋｇｆ）し、質量４１０ｍｇ、１２ｍｍの円形錠を得た。

[0058] ［実施例２４］チュアブル錠

マスキング粒子は、実施例５と同様に製造したアセトアミノフェンコーティング粒子を用いた。次に、以下の手順でマンニトール造粒品を調製した。Ｄーマンニトール（ロケットジャパン（株）製）９００ｇを流動層造粒機マルチプレックスＭＰ－０１（（株）パウレック製）に入れ、給気温度８０℃、排気温度４０～５０℃で、ヒドロキシプロピルセルロース１２質量%水溶液を６００ｇ噴霧し造粒した。

次いで、得られた顆粒を用いて、表６に示す組成の錠剤を、クリーンプレ

ス（（株）菊水製作所製）で打錠（打錠圧１２００ｋｇｆ）し、質量２８０ｍｇ、９ｍｍの円形錠を得た。

[0059] ［実施例２５］ゼリー製剤

マスキング粒子は、実施例１６と同様に製造したアセトアミノフェンコーティング粒子を用いた。次に、以下の手順で、表７に示す組成のゼリー状製剤を調製した。

（１）グリセリン（日局グリセリン、油化産業（株）製）０．１ｇにキサンタンガム（キサンタンガム、三栄源エフ・エフ・アイ（株）製）０．５ｇを分散させ、分散液Ａとした。

（２）グリセリン０．０５ｇにローカストビーンガム（ローカストビーンガム、三晶（株）製）０．１５ｇを分散させ、分散液Ｂとした。

（３）水４．８１ｇに分散液Ａ、分散液Ｂ、アセトアミノフェンコーティング粒子１．１ｇを加え、室温で３０分間攪拌した後、６０℃に加温してＣ液とした。

（４）Ｃ液を、６０℃に保ったまま、気泡を抜くため減圧下で２０分間攪拌した。これをアルミニウム容器（１回投与量５ｇ）に注入し、３０℃以下に冷却して、ゼリー製剤を得た。

[0060] ［実施例２６］顆粒剤

アセトアミノフェンのマスキング粒子は、実施例１６と同様に製造したアセトアミノフェンコーティング粒子を用いた。次に、カフェインのマスキング粒子として、以下の手順で、カフェインコーティング粒子を調製した。

（１）精製水にエチルセルロース水分散液（ＦＭＣ社製）を固形分換算量で６．７ｇ、トリアセチン（大八化学工業（株）製）を１．７ｇ、及び合成ヒドロタルサイト（協和化学工業（株）製）を６．７ｇ入れ、よく攪拌し、コーティング剤溶液を得た。

（２）平均粒子径３８０μｍのカフェイン粒子（無水カフェイン、（株）静岡カフェイン工業所製）１０００ｇを流動層造粒機マルチプレックスＭＰ－０１（（株）パウレック製）に入れ、給気温度８０℃、排気温度３５～４５

℃になる風量で、（１）で調製したコーティング剤溶液を、２０ｇ／ｍｉｎの速度で、３００ｇ噴霧してコーティングを行った。これを給気温度８０℃で３０分間乾燥し、カフェインコーティング粒子を得た。カフェインコーティング粒子のコーティング剤中のエチルセルロース及び合成ヒドロタルサイトの総量は１３．５ｇであり、そのカフェイン粒子に対する割合は、質量比で０．２７であった。また、エチルセルロース及び合成ヒドロタルサイトの総量に対する合成ヒドロタルサイトの割合は、質量比で０．５６であった。

次いで、Ｖ型混合機Ｖ－５型（（株）徳寿製作所製）を用い、表８に示す組成を混合して、顆粒剤を得た。

[0061] 実施例２３～２６で得られた製剤について、上記と同様の評価を行った。結果を表５～８に併記する。

[0062] [表5]

口腔内崩壊錠

組成(mg/錠)		実施例23
ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝｺｰﾃｨﾝｸﾞ粒子		110
ｴﾘｽﾘﾄｰﾙ/ｽﾀｰﾁ造粒品		250
ｽﾀｰﾁ		8
ｸﾛｽﾎﾟﾋﾞﾄﾞﾝ		41
ｽﾃｱﾘﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ		1
合計		410
評価結果	苦味のﾏｽｷﾝｸﾞ性	◎
	速放性(37℃)	◎

[0063] [表6]

ﾁｭｱﾌﾞﾙ錠

組成(mg/錠)		実施例24
ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝｺｰﾃｨﾝｸﾞ粒子		110
ﾏﾝﾆﾄｰﾙ造粒品		146
結晶ｾﾙﾛｰｽ		15
ｸﾛｽｶﾙﾒﾛｰｽﾅﾄﾘｳﾑ		8
ｽﾃｱﾘﾝ酸ﾏｸﾞﾈｼｳﾑ		1
合計		280
評価結果	苦味のﾏｽｷﾝｸﾞ性	◎
	速放性(37℃)	◎

[0064] [表7]

ｾﾞﾘｰ製剤

組成(mg/個)		実施例25
ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝｺｰﾃｨﾝｸﾞ粒子		110
ｷｻﾝﾀﾝｶﾞﾑ		50
ﾛｰｶｽﾄﾋﾞｰﾝｶﾞﾑ		15
ｸﾞﾘｾﾘﾝ		15
精製水		4810
合計		5000
評価結果	苦味のﾏｽｷﾝｸﾞ性	◎
	速放性(37℃)	◎

[0065] [表8]

顆粒剤

組成(mg/回)		実施例26
ｱｾﾄｱﾐﾉﾌｪﾝｺｰﾃｨﾝｸﾞ粒子		330
ｶﾌｪｲﾝｺｰﾃｨﾝｸﾞ粒子		65
ﾊﾞﾚｲｼｮﾃﾞﾝﾌﾟﾝ		305
合計		700
評価結果	苦味のﾏｽｷﾝｸﾞ性	◎
	速放性(37℃)	◎

