



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I466689 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099128211

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61K9/20 (2006.01)

A61K33/08 (2006.01)

A61P1/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/09/08 日本

JP2009-206720

(71)申請人：協和化學工業股份有限公司 (日本) KYOWA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.
(JP)

日本

(72)發明人：北島秀明 KITAJIMA, HIDEAKI (JP)；堀江史朗 HORIE, SHIRO (JP)；久保高明
KUBO, TAKAAKI (JP)；河邊成人 KAWANABE, NARUHITO (JP)；穴吹友孝
ANABUKI, TOMOTAKA (JP)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

US 7147868B2

US 2009/0148520A1

WO 2009071219A2

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：1 共 29 頁

(54)名稱

制酸輕瀉用錠劑

(57)摘要

本發明係提供一種錠劑，其打錠化後之錠劑之優異之崩解性(以下將該特性簡稱為”短時間崩解性”)具有長時間持續性，且錠劑之強度經提高而具有優異之形狀保持安定性。

本發明之制酸輕瀉用錠劑，係以氧化鎂粒子為主成分之錠劑，其特徵在於：(a)該氧化鎂粒子，以雷射繞射散射法所測定之平均二級粒徑為 0.5 ~ 10 μ m；(b)該氧化鎂粒子之含有比例為 85 ~ 96 重量%；(c)作為結合劑之結晶纖維素之含有比例為 2 ~ 8 重量%；(d)作為崩解劑-I 之交聯羧甲基纖維素鈉之含有比例為 0.8 ~ 2.5 重量%；(e)作為崩解劑-II 之不溶性聚乙烯吡咯烷酮之含有比例為 1 ~ 3.5 重量%；且(f)潤滑劑之含有比例為 0.5 ~ 2 重量%。

- 1 . . . 中心線
- 2-a . . . 上部水平面
- 2-b . . . 下部水平面
- 3-a . . . 周圍側面
- 3-b . . . 周圍側面
- 4-a . . . 上圓頂水平面
- 4-b . . . 下圓頂水平面
- 5 . . . 直徑
- 6 . . . 厚度
- 7 . . . 杯深度
- 8 . . . 邊
- 9 . . . 隅角水平距離
- θ . . . 隅角角度

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99120211

※申請日： 99.8.24

※IPC 分類：

A61K 9/20 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

制酸輕瀉用錠劑

A61K 33/08 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係提供一種錠劑，其打錠化後之錠劑之優異之崩解性（以下將該特性簡稱為“短時間崩解性”）具有長時間持續性，且錠劑之強度經提高而具有優異之形狀保持安定性。

本發明之制酸輕瀉用錠劑，係以氧化鎂粒子為主成分之錠劑，其特徵在於：(a)該氧化鎂粒子，以雷射繞射散射法所測定之平均二級粒徑為 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ ；(b)該氧化鎂粒子之含有比例為 85~96 重量%；(c)作為結合劑之結晶纖維素之含有比例為 2~8 重量%；(d)作為崩解劑—I 之交聯羧甲基纖維素鈉之含有比例為 0.8~2.5 重量%；(e)作為崩解劑—II 之不溶性聚乙烯吡咯烷酮之含有比例為 1~3.5 重量%；且(f)潤滑劑之含有比例為 0.5~2 重量%。

三、英文發明摘要：

無

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

1	中心線
2-a	上部水平面
2-b	下部水平面
3-a	周圍側面
3-b	周圍側面
4-a	上圓頂水平面
4-b	下圓頂水平面
5	直徑
6	厚度
7	杯深度
8	邊
9	隅角水平距離
θ	隅角角度

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種以氧化鎂粒子為主成分之制酸輕瀉用錠劑。更詳而言之，係關於一種錠劑中之氧化鎂粒子含有率高至 85 重量%以上、崩解時間短至 10 秒以下、且該短崩解時間之特性可長時間持續之制酸輕瀉用錠劑。且，本發明亦關於一種雖然氧化鎂粒子為高含有率但磨損或缺邊極少、形狀保持安定性優異之制酸輕瀉用錠劑。再者，本發明亦關於具備上述特性之以氧化鎂粒子為主成分之制酸輕瀉用錠劑之製造方法。

【先前技術】

以往，以氧化鎂粒子為主成分之錠劑，已知係作為制酸或輕瀉用之錠劑，而最近其使用量正持續擴大中。該含有氧化鎂粒子之錠劑，係於氧化鎂粒子配合結合劑或崩解劑等添加劑，打錠化而製造。本發明人已於先前提出崩解時間短至 10 秒以下因而服用時容易吞入、氧化鎂含量高之錠劑（參照專利文獻 1）。

該專利文獻 1 所記載之錠劑，具有下述組成：具有特定平均二級粒徑之氧化鎂粒子之含有比例為 88~97 重量%、含有作為結合劑之結晶纖維素或澱粉 1~10 重量%、作為崩解劑之交聯羧甲基纖維素鈉或羧蒸氣鈉 1~3.5 重量%。該錠劑，係硬氧化鎂粒子為易打錠化之組成、且所得之錠劑之崩解時間為 10 秒以下而容易服用者。

專利文獻 1：日本特開 2003-146889 號公報。

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

該專利文獻 1 所記載之錠劑，係打錠化容易且吞入容易之優異之含氧化鎂錠劑。然而，該錠劑若以乾燥狀態保持，則其優異之崩解性可持續較長時間，但已知若保持於一般之溫度及濕度條件下，則崩解時間會延遲。特別是，若保持在錠劑（裸劑）所要求之加速試驗（40℃、RH-75%）的條件下，則已知該錠劑之短崩解時間的特徵會於 4~6 天即損失。其原因雖未明瞭，但可推測為於高濕度條件下，錠劑表面之氧化鎂粒子結晶之一部分吸濕，而變成難溶性之氫氧化鎂，以及崩解劑之成分由於吸濕而增黏化等理由所致。

