



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103491949 B

(45)授权公告日 2017.02.08

(21)申请号 201280011671.7
 (22)申请日 2012.03.05
 (65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 103491949 A
 (43)申请公布日 2014.01.01
 (30)优先权数据
 2011-047251 2011.03.04 JP
 (85)PCT国际申请进入国家阶段日
 2013.09.04
 (86)PCT国际申请的申请数据
 PCT/JP2012/055538 2012.03.05
 (87)PCT国际申请的公布数据
 W02012/121202 JA 2012.09.13
 (73)专利权人 株式会社吴羽
 地址 日本东京都
 (72)发明人 贝之濑步 神谷洋平 町佳树
 小野佐市 千叶忠彦
 (74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 72001
 代理人 庞立志 孟慧岚

(51)Int.Cl.
 A61K 9/20(2006.01)
 A61K 33/44(2006.01)
 A61K 47/32(2006.01)
 A61K 47/36(2006.01)
 A61K 47/38(2006.01)
 A61K 47/42(2006.01)
 A61K 47/46(2006.01)
 A61P 1/16(2006.01)
 A61P 13/12(2006.01)
 A61P 25/18(2006.01)
 (56)对比文件
 JP 特开2005-187405 A,2005.07.14,
 EP 0688568 B1,2002.04.17,
 US 4761284 A,1988.08.02,
 审查员 于秀培

权利要求书2页 说明书48页 附图4页

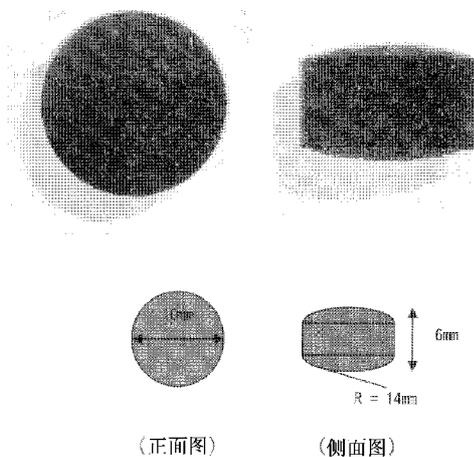
(54)发明名称

片剂型的口服给药用组合物及其制造方法

(57)摘要

本发明的目的在于提供消除口服给药用吸附剂的细粒剂的口腔内的牙齦感,与胶囊剂相比减少给药体积、而且服用容易的口服给药用吸附剂。前述课题可通过一种口服给药用组合物来解决,其是包含65重量%以上的作为有效成分的粒子状物质、以及1种以上的添加剂的片剂型的口服给药用组合物,其特征在于,(a)前述粒子状物质不表现出水中的溶解性和膨润性,受到2MPa压力时的变形率为2%以下,而且抗压强度为5MPa以上,(b)前述片剂型口服给药用组合物含有相对于片剂型口服给药用组合物为总计1重量%以上的1种以上的粒子制剂用添加剂,前述粒子制剂

用添加剂在将其1重量%的水溶液或水分散液0.5mL滴加至氟树脂平面上并进行加热干燥时形成薄膜。



(正面图)

(侧面图)

1. 口服给药用组合物, 其是包含65重量%以上的作为有效成分的球状活性炭、以及1种以上的添加剂的片剂型的口服给药用组合物, 其特征在于,

前述片剂型口服给药用组合物含有相对于片剂型口服给药用组合物为总计1重量%以上的1种以上的粒子制剂用添加剂, 前述粒子制剂用添加剂在将其1重量%的水溶液或水分散液0.5mL滴加至氟树脂平面上并进行加热干燥时形成薄膜,

片剂型口服给药用组合物中所含的球状活性炭的80%以上维持球形。

2. 权利要求1所述的口服给药用组合物, 其满足式(1),

$$V_1/V_2 \leq 1.53(1)$$

式中, V_1 为片剂型口服给药用组合物的体积, V_2 为最密填充片剂型口服给药用组合物中所含的球状活性炭时的松体积。

3. 权利要求1所述的口服给药用组合物, 其中, 球状活性炭的平均粒径为0.02~1mm, 比表面积为 $500\text{m}^2/\text{g}$ 以上。

4. 权利要求1所述的口服给药用组合物, 其中, 相对于作为有效成分的1g球状活性炭, 片剂型口服给药用组合物的体积为 3.06cm^3 以下。

5. 权利要求1所述的口服给药用组合物, 其中, 片剂型口服给药用组合物的硬度为20N以上。

6. 权利要求1所述的口服给药用组合物, 其中, 片剂型口服给药用组合物的磨损度为7%以内。

7. 权利要求1所述的口服给药用组合物, 其中, 前述粒子制剂用添加剂的重均分子量为10000以上。

8. 权利要求1所述的口服给药用组合物, 其中, 前述粒子制剂用添加剂选自由下述构成的组中:

茁霉多糖、聚乙烯醇、明胶、聚维酮、完全 α 化淀粉、氧化淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、糊精、聚乙烯醇丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、腊梅粉、海藻酸丙二醇酯、琼脂、葡甘露聚糖、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、塔拉胶、罗望子胶、角叉菜胶、甲基纤维素、透明质酸钠、海藻酸钠、羧基乙烯基聚合物、部分 α 化淀粉、黄蓍胶、瓜尔胶、黄原胶、果胶、透明质酸、乙酰化淀粉、乙酸淀粉、可溶性淀粉、直链淀粉、支链淀粉、椴籽胶、亚麻籽胶、肉桂胶、刺槐豆胶、酪蛋白钠、胶原、和大豆肽、磷酸交联淀粉、茄替胶、结冷胶。

9. 权利要求1所述的口服给药用组合物, 其中, 前述粒子制剂用添加剂选自由下述构成的组中:

茁霉多糖、聚乙烯醇、明胶、聚维酮、完全 α 化淀粉、氧化淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、糊精、聚乙烯醇丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、腊梅粉、海藻酸丙二醇酯、琼脂、葡甘露聚糖、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、塔拉胶、罗望子胶、角叉菜胶、甲基纤维素、透明质酸钠、海藻酸钠、羧基乙烯基聚合物、部分 α 化淀粉、黄蓍胶、瓜尔胶、黄原胶、果胶、透明质酸、修饰淀粉、乙酰化淀粉、乙酸淀粉、直链淀粉、支链淀粉、椴籽胶、亚麻籽胶、肉桂胶、刺槐豆胶、酪蛋白钠、胶原、和大豆肽、磷酸交联淀粉、茄替胶、结冷胶。

10. 片剂型的口服给药用组合物的制造方法, 其包括下述步骤:

