



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202322827 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 16 日

(21) 申請案號：111130617

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 15 日

(51) Int. Cl. : *A61K33/08 (2006.01)* *A61K47/38 (2006.01)*
A61K9/20 (2006.01) *A61P1/04 (2006.01)*
A61P1/10 (2006.01)

(30) 優先權：2021/08/20 日本 2021-134883

(71) 申請人：日商世拓拉斯控股公司 (日本) SETOLAS HOLDINGS, INC. (JP)
日本

(72) 發明人：山地徹 YAMAJI, TORU (JP)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 25 頁

(54) 名稱

氧化鎂錠劑

(57) 摘要

本發明提供可兼具磨損度及頂裂發生率減少之以氧化鎂粒子為主成分的錠劑。

本發明之錠劑係包括含有氧化鎂粒子及內部添加劑的顆粒以及外部添加劑，且至少含有纖維素及/或纖維素衍生物作為內部添加劑及外部添加劑，其中，[作為內部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]：[作為外部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]的質量比在 75：25 至 10：90 範圍內。

The present invention provides a tablet mainly composed of magnesium oxide particles and capable of reducing both friability and capping incidence.

The Tablets of the present invention includes magnesium oxide particles, an internal additive, and an external additive, and includes at least cellulose and/or a cellulose derivative as an internal additive and an external additive, wherein, the mass ratio of [cellulose and/or cellulose derivative included as an internal additive]:[cellulose and/or cellulose derivative included as an external additive] is in the range of 75:25 to 10:90.

【發明摘要】

【中文發明名稱】 氧化鎂錠劑

【英文發明名稱】 MAGNESIUM OXIDE TABLET

【中文】

本發明提供可兼具磨損度及頂裂發生率減少之以氧化鎂粒子為主成分的錠劑。

本發明之錠劑係包括含有氧化鎂粒子及內部添加劑的顆粒以及外部添加劑，且至少含有纖維素及/或纖維素衍生物作為內部添加劑及外部添加劑，其中，[作為內部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]：[作為外部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]的質量比在 75：25 至 10：90 範圍內。

【英文】

The present invention provides a tablet mainly composed of magnesium oxide particles and capable of reducing both friability and capping incidence.

The Tablets of the present invention includes magnesium oxide particles, an internal additive, and an external additive, and includes at least cellulose and/or a cellulose derivative as an internal additive and an external additive, wherein, the mass ratio of [cellulose and/or cellulose derivative included as an internal additive] : [cellulose and/or cellulose derivative included as an external additive] is in the range of 75:25 to 10:90.

【指定代表圖】 本案無圖式。

【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】 氧化鎂錠劑

【英文發明名稱】 MAGNESIUM OXIDE TABLET

【技術領域】

【0001】 本發明係關於包含氧化鎂粒子為主成分的錠劑。

【先前技術】

【0002】 以氧化鎂粒子為主成分的錠劑被廣泛使用於制酸、緩瀉、鎂補充劑、抗低鎂血症等的各種應用的錠劑。但是，由於氧化鎂錠劑的成形性差，磨損度高，運輸/搬運時的破裂缺損、頂裂（capping）成為問題。由於磨損、頂裂的發生，錠劑在製造、運輸及配藥時破裂缺損成為問題。為了得到硬度高、磨損度低、成形性良好的錠劑，一般壓縮體積密度低的混合粉。但是，另一方面，因壓縮時錠劑內夾帶空氣，容易引起頂裂。因此，兼具磨損度減少及頂裂發生率減少已成為課題。

【0003】 此處，已有進行了減少頂裂的各種嘗試。例如，在專利文獻 1 中，揭示了藉由乾式造粒時調配黏結劑及崩解劑，在打錠時抑制了杵臼的磨損，以對應因杵臼刮削引起的頂裂的例子。在專利文獻 2 中，藉由將杵的形狀設為容易除去空氣的形狀，以抑制因壓縮時未除去空氣所引起的頂裂的方法。

【0004】 在氧化鎂錠劑情況，雖然添加纖維素、纖維素衍生物作為高壓縮性且塑形變形性高的添加劑，但由於對流動性降低、氧化鎂粒子因凝聚引起的崩解時間的延遲、管道穿透性的降低、頂裂的發生率上升的擔憂，即使在造粒前已

添加，但通常造粒後不添加是本領域的技術常識。儘管如此，在專利文獻 2，使用 2 種崩解劑及 2 種黏結劑（結晶纖維素）的配方，將此等在造粒前後皆進行添加而進行研究，試圖改善短時間崩解的持久性及強度。但是，對於頂裂的發生率的改善是單獨藉由設計其形狀來實現。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0005】

[專利文獻 1]日本公開專利特開 2003-146889 號公報

[專利文獻 2]日本公開專利特表 2011-030659 號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0006】 本發明的課題是提供可兼具磨損度減少及頂裂發生率減少的氧化鎂錠劑。

[解決課題之手段]

【0007】 本發明人等為了使以氧化鎂粒子為主成分的錠劑兼具磨損度減少及頂裂發生率減少，專心檢討的結果，得知藉由使內部添加劑及外部添加劑所含的纖維素及/或纖維素衍生物的調配最佳化，意外地可得到磨損度及頂裂發生率同時減少的錠劑之新見解，進而發現其合適的調配比率，因而完成本發明。