又，該錠劑由於打錠化容易而具有容易成形為錠劑之優點，但所得之錠劑，破裂、磨損及缺邊的發生亦不少，故期盼其之改良。

因此，本發明人等，以提供打錠化後之錠劑之優異之崩解性（以下將該特性簡稱為“短時間崩解性”）具有長時間持續性、且錠劑之強度經提高而具有優異之形狀保持安定性的錠劑為目的而持續研究。

其結果發現，以特定比例使用特定之 2 種化合物作為崩解劑、並併用特定之結合劑，其相互作用之後，所得之錠劑，即使保持於一般之濕度條件，其之短時間崩解性亦能持續長時間。本發明人等推測其理由為 2 種崩解劑與結合劑相互作用，而抑制氧化鎂粒子結晶之一部分變成氫氧

化鎂，且防止崩解劑本身之增黏化。

又，根據本發明人等的研究可知，藉由將錠劑的形狀作成特定形狀，可得打錠障礙的發生較少、所得之錠劑之磨損或缺邊較少之形狀保持安定性優異之錠劑。該形狀保持安定性之效果，不僅是因特定形狀，推測 2 種崩解劑與結合劑之組合亦有幫助。

[解決問題之手段]

藉由本發明，可提供一種制酸輕瀉用錠劑，係以氧化鎂粒子為主成分之錠劑，其特徵在於：(a)該氧化鎂粒子，以雷射繞射散射法所測定之平均二級粒徑為 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ ；(b)該氧化鎂粒子之含有比例為 $85 \sim 96$ 重量%；(c)作為結合劑之結晶纖維素之含有比例為 $2 \sim 8$ 重量%；(d)作為崩解劑—I 之交聯羧甲基纖維素鈉之含有比例為 $0.8 \sim 2.5$ 重量%；(e)作為崩解劑—II 之不溶性聚乙烯吡咯烷酮之含有比例為 $1 \sim 3.5$ 重量%；且(f)潤滑劑之含有比例為 $0.5 \sim 2$ 重量%。

再者，本發明之制酸輕瀉用錠劑，以下述樣態為佳。

(1) 該氧化鎂粒子，以雷射繞射散射法所測定之平均二級粒徑為 $1 \sim 7 \mu\text{m}$ ；

(2) 該氧化鎂粒子之含有比例為 $88 \sim 92$ 重量%；

(3) 作為結合劑之結晶纖維素之含有比例為 $4 \sim 6$ 重量%；

(4) 作為崩解劑—I 之交聯羧甲基纖維素鈉之含有比例為 $1.2 \sim 1.8$ 重量%；

(5) 作為崩解劑—II 之不溶性聚乙烯吡咯烷酮之含有比例為 $1.5 \sim 2.8$ 重量%；

(6) 潤滑劑為硬脂酸鈣；

(7) 於圓柱板狀之上下水平面具有圓頂形狀，其之上下水平面之圓頂形狀，於圓柱板狀之中心線之直角截面形狀中，滿足下述(a)、(b)及(c)之要件；

(a) 隅角角度為 $25 \sim 45^\circ$ ；

(b) 隅角水平距離為 $0.30 \sim 1.0\text{mm}$ ；

(c) 杯深度為 $0.6 \sim 1.2\text{mm}$ ；

(8) 該直角截面形狀中，(a)隅角角度為 $28 \sim 40^\circ$ ；

(9) 該直角截面形狀中，(b)隅角水平距離為 $0.35 \sim 0.85\text{mm}$ ；

(10) 該直角截面形狀中，(c)杯深度為 $0.65 \sim 1.1\text{mm}$ ；

(11) 該直角截面形狀中之水平面之長度（直徑）為 $7 \sim 11\text{mm}$ 。

又，藉由本發明，可提供一種以氧化鎂粒子為主成分之制酸輕瀉用錠劑之製造方法，其特徵在於：

(1) 將以雷射繞射散射法所測定之平均二級粒徑為 $0.5 \sim 10\mu\text{m}$ 之氧化鎂粒子、作為結合劑之結晶纖維素、作為崩解劑—I之交聯羧甲基纖維素鈉及潤滑劑混合，進行乾式造粒作成氧化鎂顆粒物；

(2) 接著，於該氧化鎂顆粒物，配合作為結合劑之結晶纖維素、作為崩解劑—II之不溶性聚乙烯吡咯烷酮及潤滑劑，並且

(3) 將所得之顆粒物進行打錠。

該氧化鎂顆粒物之平均粒徑，以 $250 \sim 550\mu\text{m}$ 為佳。

[發明之效果]

藉由本發明，可提供一種制酸輕瀉用錠劑，其係高含有率地含有氧化鎂粒子之錠劑，於服用時於口腔內可短時間崩解，且其之短時間崩懷性可長時間持續而容易吞入。並且，本發明之錠劑，打錠容易、所得之錠劑幾乎未產生磨損或缺邊，係形狀保持安定性優異者。又，藉由本發明，亦提供上述錠劑之製造方法。

【實施方式】

以下，更詳細地說明本發明之制酸輕瀉用錠劑及其製造方法。

本發明中所使用之氧化鎂粒子，以雷射繞射散射法所測定之平均二級粒徑為 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 、較佳為 $1 \sim 7 \mu\text{m}$ 。藉由使用具有該粒徑之氧化鎂粒子，並組合上述之特定結合劑與崩解劑，可得錠劑中之氧化鎂粒子為 85 重量%~96 重量%、較佳為 88 重量%~92 重量%之高含有比例之錠劑。