(1) 捏合步骤, 其是将球状活性炭和1种以上的添加剂总计100重量份、以及溶剂10重量份以上进行捏合的步骤, 其中, 球状活性炭为65~99重量份, 添加剂为1~35重量份, 而且

作为前述添加剂,含有总计1重量份以上的1种以上的粒子制剂用添加剂,前述粒子制剂用添加剂在将粒子制剂用添加剂的1重量%的水溶液或水分散液0.5mL滴加至氟树脂平面上并进行加热干燥时形成薄膜;

(2)将前述捏合物成形为片剂型的步骤;和

(3)对前述成形物进行干燥的步骤。

11.权利要求10所述的片剂型的口服给药用组合物的制造方法,其中,前述干燥步骤通过冷冻干燥、减压干燥、送风干燥或加热干燥来进行。

片剂型的口服给药用组合物及其制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及片剂型的口服给药用组合物。特别涉及含有球状活性炭作为有效成分的用于吸附有害物质的片剂型口服给药用组合物(以下,有时称作片剂型口服给药用吸附剂组合物)。

背景技术

[0002] 口服给药用吸附剂可口服服用,可通过在消化道内吸附有害物质来治疗肾脏或肝脏的功能障碍(专利文献1)。为了使该口服给药用吸附剂发挥吸附有害物质的药理效果,重要的是维持球状活性炭的球形、并且维持其细孔结构。该口服给药用吸附剂例如以商品名“KREMEZIN(注册商标)Capsule 200mg”和“KREMEZIN(注册商标)细粒分包2g”(以下称为“KREMEZIN”)销售。

[0003] KREMEZIN对于肾病患者的每1天的给药量为6g,将其分3次服用,因而每1次的给药量为2g。KREMEZIN的细粒剂2g的体积为约4cm³,服用的体积绝不少。因此,在服用4cm³的细粒剂时,由于球状活性炭不溶解于水,因而在口腔内残留牙碜感,有的患者会抱有厌恶感。

[0004] 另一方面,在KREMEZIN的胶囊剂的情形中,口腔内的牙碜感不会发生。然而,胶囊剂中会产生球状活性炭以外的死体积,因此与细粒剂的体积相比,胶囊剂的体积增加至约1.5倍(约6cm³)。具体地,体积为约0.613cm³的胶囊剂一次必须服用10个胶囊,有的患者会抱怨服用量大。

[0005] 此外,为了消除细粒剂的牙碜感,或者由于胶囊剂的服用量大,有很多患者若不一并服用大量的水,则无法服用细粒剂、胶囊剂。肾病患者或肾功能衰竭患者中,有的患者会限制水分摄取量,这些患者在服用细粒剂或胶囊剂等时,要求一并服用尽可能少量的水,因而对于原本就需要借助大量水的患者,变得会伴随很大的痛苦。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:日本特公昭62-11611号公报

[0009] 专利文献2:日本特开2006-8602号公报

[0010] 专利文献3:日本特开2006-36734号公报。

发明内容

[0011] 发明要解决的问题

[0012] 因此,本发明的课题在于提供消除口服给药用吸附剂的细粒剂的口腔内的牙碜感,与胶囊剂相比减少给药体积、而且服用容易的口服给药用吸附剂。

[0013] 用于解决问题的方法

[0014] 本发明人对于消除细粒剂的口腔内的牙碜感,与胶囊剂相比减少给药体积,而且容易服用的口服给药用吸附剂的剂型进行了深入研究。结果发现,通过使用了具有薄膜形成能力的粒子制剂用添加剂的片剂型的口服给药用吸附剂组合物,可以解决前述课题。

[0015] 应予说明,本说明书中,“粒子制剂用添加剂”意指将粒子制剂用添加剂的1重量%的水溶液或水分散液0.5mL滴加至氟树脂平面上并进行加热干燥时可以形成薄膜的添加剂。

[0016] 球状活性炭与作为通常的药物有效成分的化合物不同,具有在水等溶剂中不溶解、不膨润、并且硬、以及没有压缩性等特殊物性。因此,并不适于作为通常的片剂制造方法的湿式颗粒压缩法、干式颗粒压缩法、或直接粉末压缩法等压片成形。实际上,专利文献2中记载了由于KREMEZIN是球形吸附炭,因而利用压缩等的压片成形会破坏其球形形态而无法应用。因此,口服给药用吸附剂如前所述是将球状活性炭直接以细粒剂的形式、或以填充有球状活性炭的胶囊剂的形式提供,而添加赋形剂、润滑剂、崩解剂和粘合剂等并形成片剂的制剂尚无市售。

[0017] 在通常的片剂中,为了获得作为片剂的形状维持、以及实用的硬度和磨损度,除了片剂的有效成分以外,必须添加充分量的添加剂,例如赋形剂和粘合剂等添加剂。这些赋形剂或粘合剂保有作为成形片剂所需的粉体的性质。即,赋形剂或粘合剂所用的粉体兼具橡胶之类弹性体的性质、和粘性流体之类的性质,可通过在短时间内强力压缩来成形。此外,通常,作为有效成分的化合物本身也以粉体或颗粒的形式提供,具有适于压缩成形的性质。通常,固体的力学特性是以考查从外部施加力学刺激时的应答的形式来进行。即,力学刺激-应答关系。该关系由找出表示应答速度的物质固有的特性时间与对物质施加刺激的时间之比(De)来明确。 De 远大于1的物质是粘弹性小的玻璃、金属之类的固体, De 接近于0的物质表现出液体的性质。通常的粉体具有其中间的性质,因而片剂的有效成分只要具备作为通常的粉体的性质(即,只要 De 极端地大、或者不接近于0),则可通过有效成分的作为粉体的特性和添加剂特性的组合,而通过压缩成形法压片为适当的片剂。

[0018] 但是,球状活性炭本身为较硬地烧结而成的物质,与玻璃同样具有 De 无限大的特征。若为通常的粉体,则具有对应于适当的应力产生应变而变形、并解除力时经过一定时间而复原的性质,但球状活性炭具有若施加应力则变形、但若施加一定以上的力则会被破坏粉碎的性质,即与玻璃同样地 De 为无限大。若要将具有某种程度的变形性的通常的粉体(即,赋形剂和粘合剂等)与不具有变形性质的粒子(即,球状活性炭等)混合并进行压缩成形时,不具有变形性质的粒子会对压缩成形起到妨碍作用、使得压缩成形变得困难。

