



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117835990 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 05

(21) 申请号 202280056422.3

(22) 申请日 2022.08.09

(30) 优先权数据

2021-134883 2021.08.20 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.02.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/030484 2022.08.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/022078 JA 2023.02.23

(71) 申请人 世拓拉斯控股公司

地址 日本

(72) 发明人 山地徹

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

专利代理师 吴宗颐

(51) Int.Cl.

A61K 33/08 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

权利要求书1页 说明书12页

(54) 发明名称

氧化镁片剂

(57) 摘要

本发明提供一种能够兼顾磨损度的降低和顶裂发生率的降低的以氧化镁粒子为主成分的片剂。所述片剂包含：含有氧化镁粒子和内部添加剂的颗粒、以及外部添加剂；并且作为内部添加剂和外部添加剂，至少含有纤维素和/或纤维素衍生物，其中，[作为内部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]：[作为外部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]的质量比在75：25～10：90的范围内。

1. 以氧化镁为有效成分的片剂, 所述片剂包含:  
含有氧化镁粒子和内部添加剂的颗粒, 及  
外部添加剂;  
并且, 作为内部添加剂和外部添加剂, 至少含有纤维素和/或纤维素衍生物,  
[作为内部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]: [作为外部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]的质量比在75:25 ~ 10:90的范围内。
2. 权利要求1所述的片剂, 其中, 所述纤维素和/或纤维素衍生物是选自结晶纤维素、微晶纤维素、粉末纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素和低取代羟丙基纤维素中的至少1种。
3. 权利要求1或2所述的片剂, 其中, 氧化镁粒子相对于片剂整体的含有比例为80 ~ 90质量%。
4. 权利要求1 ~ 3任一项所述的片剂, 其中, 所述颗粒中含有相对于片剂整体为1 ~ 3.5质量%的选自交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉、羧甲基纤维素钙、交聚维酮和羧基淀粉钠中的至少1种。
5. 以氧化镁为有效成分的片剂的制备方法, 其包括以下工序:  
将氧化镁粒子与含有纤维素和/或纤维素衍生物的内部添加剂混合;  
将所述混合物制粒成颗粒; 和  
向所述颗粒中添加含有纤维素和/或纤维素衍生物的外部添加剂并压片,  
其中, [作为内部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]: [作为外部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]的质量比在75:25 ~ 10:90的范围内。
6. 权利要求5所述的方法, 其中, 所述纤维素和/或纤维素衍生物是选自结晶纤维素、微晶纤维素、粉末纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素和低取代羟丙基纤维素中的至少1种。
7. 由权利要求5或6所述的方法制造的片剂。

## 氧化镁片剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及含有氧化镁粒子作为主要成分的片剂。

### 背景技术

[0002] 以氧化镁粒子为主成分的片剂作为用于制酸、缓泻、补充镁、抗低镁血症等各种用途的片剂而广为人知并被广泛使用。但是,由于氧化镁片剂缺乏成形性,因此磨损度高,运输和搬运时的裂纹缺口和顶裂(capping)成为问题。由于磨损和顶裂的发生,制备中、运输中、制剂时的片剂的裂纹缺口成为问题。为了得到硬度高、磨损度低、成形性好的片剂,通常压缩体积密度低的混合粉末。但是,另一方面,在压缩时,由于空气吸入片剂内部,容易产生顶裂。因此,兼顾磨损度的降低和顶裂发生率的降低成为课题。

[0003] 在此,进行了用于减轻顶裂的各种尝试。例如在专利文献1中,示出了通过在干法制粒时配合粘合剂和崩解剂,在压片时抑制臼杵的磨损,应对因臼杵被削磨而引起的顶裂的例子。在专利文献2中,通过将杵的形状设置为空气容易脱离的形状,进行了抑制压缩时由于空气不能脱离而引起的顶裂的措施。

[0004] 在氧化镁片剂的情况下,有时添加纤维素或纤维素衍生物作为高压缩性且塑性变形性高的添加剂,但由于担心流动性降低、氧化镁粒子的凝聚引起的崩解时间延迟、管通过性的降低、顶裂的发生率上升,本领域的技术常识是,即使在制粒前添加,通常也不会在制粒后添加。尽管如此,在专利文献2中,研制了使用两种崩解剂和两种粘合剂(结晶纤维素)的处方,在制粒前和在制粒后添加它们进行研究,进行了改善短时间崩解性的长期持续和强度的尝试。但是,关于顶裂的发生率的改善,专注于通过在其形状上下功夫来实现。

#### 现有技术文献

[0005] 专利文献

专利文献1:日本特开2003-146889号公报

专利文献2:日本特表2011-030659号公报

### 发明内容

#### 发明要解决的课题

[0006] 本发明的课题在于,提供一种能够兼顾磨损度的降低和顶裂发生率的降低的氧化镁片剂。

#### 解决课题的手段

[0007] 本发明人等为了兼顾以氧化镁粒子为主成分的片剂的磨损度的降低和顶裂发生率的降低,进行了深入研究,结果想到了以下的新的见解:通过优化内部添加剂和外部添加剂中含有的纤维素和/或纤维素衍生物的配比,意外地能够得到磨损度和顶裂发生率都降低的片剂,发现了其适当的配合比例,完成了本发明。