供以打錠化之氧化鎂粒子，可為粉末狀、亦可為顆粒狀，但後述顆粒狀氧化鎂粒子在打錠機之磨耗防止效果較優異、且可得形狀保持安定性更優異之高含量錠劑。

氧化鎂粒子，通常係將氫氧化鎂粒子燒成而得，但藉由雷射繞射散射法將平均二級粒徑為 $1 \sim 10 \mu\text{m}$ 之氫氧化鎂粒子以 $700 \sim 1000^\circ\text{C}$ 燒成而得之氧化鎂粒子，係具有上述之平均二級粒徑，而於錠劑化時可得崩解性優異之錠劑。

本發明之錠劑中，係使用結晶纖維素作為結合劑。結晶纖維素，於錠劑中係以 2~8 重量%、較佳為 4~6 重量%

之比例使用。

本發明之錠劑中，係使用 2 種型式之崩解劑。亦即，使用交聯羧甲基纖維素鈉作為崩解劑—I、不溶性聚乙烯吡咯烷酮作為崩解劑—II。作為崩解劑—I之交聯羧甲基纖維素鈉，於錠劑中係以 0.8~2.5 重量%、較佳為 1.2~1.8 重量%之比例使用。又，作為崩解劑—II之不溶性聚乙烯吡咯烷酮，於錠劑中係以 1~3.5 重量%、較佳為 1.5~2.8 重量%之比例使用。作為崩解劑—II之不溶性聚乙烯吡咯烷酮，係將可溶性聚乙烯吡咯烷酮交聯化而成為不溶性者。此處，所謂之不溶性，係指對於水、甲醇、乙醇或二乙醚為難溶性至不溶性之意。可溶性之聚乙烯吡咯烷酮，當作為本發明之錠劑中之崩解劑使用時，無使短時間崩懷性持續的效果。作為崩解劑—II之不溶性聚乙烯吡咯烷酮，係以俗名交聯聚維酮(Crospovidone)市售，具體而言，係 BASF JAPAN 所販售之 Kollidone CL (商標名)。

本發明之錠劑中配合有潤滑劑。

該潤滑劑，例如有硬脂酸及其之鹽 (Na、Mg、Ca 鹽) 等。較佳為硬脂酸鹽，特別是硬脂酸鈣及硬脂酸鎂，而最有效者為硬脂酸鈣。該等潤滑劑，若過多則崩解延遲，若過少則會附著於杵、臼。因此，潤滑劑之添加量以 0.5~2 重量%較佳、更佳為 0.8~1.5 重量%。

於製造本發明之錠劑時，係將上述之氧化鎂粒子、結合劑、崩解劑—I、崩解劑—II 及潤滑劑以固定比例混合，進行打錠即可，但較佳為如後述作成顆粒物，將該顆粒物進行打錠化。

此時，打錠壓，每一錠之衝模壓以 5~12kN 為佳、更佳為 6~10kN。杵之形狀，除 R 面之外，亦可為隅角 R、隅角平面、隅圓平面等之任一者。

本發明之錠劑，能以高含有比例配合氧化鎂粒子，又，若與水一同服用，能於口中迅速地崩解，故為容易吞入之錠劑。

又，本發明之錠劑，形狀保持安定性優異，後述之加速試驗之結果，短時間崩解性之特性可長時間保持。

本發明之錠劑之大小及形狀，與一般之經口用之錠劑並無特別不同。直徑以 5~12mm 為宜、較佳為 6~10mm、特佳為 6~9mm。又，厚度以 2~6mm 為宜、較佳為 2~5mm、特佳為 2.5~4.5mm。再者，每一錠之重量以 100~1000mg 為宜、較佳為 150~800mg、最佳為 200~600mg。

根據本發明人等之研究可知，藉由將上述各成分以後述之方法混合、作成顆粒物，並將所得之顆粒物打錠化，可製得形態保持安定性及短時間崩解性特別優異之錠劑。

亦即，藉由本發明可提供下述錠劑之製造方法。

其係以氧化鎂粒子為主成分之制酸輕瀉用錠劑之製造方法，其特徵在於：

(1) 將以雷射繞射散射法所測定之平均二級粒徑為 0.5~10 μ m 之氧化鎂粒子、作為結合劑之結晶纖維素、作為崩解劑—I 之交聯羧甲基纖維素鈉及潤滑劑混合，進行乾式造粒作成氧化鎂顆粒物；

(2) 接著，於該氧化鎂顆粒物，配合作為結合劑之結晶纖維素、作為崩解劑—II 之不溶性聚乙炔吡咯烷酮及潤滑

劑，並且

(3) 將所得之顆粒物進行打錠。

上述製造方法之特徵在於，先製作成顆粒物，並將所得之顆粒物打錠化，且崩解劑—I係於製作顆粒物時配合、而崩解劑—II係於製作成顆粒物後配合。結晶性纖維素，分別於製作顆粒物時、與製作成顆粒物後配合2次，而其可分別為相同之結晶纖維素、亦可為不同之結晶纖維素。又，顆粒物之平均粒徑為 $250\sim 550\mu\text{m}$ 、較佳為 $300\sim 500\mu\text{m}$ 。

再者，根據本發明人之研究可知，藉由使錠劑之形狀為下述所示之形狀，可得打錠容易、缺陷率少之錠劑，且所得之錠劑，形狀保持安定性極為優異。特別是，所得之錠劑，可成為不易產生磨損或缺邊等之錠劑。