[0019] 因此,如前述专利文献2所述,球状活性炭无法进行利用压缩等的压片成形。

[0020] 对于以球状活性炭为有效成分的口服给药用吸附剂,本发明人对维持球状活性炭的形状、并具有优异硬度和磨损度的片剂进行了研究。然而,只要欲使用现有的压片机进行压缩成形,则无论使用何种赋形剂和粘合剂等的组成,均无法制作含有充分量的球状活性炭的片剂。即,赋形剂和粘合剂等添加剂的含量少的片剂无法成形,或球状活性炭受到破坏。例如,专利文献3的实施例4中公开了含有44.4重量%的球状活性炭、通过油压压机进行压缩成形而得的片剂。然而,如后述比较例16~18所示,含有20重量%、15重量%或50.5重量%的球状活性炭、通过压片而得的片剂无法成形为片剂,进而球状活性炭受到破坏。所以,推测专利文献3中记载的片剂也是球状活性炭的形状受到破坏的片剂。

[0021] 本发明的片剂型口服给药用组合物含有充分量的粒子状物质(例如,球状活性炭),并且粒子状物质未受到破坏。进而,本发明的片剂型口服给药用组合物具有充分的硬度和磨损度,从本领域技术人员的技术常识来看,这是令人惊讶的。

[0022] 本发明人发现：相对于片剂型口服给药用组合物而含有总计1重量%以上的、1种以上具有薄膜形成能力的粒子制剂用添加剂的片剂型口服给药用组合物可以含有充分量的粒子状物质，除此之外，作为片剂进而还可获得优异的硬度和磨损度。

[0023] 本发明是基于上述见解的发明。

[0024] 因此，本发明涉及：

[0025] [1]口服给药用组合物，其是包含65重量%以上的作为有效成分的粒子状物质、以及1种以上的添加剂的片剂型的口服给药用组合物，其特征在于，

[0026] (a)前述粒子状物质不表现出水中的溶解性和膨润性，受到2MPa压力时的变形率为2%以下，而且抗压强度为5MPa以上，

[0027] (b)前述片剂型口服给药用组合物含有相对于片剂型口服给药用组合物为总计1重量%以上(优选1.5重量%以上、更优选2重量%以上、进一步优选3重量%以上、进一步优选4重量%以上、进一步优选5重量%以上)的1种以上的粒子制剂用添加剂，前述粒子制剂用添加剂在将其1重量%的水溶液或水分散液0.5mL滴加至氟树脂平面上并进行加热干燥时形成薄膜；

[0028] [2][1]所述的口服给药用组合物，其满足式(1)，

[0029] $V_1/V_2 \leq 1.53$ (1)

[0030] 式中， V_1 为片剂型口服给药用组合物的体积， V_2 为最密填充片剂型口服给药用组合物中所含的粒子状物质时的松体积， V_1/V_2 优选为1.53以下、更优选为1.4以下、进一步优选为1.3以下、进一步优选为1.2以下、最优选为1.1以下；

[0031] [3][1]或[2]所述的口服给药用组合物，其中，前述粒子状物质为球状活性炭；

[0032] [4][3]所述的口服给药用组合物，其中，球状活性炭的平均粒径为0.02~1mm，比表面积为500m²/g以上；

[0033] [5][3]或[4]所述的口服给药用组合物，其中，相对于作为有效成分的1g球状活性炭，片剂型口服给药用组合物的体积为3.06cm³以下；

[0034] [6][3]~[5]中任一项所述的口服给药用组合物，其中，片剂型口服给药用组合物中所含的球状活性炭的80%以上维持球形；

[0035] [7][1]~[6]中任一项所述的口服给药用组合物，其中，片剂型口服给药用组合物的硬度为20N以上(优选为30N以上、进一步优选为50N以上)；

[0036] [8][1]~[7]中任一项所述的口服给药用组合物，其中，片剂型口服给药用组合物的磨损度为7%以内(优选为5%以内、更优选为3%以内、进一步优选为2%以内、进一步优选为1%以内)；

[0037] [9][1]~[8]中任一项所述的口服给药用组合物，其中，前述粒子制剂用添加剂的重均分子量为10000以上；

[0038] [10][1]~[9]中任一项所述的口服给药用组合物，其中，前述粒子制剂用添加剂选自自由下述构成的组中：茁霉多糖、聚乙烯醇、明胶、聚维酮、完全 α 化淀粉、氧化淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、糊精、聚乙烯醇·丙烯酸·甲基丙烯酸甲酯共聚物、腊梅粉、海藻酸丙二醇酯、琼脂、葡甘露聚糖、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、塔拉胶、罗望子胶、角叉菜胶、甲基纤维素、透明质酸钠、海藻酸钠、羧基乙烯基聚合物、部分 α 化淀粉、黄耆胶、瓜尔胶、黄原胶、果胶、透明质酸、修饰淀粉、乙酰化淀粉、乙酸淀粉、可溶性淀粉、直

链淀粉、支链淀粉、椴籽胶、亚麻籽胶、肉桂胶、刺槐豆胶、酪蛋白钠、胶原、和大豆肽、磷酸交联淀粉、茄替胶、结冷胶；

[0039] [11]片剂型的口服给药用组合物的制造方法,其包括下述步骤:

[0040] (1)捏合步骤,其是将粒子状物质和1种以上的添加剂总计100重量份、以及溶剂10重量份以上进行捏合的步骤,其中,粒子状物质为65~99重量份,添加剂为1~35重量份,而且

[0041] (a)前述粒子状物质不表现出水中的溶解性和膨润性,受到2MPa压力时的变形率为2%以下,而且抗压强度为5MPa以上,(b)作为前述添加剂,含有总计1重量份以上(优选1.5重量份以上、更优选2重量份以上、进一步优选3重量份以上、进一步优选4重量份以上、进一步优选5重量份以上)的1种以上的粒子制剂用添加剂,前述粒子制剂用添加剂在将粒子制剂用添加剂的1重量%的水溶液或水分散液0.5mL滴加至氟树脂平面上并进行加热干燥时形成薄膜;

[0042] (2)将前述捏合物成形为片剂型的步骤;和

[0043] (3)对前述成形物进行干燥的步骤;

[0044] [12][11]所述的片剂型口服给药用组合物的制造方法,其中,前述粒子状物质为球状活性炭;

[0045] [13][11]或[12]所述的片剂型口服给药用组合物的制造方法,其中,前述干燥步骤通过冷冻干燥、减压干燥、送风干燥或加热干燥来进行。

[0046] 发明效果

[0047] 根据本发明的片剂型的口服给药用组合物,可提供与含有等量的粒子状物质(特别是球状活性炭)的胶囊剂相比,能够减小体积、且服用性得到改善的口服给药用组合物。此外,根据本发明的片剂型口服给药用组合物,可提供与直接服用作为有效成分的粒子状物质的细粒剂相比,改善了牙碜感等服用性的缺点的口服给药用组合物。