[0008] 即,本发明例如提供以下的方案。

[1]以氧化镁为有效成分的片剂,所述片剂包含:

含有氧化镁粒子和内部添加剂的颗粒,及  
外部添加剂;

并且,作为内部添加剂和外部添加剂,至少含有纤维素和/或纤维素衍生物,

[作为内部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]:[作为外部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]的质量比在75:25~10:90的范围内。

[2]根据[1]所述的片剂,其中,所述纤维素和/或纤维素衍生物是选自结晶纤维素、微晶纤维素、粉末纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素和低取代羟丙基纤维素中的至少1种。

[3]根据[1]或[2]所述的片剂,其中,氧化镁粒子相对于片剂整体的含有比例为80~90质量%。

[4]根据[1]~[3]任一项所述的片剂,其中,所述颗粒中含有相对于片剂整体为1~3.5质量%的选自交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉、羧甲基纤维素钙、交聚维酮和羧基淀粉钠中的至少1种。

[5]以氧化镁为有效成分的片剂的制备方法,其包括以下工序:

将氧化镁粒子与含有纤维素和/或纤维素衍生物的内部添加剂混合;

将所述混合物制粒成颗粒;和

向所述颗粒中添加含有纤维素和/或纤维素衍生物的外部添加剂并压片,

其中,[作为内部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]:[作为外部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]的质量比在75:25~10:90的范围内。

[6]根据[5]所述的方法,其中,所述纤维素和/或纤维素衍生物是选自结晶纤维素、微晶纤维素、粉末纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素和低取代羟丙基纤维素中的至少1种。

[7]由[5]或[6]所述方法制备的片剂。

发明效果

[0009] 根据本发明,通过调整内部添加剂和外部添加剂中含有的纤维素和/或纤维素衍生物的比率,可以同时降低以氧化镁粒子为主成分的片剂的磨损度和顶裂发生率。如果磨损度和顶裂发生率两者都降低,则可以抑制制备中、运输中、调剂时的裂纹缺口。

## 具体实施方式

[0010] 以下,基于具体实施方式说明本发明,但本发明并不限于这些方式,只要不脱离其主旨,就可以施加任意的改变来实施。

[0011] [概要]

如上所述,由于氧化镁片剂缺乏成形性,因此磨损度高,顶裂也成为问题,但如果为了降低磨损度而提高硬度,则虽然成形性提高,但由于压缩时的空气的摄入,顶裂的发生率提高。因此,磨损度降低和顶裂发生率降低的兼顾成为课题。在专利文献2中,虽然在制粒前后添加两种崩解剂和两种粘合剂(结晶纤维素)进行了各种研究,但没有想到通过调整内部添加剂和外部添加剂中所含的纤维素和/或纤维素衍生物的比率来兼顾磨损度的降低和

顶裂发生率的降低。

[0012] 本发明人等为了实现磨损度降低和顶裂发生率降低的兼顾而进行了深入研究,结果意外地发现,不仅在制粒前和制粒后添加纤维素和/或纤维素衍生物,而且通过最优化——制粒前添加的内部添加剂和制粒后添加的外部添加剂中所含的纤维素和/或纤维素衍生物的比率,可以兼顾磨损度的降低和顶裂发生率的降低。本发明基于这样的本发明人等的意外的认识而完成。

[0013] [磨损度]

本发明中,“磨损度”是指对片剂的冲击的磨损性或脆度的指标,可以用“第17版日本药典,参考信息,片剂的磨损度试验法”中记载的方法测定。具体而言,对近6.5g量的片数,使用片剂磨损度计(富山产业株式会社制,片剂磨损度试验仪TFT-1200),向试验片剂施加100转(24~26转/分钟)的磨损,测定磨损前的片剂初始质量和磨损后的片剂质量,可以根据下述式1计算磨损度来求出。

[数1]

$$\text{磨损度} = \frac{\{(\text{初期片剂质量(g)}) - (\text{磨损后的片剂质量(g)})\}}{(\text{初期片剂质量(g)})} \times 100 \quad \cdots \cdots \text{式 1}$$

[0014] 本发明片剂的磨损度的范围在使用上述测定法的情况下,作为上限,只要小于0.40%即可,优选小于0.35%,更优选小于0.30%。另一方面,希望磨损度越低越好,所以不特别设置下限。

[0015] [顶裂]

本发明中,“顶裂(capping)”是指片剂的上表面或下表面部分作为截面片而剥离,由片剂制备过程的压片时、输送时、分包时等的冲击所产生。顶裂发生率可以通过盒式转子试验求出。具体而言,使片剂从设置在高度2m位置的盒式转子(TOSH0公司制,用于500mg氧化镁片)中排出,从落下的片剂中计数顶裂片数,试验足够的数量,例如试验100片的试验片剂,计数其中发生顶裂的片剂的数量,可以通过根据以下的式2计算其比例来求出。作为此时使用的地板材料规格,可以采用混凝土金属件+环氧系涂层地板材料+糊料施工法(厚度2mm)(ABC商会)ケミクリートE或其同等品规格。