【0008】 亦即，本發明提供例如以下的態樣。

[1] 一種錠劑，係以氧化鎂為有效成分的錠劑；

前述錠劑包括含有氧化鎂粒子及內部添加劑的顆粒以及外部添加劑，且至少含有纖維素及/或纖維素衍生物作為內部添加劑及外部添加劑；

其中，[作為內部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]：[作為外部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]的質量比在 75：25 至 10：90 範圍內。

[2] 如[1]記載的錠劑，其中，前述纖維素及/或纖維素衍生物為選自包括結晶纖維素、微結晶纖維素、粉末纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈣、羧基甲基纖維素鈉、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素及低取代度羥基丙基纖維素的群組的至少 1 種。

[3] 如[1]或[2]記載的錠劑，其中，氧化鎂粒子相對於錠劑整體的含有比率為 80 至 90 質量%。

[4] 如[1]至[3]中任一項記載的錠劑，其中，在前述顆粒中，含有相對於錠劑整體為 1 至 3.5 質量%之選自包括交聯羧甲基纖維素鈉(Croscarmellose sodium)、玉米澱粉、羧甲基纖維素鈣、交聯聚維酮(crospovidone)及羧基澱粉鈉的群組的至少 1 種。

[5] 一種錠劑的製造方法，係製造以氧化鎂為有效成分的錠劑，該製造方法包括：混合氧化鎂粒子及包含纖維素及/或纖維素衍生物的內部添加劑；

將前述混合物造粒，而形成顆粒；以及

在前述顆粒中添加包含纖維素及/或纖維素衍生物的外部添加劑，並進行打錠；

其中，[作為內部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]：[作為外部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]的質量比在 75：25 至 10：90 範圍內。

[6] 如[5]記載的製造方法，其中，前述纖維素及/或纖維素衍生物為選自包括結晶纖維素、微結晶纖維素、粉末纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈣、羧基甲基纖維素鈉、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素及低取代度羥基丙基纖維素的群組的至少 1 種。

[7] 一種錠劑，係由[5]或[6]記載的製造方法製造而成。

[發明的效果]

【0009】 根據本發明，藉由調整內部添加劑及外部添加劑所含的纖維素及/或纖維素衍生物的比率，可同時減少以氧化鎂粒子為主成分的錠劑的磨損度及頂裂發生率。若是減少磨損度及頂裂發生率兩者，可抑制製造過程/運輸過程/調劑時的破裂缺損。

【實施方式】

【0010】 以下，根據具體的實施態樣說明本發明，但本發明不限於這些態樣，在不脫離其主旨下，可以加上任意的變化實施。

【0011】 [概要]

如上述，由於氧化鎂錠劑缺乏成形性，磨損度高，頂裂也成為問題，當欲提高硬度以降低磨損度時，雖然提升了成形性，但壓縮時由於夾帶空氣，頂裂發生率上升。所以，兼具磨損度減少及頂裂發生率的減少成為課題。於專利文獻 2 中，在造粒前後添加 2 種崩解劑及 2 種黏結劑（結晶纖維素）進行了各種研究，但未知藉由調整內部添加劑及外部添加劑中所含的纖維素及/或纖維素衍生物的比率，來兼具磨損度減少及頂裂發生率減少。

【0012】 本發明人等為了實現兼具磨損度減少及頂裂發生率減少而深入地

研究，意外地得知，不僅是在造粒前及造粒後添加纖維素及/或纖維素衍生物，且藉由使造粒前所添加的內部添加劑及造粒後所添加的外部添加劑所含的纖維素及/或纖維素衍生物的比率最佳化，以期達成兼具磨損度減少及頂裂發生率減少。本發明係根據如此的本發明人等的意外見解而成者。

【0013】 [磨損度]

於本發明，所謂磨損度係指對錠劑衝擊的磨損性、脆度的指標，可用「第 17 修正案日本藥典，參考資訊/錠劑磨損度的測試方法」記載的方法測量。具體地，對接近 6.5 g 的量的錠劑數量，使用錠劑磨損度計（富山產業公司製、錠劑磨損度測試機 TFT-1200），對測試錠劑施加 100 轉（24 至 26 轉/分鐘）的磨損，測量磨損前的錠劑初始質量及磨損後的錠劑質量，根據下述式 1 計算而求得。

$$\text{磨損度} = \frac{\{(\text{起始錠劑質量 (g)}) - (\text{磨損後的錠劑質量 (g)})\}}{(\text{起始錠劑質量 (g)})} \times 100 \quad \cdots \text{式 1}$$

【0014】 本發明的錠劑的磨損度的範圍在使用上述測量法的情況，其上限可為未達 0.40%，尤佳為未達 0.35%，更佳為未達 0.30%。另一方面，期望磨損度越低越好，故沒有特別設定下限。

【0015】 [頂裂]

於本發明，所謂「頂裂」係指錠劑的上面或下面部分成為剖面片剝離之情形，錠劑製造過程中因打錠時、運送時、包裝時等的衝擊而發生。頂裂發生率可藉由盒式轉子測試（Cassette rotor test）而得。具體地，從設置在高度 2 m 的位置之盒式轉子（TOSOH 公司製、用於氧化鎂錠 500 mg）排出錠劑，從落下的錠劑計數頂裂的錠劑數量，測試充分數量（例如 100 錠）的測試錠劑，計數其中發生了頂裂的錠劑的數量，其比率可根據以下的式 2 計算而求得。此時使用的地板規