[0048] 此外,本发明的片剂型的口服给药用组合物虽然粒子状物质的含量多,但是在作为片剂的硬度、磨损度和稳定性方面优异。

[0049] 特别是,根据本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物,可提供充分维持球状活性炭的功能、服用性得到改善的口服给药用吸附剂组合物。即,可提供能够维持球状活性炭的球形、不破坏细孔结构、充分发挥口服给药用吸附剂的功能的口服给药用吸附剂组合物。

附图说明

[0050] [图1]是示出本发明的片剂型的口服给药用吸附剂组合物的1个实施方式的图。

[0051] [图2]是示出使用麦芽糖醇作为添加剂来制造片剂型的口服给药用吸附剂组合物的比较例1~6的结果的照片。

[0052] [图3]示出形成薄膜的粒子制剂用添加剂聚乙烯醇的照片(A)和不能形成薄膜的添加剂羧甲基纤维素的照片(B)。

[0053] [图4]示出使用了表现出薄膜形成能力的粒子制剂用添加剂茁霉多糖的片剂表面的电子显微镜照片(A)和使用了不具有薄膜形成能力的添加剂共聚维酮的片剂表面的电子显微镜照片(B)。

[0054] [图5]示出使用了表现出薄膜形成能力的粒子制剂用添加剂茁霉多糖的片剂内部

的电子显微镜照片(A)和使用了不具有薄膜形成能力的添加剂共聚维酮的片剂内部的电子显微镜照片(B)。

[0055] [图6]是示出球状活性炭的荷重和位移的关系的图,由该结果求出粒子受破坏时的抗压强度和变形率。(A)表示制造例1中制造的球状活性炭,(B)表示制造例2中制造的球状活性炭。

具体实施方式

[0056] [1]片剂型口服给药用组合物

[0057] 本发明的片剂型的口服给药用组合物是包含65重量%以上的作为有效成分的粒子状物质、以及1种以上的添加剂的组合物,前述粒子状物质不表现出水中的溶解性和膨润性,在受到2MPa的压力时,变形率为2%以下,抗压强度为5MPa以上。

[0058] (粒子状物质)

[0059] 前述粒子状物质不表现出水中的溶解性。本说明书中,“不表现出水中的溶解性”意指溶解1g物质所需的水为10000mL以上。更具体地,将试验物质制为粉末后,加入水中,在 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 的温度下每5分钟剧烈搅拌30秒钟,确认在30分钟以内溶解的量。只要溶解1g物质所需的水为10000mL以上,则判定为不表现出水中的溶解性。

[0060] 此外,前述粒子状物质不表现出水中的膨润性。本说明书中,“不表现出水中的膨润性”意指向试验物质添加水时,体积的增加率为5%以下。具体地,测定试验物质1g的体积,加入水10mL,进行搅拌并放置1小时。过滤试验物质,在 40°C 以下进行30分钟送风干燥后,回收全部量,测定体积。只要体积的增加率为5%以下,则判定为不表现出水中的膨润性。或者,过滤试验物质,将其在适当的背景下拍摄照片,与加入水并进行搅拌前的试验物质的照片进行比较,此时平均直径的增加率为2%以下的情形也意指“不表现出水中的膨润性”。

[0061] 本发明中使用的粒子状物质在受到2MPa的压力(这里的“压力”是指用施加于粒子状物质的荷重除以粒子状物质的截面积而得的值)时,变形率为2%以下。即,前述粒子状物质在施加压力进行压缩时,实质上不变形。求出粒子状物质的变形率的试验可以使用全自动型粉体硬度测定器(BHT-500,セイシン企业制),对断裂用的荷重和位移进行绘图,并由其斜率求出。

[0062] 本发明中使用的粒子状物质的抗压强度为5MPa以上,并且在断裂时表观上的应力(荷重)为零。即,前述粒子状物质具有在施加一定以上的力时,不变形而破坏的特征。求出粒子状物质的抗压强度的试验可使用全自动型粉体硬度测定器(BHT-500、セイシン企业制),通过下式求出。

[0063] 抗压强度(MPa)=断裂时的荷重(N)/荷重面的截面积(mm^2)

[0064] 作为本发明中使用的粒子状物质,可举出例如球状活性炭。含有球状活性炭作为有害物质吸附用的片剂型口服给药用组合物是片剂型口服给药用吸附剂组合物。如前所述,球状活性炭不表现出水中的溶解性和膨润性,如实施例所示,在受到2MPa的压力时,变形率为2%以下,而且抗压强度为5MPa以上。即,球状活性炭即使施加应力也难以变形、并且在受到一定以上的应力时会被破坏粉碎。因此,无法通过以往的方法对具有这种物性的球状活性炭进行压片成形。

[0065] 然而,本发明的片剂型口服给药用组合物通过含有具有薄膜形成能力的粒子制剂

用添加剂,可以成形为含有球状活性炭的片剂型口服给药用组合物,进而可具有作为片剂的实用的硬度和磨损度。

[0066] (添加剂)

[0067] 本发明的片剂型口服给药用组合物是包含粒子状物质和1种以上的添加剂的组合物。

[0068] 本说明书中,“添加剂”意指有效成分以外的、能够含有在片剂中的全部物质。

[0069] 本发明的片剂型口服给药用组合物的特征在于含有前述粒子制剂用添加剂来作为添加剂,但也可以含有粒子制剂用添加剂以外的添加剂(以下,有时称为“其它添加剂”)。即,本发明的片剂型口服给药用组合物中,作为添加剂,可以含有前述粒子制剂用添加剂以外的添加剂(其它添加剂)和粒子制剂用添加剂,另外也可以仅含有粒子制剂用添加剂。换言之,本发明中使用的添加剂可以包含粒子制剂用添加剂以外的添加剂(其它添加剂)和粒子制剂用添加剂,也可以包含粒子制剂用添加剂。

[0070] (粒子制剂用添加剂)

[0071] 本发明的片剂型口服给药用组合物含有总计1重量%以上的前述1种以上的粒子制剂用添加剂,优选含有1.5重量%以上、更优选含有2重量%以上、进一步优选含有3重量%以上、进一步优选含有4重量%以上、进一步优选含有5重量%以上。粒子制剂用添加剂小于1重量%时,作为片剂,有时无法获得实用的硬度和/或磨损度。相对于片剂型口服给药用组合物,前述粒子制剂用添加剂的含量为总计1重量%以上。即,相对于片剂型口服给药用组合物,1种粒子制剂用添加剂含量可以为1重量%以上,相对于片剂型口服给药用组合物,2种以上的粒子制剂用添加剂的总计含量可以为1重量%以上。