亦即，藉由本發明可提供一種制酸輕瀉用錠劑（以下，亦將該錠劑稱為“錠劑A”），其作為錠劑之較佳形狀為圓柱板狀之上下水平面具有圓頂形狀，其上下水平面之圓頂形狀，於圓柱板狀之中心線之直角截面形狀中，滿足下述(a)、(b)及(c)之要件；

(a) 隅角角度為 $25\sim 45^\circ$ 、較佳為 $28\sim 40^\circ$ ；

(b) 隅角水平距離為 $0.30\sim 1.0\text{mm}$ 、較佳為 $0.35\sim 0.85\text{mm}$ ；

(c) 杯深度為 $0.6\sim 1.2\text{mm}$ 、較佳為 $0.65\sim 1.1\text{mm}$ 。

以下，以圖式說明本發明之較佳錠劑A之形狀。

圖1，係顯示錠劑A之圓柱形狀中之沿中心線之垂直方向之截面構造者。如圖1所示，沿錠劑A之中心線之垂直

方向之截面構造（以下，僅稱為”截面構造”），係以中心線 1 為中心軸而左右對稱，又，圓柱板狀，係以上部水平面 2-a、下部水平面 2-b、周圍側面 3-a 及周圍側面 3-c 之四邊所形成之四邊形為基本骨架，該基本骨架之上部水平面 2-a 上及下部水平面 2-b 上皆具有圓頂形狀。該上部水平面 2-a 上之圓頂形狀與下部水平面 2-b 上之圓頂形狀，於上下方向具有對稱之相同形狀。

本發明之錠劑 A，於截面形狀具有下述(a)～(e)之特徵。

(a) 以圓柱板狀為基礎具有四邊形之基本骨架；

（基本骨架部分為圓形之板狀形狀）

(b) 由其之上部水平面 2-a 之兩端部之圓頂形狀之直線狀之邊 8 與水平面所夾之角度 θ （稱為”隅角角度”）為 $25 \sim 45^\circ$ ；

(c) 該隅角角度之直線狀之邊 8 之長度，投影於上部水平面之距離 9（稱為”隅角水平距離”）為 $0.35 \sim 0.85\text{mm}$ ；

(d) 由上部水平面至圓頂形狀之頂點為止之中心線的長度 7（稱為”杯深度”）為 $0.65 \sim 1.1\text{mm}$ ；

(e) 以中心線 1 為中心軸左右對稱，且上部水平面上與下部水平面上之圓頂形狀為上下對稱之形狀。

再者，於本發明之錠劑之截面形狀中，於上圓頂水平面 4-a 所形成之圓頂形狀，較佳為，具有單一曲率 R（稱為”曲率 R”）之圓形的一部分，該曲率 R 之徑（半徑）以 $7 \sim 25\text{mm}$ 為宜、較佳為 $8 \sim 22\text{mm}$ 。

本發明之錠劑 A，其特徵在於，截面形狀具有上述(a)～(e)所示之形狀及長度。

其中，隅角角度 θ 為 $25 \sim 45^\circ$ 、較佳為 $28 \sim 40^\circ$ 、特佳為 $29 \sim 33^\circ$ ，由形成該隅角角度 θ 之水平面端部之邊 8 為直線狀，該直線狀之長度為一定長度是很重要的事。

亦即，本發明之錠劑 A 之截面形狀，其特徵在於，於上下水平面上所形成之圓頂型之形狀，具有由水平面端部之直線狀部分（直線狀之邊 8）及具曲率 R 之圓之一部分的部分所構成之二段構造。

基於該二段構造，於打錠時，由於固體粒子的壓縮，使空氣順利地脫離，且成為堅固的形狀；所得之錠劑，幾乎不會因衝擊或錠劑彼此的接觸而產生磨損或缺邊。當將具有圓頂型形狀（自水平面之端部具有直接曲線）的錠劑進行打錠時之，即使其角度為大約 30° ，亦無法使空氣充分地脫離，而成為磨損或缺邊多之錠劑。

本發明之錠劑 A，於截面形狀中，隅角水平距離 9 以 $0.3 \sim 1.0\text{mm}$ 為宜、較佳為 $0.35 \sim 0.85\text{mm}$ 。又，杯深度以 $0.6 \sim 1.2\text{mm}$ 為宜、較佳為 $0.65 \sim 1.1\text{mm}$ 。

本發明之錠劑 A 係以氧化鎂粒子為主成分，每 1 錠劑之重量為約 200mg ～約 600mg 。本發明之錠劑之大小，可藉由改變厚度及直徑來改變錠劑的重量。錠劑之直徑 5（上部及下部水平面之長度）以 $6 \sim 14\text{mm}$ 為宜、較佳為 $7 \sim 11\text{mm}$ ，厚度 6 以 $4 \sim 6\text{mm}$ 為宜、較佳為 $4.2 \sim 5.6\text{mm}$ 。直徑 5 與厚度 6 可根據所欲之 1 個錠劑之重量由上述範圍適當地決定。

藉由本發明，可提供一種錠劑，其係以高含有率含有氧化鎂粒子，為經壓縮打錠之錠劑，藉由使其之形狀特定化，於壓縮打錠步驟、輸送步驟、貯藏步驟、包裝藥劑步

驟或販售步驟等中，錠劑之磨損及缺邊極少，形狀保持安定性優異。特別是，本發明之含氧化鎂粒子之錠劑，可使氧化鎂粒子之含有率為高比例，且形狀安定性極為優異，當經口投予時，崩解時間大幅減少而容易吞入，且其之崩解性可持續，是其優點。