格，可採用混凝土抹平+環氧系塗層材料+糊狀施工方法（厚度 2mm）（ABC 商會）化學夾板 E 或其同等規格產品。

$$\text{頂裂發生率 (\%)} = \frac{\text{(發生頂裂的錠劑數)}}{\text{(全部測試的錠劑數)}} \times 100 \quad \cdots \text{式2}$$

【0016】 本發明的錠劑的頂裂發生率的範圍在使用上述測量法的情況，其上限可為未達 12%即可，尤佳為未達 11%，更佳為未達 10%。另一方面，期望頂裂發生率越低越好，故沒有特別設定下限。

【0017】 [硬度]

於本發明，所謂「硬度」係錠劑的硬度的指標，可用市售的錠劑硬度計測量。具體地，使用錠劑硬度計 DC-50（岡田精工（股）公司）等，測量直徑方向的錠劑硬度而得到。從達成本發明的效果的觀點，硬度太低時磨損度會上升，故下限較佳為 30N 以上，尤佳為 40N 以上，更佳為 50N 以上。另一方面，期望硬度越高越好，故沒有特別設定上限。

【0018】 [崩解時間]

於本發明，所謂「崩解時間」係溶液中錠劑的崩解容易度的指標。崩解時間可根據第 17 修正案日本藥典、一般測試法/崩解測試法測量。具體地，使用崩解測試器（富山產業公司製、崩解測試器 NT-20HS），測量適當數量（例如 6 片）的測試錠劑在測試溶液（例如水）中的崩解時間而得到。如果崩解時間適當，則可提供經由服用在口腔內短時間崩解之容易食用的錠劑，所以較理想。適當的崩解時間的上限較佳為 20 秒以下，尤佳為 15 秒以下，更佳為 11 秒以下。下限無特別限制，通常為 5 秒以上，或 1 秒以上。

【0019】 [纖維素及/或纖維素衍生物]

於本發明，所謂「纖維素」係指 β -葡萄糖分子藉由糖苷鍵線性聚合之以 $(C_6H_{10}O_5)_n$ 表示的直鏈狀高分子，例如結晶纖維素、微結晶纖維素、粉末纖維素等。所謂「纖維素衍生物」係指在如此的纖維素分子中的羥基，藉由醚鍵或酯鍵導入不同的取代基者，例如甲基纖維素、乙基纖維素、羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈣、羧基甲基纖維素鈉、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、低取代度羥基丙基纖維素等。於本發明所定義的「纖維素及/或纖維素衍生物」係指選自上述「纖維素」及「纖維素衍生物」中的至少 1 種。所謂低取代度羥基丙基纖維素係指導入極少量的羥基丙氧基到葡萄糖環之纖維素，亦即以低程度地進行 O-（2-羥基丙基）化後的莫耳取代度=0.2 至 0.4 的纖維素。如此的纖維素衍生物的形狀例如為粉末狀、粒子狀、微粒子狀等。

【0020】 纖維素及/或纖維素衍生物可經合成，亦可使用市售品。市售品可使用例如旭化成公司的各種級別的 CEOLUS（註冊商標），例如 CEOLUS（註冊商標）PH-101、UF-711、PH-102、PH-200、PH-301、PH-302、PH-20JP、UF-702、KG-802、KG-1000 的結晶纖維素。

【0021】 [氧化鎂粒子]

本發明使用的氧化鎂粒子係鎂的氧化物 (MgO) 的粒子。本發明使用的氧化鎂粒子可藉由燒製氫氧化鎂粒子而得。例如可藉由將以雷射繞射散射法測得的平均粒徑為 1 至 $10\mu m$ 的氫氧化鎂在 600 至 $1000^{\circ}C$ 燒製而得。氧化鎂粒子可經合成，亦可使用市售品。可使用例如協和化學工業（股）公司製的重量級、神島化學工業（股）公司製的粉末級或富田製藥（股）公司製的輕量級及重量級的日本藥典氧化鎂等。

【0022】 本發明使用的氧化鎂粒子可為粉末狀或顆粒狀的任一種，顆粒狀

者對打錠機的磨損防止效果優異，且可得到形狀保持安定性優異的高含量的錠劑。

【0023】 本發明使用的氧化鎂粒子不受限定，但有時較佳為具有既定的粒徑。例如藉由雷射繞射散射法測量的氧化鎂粒子的平均粒徑的上限例如通常可為 40 μm 以下，或 20 μm 以下，或 10 μm 以下。藉由將氧化鎂粒子的平均粒徑設為前述上限以下，錠劑崩解時的懸浮粒徑變小，有可得到在口腔內的粗糙度小的錠劑的效果的情況。另一方面，該平均粒徑的下限雖無限制，但從製造上的極限、成本效益來看，例如通常可為 0.25 μm 以上，或 0.5 μm 以上，或 1 μm 以上。

【0024】 在獲得本發明的氧化鎂粒子及作為其原料的氫氧化鎂粒子的平均粒徑時所採用的藉由雷射繞射散射法的測量，可藉由使用一般使用的機器例如粒徑分佈測量器（Micro Track Bell 公司的 MT3300EX2）來達成。

【0025】 本發明使用的氧化鎂粒子的體積密度太高時，有引起硬度降低的情況，故其上限可為 0.8 g/mL 或 0.7 g/mL 以下。另一方面，體積密度太低時，有引起頂裂及分層的情況，其下限可為 0.1 g/mL 以上，或 0.2 g/mL 以上。體積密度例如可使用 100 mL 不銹鋼杯（實測質量值（g）/100（mL））測量。

