(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
2021年4月1日(01.04.2021)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2021/060304 A1

(51) 国際特許分類:
A61P 3/00 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 31/315* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2020/035883

(22) 国際出願日： 2020年9月24日(24.09.2020)

(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 2019-173744 2019年9月25日(25.09.2019) JP

(71) 出願人: ノーベルファーマ株式会社 (**NOBELPHARMA CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1040033 東京都中央区新川一丁目17番24号 Tokyo (JP).

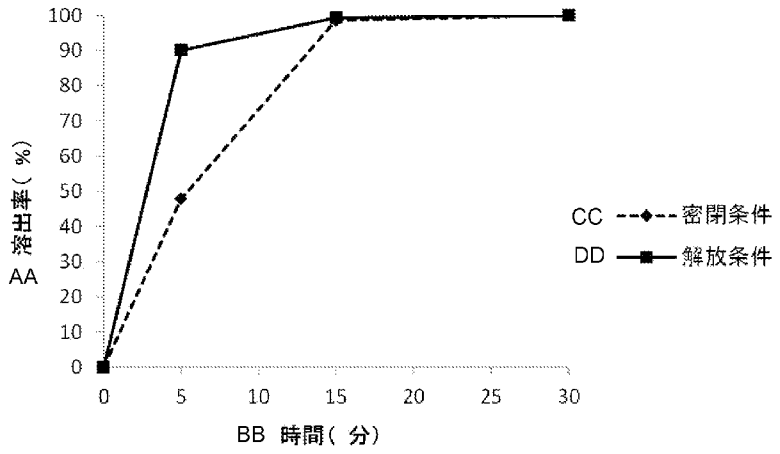
(72) 発明者: 野村 達雄 (**NOMURA Tatsuo**); 〒1040033 東京都中央区新川一丁目17番24号 ノーベルファーマ株式会社内 Tokyo (JP). 安澤 亨 (**YASUZAWA Toru**); 〒1040033 東京都中央区新川一丁目17番24号 ノーベルファーマ株式会社内 Tokyo (JP).

(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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH,

(54) **Title:** GRANULE HAVING MASKED UNPLEASANT TASTE AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称： 不快な味がマスクされた顆粒剤及びその製造方法

［図1］



AA Elution rate (%)
BB Time (min)
CC Sealed condition
DD Release condition

(57) **Abstract:** [Problem] To provide a granule in which the unpleasant taste of an active ingredient is masked and the rapid-release of the active ingredient is maintained, and a method for producing the same; and in particular, to provide a granule containing zinc acetate as an active ingredient having an unpleasant taste, and a method for producing the same. [Solution] This method for producing a granule, in which the unpleasant taste of an active ingredient is masked and the rapid-release of the active ingredient is maintained, comprises: (1) a step for obtaining core particles which contain an

WO 2021/060304 A1

［続葉有］

KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

active ingredient having an unpleasant taste; (2) a step for coating the surfaces of the core particles obtained in step (1) with ethyl cellulose; and (3) a step for heating, in a sealed state, the particles obtained in step (2).

(57) 要約：【課題】有効成分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された顆粒剤及びその製造方法を提供する。特に、不快な味を有する有効成分として、酢酸亜鉛を含む顆粒剤及びその製造方法を提供する。【解決手段】（１）不快な味を有する有効成分を含むコア粒子を得る工程、（２）工程（１）により得られたコア粒子の表面に、エチルセルロースを被覆する工程、及び（３）工程（２）により得られた粒子を、密閉状態で加熱処理する工程、を含む、有効成分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された顆粒剤の製造方法。

明　細　書

発明の名称 ： 不快な味がマスクされた顆粒剤及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、有効成分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された顆粒剤及びその製造方法に関する。特に、不快な味を有する有効成分として、酢酸亜鉛を含む顆粒剤及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 一般に、良薬口に苦しという言葉の通り、治療効果に優れるが味は非常に不快な薬剤が存在する。例えばウィルソン病の治療剤として用いられており、近年では、低亜鉛血症患者に対する亜鉛補充療法用の治療剤として臨床応用されている酢酸亜鉛は、非常に不快な味を有する。

[0003] これまで用いられている酢酸亜鉛を含む治療剤は、カプセル剤やフィルムコーティングされた錠剤であるため、服用時の有効成分の不快な味に関する課題は顕在化していなかった。しかし、酢酸亜鉛製剤は、小児から高齢者まで幅広い年齢の患者に用いるため、より服用しやすくかつ用量の調整が容易な顆粒形態の製剤が望まれている。