[数2]

$$\text{顶裂发生率(\%)} = \frac{(\text{发生顶裂的片剂的数量})}{(\text{全部试验片剂数})} \times 100 \quad \cdots \cdots \text{式 2}$$

[0016] 使用上述测定法时,本发明片剂的顶裂发生率的范围优选小于12%,更优选小于11%,进一步优选小于10%。另一方面,希望顶裂发生率越低越好,因此不特别设置下限。

[0017] [硬度]

本发明中,“硬度”是片剂的硬度的指标,可以用市售的片剂硬度计测定。具体而言,可以通过使用片剂硬度计DC-50(冈田精工(株))等测定直径方向的片剂硬度来求出。从本发明效果起效的观点出发,由于硬度过低时磨损度上升,所以下限优选为30N以上,更优选为40N以上,进一步优选为50N以上。另一方面,希望硬度越高越好,所以不特别设置上限。

[0018] [崩解时间]

本发明中,“崩解时间”是指片剂在溶液中的崩解容易度的指标。崩解时间可通过“第17版日本药典,一般试验法,崩解试验法”测定。具体而言,可以使用崩解试验仪(富山产

业株式会社制,崩解试验仪NT-20HS),通过测定适当的数量,例如6片试验片剂在试验溶液例如水中的崩解时间来求出。如果崩解时间适当,则可以提供通过服用在口腔内短时间内崩解的易于服用的片剂,因而优选。作为适当的崩解时间的上限,优选为20秒以下,更优选为15秒以下,进一步优选为11秒以下。下限没有特别限制,通常为5秒以上或1秒以上。

#### [0019] [纤维素和/或纤维素衍生物]

本发明中,所谓“纤维素”是指 $\beta$ -葡萄糖分子通过糖苷键聚合成直链状的用 $(C_6H_{10}O_5)_n$ 表示的直链状高分子,例如可举出:结晶纤维素、微晶纤维素、粉末纤维素等。“纤维素衍生物”是指在这样的纤维素分子中的羟基上通过醚键或酯键引入了不同取代基的纤维素,例如可举出:甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、低取代羟丙基纤维素等。本发明中定义的“纤维素和/或纤维素衍生物”是指选自上述“纤维素”和“纤维素衍生物”中的至少1种。低取代羟丙基纤维素是指将极少量羟丙氧基引入葡萄糖环的纤维素,即以低水平进行O-(2-羟丙基)化的摩尔取代度 $=0.2 \sim 0.4$ 的纤维素。作为这样的纤维素衍生物的形状,例如有粉末状、粒子状、微粒状等。

[0020] 作为纤维素和/或纤维素衍生物,可以合成,也可以使用市售的纤维素。作为市售品,可以使用旭化成株式会社的各种等级的セオラス(注册商标),例如セオラス(注册商标)PH-101、UF-711、PH-102、PH-200、PH-301、PH-302、PH-20JP、UF-702、KG-802、KG-1000这样的结晶纤维素等。

#### [0021] [氧化镁粒子]

本发明中使用的氧化镁粒子是镁的氧化物(MgO)的粒子。本发明中使用的氧化镁粒子可以通过烧成氢氧化镁粒子而得到。例如,可以通过利用激光衍射散射法将平均粒径为 $1 \sim 10\mu m$ 的氢氧化镁在 $600 \sim 1000^\circ C$ 下烧成而得到。作为氧化镁粒子,可以合成,也可以使用市售的氧化镁粒子。可以使用协和化学工业(株)制的重质等级、神岛化学工业(株)制的粉末等级、或者富田制药(株)制的轻质等级、以及重质等级的日局氧化镁等。

[0022] 本发明中使用的氧化镁粒子可以是粉末状或颗粒状的任一种,但采用颗粒状的氧化镁粒子能够得到压片机的防磨损效果优异、而且形状保持稳定性更优异的高含量的片剂。

[0023] 本发明中使用的氧化镁粒子没有限定,但有时优选具有规定的粒径。例如,通过激光衍射散射法测定的氧化镁粒子的平均粒径的上限例如通常可以设为 $40\mu m$ 以下、或 $20\mu m$ 以下、或 $10\mu m$ 以下。通过使氧化镁粒子的平均粒径为上述上限以下,有时可以得到片剂崩解时的悬浮粒径变小、口腔内的粗糙度小的片剂的效果。另一方面,该平均粒径下限不受限制,但根据制备上的界限和费用-效果,例如通常可以设为 $0.25\mu m$ 以上、或 $0.5\mu m$ 以上、或 $1\mu m$ 以上。