[0072] 本发明的片剂型口服给药用组合物中所含的粒子制剂用添加剂是具有下述性质的添加剂,在将其1重量%水溶液或水分散液0.5mL滴加至氟树脂平面上并在125℃进行加热干燥时形成薄膜。即,具有在将1重量%水溶液、或水分散液薄薄地涂布于溶液非浸透性的面并进行加热干燥时形成薄膜的“薄膜形成能力”。

[0073] 如前所述,前述粒子制剂用添加剂在将其1重量%液体薄薄地涂布于溶液非浸透性的面并进行加热干燥时形成薄膜。薄膜形成能力的试验方法如下所述。

[0074] [试验方法]

[0075] (1)在带加热器的搅拌器的热板表面,以面积为12cm×12cm的方式粘贴氟树脂粘贴胶带(Nitoflon Tape;日东电工株式会社)。

[0076] (2)制作粒子制剂用添加剂的1重量%水溶液或水分散液。为了溶解或分散,也可以对纯水进行加热。

[0077] (3)将所得的水溶液或水分散液0.5mL滴加至氟树脂粘贴胶带之上。滴加的水溶液和水分散液形成直径1~5cm左右的圆。

[0078] (4)将加热器的温度设定为约125℃,加热干燥10分钟。

[0079] 应予说明,进行试验时的气氛条件如下所述。

[0080] 气氛:空气存在下

[0081] 湿度:20~80%RH

[0082] 气流:一般试验室环境下

[0083] 气压:大气压下

[0084] [判定]

[0085] (5)在氟树脂粘贴胶带和薄膜之间插入镊子,小心地剥离。

[0086] (6)将能够剥离为1片薄膜的判定为形成薄膜的情况。未形成薄膜的添加剂大多数是在薄膜上产生龟裂而无法从氟树脂粘贴胶带剥离。另外“能够剥离为1片薄膜”意指小心地剥离时薄膜未分离为2张以上。

[0087] 在10分钟内无法判定的情形,即未形成薄膜、且薄膜未分离的情形,加热干燥20分钟进行判定。此外,进行30分钟加热干燥未发生薄膜的形成和薄膜的分离的情形,判定为没有薄膜形成能力。

[0088] 作为用于药品的添加剂,在“药品添加物规格2003”(药事日报社、2003年)中收载有479个品种的药品添加剂。此外,“药品添加物事典2007”(日本药品添加剂协会编集、药事日报社、2007年)中收载有1228个品种的药品添加剂。进而,作为食品添加剂,“现有添加物名录(既存添加物名簿)”中记载有418个品种(2007年8月3日当时),但也有如高级脂肪酸等那样将多种化合物作为1个品种记载的情形,实际上使用了418个品种以上的添加剂。也可以将食品添加剂之中有时用于增粘剂(增粘多糖类)、粘稠剂、稳定化剂、粘合剂或糊料的用途的化合物,在本发明的片剂型口服给药用组合物中作为添加剂使用。

[0089] 作为粒子制剂用添加剂,只要为前述药品添加剂和食品添加剂等化合物之中具有薄膜形成能力的,则可没有限制地使用。例如,可以使用药品添加剂的赋形剂、润滑剂、崩解剂、或粘合剂、或其组合的任一者。然而,为了尽可能不增加片剂型的口服给药用吸附剂组合物的体积、且获得实用的硬度和磨损度,粒子制剂用添加剂优选为至少具有作为粘合剂的功能的添加剂、进一步优选为兼具粘合性和崩解性的添加剂。

[0090] 作为粒子制剂用添加剂,具体可举出:多糖类(例如,淀粉类、海藻酸衍生物、天然橡胶类、单纯多糖类、复合多糖类、和粘多糖类)、蛋白质、半合成高分子、和合成高分子,更具体地,可举出:茁霉多糖、聚乙烯醇、明胶、聚维酮、完全 α 化淀粉、氧化淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、糊精、聚乙烯醇·丙烯酸·甲基丙烯酸甲酯共聚物、腊梅粉、海藻酸丙二醇酯、琼脂、葡甘露聚糖、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、塔拉胶、罗望子胶、角叉菜胶、甲基纤维素、透明质酸钠、海藻酸钠、羧基乙烯基聚合物、部分 α 化淀粉、黄蓍胶、瓜尔胶、黄原胶、果胶、透明质酸、修饰淀粉、乙酰化淀粉、乙酸淀粉、可溶性淀粉、直链淀粉、支链淀粉、椴籽胶、亚麻籽胶、肉桂胶、刺槐豆胶、酪蛋白钠、胶原、大豆肽、磷酸交联淀粉、茄替胶、和结冷胶、以及它们的2种以上的组合。

[0091] 应予说明,部分 α 化淀粉也可以使用对通常的淀粉进行加热发生 α 化而得的部分 α 化淀粉,例如,将玉米淀粉溶解于热水而部分地发生 α 化而得的部分 α 化淀粉。此外,羧甲基纤维素钠也可以使用例如将羧甲基纤维素溶解于0.1mol/L氢氧化钠水溶液中而制备的羧甲基纤维素钠。

[0092] 此外,从片剂型口服给药用组合物的磨损度和崩解性的观点出发,优选的粒子制剂用添加剂为茁霉多糖、聚乙烯醇、明胶、聚维酮、完全 α 化淀粉、氧化淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、糊精、聚乙烯醇·丙烯酸·甲基丙烯酸甲酯共聚物、腊梅粉、海藻酸丙二醇酯、琼脂、葡甘露聚糖、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、塔拉胶、罗望子胶、角叉菜胶、甲基纤维素、透明质酸钠、海藻酸钠、羧基乙烯基聚合物、部分 α 化淀粉、黄蓍胶、瓜尔胶和黄原胶,更优选的粒子制剂用添加剂为茁霉多糖、聚乙烯醇、明胶、聚维酮、完全 α

化淀粉、氧化淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、糊精、聚乙烯醇·丙烯酸·甲基丙烯酸甲酯共聚物、腊梅粉、海藻酸丙二醇酯、琼脂、葡甘露聚糖、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、塔拉胶和罗望子胶,进一步优选的粒子制剂用添加剂为茁霉多糖、聚乙烯醇、明胶、聚维酮、完全 α 化淀粉、氧化淀粉和羟丙基甲基纤维素,最优选的粒子制剂用添加剂为茁霉多糖、聚乙烯醇、明胶和聚维酮。