【0026】 本發明使用的氧化鎂粒子的靜止角太大時，有因流動性變差導致打錠時的錠劑質量不均的情況，故其上限可為 50°以下或 48°以下。另一方面，期望靜止角越小越好，故沒有特別設定下限。靜止角例如可使用 Seishin 企業公司製的多功能測試儀 MT-1 測量。

【0027】 [錠劑]

本發明的一態樣是關於一種以氧化鎂為有效成分的錠劑，該錠劑包括含有氧化鎂粒子及內部添加劑的顆粒以及外部添加劑，且至少含有纖維素及/或纖維

素衍生物作為內部添加劑及外部添加劑；其中，[作為內部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]：[作為外部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]的質量比在一定範圍內。

【0028】從達成本發明的效果的觀點，氧化鎂粒子較佳係與內部添加劑一起包含在顆粒中。氧化鎂粒子的含有比率太高時會有成形性不足的情況，故相對於錠劑整體，例如可為 90 質量%以下，或為 88 質量%以下。另一方面，太低時因可調配相應分量的高壓縮性及塑形變形性高的添加劑，故可得到成形性高的錠劑，但是每一錠的成本變高。因此，相對於錠劑整體，較佳可為例如 80 質量%以上，或 85 質量%以上。

【0029】本發明的錠劑之[作為內部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]：[作為外部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]的質量比在一定範圍內。藉由增加作為外部添加劑含有的比率而可期待硬度提高與磨損度減少，但是過度增加時，會導致頂裂發生率增加、管道穿透性降低。所以，作為外部添加劑含有的質量比，在錠劑整體所含的纖維素及/或纖維素衍生物的質量為 100 的情況，其上限較佳為 90 以下，例如 88 以下、85 以下、80 以下、75 以下，下限較佳為超過 20，例如 21 以上、22 以上、23 以上、24 以上、25 以上。另一方面，作為內部添加劑含有的比率太低時，壓實不足，會產生許多細小粒子，容易夾帶空氣，後續在打錠時無法完全排出空氣，有發生頂裂的錠的情況，故必須有一定量的調配，但相反地作為內部添加劑含有的比率太多時，藉由造粒可得到壓實的顆粒，由於打錠時進一步壓實，顆粒不易被破壞，導致成形性的降低，亦即磨損度的上升。所以，作為內部添加劑含有的質量比，在錠劑整體所含的纖維素及/或纖維素衍生物的質量為 100 的情況，其上限較佳為未達 80，例如 79 以下、78 以下、

77 以下、76 以下、75 以下，下限為 10 以上，例如 12 以上、15 以上、20 以上、25 以上。

【0030】而且，纖維素及/或纖維素衍生物相對於錠劑整體的含有比率太高時每一錠的成本變高，故相對於錠劑整體，可為 20 質量%以下，或 15 質量%以下，或 12 質量%以下。另一方面，太少時有無法達成本發明的效果的情況，故相對於錠劑整體，可為 5 質量%以上，或 7 質量%以上，或 9 質量%以上。

【0031】於本發明的錠劑，上述定義的纖維素及/或纖維素衍生物，較佳係在內部添加劑及外部添加劑中皆作為賦形劑或黏結劑使用。而且，內部添加劑及外部添加劑所含的纖維素及/或纖維素衍生物可為相同，亦可為不同。

【0032】於本發明，所謂內部添加劑係指在錠劑的製造中於造粒步驟前添加在有效成分並混合之包含 1 種或複數種物質的添加劑。內部添加劑上述定義的纖維素及/或纖維素衍生物外，亦可添加其他添加劑。特別是為了調整為如上述較佳的崩解時間，以上述定義的特定比率添加內部添加劑及外部添加劑所含的纖維素及/或纖維素衍生物以外，亦添加如交聯羧甲基纖維素鈉、玉米澱粉、羧甲基纖維素鈣、交聯聚維酮及羧基澱粉鈉的崩解劑作為內部添加劑為較佳。崩解劑可經合成，亦可使用市售品。市售品可使用日輪化學工業（股）公司製的 KICCOLATE（註冊商標）ND-2HS 等的市售品。由於有錠劑難以成型的情況，故其上限相對於錠劑整體，例如可為 5 質量%以下，或 3.5 質量%以下。另一方面，太少時有難以崩解的情況，故相對於錠劑整體，其下限例如可為 1 質量%以上，或 2 質量%以上。

【0033】於本發明，所謂外部添加劑係指在錠劑的製造中被添加在造粒步驟後所製造的顆粒中而與顆粒一起打錠之包含 1 種或複數種物質的添加劑。外

部添加劑除了上述定義的特定比率的內部添加劑及外部添加劑所含的纖維素及/或纖維素衍生物以外，亦可添加其他添加劑。特別是從本發明的效果的觀點，較佳係添加潤滑劑。潤滑劑例如硬脂酸及其鹽（Mg、Ca 鹽）等，較佳為硬脂酸鹽，尤佳為硬脂酸鎂及硬脂酸鈣。潤滑劑可經合成，亦可使用市售品。潤滑劑太多時有導致延遲崩解的情況，故其上限相對於錠劑整體，例如可為 2 質量%以下，或 1.5 質量%以下，或 1.0 質量%以下。另一方面，潤滑劑太少時有附著在杵、臼的情況，故潤滑劑於錠劑整體的添加量的下限例如可為 0.2 質量%以上，或 0.5 質量%以上，或 0.9 質量%以上。