[0004] ここで、酸化亜鉛の様な非常に不快な味を有する有効成分を顆粒剤にする場合は、服用時に口の中で製剤が溶解して有効成分の不快な味をダイレクトに感じることになるため、マスキングの必要がでてくる。一方で、薬剤の効果を十分得るためには、酢酸亜鉛等の薬剤が、投与後早期に生体内に吸収されることが必要である。従って、酢酸亜鉛等の薬剤を顆粒剤とするためには、不快な味のマスキングと速放性の維持という、相反する課題を同時に克服しなければならない。

[0005] 特許文献１には、不快な味をマスキングした速放性の粒状製剤の製造において、薬理活性物質を含む核に対して、エチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースを含水エタノールに溶解し、これを素顆粒に対して６０～１００％コーティングする方法が開示されている。

[0006] 特許文献２には、有機溶媒を用いないコーティング方法として、エチルセルロース水懸濁液を用いた方法が開示されている。特許文献２では、薬理活性物質を含む核をエチルセルロース水懸濁液でコーティングし、次いで、一定の湿度下で熱処理を行う方法が開示されている。

[0007] 特許文献３には、不快な味をマスキングして、かつ迅速な放出を目的とした技術として、薬理活性物質を含む芯に、まず、中間層として水溶性高分子をコーティングした上に、一定量の可塑剤を含むエチルセルロース水懸濁液を２０～４０％コーティングする方法が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特開２００８－８１４４８号

特許文献2：特開平９－１９４３４７号

特許文献3：特開２０００－５３５６３号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 上述した通り、酢酸亜鉛等の不快な味を有する有効成分を含む顆粒剤においては、不快な味のマスキングと速放性の維持という、相反する課題を同時に克服する必要がある。

[0010] しかしながら、特許文献１～３に記載の発明では、有効成分の不快な味をマスキングしつつ、速放性を維持した顆粒剤を得ることはできなかった。また、顆粒剤の加熱工程は、陽圧になることを避けるために開放系で行われることが通常であるが、この方法でも有効成分の不快な味をマスキングしつつ、速放性を維持した顆粒剤を得ることはできなかった。

[0011] 本発明は上記事情に鑑みてなされたものであり、有効成分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された顆粒剤及びその製造方法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

[0012] 本発明者らは、上記課題を解決するために、コーティング工程における加熱処理を従来通りの解放系で鋭意検討する中で、驚くべきことに、この加熱工程を、技術常識に反して密閉状態に行うことによって課題を解決し本発明に到達した。すなわち、水分散エチルセルロース懸濁液を噴霧したコア粒子を、密閉状態で加熱処理することにより、服用後、口の中では不快な味の有効成分が放出しないが、嚥下後胃の中で有効成分を直ちに放出することが可能な量ないし厚さのコーティングを有する顆粒剤を得ることに成功し本発明に到達した。

なお、本明細書において、コア粒子といった語は、顆粒剤を構成するそれぞれの粒子の中心となる粒子といった意味で用いられる。また、速放性という語は、嚥下後胃の中で有効成分が早期に放出されるといった意味に用いる。

[0013] すなわち本発明は、（１）不快な味を有する有効成分を含むコア粒子を得る工程、（２）工程（１）により得られたコア粒子の表面に、エチルセルロースを被覆する工程、及び（３）工程（２）により得られた粒子を、密閉状態で加熱処理する工程、を含む、有効成分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された顆粒剤の製造方法である。

[0014] また本発明は、本明細書に記載の製造方法により得られた、有効成分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された顆粒剤である。

[0015] さらに本発明は、不快な味を有する有効成分を含むコア粒子を、前記コア粒子に対して２～１２重量％のエチルセルロースを含む被膜で被覆した、有効成分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された顆粒剤である。

[0016] すなわち本発明は、不快な味を有する有効成分を含むコア粒子を、前記コア粒子に対して２～１２重量％のエチルセルロースを含む被膜で被覆し、かつ日本薬局方の溶出試験第２法（パドル法、試験液：水、試験液量：９００ｍＬ、５０ｒｐｍ）による有効成分の溶出５分値が８０％以下で、溶出１５分値が８５％以上である顆粒剤である。

発明の効果

[0017] 本発明により、有効成分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された顆粒剤及びその製造方法を提供することが可能となる。特に、不快な味を有する有効成分として、酢酸亜鉛を含む顆粒剤及びその製造方法を提供することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]密閉条件加熱製剤と解放条件加熱製剤における有効成分溶出率の比較を示すグラフである。

[図2]エチルセルロースのコーティング量と有効成分の溶出率との関係を示すグラフである。

[図3]可塑剤の添加量と有効成分の溶出率の関係を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0019] 以下、本発明について詳細に説明する。