[0093] 此外,粒子制剂用添加剂的片剂型口服给药用组合物的含量为1重量%以上、优选为1.5重量%以上、更优选为2重量%以上、进一步优选为3重量%以上、进一步优选为4重量%以上、进一步优选为5重量%以上。特别地,茁霉多糖、明胶、聚维酮、完全 α 化淀粉、羟丙基甲基纤维素、海藻酸丙二醇酯、琼脂、葡甘露聚糖、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、塔拉胶、透明质酸钠、海藻酸钠、羧基乙烯基聚合物、黄蓍胶、瓜尔胶和黄原胶在片剂型口服给药用组合物中的含量为1重量%以上、优选为1.5重量%以上、更优选为2重量%以上、进一步优选为3重量%以上、进一步优选为4重量%以上、进一步优选为5重量%以上。此外,聚乙烯醇、羟丙基淀粉、聚乙烯醇·丙烯酸·甲基丙烯酸甲酯共聚物、角叉菜胶、甲基纤维素、部分 α 化淀粉、糊精和椴籽胶在片剂型口服给药用组合物中的含量为1重量%以上、优选为2.0重量%以上、更优选为3.5重量%以上、进一步优选为4重量%以上、进一步优选为5重量%以上。此外,刺槐豆胶和腊梅粉在片剂型口服给药用组合物中的含量为1重量%以上、优选为3.0重量%以上、更优选为4.5重量%以上、进一步优选为5重量%以上。此外,氧化淀粉、磷酸交联淀粉、茄替胶和结冷胶在片剂型口服给药用组合物中的含量为1重量%以上、优选为5.0重量%以上、更优选为7.0重量%以上。罗望子胶在片剂型口服给药用组合物中的含量为1重量%以上、优选为10重量%以上、更优选为13重量%以上。果胶、透明质酸、修饰淀粉、乙酰化淀粉、乙酸淀粉、可溶性淀粉、直链淀粉、支链淀粉、亚麻籽胶、肉桂胶、酪蛋白钠、胶原和大豆肽在片剂型口服给药用组合物中的含量为1重量%以上、优选为1.5重量%以上、更优选为2重量%以上、更优选为3.0重量%以上、更优选为3.5重量%以上、进一步优选为4.5重量%以上、进一步优选为5.0重量%以上、更优选为7.0重量%以上、进一步优选为10重量%以上、更优选为13重量%以上。

[0094] 片剂型口服给药用吸附剂组合物中所含的粒子制剂用添加剂的含量的上限只要为35重量%以下,则没有特别限定,优选为30重量%以下、更优选为25重量%以下、最优选为20重量%以下。

[0095] 前述粒子制剂用添加剂的重均分子量没有特别限定,优选为10000以上。若重均分子量为10000以上,则具有薄膜形成能力优异的倾向。粒子制剂用添加剂的重均分子量可以通过以下的方法测定。

[0096] 将粒子制剂用添加剂10mg溶解于蒸馏水1mL,在以下的分析条件下供于尺寸排阻高效液相色谱。将测定值应用于由重均分子量已知的茁霉多糖制成的校准曲线而确定重均分子量。

[0097] [表1]

分析条件	
柱	TSKgel G2000SWXL 7.8 mm I.D.×300 mm (Tosoh) TSKgel G3000SWXL 7.8 mm I.D.×300 mm (Tosoh) 或TSKgel G4000SWXL 7.8 mm I.D.×300 mm (Tosoh)
[0098] 流动相	水
柱温	40℃
流量	1.0 mL/min
检测	示差折射率检测器
试样注入量	10 μ L

[0099] 前述粒子制剂用添加剂在以1重量%以上的浓度混合于水时,溶解而形成水溶液,或者膨润而形成水分散液,或者形成一部分溶解、一部分分散的混合液。此时的溶解方法可以是日本药典的通则所示的方法、即、将粒子制剂用添加剂制为粉末后加入溶剂中,在20±5℃下每5分钟剧烈地振摇混合30秒钟的方法,也可以依照各粒子制剂用添加剂的供给业者所示出的溶解方法。混合粒子制剂用添加剂的水的温度可以使用1℃~99℃,只要最终以1重量%以上的浓度溶解,或膨润而分散即可。这些溶液或分散液是澄清的、或者稍有浑浊。

[0100] 本发明的片剂型口服给药用组合中使用的粒子制剂用添加剂具有薄膜形成能力。如后述实施例所示,作为片剂型口服给药用组合物的有效性分的粒子状物质具有即使受到应力也基本不变形,而受到一定以上的力则被破坏的性质,即De无限大的性质。可认为本发明的片剂型口服给药用组合中,可通过使这种不变形的粒子状物质彼此以通过薄膜被覆粒子制剂用添加剂的方式结合,由此可以形成硬度和磨损度优异的片剂。即,本发明中使用的粒子制剂用添加剂具有薄膜形成能力,本发明的片剂型口服给药用组合中,如图4A所示,在粒子状物质(例如,球状活性炭)的表面形成薄膜。推测该薄膜具有某种程度的拉伸强度和一定的粘接性,粒子状物质经由该薄膜以大面积结合,而使结合状态稳定化。另一方面,在使用不形成薄膜的添加剂时,如图4B所示,即使添加剂覆盖于粒子状物质的表面,干燥后也会龟裂,因而发脆,无法形成片剂型组合物。

[0101] 片剂型口服给药用组合物的粒子状物质的表面的薄膜是通过将溶解或分散于溶剂中的粒子制剂用添加剂干燥而形成的。因此,本发明的片剂型口服给药用组合物可通过如下制造方法来制造:通过将溶解或分散于溶剂中的粒子制剂用添加剂干燥,而在粒子状物质上形成薄膜的片剂型口服给药用组合物的制造方法。例如,可通过后述片剂型口服给药用组合物的制造方法来制造,但并不限于此。

[0102] (粒子制剂用添加剂以外的添加剂)

[0103] 本发明中使用的“添加剂”可分类为前述粒子制剂用添加剂、与粒子制剂用添加剂以外的添加剂(其它添加剂)。粒子制剂用添加剂以外的添加剂包含赋形剂、润滑剂、崩解剂、和粘合剂、以及其它片剂的制造中能够使用的物质,但赋形剂、润滑剂、崩解剂、和粘合剂等中包含能够用作前述粒子制剂用添加剂的化合物。

[0104] 只要可获得作为片剂的实用的硬度、磨损度和崩解分散性,则本发明的片剂型口服给药用组合物可以含有粒子制剂用添加剂以外的添加剂。粒子制剂用添加剂以外的添加剂的含量为34重量%以下、更优选为20重量%以下、进一步优选为10重量%以下、进一步优选为5重量%以下、最优选为2重量%以下。

[0105] 其中,优选本发明的片剂型口服给药用组合物中所含的添加剂实质上全部为粒子制剂用添加剂。因此,本发明的片剂型口服给药用组合物最优选包含粒子状物质和粒子制剂用添加剂。即,最优选包含65~99重量%的作为有效成分的粒子状物质、和1~35重量%的粒子制剂用添加剂。