【0034】本發明的錠劑的形狀，考慮達成本發明的效果、作為口服劑易於服用程度等，雖無特別限制，例如直徑的上限可為 14 mm 以下，或 10 mm 以下，且下限可為 5 mm 以上，或 6 mm 以上。厚度的上限也同樣地無特別限制，可為 8 mm 以下，或 7 mm 以下，且下限可為 3 mm 以上，或 4 mm 以上。而且，例如在進一步地抑制頂裂的目的下，可為專利文獻 2 表示的形狀等。

【0035】本發明的錠劑的質量若在通常使用氧化鎂作為有效成分的錠劑的口服劑的範圍內，則無特別限制，例如每一個上限可為 1000 mg 以下，或 800 mg 以下，或 600 mg 以下，且下限可為 10 mg 以上，或 50 mg 以上，或 100 mg 以上。

【0036】本發明的錠劑是作為人或動物用的藥物，為了制酸、緩瀉、預防尿道草酸鈣結石的發生而口服給藥。而且，亦可使用作為鎂補充劑、抗低鎂血症等為目的之人或動物用的補給品。其劑量取決於用途、目的或醫療狀況。例如使用作為制酸劑的情況，換算氧化鎂下，每 1 成人通常 1 日為 0.5 至 1.0g 分數次口服給藥。於使用作為緩瀉劑的情況，換算氧化鎂下，每 1 成人通常 1 日為 2g 在

飯前或飯後分 3 次口服給藥，或者在睡前給藥 1 次。於使用作為預防尿道草酸鈣結石發生的情況，換算氧化鎂下，每 1 成人通常 1 日為 0.2 至 0.6g 與大量的水一起口服給藥。於其他用途的情況，通常在鎂的可耐受上限量的範圍內攝取。例如從一般食品以外攝取，換算氧化鎂下，健康成人的情況 1 日 350 mg，健康兒童的情況 1 日每公斤體重 5mg，以此設定為美國的膳食攝取標準（醫學研究所（IOM）食品級營養委員會，“膳食參考攝入量：鈣、磷、鎂、維生素 D 及氟化物”，華盛頓特區、國家科學院出版社、1997 年）。

【0037】 本發明的藥物在日本國內被獲准使用作為利用有效成分獲得之期望的制酸劑、緩瀉劑、預防尿道草酸鈣結石發生。只要在實質上不妨礙各用途所期待的效果以及磨損度減少及頂裂發生率減少下，在內部添加劑及/或外部添加劑可進一步含有 1 種或 2 種以上的其他任意成分。如此的其他成分無特別限制，例如各種藥物可容許的各種藥學賦形劑，例如色素、調味劑等。此等成分可單獨使用任一種，亦可用任意的組合及比率併用任 2 種以上。

【0038】 [錠劑的製造方法]

本發明的另一態樣是關於一種以氧化鎂為有效成分的錠劑的製造方法，該製造方法包括：

混合氧化鎂粒子及包含纖維素及/或纖維素衍生物的內部添加劑；

將前述混合物造粒，而形成顆粒；以及

在前述顆粒中添加包含纖維素及/或纖維素衍生物的外部添加劑，並進行打錠；

其中，[作為內部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]：[作為含有外部添加劑的纖維素及/或纖維素衍生物]的質量比在 75：25 至 10：90 範圍內。

【0039】 首先，將氧化鎂粒子、及包含纖維素及/或纖維素衍生物及任意的 1 種或 2 種以上的其他成分的內部添加劑，根據習知的方法混合。

【0040】 然後，將所得之混合物進行造粒，而形成顆粒。考慮本發明的錠劑的成分，較佳係藉由乾式造粒進行造粒。例如使用市售的乾式造粒機（Freund 產業公司製、乾式造粒機 RC-156），用一般的造粒條件進行造粒，可製造顆粒。

【0041】 在如此製造的顆粒中，添加包含纖維素及/或纖維素衍生物及任意的 1 種或 2 種以上的其他成分的外部添加劑，進行打錠。外部添加劑的添加，只要是可在顆粒的周圍添加外部添加劑的方法，可採用任意的的方法。打錠時的壓力以每一錠的沖壓壓力為例，例如上限可為 20 kN 以下，或 18 kN 以下，或 16 kN 以下，且下限可為 2 kN 以上，或 3 kN 以上，或 4 kN 以上。杵的形狀，除了標準 R 面外，亦可為 2 段 R 面、糖衣 R 面、角 R 面、角平面、圓角平面等。

【0042】 以上，說明本發明的各種態樣，但本發明不限於這些態樣。本領域技術人員可顯而易見地從上述詳細說明及後述的實施例等的記載提出本發明的其他任意態樣。

[實施例]

【0043】 以下，參考實施例，更詳細地說明本發明，但是這些實施例只是為了方便解釋之例，本發明不受這些實施例的任何限制。

【0044】 [配方]

用以下的表顯示的配方，製造錠劑。

[表 1]