[0024] 在本发明氧化镁粒子及作为其原料的氢氧化镁粒子的平均粒径的测定及求出平均粒径时所采用的激光衍射散射法的测定可以通过使用通常使用的设备,例如粒度分布测定仪(マイクロトラック株式会社MT3300EX2)等来实现。

[0025] 由于本发明中使用的氧化镁粒子的体积密度过高时有时会引起硬度降低,因此上限可以设为 $0.8g/mL$ 或 $0.7g/mL$ 以下。另一方面,如果体积密度过低,则有时引起顶裂和腰裂,因此下限可以设为 $0.1g/mL$ 以上、或 $0.2g/mL$ 以上。体积密度例如可以使用100mL不锈钢

Cup(实测质量值(g)/100(mL))来测定。

[0026] 本发明中使用的氧化镁粒子的安息角(休止角)如果过大,则有时会因流动性变差而导致压片时的片剂质量偏差,因此上限可以设为 $50^{\circ}$ 以下或 $48^{\circ}$ 以下。另一方面,希望安息角越低越好,所以不特别设置下限。安息角例如可以使用株式会社セイシン企业制的マルチテスターMT-1进行测定。

#### [0027] [片剂]

本发明的一个方面是一种以氧化镁为有效成分的片剂,其中,所述片剂包含:含有氧化镁粒子和内部添加剂的颗粒、及外部添加剂;并且,作为内部添加剂和外部添加剂,至少含有纤维素和/或纤维素衍生物,其中,[作为内部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]:[作为外部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]的质量比在一定范围内。

[0028] 从本发明效果的起效的观点出发,氧化镁粒子优选与内部添加剂一起包含在颗粒中。氧化镁粒子的含量如果过高,则有时成形性变得不充分,因此相对于片剂整体,氧化镁粒子的含量例如可以设为90质量%以下、或88质量%以下。另一方面,如果氧化镁粒子的含量过低,则可以配合高压缩性和塑性变形性高的添加剂,从而可以得到成形性高的片剂,另一方面,每片的成本变高。因此,相对于片剂整体,氧化镁粒子的含量优选为例如80质量%以上、或85质量%以上。

[0029] 本发明片剂的[作为内部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]:[作为外部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]的质量比在一定范围内。通过增加作为外部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物的比例,可以期待硬度上升和磨损度降低,但如果过度增加,则会导致顶裂发生率的增加和管通过性的降低。因此,作为外部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物的质量比,在将片剂整体中含有的纤维素和/或纤维素衍生物的质量设为100的情况下,上限优选为90以下,例如88以下、85以下、80以下、75以下,下限优选为20以上,例如21以上、22以上、23以上、24以上、25以上。另一方面,如果作为内部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物的比例过少,则由于压密化不充分而产生较多微细粒子,容易抱持空气,因此在之后的压片时有时空气无法脱出、产生顶裂片,因此需要一定量的配合,相反,如果作为内部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物的比例过多,则得到通过制粒而被压密化的颗粒,因此通过压片时的进一步的压密化,颗粒不易被破坏,从而引起成型性的降低,即磨损度的上升。因此,作为内部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物的质量比,在将片剂整体中含有的纤维素和/或纤维素衍生物的质量设为100的情况下,优选上限小于80,例如,优选为79以下、78以下、77以下、76以下、75以下,下限优选为10以上,例如优选为12以上、15以上、20以上、25以上。

[0030] 另外,纤维素和/或纤维素衍生物相对于片剂整体的含量如果过多,则每片片剂的成本变高,因此相对于片剂整体可以设为20质量%以下、或15质量%以下、或12质量%以下。另一方面,纤维素和/或纤维素衍生物相对于片剂整体的含量如果过少,则有时无法发挥本发明的效果,因此相对于片剂整体,可以设为5质量%以上、或7质量%以上、或9质量%以上。

[0031] 在本发明的片剂中,上述定义的纤维素和/或纤维素衍生物优选在内部添加剂和外部添加剂中均作为赋形剂或粘合剂使用。另外,内部添加剂和外部添加剂中含有的纤维素和/或纤维素衍生物可以相同也可以不同。

[0032] 本发明中,内部添加剂是指在片剂的制备中,在制粒工序之前添加混合到有效成分中的含有一种或多种物质的添加剂。作为内部添加剂,除了上述定义的纤维素和/或纤维素衍生物以外,也可以添加其他添加剂。特别是,为了调整为上述那样优选的崩解时间,除了以上述定义的特定比率在内部添加剂和外部添加剂中含有的纤维素和/或纤维素衍生物以外,作为内部添加剂,优选添加:交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉、羧甲基纤维素钙、交聚维酮和羧基淀粉钠等崩解剂。作为崩解剂,可以合成,也可以使用市售的崩解剂。作为市售品,可以使用ニチリン化学工业(株)制的キッコレート(注册商标)ND-2HS等市售品。由于片剂的成形有时会变得困难,所以作为上限,相对于片剂整体,崩解剂的含量例如可以设为5质量%以下、或者3.5质量%以下。另一方面,崩解剂的含量如果过少,则有时难以崩解,因此作为下限,相对于片剂整体,崩解剂的含量例如可以设为1质量%以上、或2质量%以上。