[0106] 然而,即使通过添加片剂型口服给药用组合物中所含的粒子制剂用添加剂来确保充分的硬度、磨损度,有时崩解分散性也不充分。这种情形中,可通过添加适当的崩解剂来作为粒子制剂用添加剂以外的添加剂,由此可以取得粘合性和崩解性的平衡。作为能够在本发明的片剂型口服给药用组合物中使用的崩解剂,可例示:低取代度羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、和羧甲基纤维素钙等,但并不限于此。

[0107] (其它添加剂)

[0108] 以下,对可以用作粒子制剂用添加剂以外的添加剂(其它添加剂)的添加剂进行说明,但在这些添加剂中,具有前述薄膜形成能力的添加剂可用作粒子制剂用添加剂。

[0109] 通常,用于药品的添加剂记载于前述“药品添加物规格2003”和“药品添加物事典2007”,可举出例如:赋形剂、润滑剂、崩解剂、和粘合剂等。赋形剂、润滑剂、崩解剂、和粘合剂的功能未必单一,例如分类为赋形剂的结晶纤维素在多数情形也具有作为崩解剂的功能,另外在直接压片法中也具有作为用于提高成形性的粘合剂的功能。因此,赋形剂、润滑剂、崩解剂、和粘合剂各功能有时会重复。

[0110] 赋形剂主要是用于增量(增量剂)或稀释(稀释剂)的添加剂,具体可举出:淀粉、磷酸氢钙、合成硅酸铝、或三硅酸镁等。

[0111] 此外,粘合剂是用于对主药或增量剂赋予粘合力并进行成形的添加剂,是用于维持剂形、防止包装步骤或输送时的破损、并且提高机械强度的物质。具体地,可举出:结晶纤维素、低取代度羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、粉末纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、淀粉、完全 α 化淀粉、部分 α 化淀粉、糊精、阿拉伯胶、海藻酸钠、黄耆胶、精制明胶、聚乙烯醇、或聚维酮等。

[0112] 进而,崩解剂是在服用片剂时用于在消化道内湿润而使制剂崩解以及分散成微粒的添加剂。具体地,可举出:羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、低取代度羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、粉末纤维素、淀粉、羧甲基淀粉钠、或羟丙基淀粉等。

[0113] 润滑剂是在压片中具有改善粉体的流动性、填充性、附着性和成形性等各性质的功能的添加剂,是用于提高片剂的品质和制造效率的物质。具体地,可举出:蔗糖脂肪酸酯、滑石、硬脂酸镁、或硬脂酸等。

[0114] (粒子状物质和粒子制剂用添加剂的含量)

[0115] 本发明的片剂型口服给药用组合物中所含的粒子状物质的含量为65重量%以上、优选为70重量%以上、更优选为75重量%以上、进一步优选为80重量%以上、最优选为85重量%以上。例如,球状活性炭小于65重量%时,添加剂相对于球状活性炭的量增加,因此1次服用的片剂的体积变多,因而饮水量增加,故不优选。此外,粒子状物质的含量的上限没有特别限定,但为99重量%以下、优选为98.5重量%以下、更优选为98重量%以下、进一步优选为97重量%以下、进一步优选为96重量%以下、进一步优选为95重量%以下。

[0116] 本发明的片剂型口服给药用组合物包含65重量%以上的球状活性炭、和1种以上的添加剂,作为添加剂,含有总计1重量%以上的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂。而且,本发

明的片剂型口服给药用组合物也可以含有(b)其它添加剂。即,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物包含65~99重量%的球状活性炭和1种以上的添加剂,且作为添加剂,含有总计1~35重量%(a)1种以上的粒子制剂用添加剂、和0~34重量%(b)其它添加剂。

[0117] 更优选本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物包含65重量%以上的球状活性炭、和1种以上的添加剂,且作为添加剂,含有总计1.5重量%以上的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂。而且,本发明的片剂型口服给药用组合物也可以含有(b)其它添加剂。即,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物包含65~98.5重量%的球状活性炭、和1种以上的添加剂,且作为添加剂,含有总计1.5~35重量%(a)1种以上的粒子制剂用添加剂、和0~33.5重量%(b)其它添加剂。

[0118] 进一步优选本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物包含65重量%以上的球状活性炭、和1种以上的添加剂,且作为添加剂,含有总计2重量%以上的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂。而且,本发明的片剂型口服给药用组合物也可以含有(b)其它添加剂。即,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物包含65~98重量%的球状活性炭、和1种以上的添加剂,且作为添加剂,含有总计2~35重量%(a)1种以上的粒子制剂用添加剂、和0~33重量%(b)其它添加剂。

[0119] 进一步优选本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物包含65重量%以上的球状活性炭、和1种以上的添加剂,且作为添加剂,含有总计3重量%以上的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂。而且,本发明的片剂型口服给药用组合物也可以含有(b)其它添加剂。即,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物包含65~97重量%的球状活性炭、和1种以上的添加剂,且作为添加剂,含有总计3~35重量%(a)1种以上的粒子制剂用添加剂、和0~32重量%(b)其它添加剂。

[0120] 进一步优选本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物包含65重量%以上的球状活性炭、和1种以上的添加剂,且作为添加剂,含有总计4重量%以上的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂。而且,本发明的片剂型口服给药用组合物也可以含有(b)其它添加剂。即,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物包含65~96重量%的球状活性炭、和1种以上的添加剂,且作为添加剂,含有总计4~35重量%(a)1种以上的粒子制剂用添加剂、和0~31重量%(b)其它添加剂。

[0121] 进一步优选本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物包含65重量%以上的球状活性炭、和1种以上的添加剂,且作为添加剂,含有总计5重量%以上的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂。而且,本发明的片剂型口服给药用组合物也可以含有(b)其它添加剂。即,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物包含65~95重量%的球状活性炭、和1种以上的添加剂,且作为添加剂,含有总计5~35重量%(a)1种以上的粒子制剂用添加剂、和0~30重量%(b)其它添加剂。

[0122] 球状活性炭、粒子制剂用添加剂、以及其它添加剂只要在前述的范围,则可没有特别限制地含有在片剂型口服给药用吸附剂组合物中。

[0123] (球状活性炭)

[0124] 粒子状物质中所含的球状活性炭只要是能够在医疗用途中使用的球状活性炭,则没有特别限定,优选为口服给药用球状活性炭,即,能够在医疗用途中内服使用的球状活性炭。