本發明之錠劑，係用以制酸或輕瀉用而經口投予者。其之投予量，係受目的或病狀而左右。標準上成人每人 1 天係投予 2g。該 2g，一般平均而言係相當於 6~8 錠，1 天可分 1 次~3 次投予。

[實施例]

以下，揭示實施例以具體地說明本發明之錠劑。

實施例及比較例中，錠劑之(a)硬度、(b)崩解時間、(c)磨損度、(d)錠劑厚度、(e)顆粒之粒度分布、(f)顆粒之平均粒徑、(g)顆粒之容積密度，係指由以下所記載之測定法所測定之值。

(a)硬度

使用錠劑硬度計 DC-50 (岡田精工(股))，測定錠劑硬度。

(b)崩解時間

根據「第 15 局改正日局試驗法，一般試驗法、崩解試驗法」，試驗液係使用水。

(c)磨損度

將相當於總質量盡可能接近 6.5g 之量之錠劑作為試驗試樣，100 轉 (24~26 轉/分) 後，計算出磨損度 (相對於初期質量之減少質量之百分率)。

根據「第 15 局改正日局試驗法，參考資料、錠劑之磨損度試驗法」。

$$\text{磨損度} = \frac{(\text{磨損前之錠劑初期質量(g)} - \text{磨損後之錠劑質量(g)}) \times 100}{\text{磨損前之錠劑初期質量(g)}}$$

(d)錠劑厚度

使用厚度規（新瀉精機），測定錠劑厚度。

(e)顆粒之粒度分布

電磁振動過篩裝置：Endecotts 製 Octagon

使用之篩網：850、710、500、355、180、150、106 μ m

試驗條件：振動強度 5、過篩時間 5 分鐘

將試樣約 100g 置入重疊有篩網及承接器之容器之上段的篩網內，蓋上上蓋後，安裝於裝置。以上述之條件進行試驗後，秤量各篩網及承接器之殘留物的重量（至 0.01g 單位）。

(f)顆粒之平均粒徑 D50

由上述粒度分布之大粒子起累積 50 重量%之累積值之粒徑。

(g)顆粒之容積密度

於 JIS K5101 表觀比容靜置法所使用容量 100ml 之容器加上標準篩網 16 網目（網目大小 1.0mm），將試樣裝入容器至呈山形。

將山形以刮刀刮平成直線。

秤量承接器之內容物之質量至 0.01g 之單位。

容積密度(g/ml) = $F / 100$ F：承接器內之試樣之質量、100：承接器之容量(ml)

製劑處方例

根據表 1、表 2、表 3 之處方例，以下述之製造方法實施。

又，330mg 製劑及 250mg 製劑，基本上係與 500mg 製劑大致相同之比例處方。

實施例及比較例所使用之試劑之商品名（或商標名）及取得處係如下述。

(a) 氧化鎂粒子：“氧化鎂 T”（協和化學工業(股)公司製）

(b) 結晶纖維素—I：“VIVAPUR 101 Premium”（JRS Pharma GmbH&co., Kg., 公司製）

(c) 結晶纖維素—II：“CEOLUS KG-1000”（旭化成化藥(股)公司製）

(d) 玉米澱粉：“精製乾燥玉米澱粉”（松谷化學工業(股)公司製）

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

(f) 硬脂酸鈣：“硬脂酸鈣 植物性”（太平化學產業(股)公司製）

(g) 不溶性聚乙炔吡咯烷酮（交聯聚維酮）：“KollidoneCL”（BASF JAPAN 公司製）

又，表 1～表 3 中，“內部添加劑”係指於調製顆粒劑時所使用之試劑，“外部添加劑”係指於製得顆粒劑（本整粒顆粒）後再配合之試劑。

表 1

氧化鎂錠劑之 500mg 製劑處方

處方量 (mg)

試劑		實施例 1	實施例 2	比較例 1
內部 添加劑	氧化鎂	515.00	515.00	520.00
	結晶纖維素—I	10.00	5.00	36.00
	結晶纖維素—II	10.00	15.00	-
	交聯羧甲基纖維素鈉	8.00	8.00	18.00
	硬脂酸鈣	2.00	2.00	-
外部 添加劑	硬脂酸鈣	5.00	5.00	6.00
	交聯聚維酮	10.00	15.00	-
	結晶纖維素—II	5.00	5.00	-
總計		570.00	570.00	580.00

表 2

氧化鎂錠劑之 330mg 製劑處方

處方量 (mg)

試劑		實施例 3	實施例 4	比較例 2
內部 添加劑	氧化鎂	339.90	339.90	330.00
	結晶纖維素—I	6.60	3.30	23.00
	結晶纖維素—II	6.60	9.90	-
	玉米澱粉	-	-	7.00
	交聯羧甲基纖維素鈉	5.28	5.28	11.00
	硬脂酸鈣	1.32	1.32	-
外部 添加劑	硬脂酸鈣	3.30	3.30	4.00
	交聯聚維酮	9.90	9.90	-
	結晶纖維素—II	3.10	3.10	-
總計		376.00	376.00	375.00

表 3

氧化鎂錠劑之 250mg 製劑處方 處方量 (mg)

試劑		實施例 5	實施例 6	比較例 3
內部 添加劑	氧化鎂	257.50	257.50	250.00
	結晶纖維素—I	5.00	2.50	18.00
	結晶纖維素—II	5.00	7.50	-
	玉米澱粉	-	-	5.00
	交聯羧甲基纖維素鈉	4.00	4.00	9.00
	硬脂酸鈣	1.00	1.00	-
外部 添加劑	硬脂酸鈣	2.50	2.50	3.00
	交聯聚維酮	7.50	7.50	-
	結晶纖維素—II	2.50	2.50	-
總計		285.00	285.00	285.00