[0033] 本发明中,外部添加剂是指在片剂的制备中,在制粒工序之后添加到制备的颗粒中并与颗粒一起压片的含有一种或多种物质的添加剂。作为外部添加剂,除了以上述定义的特定比率在内部添加剂和外部添加剂中含有的纤维素和/或纤维素衍生物以外,还可以添加其他添加剂。特别是,从本发明的奏效的观点出发,优选添加润滑剂。作为润滑剂,可举出硬脂酸及其盐(Mg,Ca盐)等,优选硬脂酸盐,特别优选硬脂酸镁和硬脂酸钙。作为润滑剂,可以合成,也可以使用市售的润滑剂。由于润滑剂过多时有时会导致崩解延迟,因此相对于片剂整体,润滑剂的上限例如可以设为2质量%以下、或1.5质量%以下、或1.0质量%以下。另一方面,由于润滑剂过少时有时附着在杵、臼上,因此相对于片剂整体,润滑剂的添加量的下限例如可以设为0.2质量%以上、或0.5质量%以上、或0.9质量%以上。

[0034] 考虑到本发明效果的起效,作为口服剂的容易服用等,本发明片剂的形状没有特别限定,例如,直径的上限可以设为14mm以下或10mm以下,下限可以设为5mm以上或6mm以上。厚度的上限也同样没有特别限制,但可以设为8mm以下或7mm以下,下限可以设为3mm以上或4mm以上。另外,例如,为了进一步抑制顶裂,也可以采用专利文献2所示的形状等。

[0035] 本发明片剂的质量只要在作为以氧化镁为有效成分的片剂所通常使用的口服剂的范围内,就没有特别限定,例如,每1片片剂的质量的上限可以设为1000mg以下、或800mg以下、或600mg以下,每1片片剂的质量的下限可以设为10mg以上、或50mg以上、或100mg以上。

[0036] 本发明的片剂作为人或动物用的药品,为了制酸、缓泻、预防尿道草酸钙结石的发生等而经口给药。另外,也可以作为以补充镁、抗低镁血症等为目的的人或动物用的补充剂使用。其给药量取决于用途、目的或病情。例如,在作为制酸剂使用的情况下,以氧化镁换算,每个成人通常每天分几次经口给药0.5~1.0g。在作为缓泻剂使用的情况下,以氧化镁换算,每个成人通常在饭前或饭后分3次经口给药2g,或者在就寝前给药1次。在作为预防尿道草酸钙结石的发生而使用的情况下,以氧化镁换算,每个成人通常每天与大量的水一起经口给药0.2~0.6g。在其他用途的情况下,通常在镁的耐受上限量的范围内摄取。例如,对于通常的从食品以外的摄取,作为美国的饮食摄取基准,以镁换算,健康成人的情况下设定为每天350mg,健康儿童的情况下设定为每天5mg/kg体重(Institute of Medicine (IOM). Food and Nutrition Board. "Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride". Washington, DC: National Academy Press, 1997)。

[0037] 本发明的药品通过有效成分的希望的制酸剂、缓泻剂、预防尿道草酸钙结石发生



的用法在日本国内被批准。只要在基本上不妨碍其在各用途中预期的效果以及磨损度的降低和顶裂发生率的降低的范围内,在内部添加剂和/或外部添加剂中还可以含有1种或2种以上的其他任意成分。作为这些其他成分,没有限制,例如可举出各种药学上可接受的各种药物添加剂,例如色素、矫味剂等。这些成分可以单独使用任一种,也可以以任意的组合及比率并用任意2种以上。

#### [0038] [片剂的制备方法]

本发明的另一方面是以氧化镁为有效成分的片剂的制备方法,其包括以下工序:

将氧化镁粒子与含有纤维素和/或纤维素衍生物的内部添加剂混合;

将所述混合物制粒成颗粒;和

向所述颗粒中添加含有纤维素和/或纤维素衍生物的外部添加剂并压片,

其中,[作为内部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]:[作为外部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]的质量比在75:25~10:90的范围内。

[0039] 首先,根据公知的方法混合氧化镁粒子与含有纤维素和/或纤维素衍生物和任选的1种或2种以上其他成分的内部添加剂。

[0040] 然后,将所得混合物制粒成颗粒。鉴于本发明片剂的成分,优选通过干法制粒进行制粒。例如,可以使用市售的干法制粒机(フロイント产业株式会社制,干法制粒机RC-156),通过在通常的制粒条件下进行制粒来制备颗粒。

[0041] 向如上所述制备的颗粒中添加含有纤维素和/或纤维素衍生物和任选的1种或2种以上其他成分的外部添加剂并压片。添加外部添加剂可以采用任意方法,只要该方法能够在颗粒周围添加外部添加剂即可。压片的压力按对每片的冲压计,例如,上限可以设为20kN以下、或18kN以下、或16kN以下,下限可以设为2kN以上、或3kN以上、或4kN以上。杵的形状除了标准的R以外,还可以是两段R、糖衣R、角R、角平面、圆角平面等中的任一种。