批號		比較例 1	比較例 2	實施例 1	實施例 2	實施例 3	比較例 3
[內部添加纖維素] :[外部添加纖維素]		100:0	80:20	75:25	50:50	25:75	0:100
顆粒 (有效成分+內 部添加劑)	氧化鎂	520.0mg	520.0mg	520.0mg	520.0mg	520.0mg	520.0mg
	結晶纖維素	60.0mg	48.0mg	45.0mg	30.0mg	15.0mg	0mg
	交聯羧甲基 纖維素鈉	16.0mg	16.0mg	16.0mg	16.0mg	16.0mg	16.0mg
外部 添加劑	結晶纖維素	0mg	12.0mg	15.0mg	30.0mg	45.0mg	60.0mg
	硬脂酸鈣	6.0mg	6.0mg	6.0mg	6.0mg	6.0mg	6.0mg
總和		602.0mg	602.0mg	602.0mg	602.0mg	602.0mg	602.0mg

[表 2]

批號		比較例 4	比較例 5	實施例 4	實施例 5	實施例 6	比較例 6
[內部添加纖維素] :[外部添加纖維素]		100:0	80:20	75:25	50:50	25:75	0:100
顆粒 (有效成分+內 部添加劑)	氧化鎂	520.0mg	520.0mg	520.0mg	520.0mg	520.0mg	520.0mg
	結晶纖維素	60.0mg	48.0mg	45.0mg	30.0mg	15.0mg	0mg
	交聯羧甲基 纖維素鈉	16.0mg	16.0mg	16.0mg	16.0mg	16.0mg	16.0mg
外部 添加劑	結晶纖維素	0mg	12.0mg	15.0mg	30.0mg	45.0mg	60.0mg
	硬脂酸鈣	6.0mg	6.0mg	6.0mg	6.0mg	6.0mg	6.0mg
總和		602.0mg	602.0mg	602.0mg	602.0mg	602.0mg	602.0mg

上述各實施例及比較例所使用的原料的詳細係如以下所述。

氧化鎂：協和化學工業（股）公司製日本藥典氧化鎂（重量級）

結晶纖維素：旭化成公司製 CEOLUS PH-101（實施例 1-4、比較例 1-3）、
CEOLUS F-711（實施例 5-8、比較例 4-6）

交聯羧甲基纖維素鈉：日輪化學工業（股）公司製 KICCOLATE ND-2HS

硬脂酸鈣：太平化學產業（股）公司製植物性硬脂酸鈣

測量本實施例所使用的氧化鎂的物性，係如下述。

- 平均粒徑：7.691 μm （藉由使用 Micro Track Bell 公司的 MT3300 EX2 的雷射繞射散射法測量）
- 體積密度：0.249 g/mL（藉由 100 mL 不銹鋼杯（實測質量值（g）/100（mL））測量）
- 靜止角：41.7°（藉由 Seishin 企業公司製的多功能測試儀 MT-1 測量）

【0045】 [製造方法]

根據上述配方，使用電子天平（Mettler Toledo 公司製、5kg 秤量 PB5001-S/FACT），以 1.5 萬錠的數量秤量各原料。

【0046】 1. 混合

將秤量的氧化鎂及內部添加劑的原料放入聚乙烯袋（1100mmx600mm），將袋子左右搖晃 30 次進行混合。混合步驟後，使用 100 mL 不銹鋼杯（實測質量值（g）/100（mL））測量體積密度。

【0047】 2. 造粒

對所得之混合物，使用乾式造粒機（Freund 產業公司製、乾式造粒機 RC-156），用下述的造粒條件，藉由進行造粒來製造顆粒。

[表 3]

滾輪壓力	8MPa
滾輪轉數	12rpm
螺桿轉數	26rpm
脫氣	0~10kPa
振盪器轉數.....	90rpm
振盪器金屬網.....	20mesh（開孔 0.8mm）

【0048】造粒後，對以下的評價項目進行評價。

- 成片率 (flake rate)：測量造粒步驟進行 1 分鐘後之 1 分鐘的處理品 (A) 及該 1 分鐘的處理品 (A) 經 100 μm 過篩獲得品 (B) 的質量，根據下述式 3 算出。

$$\text{成片率 (\%)} = \frac{B}{A} \times 100 \quad \dots \text{式3}$$

- 體積密度：使用 100 mL 不銹鋼杯（實測質量值 (g) / 100 (mL)）測量
- 粒徑分佈：使用粒徑分佈測量器（Seishin 企業公司製、雷射繞射散射法的粒徑分佈測量器 LMS-2000e）測量

【0049】3. 外部添加劑的添加

將上述顆粒及秤量的外部添加劑的原料放入聚乙烯袋（1100mm×600mm），將袋子左右搖晃 30 次進行混合。

混合後，對以下評價項目進行評價。

- 體積密度：使用 100 mL 不銹鋼杯（實測質量值 (g) / 100 (mL)）測量
- 靜止角：藉由 Seishin 企業公司製多功能測試儀 MT-1 測量

【0050】4. 打錠

將混合的顆粒及外部添加劑用以下的條件，使用打錠機（菊水製作所公司製小型高速旋轉式錠劑機 VIRG）進行打錠。

[表 4]

杵.....	φ 10.5 2段R No. 29 Cup 0.95mm 伸入角度30度 R1 16.8 R2 4.5
臼.....	φ 10.5 全碳化物
沖頭數.....	3根
轉盤轉數.....	60rpm
錠劑質量.....	602mg
打錠壓力.....	15.0kN
錠劑厚度.....	因打錠壓力固定而不限制

【0051】 打錠後，對以下評價項目進行評價。

- 質量：（測試錠數：10 錠）
- 厚度：（測試錠數：5 錠）、使用 Peacock 公司製的測厚儀
- 硬度：（測試錠數：10 錠）、使用岡田精工公司製測力計式桌上硬度計