[0020] 本発明で用いることができる不快な味を有する有効成分としては、苦み、渋み等の不快な風味を有する種々の物質があげられるが、従来味をマスクしつつ速放性を維持することが困難であった水溶性の高い物質に対して用いることが特に効果的であり、例えば、酢酸亜鉛をあげることができる。酢酸亜鉛は、無水物でも、水和物であってもよく、二水和物であることがより好ましい。

[0021] 本発明の一の態様において、工程（１）は、コア粒子の核となる粒子に、有効成分の溶液又は懸濁液を噴霧して前記粒子を有効成分で被覆する工程とすることができる。

[0022] コア粒子の核となる粒子は、糖類及び／又は結晶セルロースの様に、体内において崩壊性を有する物質を主成分とする粒子であれば特に限定されないが、例えば、ショ糖（日本薬局方　精製白糖）又はショ糖とコーンスターチを主な構成成分とする粒子や、乳糖と結晶セルロースからなる粒子、Ｄ－マンニトールからなる球形粒子、グラニュー糖等を用いることができる。

[0023] また、コア粒子の核となる粒子の形状は、特に限定されないが、好ましく

は略球状の粒子を用いることができる。粒子の形状が球形に近いほど、有効成分等の被覆が均一化され、品質が安定する。

[0024] 本発明の一の態様において、工程（１）は、有効成分に加えて結合剤を被覆する工程とすることができる。結合剤は、有効成分の溶液又は懸濁液に含有させて有効成分と共に噴霧しても良く、有効成分の溶液又は懸濁液と別の溶液として準備し、有効成分と同時に又は個別に噴霧しても良い。結合剤を有効成分と共に被覆することによって、有効成分と核となる粒子との結合を、より強固なものとすることができる。

[0025] 結合剤は、製薬分野において一般に用いられるものであればよく、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、デンプン等があげられ、好ましくはヒドロキシプロピルセルロースである。

[0026] 結合剤の配合量は、核となる粒子と有効成分とが十分に結合できる量であれば良く、適宜設定することができる。

[0027] 本発明の一の態様において、工程（１）は、有効成分に加えて崩壊剤を被覆する工程とすることができる。崩壊剤は、有効成分の溶液又は懸濁液に含有させて有効成分と共に噴霧しても良く、有効成分の溶液又は懸濁液と別の溶液として準備し、有効成分と同時に又は個別に噴霧しても良い。

[0028] 崩壊剤は、製薬分野において一般に用いられるものであればよく、例えば、部分α化デンプン、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン等があげられ、好ましくは部分α化デンプンである。

[0029] 崩壊剤の量は、所望の溶出速度となる様に、適宜調整することができる。

[0030] 本発明において、結合剤及び崩壊剤は、いずれか一方を有効成分と共に粒子に被覆しても良く、これらを同時に有効成分と共に粒子に被覆しても良い。結合剤及び崩壊剤を同時に被覆する場合、有効成分の溶液又は懸濁液に結合剤及び崩壊剤を配合させて有効成分と共に噴霧しても良く、有効成分の溶液又は懸濁液とは別に結合剤及び崩壊剤の溶液を準備し、有効成分と同時に

又は個別に噴霧しても良い。

[0031] 本発明の一の態様において、工程（１）は、不快な味を有する有効成分を賦形剤等の製剤助剤と共に造粒したものを粉砕し、一定の粒径となる様に篩分する工程とすることができる。

[0032] 賦形剤としては、乳糖、白糖、マンニトール等の糖類、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等の澱粉類、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、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール等の結合剤があげられ、常法に従って、造粒後、１００～６００μｍ、好ましくは２００～５００μｍに篩分したものを、有効成分を有するコア粒子とすることができる。

[0033] 本発明の一の態様において、工程（２）は、水分散エチルセルロース懸濁液を噴霧コーティングする工程とすることができる。

[0034] エチルセルロースのコーティング量は、コア粒子に対して２～１２重量％であり、５～９重量％であることが好ましく、５～７重量％であることがより好ましい。

[0035] 本発明の一の態様において、工程（２）は、エチルセルロースと共に可塑剤を被覆する工程とすることができる。エチルセルロースを可塑剤と共に被覆することにより、より完全に粒子を成膜させることができる。

[0036] 可塑剤は、製薬分野において一般に用いられるものであればよく、例えば、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン等があげられる。

[0037] 可塑剤の量は、適宜選択して用いることができる。例えば、粒径２００～１０００μｍの顆粒剤に対してコーティングする場合は、エチルセルロースに対して５～２０重量％程度の量を用いればよい。

[0038] 本発明において、工程（３）における加熱処理は、粒子に含まれる水分が過熱によって系外に放出されてしまうことをある程度防ぐことができるよう、密閉状態で粒子の加熱を行う。「密閉状態で粒子の加熱を行う」とは、閉じた条件下で粒子の加熱を行うことをいい、粒子内に含まれる水分が系外に