[0042] 以上,说明了本发明的各个方面,但本发明并不限于这些方面。本领域技术人员明显可知的是,可以从上述详细的说明和后述的实施例等的记载中提取出本发明的其他任意的方面。

#### 实施例

[0043] 以下根据实施例更详细地说明本发明,但这些实施例只是为了说明而方便地表示的例子,本发明在任何意义上都不限于这些实施例。

[0044] [处方]按照下表所示的处方制备片剂。

[表1]

Lot No.		比较例 1	比较例 2	实施例 1	实施例 2	实施例 3	比较例 3
[内部添加纤维素]: [外部添加纤维素]		100: 0	80: 20	75: 25	50: 50	25: 75	0: 100
颗粒 (有效成分+ 内部添加剂)	氧化镁	520. 0mg	520. 0mg	520. 0mg	520. 0mg	520. 0mg	520. 0mg
	结晶纤维素	60. 0mg	48. 0mg	45. 0mg	30. 0mg	15. 0mg	0mg
	交联羧甲基 纤维素钠	16. 0mg	16. 0mg	16. 0mg	16. 0mg	16. 0mg	16. 0mg
外部添加剂	结晶纤维素	0mg	12. 0mg	15. 0mg	30. 0mg	45. 0mg	60. 0mg
	硬脂酸钙	6. 0mg	6. 0mg	6. 0mg	6. 0mg	6. 0mg	6. 0mg
计		602. 0mg	602. 0mg	602. 0mg	602. 0mg	602. 0mg	602. 0mg

[表2]

Lot No.		比较例 4	比较例 5	实施例 4	实施例 5	实施例 6	比较例 6
[内部添加纤维素]: [外部添加纤维素]		100: 0	80: 20	75: 25	50: 50	25: 75	0: 100
颗粒 (有效成分+ 内部添加剂)	氧化镁	520. 0mg	520. 0mg	520. 0mg	520. 0mg	520. 0mg	520. 0mg
	结晶纤维素	60. 0mg	48. 0mg	45. 0mg	30. 0mg	15. 0mg	0mg
	交联羧甲基 纤维素钠	16. 0mg	16. 0mg	16. 0mg	16. 0mg	16. 0mg	16. 0mg
外部添加剂	结晶纤维素	0mg	12. 0mg	15. 0mg	30. 0mg	45. 0mg	60. 0mg
	硬脂酸钙	6. 0mg	6. 0mg	6. 0mg	6. 0mg	6. 0mg	6. 0mg
计		602. 0mg	602. 0mg	602. 0mg	602. 0mg	602. 0mg	602. 0mg

上述各实施例和比较例中使用的原料的详细情况如下。

氧化镁:协和化学工业(株)制,日局氧化镁(重质等级)

结晶纤维素:旭化成株式会社制,セオラスPH-101(实施例1-4、比较例1-3)、セオラスUF-711(实施例5-8、比较例4-6)

交联羧甲基纤维素钠:ニチリン化学工业(株)制,キッコレートND-2HS

硬脂酸钙:太平化学产业(株)制,硬脂酸钙植物性

测定了本实施例中使用的氧化镁的物性,结果如下。

- 平均粒径:7.691 $\mu$ m(使用マイクロトラックベル株式会社制的MT3300EX2通过激光衍射散射法测定)

- 体积密度:0.249g/mL(通过100mL不锈钢Cup(实测质量值(g)/100(mL))测定)

- 安息角:41.7°(通过株式会社セイシン企业制的マルチテスターMT-1测定)

#### [0045] [制备方法]

按照上述处方,使用电子天平(メトラートレド社制,5kg称量,PB5001-S/FACT)以1.5万片的规模称量各原料。

#### [0046] 1.混合

将称量的氧化镁和内部添加剂的原料投入到聚乙烯袋(1100mm×600mm)中,左右振荡30次混合袋。混合工序后,使用100mL不锈钢Cup(实测质量值(g)/100(mL))测定体积密度。

#### [0047] 2.制粒

对得到的混合物使用干法制粒机(フロイント产业株式会社制,干法制粒机RC-156),在下述制粒条件下进行制粒,由此制备颗粒。

[表3]

辊压力……………	8MPa
辊转速……………	12rpm
螺杆转速……………	26rpm
脱气……………	0~10kPa
振荡器转速……………	90rpm
振荡器金属网………	20目(网眼0.8mm)

[0048] 制粒后,对以下评价项目进行评价。

• 絮片 (flake) 率: 将进行1分钟制粒工序的1分钟处理品 (A) 以及将该1分钟处理品 (A) 以1000 $\mu$ m过筛的 (B) 的质量, 根据下述式3计算

[数3]

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

• 体积密度: 使用100mL不锈钢Cup (实测质量值 (g) / 100 (mL)) 测定  
• 粒度分布: 使用粒度分布测定仪 (株式会社セイシン企业制, 激光衍射散射式粒度分布测定仪, LMS-2000e) 测定