實施例 1、3、5 (500mg、330mg、250mg 製劑)

將平均二級粒徑為 $6.50\ \mu\text{m}$ 之氧化鎂粒子 17.17kg、結晶纖維素—I 0.33kg、高成形性之結晶纖維素—II 0.33kg、交聯羧甲基纖維素鈉 0.27kg、硬脂酸鈣 0.07kg 以容器型混合機混合後，藉輥成形型乾式造粒機，以輥壓力 5MPa 進行造粒製成成形物，將該成形物以振盪器式粉碎機製成顆粒。將本整粒顆粒 18.17kg 與硬脂酸鈣 0.17kg 以容器型混合機混合後，再將外部添加劑之交聯聚維酮 0.50kg、結晶纖維素—II 0.17kg 以容器型混合機混合製成製錠顆粒（參照表 4）。其中，330mg 製劑，外部添加劑之結晶纖維素—II 為 0.16kg。將該製錠顆粒物性示於表 5、6、7。

實施例 2、4、6 (500mg、330mg、250mg 製劑)

將平均二級粒徑為 $6.50\ \mu\text{m}$ 之氧化鎂粒子 17.17kg、結

晶纖維素—I 0.17kg、結晶纖維素—II 0.50kg、交聯羧甲基纖維素鈉 0.27kg、硬脂酸鈣 0.07kg 以容器型混合機混合後，藉輥成形型乾式造粒機，以輥壓力 5MPa 進行造粒製成成形物，將該成形物以振盪器式粉碎機製成顆粒。將本整粒顆粒 18.17kg 與硬脂酸鈣 0.17kg 以容器型混合機混合後，再將外部添加劑之交聯聚維酮 0.50kg、結晶纖維素—II 0.17kg 以容器型混合機混合製成製錠顆粒（參照表 4）。其中，330mg 製劑，外部添加劑之結晶纖維素—II 為 0.16kg。將該製錠顆粒物性示於表 5、6、7。

比較例 1：（500mg 製劑）

將平均二級粒徑為 $6.50\mu\text{m}$ 之氧化鎂粒子 17.17kg、結晶纖維素—I 1.19kg、交聯羧甲基纖維素鈉 0.59kg 以容器型混合機混合後，藉輥成形型乾式造粒機，以輥壓力 5MPa 進行造粒製成成形物，將該成形物以振盪器式粉碎機製成顆粒。將本整粒顆粒 19.15kg 與硬脂酸鈣 0.20kg 以容器型混合機混合製成製錠顆粒（參照表 4）。將該製錠顆粒物性示於表 5。

比較例 2：（330mg 製劑）

將平均二級粒徑為 $6.50\mu\text{m}$ 之氧化鎂粒子 17.17kg、結晶纖維素—I 1.20kg、玉米澱粉 0.36g、交聯羧甲基纖維素鈉 0.59kg 以容器型混合機混合後，藉輥成形型乾式造粒機，以輥壓力 5MPa 進行造粒製成成形物，將該成形物以振盪器式粉碎機製成顆粒。將本整粒顆粒 19.3kg 與硬脂酸鈣 0.21kg 以容器型混合機混合製成製錠顆粒（參照表 4）。將該製錠顆粒物性示於表 6。

比較例 3：（250mg 製劑）

將平均二級粒徑為 6.50 μ m 之氧化鎂粒子 17.17kg、結晶纖維素—I 1.24kg、玉米澱粉 0.34g、交聯羧甲基纖維素鈉 0.62kg 以容器型混合機混合後，藉輥成形型乾式造粒機，以輥壓力 5MPa 進行造粒製成成形物，將該成形物以振盪器式粉碎機製成顆粒。將本整粒顆粒 19.37kg 與硬脂酸鈣 0.21kg 以容器型混合機混合製成製錠顆粒（參照表 4）。將該製錠顆粒物性示於表 7。

表 4

製法特徵

製造法（比較例）	製造法（實施例）
將硬脂酸鈣以外之配合原料，經混合、造粒、潤化劑混合步驟製成製錠顆粒。	將顆粒內配合原料，經混合、造粒、潤化劑混合步驟後，進一步將機能性添加劑以顆粒外部添加製成製錠顆粒。

表 5

500mg 製劑之製錠顆粒物性

製劑處方		實施例 1	實施例 2	比較例 1
顆粒物性				
容積密度(g/ml)		0.622	0.631	0.617
粒度	710 μ m on (%)	11.57	22.09	10.78
	106 μ pass(%)	13.02	12.01	8.54
平均粒徑 D50 (μ m)		410.39	517.38	427.92

表 6

330mg 製劑之製錠顆粒物性

製劑處方		實施例 3	實施例 4	比較例 2
顆粒物性				
容積密度(g/ml)		0.664	0.631	0.619
粒度	710 μ m on (%)	14.80	22.09	11.36
	106 μ pass(%)	10.87	12.01	9.85
平均粒徑 D50 (μ m)		467.49	517.38	453.76

表 7

250mg 製劑之製錠顆粒物性

製劑處方		實施例 5	實施例 6	比較例 3
顆粒物性				
容積密度(g/ml)		0.669	0.631	0.645
粒度	710 μ m on (%)	14.39	22.09	13.89
	106 μ pass(%)	14.02	12.01	9.68
平均粒徑 D50 (μ m)		441.22	517.38	440.85

實施例 7、8 及比較例 4 (500mg 製劑)