放出されることをある程度防ぐことができる条件であれば良い。例えば、工程（２）で得られた粒子を密閉容器に入れて加熱することをいう。工程（３）における加熱は、液体の出入りの無い条件である、いわゆる気密条件で行うことが好ましく、水蒸気や空気その他の気体の出入りの無い条件である、いわゆる密閉状態で行うことが、より好ましい。加熱は、粒子表面に被覆されたエチルセルロースにより成膜させるのに十分な条件であればよく、例えば、温度は７０～１００℃、処理時間は１５～１８０分間とすることができる。

[0039] 好ましい態様において、工程（３）における加熱工程に際し、あらかじめ工程２で得られた粒子に流動化剤を添加することができる。流動化剤を添加することにより、加熱工程における粒子同士の付着や凝集を防ぐことができる。

[0040] 流動化剤は、製薬分野において一般に用いられるものであればよく、例えば、軽質無水ケイ酸等があげられる。

[0041] 流動化剤の添加量は、粒子同士を分散させるのに十分な量であればよく、具体的には、粒子に対して０．５～１重量％程度用いればよい。

[0042] 本発明において、「有効成分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された」という用語は、顆粒剤の投与初期（顆粒剤が口内に存在している時間）においては有効成分が溶出せず、一定時間経過後（飲み込み後早期の時間点）において十分な量の有効成分が溶出する性能を有することを意味する。例えば、日本薬局方の溶出試験第２法（パドル法、試験液：水、試験液量：９００ｍＬ、５０ｒｐｍ）による試験を行った場合、有効成分の溶出５分値が８０％以下であり、溶出１５分値が８５％以上である性能を有する顆粒剤であり、好ましくは有効成分の溶出５分値が７０％以下であり、溶出１５分値が９０％以上である性能を有する顆粒剤である。

[0043] 好ましい態様において、本発明に係る製造方法は、工程（１）：糖類及び／又は結晶セルロースを主成分とする略球形の粒子に有効成分及び結合剤を含有した溶液又は懸濁液を噴霧し、次いで、崩壊剤の溶液又は懸濁液を噴霧

する工程、工程（２）：可塑剤を含有させた水分散エチルセルロース懸濁液を噴霧する工程、工程（３）：流動化剤を添加し、密閉状態で７０～１００℃の条件で１５～１８０分間加熱する工程を、順次行うことにより実施することができる。

[0044] 本発明の顆粒剤の一の態様は、上述の工程（１）、工程（２）、及び工程（３）を含む方法により得られた顆粒剤である。

[0045] また本発明の顆粒剤の一の態様は、不快な味を有する有効成分を含むコア粒子を、前記コア粒子に対して２～１２重量％のエチルセルロースを含む被膜で被覆した、有効成分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された顆粒剤である。かかる顆粒剤は、例えば、上述の方法により製造することができる。

[0046] 本発明の顆粒剤の一の態様は、不快な味を有する有効成分を含むコア粒子を、前記コア粒子に対して２～１２重量％のエチルセルロースを含む被膜で被覆し、かつ日本薬局方の溶出試験第２法（パドル法、試験液：水、試験液量：９００ｍＬ、５０ｒｐｍ）による有効成分の溶出５分値が８０％以下で、溶出１５分値が８５％以上である顆粒剤である。かかる顆粒剤は、例えば、上述の方法により製造することができる。

[0047] 本発明の顆粒剤に用いることができる不快な味を有する有効成分としては、上述の有効成分、例えば、酢酸亜鉛をあげることができる。酢酸亜鉛は、無水物でも、水和物であってもよく、二水和物であることがより好ましい。

[0048] 本発明の顆粒剤の粒径は、適宜選択することができ特に限定されないが、例えば、粒径２００～７００μｍ程度とすることができる。この程度の粒径を用いることにより、小児や高齢者にとっても服用しやすい製剤を得ることができる。

実施例

[0049] 以下に具体的な実施形態を挙げて本発明を説明するが、本発明はその実施形態に限定されるものではなく、それらにおける様々な変更及び改変が当業者によって、添付の特許請求の範囲に規定される本発明の範囲又は趣旨から

逸脱することなく実行され得ることが理解される。

[0050] 実施例１、比較例１：密閉条件による効果の確認

[0051] （１）顆粒剤の調製

精製白糖及びコーンスターチからなる粒径３５５～５００μｍの球状粒子（製品名：ノンパレル（登録商標）－１０１、フロイント産業株式会社製）１３００ｇを転動流動装置に仕込み、給気温度６５℃の条件で、下記組成の原薬溶解液、崩壊剤懸濁液の順にスプレーし、原薬被覆素粒子を得た。