DC-50

- 磨損度測試：使用富山產業公司製錠劑磨損度測試器 TFT-1200，用 100 轉（測試錠數：最接近 6.5g 的錠數）實施
- 崩解時間：（測試錠數：6 錠）、根據第 17 修正案日本藥典，一般測試法/崩解測試法。使用崩解測試器（富山產業公司製崩解測試器 NT-20HS），測量水的測試錠劑的崩解時間
- 打錠狀況：目視確認打錠壓力/有無打錠阻礙
- 懸浮粒徑 D50（μm）：（測試錠數：1 錠）、使用 Seishin 企業公司製雷射繞射散射式粒徑分佈測量器 LMS-2000e，測量測試錠劑懸浮在水時的懸浮粒徑

• 管道穿透性 5Fr：取出導管用注射器（NIPRO（股）公司製腸內營養輸送注射器 DS20mL 導管黃色）的柱塞，將 1 錠錠劑放入外筒中，並放回柱塞，吸取 55°C 的溫水 20mL，蓋住筒前端，靜置 5 分鐘。5 分鐘後，手動將前述導管注射器 90 度翻轉 15 次後，連接營養輸送管道（原子醫學公司製 ATOM Nutrition Catheter T；厚度 5Fr、長度 120cm），再注入內部懸浮液及清洗用的離子交換水 20mL，確認管道是否堵塞。本測試進行 3 次，於管道沒有堵塞的情況評價為合適，堵塞的情況評價為不合適。

• 打錠步驟壓縮率的計算：填充深度（a）、主要壓力壓縮厚度（b），由下述式 4 計算

$$\text{壓縮率 (\%)} = \frac{(a-b)}{a} \times 100 \quad \cdots \text{式4}$$

【0052】 [結果]

混合後的結果物（混合品）的體積密度的測量結果表示於以下的表。

[表 5]

批號	比較例 1	比較例 2	實施例 1	實施例 2	實施例 3	比較例 3
混合品體積密度(g/mL)	0.241	0.228	0.240	0.233	0.227	0.226

[表 6]

批號	比較例 4	比較例 5	實施例 4	實施例 5	實施例 6	比較例 6
混合品體積密度(g/mL)	0.227	0.234	0.229	0.226	0.232	0.231

混合品的體積密度在實施例及比較例皆為 0.20 至 0.25（g/mL）的範圍，沒有見到特別大的差異。

【0053】 造粒後的顆粒（造粒品）的各項目的測量結果表示於以下的表。

[表 7]

批號	比較例 1	比較例 2	實施例 1	實施例 2	實施例 3	比較例 3
成片率(%)	95.4	95.2	94.4	93.9	93.4	93.5
造粒品體積密度(g/mL)	0.627	0.618	0.602	0.596	0.555	0.545
處理能力(kg/h)	30.60	30.52	29.84	27.52	26.03	23.96

[表 8]

批號	比較例 4	比較例 5	實施例 4	實施例 5	實施例 6	比較例 6
成片率(%)	95.2	95.2	95.1	95.0	94.2	93.2
造粒品體積密度(g/mL)	0.640	0.629	0.618	0.606	0.589	0.561
處理能力(kg/h)	30.84	30.38	29.68	28.84	27.48	25.20

【0054】 關於造粒性，作為內部添加劑所含的結晶纖維素越多，處理能力、成片率良好，可提高造粒品的體積密度。所以，可推導出內部添加劑中包含某種程度的結晶纖維素為較佳。

【0055】 外部添加劑添加後的測量結果表示於以下的表。

[表 9]

批號	比較例 1	比較例 2	實施例 1	實施例 2	實施例 3	比較例 3
體積密度(g/mL)	0.642	0.631	0.627	0.612	0.585	0.560
粒徑 D50(μm)	382.0	367.2	374.5	356.2	361.7	361.7
粒徑 500μm On(%)	33.9	33.4	32.5	30.5	31.4	31.9
粒徑 500μm Pass(%)	24.9	27.2	24.2	27.7	28.4	29.3

[表 10]

批號	比較例 4	比較例 5	實施例 4	實施例 5	實施例 6	比較例 6
體積密度(g/mL)	0.677	0.657	0.652	0.623	0.597	0.574
粒徑 D50(μm)	396.0	376.5	376.7	371.9	341.3	373.8
粒徑 500μm On(%)	36.5	35.0	34.0	33.2	30.6	34.6
粒徑 500μm Pass(%)	24.1	27.2	26.1	26.9	30.8	28.4

【0056】 在外部添加劑中不含結晶纖維素的比較例 1、比較例 4，與外部添

加劑所含的結晶纖維素為 100%的比較例 3、比較例 6 的外部添加劑添加後的粒徑相比，在比較例 3、比較例 6 觀察到 150 μ m Pass 的增加，靜止角皆在 40°至 44°的範圍內，沒有看到顯著差異，故被認為流動性沒有差異。

【0057】 打錠後的各項目的測量結果表示於以下的表。

[表 11]

批號	比較例 1	比較例 2	實施例 1	實施例 2	實施例 3	比較例 3
填充深度(mm)	9.87	9.95	10.67	11.44	11.81	12.95
壓縮率(%)	75.68	75.78	77.13	78.58	79.25	80.93
硬度(N)	111	118	138	162	172	181
100 轉的磨損度(%)	0.44	0.41	0.29	0.18	0.09	0.04
100 錠中的頂裂發生率(%)	0	0	0	3	6	12
崩解時間(秒)	10	10	11	11	11	11
懸浮粒徑 D50(μ m)	74.1	83.2	90.9	97.8	96.7	113.1
打錠失敗	無	無	無	無	無	無
管道穿透性 5Fr	合適(3/3)	合適(3/3)	合適(3/3)	合適(3/3)	合適(3/3)	不合適(1/3)