#### [0049] 3. 添加外部添加剂

将上述颗粒和称量的外部添加剂的原料加入到聚乙烯袋 (1100mm  $\times$  600mm) 中, 左右振荡30次混合袋。

混合后, 对以下评价项目进行评价。

- 体积密度: 使用100mL不锈钢Cup (实测质量值 (g) / 100 (mL)) 测定
- 安息角: 通过株式会社セイシン企业制マルチテスターMT-1测定

#### [0050] 4. 压片

将混合的颗粒和外部添加剂在以下条件下使用压片机 (株式会社菊水制作所制的小型高速旋转式片剂机VIRG) 压片。

[表4]

杵.....	$\phi$ 10.5 二段 R No. 29 Cup 0.95mm, 进入角度 30 度 R1 16.8 R2 4.5
臼.....	$\phi$ 10.5 全超硬
杵立数.....	3 根
转盘转速.....	60rpm
片剂质量.....	602mg
压片压力.....	15.0kN
片剂厚度.....	由于压片压力一定, 所以是自由的

[0051] 压片后, 对以下评价项目进行评价。

- 质量: (试验片数: 10片)
- 厚度: (试验片数: 5片), 使用ピーコック社制的厚度仪
- 硬度: (试验片数: 10片), 使用冈田精工株式会社制的称重传感器式台式硬度计

DC-50

• 磨损度试验: 使用富山产业株式会社制的片剂磨损度试验仪TFT-1200, 以100转 (试验片数: 尽可能接近6.5g量的片数) 实施。

• 崩解时间: (试验片数: 6片), 依据第17版日本药典, 一般试验法 • 崩解试验法。使用崩解试验仪 (富山产业株式会社制, 崩解试验仪NT-20HS), 测定试验片剂在水中的崩解时间。

- 压片状况:目测确认有无压片压力/压片阻碍。
- 悬浮粒径D50 (μm): (试验片数:1片),使用セイシン企业(株)制的激光衍射散射式粒度分布测定仪LMS-2000e,测定试验片剂悬浮于水中时的悬浮粒径。
- 管通过性5Fr:拔出导管用注射器(ニプロ(株)制,肠内营养注入器的注射器DS20mLCatheter yellow)的推杆,向外筒内放入1片片剂,装回推杆,吸取55℃的热水20mL,盖上筒盖静置5分钟。5分钟后用手将上述导管注射器左右旋转90度15次后,连接经管营养管(アトムメディカル公司制,アトム营养导管T;粗5Fr,长度120cm),再注入内部的悬浮液和清洗用的离子交换水20mL,确认管是否堵塞。本试验进行3次,将管未堵塞的情况评价为合适,将管堵塞的情况评价为不适合。

• 压片工序压缩率的计算:设为填充深度(a)、主压压缩厚度(b),根据下述式4计算

[数4]

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

[0052] [结果]

混合后的结果物(混合品)的体积密度的测定结果如下表所示。

[表5]

Lot No.	比较例 1	比较例 2	实施例 1	实施例 2	实施例 3	比较例 3
混合品的体积密度 (g/mL)	0.241	0.228	0.240	0.233	0.227	0.226

[表6]

Lot No.	比较例 4	比较例 5	实施例 4	实施例 5	实施例 6	比较例 6
混合品的体积密度 (g/mL)	0.227	0.234	0.229	0.226	0.232	0.231

混合物的体积密度在实施例和比较例中都在0.20~0.25(g/mL)的范围内,没有发现特别大的差异。

[0053] 制粒后的颗粒(制粒品)的各项目的测定结果如下表所示。

[表7]

Lot No.	比较例 1	比较例 2	实施例 1	实施例 2	实施例 3	比较例 3
薄片率 (%)	95.4	95.2	94.4	93.9	93.4	93.5
制粒品的体积密度 (g/mL)	0.627	0.618	0.602	0.596	0.555	0.545
处理能力 (kg/h)	30.60	30.52	29.84	27.52	26.03	23.96

[表8]

Lot No.	比较例 4	比较例 5	实施例 4	实施例 5	实施例 6	比较例 6
薄片率 (%)	95.2	95.2	95.1	95.0	94.2	93.2
制粒品的体积密度 (g/mL)	0.640	0.629	0.618	0.606	0.589	0.561
处理能力 (kg/h)	30.84	30.38	29.68	28.84	27.48	25.20

[0054] 关于制粒性,作为内部添加剂含有的结晶纤维素越多,处理能力、薄片(flake)率越好,能够提高制粒品的体积密度。因此可知,内部添加剂中优选含有一定程度的结晶纤维素。

[0055] 添加外部添加剂后的测定结果如下表所示。

[表9]

Lot No.	比较例1	比较例2	实施例1	实施例2	实施例3	比较例3
体积密度 (g/mL)	0.642	0.631	0.627	0.612	0.585	0.560
粒径D50 (μm)	382.0	367.2	374.5	356.2	361.7	361.7
粒径500μm On (%)	33.9	33.4	32.5	30.5	31.4	31.9
粒径150μm Pass (%)	24.9	27.2	24.2	27.7	28.4	29.3