原薬溶解液：６％ヒドロキシプロピルセルロース溶液１１８３ｇに、酢酸亜鉛水和物（$C_4H_6O_4Zn \cdot 2H_2O$）３３８．６ｇを溶解させた液。

崩壊剤懸濁液：６％ヒドロキシプロピルセルロース溶液３５２ｇに、部分α化デンプン４１．１ｇを加えて懸濁させた液。

[0052] （実施例１）

得られた原薬被覆素粒子１５００ｇに対し、クエン酸トリエチル約２％含有２０％エチルセルロース懸濁液４５０ｇをスプレーし、１８メッシュの篩を用いて篩分し、エチルセルロース被覆粒子を得た。

得られたエチルセルロース被覆粒子に、０．７％相当の軽質無水ケイ酸を加えて混合し、密閉容器に入れて８０℃の条件で２時間加熱した（以下、「密閉条件加熱顆粒剤」という）。

[0053] （比較例１）

比較のため、０．７％相当の軽質無水ケイ酸を混合した上記エチルセルロース被覆粒子を開放した容器に入れ、８０℃の条件で２時間加熱した粒子を得た（以下、「開放条件加熱顆粒剤」という）。

[0054] （２）溶出試験

日本薬局方の溶出試験第２法（パドル法、試験液：水、試験液量：９００ｍＬ、５０ｒｐｍ）に従い、調製した顆粒剤（密閉条件加熱顆粒剤及び開放条件加熱顆粒剤）について、有効成分の溶出５分値、溶出１５分値及び溶出３０分値を測定した。定量は、紫外可視吸光光度計（検出試薬：１－（２－ヒドロキシカルボニルフェニル）－５－（２－ヒドロキシ－５－スルフォフ

ェニル）－３－フェニルホルマザン、測定波長：６２０ｎｍ)を用いた。結果を、図１（密閉条件加熱製剤と解放条件加熱製剤における有効成分溶出率の比較）及び表１（溶出試験の結果）に示す。

[0055] [表1]

溶出試験の結果（各時間点における溶出値）

時間（分）		0	5	15	30
溶出値（%）	密閉条件	0	47.9	98.6	100
	開放条件	0	90.0	99.3	100

[0056] 図１及び表１に示すとおり、溶出１５分値については、密閉条件加熱顆粒剤並びに解放条件加熱顆粒剤ともに、ほぼ１００％の値を示し、両者間に差は見られなかった。この結果から、密閉条件加熱顆粒剤、解放条件加熱顆粒剤ともに、有効成分の速放性を十分に有していることが確認された。一方、溶出５分値については、密閉条件加熱顆粒剤は、解放条件加熱顆粒剤と比べて優位に溶出が抑えられていた。この結果は、密閉条件にて加熱処理を行うことにより、投与後早期における有効成分の溶出が優位に抑えられ、効果的に不快な味がマスクされていることを示す。

[0057] 以上の結果から、本発明の製造方法、すなわちコーティング工程における加熱処理を密閉条件で行うことを含む製造方法を用いることにより、有効成分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された顆粒剤を製造できることが確認された。

[0058] 実施例２：エチルセルロースのコーティング量

[0059] 原薬被覆素粒子に噴霧したクエン酸トリエチル約２％含有２０％エチルセルロース懸濁液の量をコーティング量（原薬被覆素粒子に対するエチルセルロースの被覆量）が５、６及び７重量％となる様に調整した以外は、実施例１と同様の操作を行って、密閉条件加熱顆粒剤を調製し、実施例１と同様の試験法にて、有効成分の溶出量を確認した。結果を、図２（エチルセルロースのコーティング量と有効成分の溶出率との関係）に示す。

[0060] 図２に示すとおり、溶出１５分値は、全てのコーティング量の顆粒剤において、８５％以上の値を示していた。この結果から、全ての顆粒剤において、有効成分の速放性が保たれていることが確認された。また、溶出５分値は、全てのコーティング量の顆粒剤において、７０％未満と良好な値を示していた。この結果から、全ての顆粒剤において、不快な味がマスクされていることが確認された。

[0061] 実施例３：可塑剤の添加量の検討

[0062] エチルセルロース懸濁液に配合する可塑剤の量を、エチルセルロースに対して７、９及び１１重量％となる様に調整した以外は、実施例１と同様の操作を行って、密閉条件加熱顆粒剤を調製し、実施例１と同様の試験法にて、有効成分の溶出量を確認した。結果を、図３（可塑剤の添加量と有効成分の溶出率の関係）に示す。

[0063] 図３に示すとおり、可塑剤７～１１％において、顆粒剤における有効成分の溶出挙動にほとんど変化は見られなかった。

産業上の利用可能性

[0064] 本発明により、有効成分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された顆粒剤及びその製造方法を提供することが可能となり、特に小児から高齢者まで幅広い年齢の患者にとって、より服用しやすく、かつ用量の調整が容易な顆粒剤を提供することが可能となる。