[表 12]

批號	比較例 4	比較例 5	實施例 4	實施例 5	實施例 6	比較例 6
填充深度(mm)	9.33	9.67	9.77	10.24	10.63	11.37
壓縮率(%)	74.17	74.97	75.13	76.17	77.05	78.45
硬度(N)	91	95	104	109	118	136
100 轉的磨損度(%)	0.39	0.35	0.27	0.16	0.10	0.01
100 錠中的頂裂發生率(%)	0	0	0	1	3	8
崩解時間(秒)	10	10	11	10	11	11
懸浮粒徑 D50(μ m)	67.8	72.5	75.4	83.2	87.9	102.2
打錠阻礙	無	無	無	無	無	無
管道穿透性 5Fr	適(3/3)	適(3/3)	適(3/3)	適(3/3)	適(3/3)	適(3/3)

【0058】 相對於作為內部添加劑含有的結晶纖維素，作為外部添加劑含有的結晶纖維素的質量比越大時（比較例 1→比較例 3、比較例 4→比較例 6），硬度上升，磨損度減少，但觀察到頂裂發生率上升及懸浮粒子凝聚。相對於作為內部添加劑含有的結晶纖維素，作為外部添加劑含有的結晶纖維素的質量比越大

時，可貢獻錠劑成形之未壓縮的結晶纖維素的比率變多，打錠時的壓縮率上升，故被認為硬度上升導致磨損度的降低。另一方面，造粒時的壓實變得不足，無法完全形成片狀的微粒子容易夾帶空氣，受到事後添加的未壓縮的結晶纖維素的影響，要打錠的顆粒整體的體積密度也降低，因此壓縮時發生脫氣不足而夾帶空氣的狀態，被認為是頂裂發生率上升的原因。而且，將結晶纖維素的全部量作為外部添加劑含有的比較例 3，在管道穿透性測試中觀察到堵塞。所以，為了減少磨損度，認為作為外部添加劑含有的結晶纖維素的質量比，在錠劑整體所含有的纖維素及/或纖維素衍生物的質量為 100 的情況，較佳為約 25 以上，適當為約 90 以下。

【0059】 打錠後的錠劑厚度皆在 5.3 至 5.5 mm 的範圍內，無明顯差異。崩解時間在實施例及比較例中均為適當的範圍內。

【0060】 由以上的結果得知，特別是藉由將[作為內部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]：[作為外部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]的質量比調整為 75：25 至 10：90 範圍內，例如 75：25 至 20：80 的範圍內，特別是 75：25 至 25：75 的範圍內，可效率良好地製造兼具磨損度及頂裂發生率減少的氧化鎂錠劑。再者，設為如此的比率時，可確保如成形性、造粒性、打錠性、流動性、管道穿透性的錠劑製造時所要求的物性以及如崩解性的氧化鎂錠劑所要求的物性，且可達成兼具磨損度減少及頂裂發生率減少。

[產業上之可利用性]

【0061】 本發明在要求以氧化鎂粒子為主成分的錠劑兼具磨損度減少及頂裂發生率減少的產業領域，特別是藥物製造及分銷的領域具有極高的可利用性。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種錠劑，係以氧化鎂為有效成分的錠劑；

前述錠劑包括含有氧化鎂粒子及內部添加劑的顆粒以及外部添加劑，且至少含有纖維素及/或纖維素衍生物作為內部添加劑及外部添加劑；

其中，[作為內部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]：[作為外部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]的質量比在 75：25 至 10：90 範圍內。

【請求項2】 如請求項 1 所述之錠劑，其中，前述纖維素及/或纖維素衍生物為選自包括結晶纖維素、微結晶纖維素、粉末纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈣、羧基甲基纖維素鈉、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素及低取代度羥基丙基纖維素的群組的至少 1 種。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述之錠劑，其中，氧化鎂粒子相對於錠劑整體的含有比率為 80 至 90 質量%。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述之錠劑，其中，在前述顆粒中，含有相對於錠劑整體為 1 至 3.5 質量%之選自包括交聯羧基纖維素鈉、玉米澱粉、羧基纖維素鈣、交聯聚維酮及羧基澱粉鈉的群組的至少 1 種。

【請求項5】 一種錠劑的製造方法，係製造以氧化鎂為有效成分的錠劑，該製造方法包括：

混合氧化鎂粒子及包含纖維素及/或纖維素衍生物的內部添加劑；

將前述混合物造粒，而形成顆粒；以及

在前述顆粒中添加包含纖維素及/或纖維素衍生物的外部添加劑，並進行打錠；

其中，[作為內部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]：[作為外部添加劑含有的纖維素及/或纖維素衍生物]的質量比在 75：25 至 10：90 範圍內。

【請求項6】 如請求項 5 所述之製造方法，其中，該纖維素及/或纖維素衍生物為選自包括結晶纖維素、微結晶纖維素、粉末纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈣、羧基甲基纖維素鈉、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素及低取代度羥基丙基纖維素的群組的至少 1 種。

【請求項7】 一種錠劑，係由請求項 5 或 6 所述之製造方法製造而成。