使用實施例 1、2 所製造之顆粒，以裝設有 24 隻直徑 10.5mm、可有效抑制邊緣磨損之隅角單 R 杵（隅角角度 30°、隅角水平距離 0.8mm、杯深度 0.94mm、R20°）之旋轉打錠機，以打錠壓力 15~16KN 進行製錠，製得每錠重量 570mg、厚度 5.1mm 之氧化鎂錠劑。

另一方面，使用比較例 3 所製造之顆粒，使用單 R 杵（直徑 10.5mm、杯深度 0.78mm、R17.5），製得 580mg/

錠、厚度 5.1mm 之氧化鎂錠劑（比較例 3）。此處，”單 R”係表示不具隅角角度及隅角水平距離之形狀。將該錠劑物性值示於表 8。

表 8

500mg 製劑之製錠顆粒物性

		實施例 7	實施例 8	比較例 4
製劑實施例編號		實施例 1	實施例 2	比較例 1
杵劑形		隅角單 R	隅角單 R	單 R
錠劑 物性值	錠劑硬度(N)	108	121	101
	崩解時間(秒)	8	7	9
	磨損度(%)	0.29	0.20	1.05
打錠障礙(capping, sticking etc)之有無		無	無	無

實施例 9、10 及比較例 5（330mg 製劑）

使用實施例 3、4 所製造之顆粒，以裝設有 24 隻直徑 9.0mm、可有效抑制邊磨損之隅角單 R 杵（隅角角度 30°、隅角水平距離 0.68mm、杯深度 0.87mm、R14.7）之旋轉打錠機，以打錠壓力 9~10KN 進行製錠，製得每錠重量 376mg、厚度 4.7mm 之氧化鎂錠劑。

另一方面，使用比較例 2 所製造之顆粒，使用單 R 杵（直徑 9.0mm、杯深度 0.77mm、R13mm），製得 375mg/錠、厚度 4.7mm 之氧化鎂錠劑（比較例 5）。將該錠劑物性值示於表 9。

表 9

330mg 製劑之製錠顆粒物性

		實施例 9	實施例 10	比較例 5
製劑實施例編號		實施例 3	實施例 4	比較例 2
杵劑形		隅角單 R	隅角單 R	單 R
錠劑 物性值	錠劑硬度(N)	84	87	79
	崩解時間(秒)	8	7	8
	磨損度(%)	0.07	0.03	0.59
打錠障礙(capping, sticking etc)之有無		無	無	無

實施例 11、12 及比較例 6 (250mg 製劑)

使用實施例 5、6 所製造之顆粒，以裝設有 24 隻直徑 8.0mm、可有效抑制邊磨損之隅角單 R 杵（隅角角度 30°、隅角水平距離 0.61mm、杯深度 0.78mm、R12.8）之旋轉打錠機，以打錠壓力 9~10KN 進行製錠，製得每錠重量 285mg、厚度 4.4mm 之氧化鎂錠劑。

另一方面，使用比較例 3 所製造之顆粒，使用單 R 杵（直徑 8.0mm、杯深度 0.65mm、R12），製得 285mg/錠、厚度 4.4mm 之氧化鎂錠劑（比較例 6）。將該錠劑物性值示於表 10。

表 10

250mg 製劑之製錠顆粒物性

		實施例 11	實施例 12	比較例 6
製劑實施例編號		實施例 5	實施例 6	比較例 3
杵劑形		隅角單 R	隅角單 R	單 R
錠劑 物性值	錠劑硬度(N)	75	87	76
	崩解時間(秒)	8	6	7
	磨損度(%)	0.07	0.01	0.44
打錠障礙(capping, sticking etc)之有無		無	無	無

實施例 13～15 及比較例 7～9(錠劑形狀對錠劑物性所造成之影響)

將製劑處方及錠劑形狀杵劑形(單 R 與隅角單 R)之組合與錠劑物性(錠劑硬度及磨損度)之關係示於表 11～13。其結果,不論是 250mg 製劑、330mg 製劑、與 500mg 製劑,只要為本發明之錠劑形狀者皆能減低磨損度,確認其優異性。又,藉由將杵劑形改變成隅角單 R 杵,可大幅地減低磨損度。

表 11

250mg 製劑中 錠劑硬度(N)及磨損度(%)

製劑處方 杵劑形	實施例 13		比較例 7	
	硬度(N)	磨損度(%)	硬度(N)	磨損度(%)
單 R 杵	79	0.17	68	0.44
隅角單 R 杵	76	0.03	74	0.17

表 12

330mg 製劑中 錠劑硬度(N)及磨損度(%)

製劑處方 杵劑形	實施例 14		比較例 8	
	硬度(N)	磨損度(%)	硬度(N)	磨損度(%)
單 R 杵	90	0.27	79	0.59
隅角單 R 杵	103	0.08	86	0.25

表 13

500mg 製劑中 錠劑硬度(N)及磨損度(%)

製劑處方 杵劑形	實施例 15		比較例 9	
	硬度(N)	磨損度(%)	硬度(N)	磨損度(%)
單 R 杵	119	0.68	105	1.12
隅角單 R 杵	134	0.13	101	0.72

實施例 16、17 及比較例 10 (裸錠之加速經時中之崩解延遲抑制探討)

使用實施例 7、8 及比較例 4 之錠劑，實施安定性評價。試驗係於加速經時條件下 (40℃ - RH75%)，測定裸錠之崩解時間之延遲抑制狀況。將其結果示於表 14。

表 14

裸錠之加速經時條件下 (40℃ - RH75%) 之崩解時間推移 (500mg 製劑)