[表10]

Lot No.	比较例4	比较例5	实施例4	实施例5	实施例6	比较例6
体积密度 (g/mL)	0.677	0.657	0.652	0.623	0.597	0.574
粒径D50 (μm)	396.0	376.5	376.7	371.9	341.3	373.8
粒径500μm On (%)	36.5	35.0	34.0	33.2	30.6	34.6
粒径150μm Pass (%)	24.1	27.2	26.1	26.9	30.8	28.4

[0056] 外部添加剂中不含结晶纤维素的比较例1、比较例4与外部添加剂中含有的结晶纤维素为100%的比较例3、比较例6的外部添加剂添加后的粒径相比,在比较例3、比较例6中发现150μm Pass(通过150μm)的情况增加,但由于安息角均在40°~44°的范围内,差别没有那么大,因此认为流动性没有差异。

[0057] 压片后的各项的测定结果如下表所示。

[表11]

Lot No.	比较例 1	比较例 2	实施例 1	实施例 2	实施例 3	比较例 3
填充深度 (mm)	9.87	9.95	10.67	11.44	11.81	12.95
压缩率 (%)	75.68	75.78	77.13	78.58	79.25	80.93
硬度 (N)	111	118	138	162	172	181
磨损度 (%) 100 转	0.44	0.41	0.29	0.18	0.09	0.04
顶裂发生率 (%) 100 片中	0	0	0	3	6	12
崩解时间 (秒)	10	10	11	11	11	11
悬浮粒径 D50 (μm)	74.1	83.2	90.9	97.8	96.7	113.1
压片阻碍	无	无	无	无	无	无
管通过性 5Fr	适合 (3/3)	适合 (3/3)	适合 (3/3)	适合 (3/3)	适合 (3/3)	不适合 (1/3)

[表12]

Lot No.	比较例 4	比较例 5	实施例 4	实施例 5	实施例 6	比较例 6
填充深度 (mm)	9.33	9.67	9.77	10.24	10.63	11.37
压缩率 (%)	74.17	74.97	75.13	76.17	77.05	78.45
硬度 (N)	91	95	104	109	118	136
磨损度 (%) 100 转	0.39	0.35	0.27	0.16	0.10	0.01
顶裂发生率 (%) 100 片中	0	0	0	1	3	8
崩解时间 (秒)	10	10	11	10	11	11
悬浮粒径 D50 (μm)	67.8	72.5	75.4	83.2	87.9	102.2
压片阻碍	无	无	无	无	无	无
管通过性 5Fr	适合 (3/3)	适合 (3/3)	适合 (3/3)	适合 (3/3)	适合 (3/3)	适合 (3/3)

[0058] 相对于作为内部添加剂含有的结晶纤维素,作为外部添加剂含有的结晶纤维素的质量比越增大(比较例1→比较例3、比较例4→比较例6),硬度越上升,磨损度越降低,但观察到顶裂发生率的上升和悬浮粒子的凝聚。认为,相对于作为内部添加剂含有的结晶纤维素,作为外部添加剂含有的结晶纤维素的质量比越增大,能够有助于片剂成形的未压缩的结晶纤维素的比率越多,压片时的压缩率越上升,从而硬度上升、磨损度降低。另一方面认为,由于制粒时的压密化变得不充分,所以不能完全变成薄片的微粒容易吸入空气,受后添加的未压缩的结晶纤维素的影响,进行压片的颗粒整体的体积密度也降低,因此压缩时发生脱气不足而成为截留空气的状态是顶裂发生率上升的原因。另外,在含有结晶纤维素的总量作为外部添加剂的比较例3中,在管通过性试验中也发现了堵塞。因此认为,为了降低磨损度,在以片剂整体含有的纤维素和/或纤维素衍生物的质量为100的情况下,作为外部添加剂含有的结晶纤维素的质量比优选为约25以上,适宜为约90以下。

[0059] 压片后的片厚均在5.3~5.5mm的范围内,未发现大的差异。关于崩解时间,实施例和比较例均在适当的范围内。

[0060] 由以上结果可知,特别是通过将[作为内部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]:[作为外部添加剂含有的纤维素和/或纤维素衍生物]的质量比调整在75:25~10:90的范围内,例如75:25~20:80的范围内、特别是75:25~25:75的范围内,能够有效地制造兼顾磨损度降低和顶裂发生率降低的氧化镁片剂。进而,当处于这样的比率时,能够保证成形性、制粒性、压片性、流动性、管通过性等片剂制造时所要求的物性、以及崩解性等氧化镁片剂所要求的物性,同时能够实现磨损度降低和顶裂发生率降低的兼顾。

#### 产业实用性

[0061] 本发明在要求以氧化镁粒子为主成分的片剂的磨损度降低和顶裂发生率降低的兼顾的产业领域,特别是在药品生产和流通领域,具有极高的可利用性。