請求の範囲

[請求項1] （１）不快な味を有する有効成分を含むコア粒子を得る工程、
（２）工程（１）により得られたコア粒子の表面に、エチルセルロースを被覆する工程、及び
（３）工程（２）により得られた粒子を、密閉状態で加熱処理する工程、
を含む、有効成分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された顆粒剤の製造方法。

[請求項2] 工程（１）が、糖類及び／又は結晶セルロースを主成分とする粒子に、有効成分を被覆する工程である、請求項１に記載の製造方法。

[請求項3] 工程（１）が、糖類及び／又は結晶セルロースを主成分とする粒子に、結合剤及び／又は崩壊剤を、有効成分と共に被覆する工程である、請求項１又は２に記載の製造方法。

[請求項4] 工程（１）が、糖類及び／又は結晶セルロースを主成分とする粒子に、有効成分含有溶液又は有効成分含有懸濁液を噴霧して前記粒子を有効成分で被覆する工程である、請求項１～３のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項5] 工程（１）が、糖類及び／又は結晶セルロースを主成分とする粒子に、結合剤を含む有効成分含有溶液又は有効成分含有懸濁液を噴霧して前記粒子を有効成分で被覆し、さらに
得られた粒子に、崩壊剤を含む溶液又は懸濁液を噴霧して、前記得られた粒子を崩壊剤で被覆する工程である、請求項１～４のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項6] 糖類及び／又は結晶セルロースを主成分とする粒子が、略球状の粒子である、請求項２～５のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項7] 工程（１）が、不快な味を有する有効成分を製剤助剤と共に造粒したものを粉砕し、一定の粒径となる様に篩分する工程である、請求項１に記載の製造方法。

[請求項8] 工程（２）が、工程（１）で得られたコア粒子の表面に、水分散エチルセルロース懸濁液を噴霧コーティングする工程である、請求項１～７のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項9] 工程（２）が、工程（１）で得られたコア粒子の表面に、エチルセルロースと共に可塑剤を被覆する工程である、請求項１～８のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項10] 工程（２）が、工程（１）で得られたコア粒子に、可塑剤を含む水分散エチルセルロース懸濁液を噴霧コーティングする工程である、請求項１～９のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項11] 工程（２）におけるエチルセルロースのコーティング量が、コア粒子に対して５～９重量％である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項12] 工程（２）におけるエチルセルロースのコーティング量が、コア粒子に対して５～７重量％である、請求項１１に記載の製造方法。

[請求項13] 工程（３）が、工程（２）により得られた粒子を、密閉状態かつ７０～１００℃の条件で、１５～１８０分間加熱処理する工程である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項14] 不快な味を有する有効成分が、酢酸亜鉛である、請求項１～１３のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項15] 得られた顆粒剤の日本薬局方の溶出試験第２法（パドル法、試験液：水、試験液量：９００ｍＬ、５０ｒｐｍ）による有効成分の溶出５分値が８０％以下であり、かつ溶出１５分値が８５％以上である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項16] 請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法により得られた、有効成分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された顆粒剤。

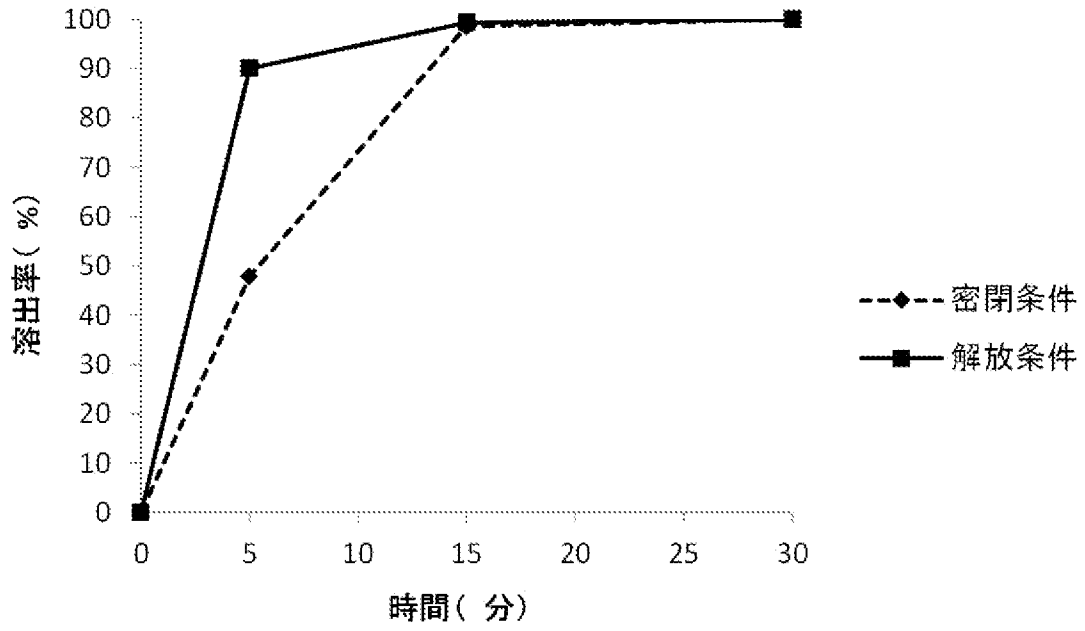
[請求項17] 不快な味を有する有効成分を含むコア粒子を、前記コア粒子に対して２～１２重量％のエチルセルロースを含む被膜で被覆した、有効成