	實施例 16	實施例 17	比較例 10
製劑實施例編號	實施例 7	實施例 8	比較例 4
加速日數	崩解時間(秒)	崩解時間(秒)	崩解時間(秒)
Initial	9	7	9
1 天	7	-	8
2 天	-	9	15
3 天	-	14	52
4 天	64	21	156
5 天	87	-	-
6 天	109	-	-
1 周	121	55	>600
2 周	297	86	-
3 周	-	110	-
1 個月	467	128	>1800

實施例 18、19 及比較例 11 (落下試驗中錠劑之破損評價)

將裝有錠劑之瓶由桌上 80cm 的高度垂直落下，調查錠劑之破損。將其結果示於表 15。其結果，本發明之錠劑可大幅抑制錠劑之破裂缺損的產生。

表 15

瓶 落 下 試 驗

	實施例 18	實施例 19	比較例 11
製劑實施例編號	實施例 7	實施例 8	比較例 4
破裂(錠)	18	6	37
缺損(錠)	13	7	17
總數(錠)	31	13	54

【圖式簡單說明】

圖 1，係顯示本發明之錠劑中具有較佳形狀之錠劑，該較佳形狀之錠劑，於圓柱板狀之上下水平面具有圓頂形狀。而顯示沿其中心線之垂直截面形狀。

【主要元件符號說明】

- 1 中心線
- 2-a 上部水平面
- 2-b 下部水平面
- 3-a 周圍側面
- 3-b 周圍側面
- 4-a 上圓頂水平面
- 4-b 下圓頂水平面
- 5 直徑
- 6 厚度
- 7 杯深度
- 8 邊
- 9 隅角水平距離
- θ 隅角角度

七、申請專利範圍：

1. 一種制酸輕瀉用錠劑，其係以氧化鎂粒子為主成分之錠劑，其特徵在於：(a)該氧化鎂粒子，以雷射繞射散射法所測定之平均二級粒徑為 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ ；(b)該氧化鎂粒子之含有比例為 $85 \sim 95.7$ 重量%；(c)作為結合劑之結晶纖維素之含有比例為 $2 \sim 8$ 重量%；(d)作為崩解劑—I之交聯羧甲基纖維素鈉之含有比例為 $0.8 \sim 2.5$ 重量%；(e)作為崩解劑—II之不溶性聚乙烯吡咯烷酮之含有比例為 $1 \sim 3.5$ 重量%；且(f)潤滑劑之含有比例為 $0.5 \sim 2$ 重量%。

2. 如申請專利範圍第 1 項之制酸輕瀉用錠劑，其中，該氧化鎂粒子，以雷射繞射散射法所測定之平均二級粒徑為 $1 \sim 7 \mu\text{m}$ 。

3. 如申請專利範圍第 1 項之制酸輕瀉用錠劑，其中，該氧化鎂粒子之含有比例為 $88 \sim 92$ 重量%。

4. 如申請專利範圍第 1 項之制酸輕瀉用錠劑，其中，作為結合劑之結晶纖維素之含有比例為 $4 \sim 6$ 重量%。

5. 如申請專利範圍第 1 項之制酸輕瀉用錠劑，其中，作為崩解劑—I之交聯羧甲基纖維素鈉之含有比例為 $1.2 \sim 1.8$ 重量%。

6. 如申請專利範圍第 1 項之制酸輕瀉用錠劑，其中，作為崩解劑—II之不溶性聚乙烯吡咯烷酮之含有比例為 $1.5 \sim 2.8$ 重量%。

7. 如申請專利範圍第 1 項之制酸輕瀉用錠劑，其中，潤滑劑為硬脂酸鈣。

8. 如申請專利範圍第 1 項之制酸輕瀉用錠劑，其於圖

柱板狀之上下水平面具有圓頂形狀，其之上下水平面之圓頂形狀，於圓柱板狀之中心線之直角截面形狀中，滿足下述(a)、(b)及(c)之要件；

- (a) 隅角角度為 $25 \sim 45^\circ$ ；
- (b) 隅角水平距離為 $0.30 \sim 1.0\text{mm}$ ；
- (c) 杯深度為 $0.6 \sim 1.2\text{mm}$ 。

9. 如申請專利範圍第 8 項之制酸輕瀉用錠劑，其中，
(a)隅角角度為 $28 \sim 40^\circ$ 。

10. 如申請專利範圍第 8 項之制酸輕瀉用錠劑，其中，
(b)隅角水平距離為 $0.35 \sim 0.85\text{mm}$ 。

11. 如申請專利範圍第 8 項之制酸輕瀉用錠劑，其中，
(c)杯深度為 $0.65 \sim 1.1\text{mm}$ 。

12. 如申請專利範圍第 8 項之制酸輕瀉用錠劑，其中，該直角截面形狀中之水平面之長度（直徑）為 $7 \sim 11\text{mm}$ 。

13. 一種以氧化鎂粒子作為主成分之制酸輕瀉用錠劑之製造方法，其特徵在於：

(1) 將以雷射繞射散射法所測定之平均二級粒徑為 $0.5 \sim 10\ \mu\text{m}$ 之氧化鎂粒子、作為結合劑之結晶纖維素、作為崩解劑—I 之交聯羧甲基纖維素鈉及潤滑劑混合，進行乾式造粒作成氧化鎂顆粒物；

(2) 接著，於該氧化鎂顆粒物，配合作為結合劑之結晶纖維素、作為崩解劑—II 之不溶性聚乙炔吡咯烷酮及潤滑劑，並且

(3) 將所得之顆粒物進行打錠。

14. 如申請專利範圍第 13 項之制酸輕瀉用錠劑之製造

方法，其中，該氧化鎂顆粒物之平均粒徑為 $250 \sim 550 \mu\text{m}$ 。

八、圖式：

(如次頁)

圖 1