[0066] ＜使用原料＞

エリスリトール（三栄源エフ・エフ・アイ（株）、エリスリトール）

スターチ（松谷化学工業（株）、精製乾燥滅菌コーンスターチ）

ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）、ＨＰＣ－Ｌ）

クロスポビドン（ＩＳＰ　Ｊａｐａｎ、ポリプラスドンＸＬ－１０）

結晶セルロース（旭化成ケミカルズ（株）、セオラスＰＨ－１０２）

クロスカルメロースナトリウム（三栄源エフ・エフ・アイ（株）、キッコレート）

ステアリン酸マグネシウム（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ　Ｉｎｃ．、ステアリン酸マグネシウム）

キサンタンガム（三栄源エフ・エフ・アイ（株）、キサンタンガム）

ローカストビーンガム（三晶（株）、ローカストビーンガム）

グリセリン（油化産業（株）、日局グリセリン）

カフェイン（（株）静岡カフェイン工業所、無水カフェイン）

バレイショデンプン（日澱化学（株）、バレイショデンプン）

請求の範囲

[請求項1] （Ａ）不快味を有する薬物を含有する核粒子が、（Ｂ）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Ｅ、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＲＳ、酢酸フタル酸セルロース及びアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体から選ばれる１種又は２種以上と、（Ｃ）ｐＨ１．２で水易溶性であり、ｐＨ６．８で水難溶性の水酸化物とを含むコーティング剤で被覆されてなることを特徴とする不快味マスキング粒子。

[請求項2] ｛（Ｂ）＋（Ｃ）｝／（Ａ）で表される、（Ａ）成分に対する（Ｂ）及び（Ｃ）成分の固形分総量の含有割合が、質量比で０．０３～０．６である請求項１記載の不快味マスキング粒子。

[請求項3] （Ｃ）／｛（Ｂ）＋（Ｃ）｝で表される、（Ｂ）及び（Ｃ）成分の固形分総量に対する（Ｃ）成分の含有割合が、質量比で０．０５～０．８である請求項１又は２記載の不快味マスキング粒子。

[請求項4] （Ａ）核粒子が、アセトアミノフェン又はカフェインである請求項１乃至３のいずれか１項記載の不快味マスキング粒子。

[請求項5] （Ａ）核粒子の平均粒径が、３０～１０００μｍである請求項１乃至４のいずれか１項記載の不快味マスキング粒子。

[請求項6] （Ｃ）水酸化物が、合成ヒドロタルサイト及び水酸化マグネシウムから選ばれる１種又は２種以上である請求項１乃至５のいずれか１項記載の不快味マスキング粒子。

[請求項7] マスキング速放性粒子である請求項１乃至６のいずれか１項記載の不快味マスキング粒子。

[請求項8] 請求項１乃至７のいずれか１項記載の不快味マスキング粒子を含有することを特徴とする経口製剤。

[請求項9] 粒錠剤、チュアブル錠又は口腔内崩壊錠である請求項８記載の経口製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/065432

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K9/14(2006.01)i, *A61K9/50*(2006.01)i, *A61K31/167*(2006.01)i, *A61K47/02*(2006.01)i, *A61K47/30*(2006.01)i, *A61K47/38*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P29/02*(2006.01)i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K9/14, A61K9/50, A61K31/167, A61K47/02, A61K47/30, A61K47/38, A61P29/00, A61P29/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 4-327529 A (Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.), 17 November 1992 (17.11.1992), entire text; particularly, example 7 (Family: none)	1,7-9 1-9
Y	JP 58-4714 A (Astra Lakemedel AB.), 11 January 1983 (11.01.1983), entire text & US 4656027 A & US 4994260 A & EP 69097 A2	1-9
Y	JP 2-59515 A (Farma Resa S.r.l.), 28 February 1990 (28.02.1990), entire text & EP 350701 A2	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 29 September, 2010 (29.09.10)	Date of mailing of the international search report 12 October, 2010 (12.10.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/065432

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 55-129224 A (Toyo Jozo Co., Ltd.), 06 October 1980 (06.10.1980), entire text (Family: none)	1-9
Y	JP 4-327531 A (Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.), 17 November 1992 (17.11.1992), entire text (Family: none)	1-9
Y	JP 5-194225 A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 03 August 1993 (03.08.1993), entire text; particularly, claims 4, 9 (Family: none)	1-9

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０６５４３２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K9/14(2006.01)i, A61K9/50(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/30(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P29/02(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K9/14, A61K9/50, A61K31/167, A61K47/02, A61K47/30, A61K47/38, A61P29/00, A61P29/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１０年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X Y	JP 4-327529 A（京都薬品工業株式会社）1992.11.17, 全文、特に実施例７ （ファミリーなし）	1,7-9 1-9
Y	JP 58-4714 A（アストラ・レーケメデル・アクチエボラーグ） 1983.01.11, 全文 & US 4656027 A & US 4994260 A & EP 69097 A2	1-9

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
２９．０９．２０１０	１２．１０．２０１０

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　４０４１
田村　直寛
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	JP 2-59515 A (フアルマ　レーザ　エスアールエル) 1990.02.28, 全文 & EP 350701 A2	1-9
Y	JP 55-129224 A (東洋醸造株式会社) 1980.10.06, 全文 (ファミリーなし)	1-9
Y	JP 4-327531 A (京都薬品工業株式会社) 1992.11.17, 全文 (ファミリーなし)	1-9
Y	JP 5-194225 A (吉富製薬株式会社) 1993.08.03, 全文、特に請求項４，９ (ファミリーなし)	1-9