分の不快な味がマスクされ、かつ有効成分の速放性が維持された顆粒剤。

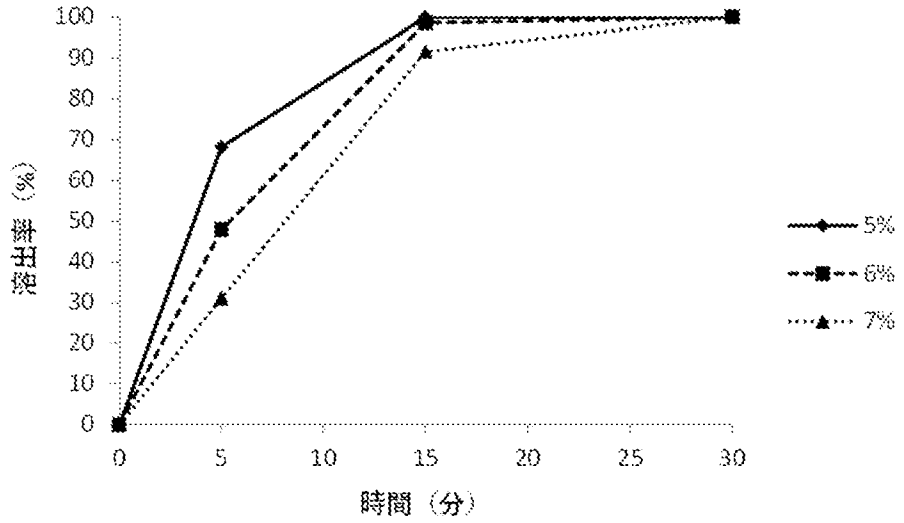
[請求項18] 不快な味を有する有効成分を含むコア粒子を、前記コア粒子に対して２～１２重量％のエチルセルロースを含む被膜で被覆し、かつ
日本薬局方の溶出試験第２法（パドル法、試験液：水、試験液量：９００ｍＬ、５０ｒｐｍ）による有効成分の溶出５分値が８０％以下で、溶出１５分値が８５％以上である顆粒剤。

[請求項19] 不快な味を有する有効成分が酢酸亜鉛である、請求項１７又は１８に記載の顆粒剤。

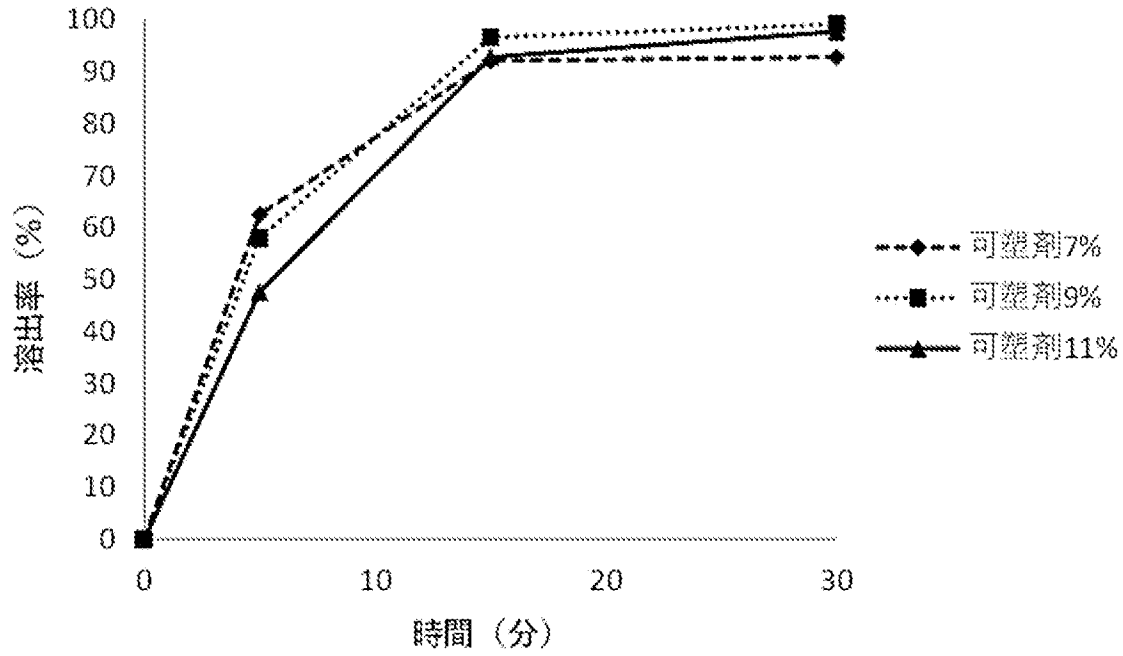
[図1]


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
溶出率（%）
0
5
10
15
20
25
30
時間（分）
密閉条件
解放条件

[図2]


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
溶出率（%）
0
5
10
15
20
25
30
時間（分）
5%
6%
7%

[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/035883

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. A61P3/00(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K31/315(2006.01)i
FI: A61K9/16, A61K47/38, A61K47/26, A61K31/315, A61P3/00
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)
Int.Cl. A61K9/16, A61K31/315, A61K47/26, A61K47/38, A61P3/00

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 2008/013197 A1 (ASAHI KASEI CHEMICALS CORPORATION) 31 January 2008 (2008-01-31), particularly, example 1, paragraphs [0016], [0021], [0027]	1-4, 6-13, 16, 17 14, 19 5, 15, 18
X	WO 2011/043370 A1 (ASAHI KASEI CHEMICALS CORPORATION) 14 April 2011 (2011-04-14), particularly, paragraph [0017], examples 1-13, fig. 1-13	17

☒ 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	Date of mailing of the international search report
20 November 2020	08 December 2020
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/035883

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	日本医薬品添加剤協会 訳編,「酢酸亜鉛」, 改訂 医薬品添加物ハンドブック, YAKUJI NIPPO, LIMITED, 28 February 2007, pp. 340, 341, particularly, p. 340, right column, 「8.性状」, (Translated by INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS COUNCIL JAPAN, Zinc acetate, Revised Handbook of pharmaceutical excipients) non-official translation ("8. Traits")	14, 19
Y	JP 2007-31292 A (HAMARI YAKUHIN KOGYO KK) 08 February 2007 (2007-02-08), particularly, claim 2	14, 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/035883

WO 2008/013197 A1	31 January 2008	US 2009/0196934 A1 particularly, example 1, paragraphs [0034], [0047], [0062] EP 2050438 A1 CN 101495097 A
WO 2011/043370 A1	14 April 2011	US 2012/0189696 A1 particularly, paragraph [0020], examples 1-13, fig. 1-13 EP 2486917 A1
JP 2007-31292 A	08 February 2007	(Family: none)

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2020/035883

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61P 3/00(2006.01)i; A61K 9/16(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 31/315(2006.01)i
FI: A61K9/16; A61K47/38; A61K47/26; A61K31/315; A61P3/00

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））

A61K9/16; A61K31/315; A61K47/26; A61K47/38; A61P3/00

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	１９７１－２０２０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２０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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

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	WO 2008/013197 A1 (旭化成ケミカルズ株式会社) 31.01.2008 (2008-01-31) 特に、実施例1, 段落0016, 0021, 0027	1-4, 6-13, 16, 17
Y		14, 19
A		5, 15, 18
X	WO 2011/043370 A1 (旭化成ケミカルズ株式会社) 14.04.2011 (2011-04-14) 特に、段落0017, 実施例1-13, 図1-13	17
Y	日本医薬品添加剤協会　訳編, 「酢酸亜鉛」, 改訂　医薬品添加物ハンドブック, 株式会社薬事日報社, 2007.02.28, pp.340-341 特に、第340頁右欄「8. 性状」	14, 19
Y	JP 2007-31292 A (浜理薬品工業株式会社) 08.02.2007 (2007-02-08) 特に、請求項2	14, 19

☐ 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抵触するものではなく、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
20.11.2020	08.12.2020

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
鳥居　福代 4C 3436

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2020/035883

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2008/013197 A1	31.01.2008	US 2009/0196934 A1 特に、Example1, [0034], [0047], [0062] EP 2050438 A1 CN 101495097 A	
WO 2011/043370 A1	14.04.2011	US 2012/0189696 A1 特に、[0020], Examples1-13, FIG.1-13 EP 2486917 A1	
JP 2007-31292 A	08.02.2007	（ファミリーなし）	