[0125] 本发明的口服给药用吸附剂组合物中所含的球状活性炭的平均粒径没有特别限定,但优选为0.02~1mm、更优选为0.03~0.90mm、进一步优选为0.05~0.80mm。此外,前述球状活性炭的粒径(直径)的范围优选为0.01~2mm、更优选为0.02~1.5mm、进一步优选为0.03~1mm。

[0126] “球状活性炭”意指比表面积为 $100\text{m}^2/\text{g}$ 以上的,但本发明中使用的球状活性炭的比表面积优选为 $500\text{m}^2/\text{g}$ 以上、更优选为 $700\text{m}^2/\text{g}$ 以上、进一步优选为 $1300\text{m}^2/\text{g}$ 以上、特别优选为 $1650\text{m}^2/\text{g}$ 以上。

[0127] 本发明的片剂型的口服给药用组合物(以下,有时称为片剂型组合物)优选的是,在将片剂型组合物的体积设为 V_1 ,将最密填充片剂型组合物中所含的粒子状物质时的松体积设为 V_2 时,满足下式:

$$[0128] \quad V_1/V_2 \leq 1.53(1)$$

[0129] 即, V_1/V_2 优选为1.53以下、更优选为1.4以下、进一步优选为1.3以下、进一步优选为1.2以下、最优选为1.1以下。通过 V_1/V_2 为1.53以下,与含有相同量粒子状物质(例如,球状活性炭)的胶囊剂相比,片剂的体积变小,服用性得到改善。即,可以减少服用口服给药用吸附剂时的饮水量。

[0130] 例如,市售的KREMEZIN Capsule 200mg的1个胶囊的体积为 0.613cm^3 ,因此,每1次服用的10个胶囊的体积为 6.13cm^3 。此时的球状活性炭的重量为2g。本发明的片剂型的口服给药用吸附剂组合物中使用松密度 $0.50\text{g}/\text{cm}^3$ 的球状活性炭2g时,其最密填充的松体积为 4cm^3 , V_1/V_2 为1.53时的 V_1 变为 6.12cm^3 ,变得少于10个胶囊的体积。因此,本发明的片剂型的口服给药用吸附剂组合物比通常的胶囊剂的体积小,服用性改善,可减少服用时的饮水量。

[0131] 本发明中使用的粒子状物质不表现出水中的溶解性和膨润性,硬而且没有压缩性。以往,在维持具有这种性质的粒子状物质的粒子形状的状态下,将片剂的体积抑制在粒子状物质的松体积的1.53以下并进行片剂化的情况完全不存在。进而,令人惊讶的是,可维持作为片剂的硬度、磨损度、崩解分散性和稳定性,同时可使 V_1/V_2 的值为1.4以下、1.3以下、1.2以下、或1.1以下。

[0132] 前述式(1)中的“片剂型组合物的体积(V_1)”可测定外部尺寸,通过计算而求出。片剂的形状有圆形片剂、椭圆片剂、不完全圆形片剂、不完全椭圆形片剂、圆筒形片剂、圆盘形片剂、透镜形片剂、竿形片剂、矩形片剂、多边形片剂(例如,三角形、四边形、五边形或六边形等),但大部分片剂的体积可根据直径、厚度等外部尺寸计算。此外,也可以用热收缩性塑料膜包覆片剂型组合物,使之加热收缩,由此抑制片剂型组合物中的水的吸收后,将其浸渍于水中,测定增加的体积。

[0133] 前述式(1)中的“最密填充片剂型组合物中所含的球状活性炭时的松体积(V_2)”可以测定实际上片剂型组合物中所含的球状活性炭的最密填充松体积,也可以测定将用作原料的球状活性炭的对应于片剂型组合物中所含的重量部分最密填充时的松体积,进而还可以测定将以与片剂型组合物中所用球状活性炭相同的方式进行品质管理的球状活性炭(例如,细粒剂或胶囊剂的球状活性炭)的对应于片剂型组合物中所含的重量部分最密填充时的松体积。

[0134] 具体地,“最密填充片剂型组合物中所含的粒子状物质时的松体积(V_2)”可如下所述求出。

[0135] 将重量已知的粒子状物质填充于量筒,敲打50次后,求出体积,通过用重量除以体积,算出振实密度(tap density)。用每1片的粒子状物质的重量除以振实密度,将所得值作为“最密填充片剂型组合物中所含的粒子状物质的松体积(V_2)”。例如,在50mL的量筒中填充球状活性炭20g,敲打50次后求出体积,通过用20g除以体积,算出振实密度。用每1片的粒子状物质的重量除以振实密度,由此可算出每1片的“最密填充片剂型组合物中所含的粒子状物质时的松体积(V_2)”。

[0136] 本发明的片剂型口服给药用组合物的粒子状物质的比例(重量或松体积)可通过洗涤法测定。洗涤法是指向适量的片剂型组合物加入水并进行超声波处理等处理,使组合物崩解分散。在片剂型组合物的添加剂为水溶性时,由于粒子状物质以外的物质溶解于水,因而通过过滤或离心分离等适当的方法分离粒子状物质,并根据需要用水进一步洗涤,在105℃进行4小时干燥,由此得到样本。用该样本的重量或松体积除以最初添加的片剂型组合物的重量或体积,由此可直接求出本发明的口服给药用组合物的粒子状物质的比例(重量或松体积)。

[0137] 本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物的球状活性炭的比例可通过元素分析法测定。元素分析法是指将适量片剂型组合物取至乳钵,用碾槌细小粉碎。或者使用振动球磨机之类的适当粉碎机细小粉碎。将破碎物均匀地混合,取其一部分,通过元素分析装置对其碳含量进行定量。在其碳含量值约为79%以上时,含有65重量%以上的球状活性炭。

[0138] 本发明的片剂型的口服给药用组合物的体积只要是能够口服服用的体积,则没有特别限定,但相对于作为药效成分的粒子状物质(例如,球状活性炭)1g,组合物的体积为3.06cm³以下、优选为2.80cm³以下、更优选为2.60cm³以下、进一步优选为2.40cm³、最优选为2.20cm³以下。这是因为1片的体积越少,则服用性越好的缘故。

[0139] 从防止便秘等副作用的观点出发,口服给药用吸附剂组合物中所含的球状活性炭的形态优选维持球形。此外,如后所述,毒性物质的吸附能力,例如选择吸附率会受直径、平均粒径、比表面积、以及特定的细孔直径范围内的孔容等影响,因而理想的是不使球状活性炭破损,维持影响直径或平均粒径的球形,维持影响比表面积或孔容的细孔结构。

[0140] 因此,本发明的口服给药用吸附剂组合物中所含的球状活性炭优选80%以上为球形,更优选85%以上为球形,最优选90%以上为球形。通过80%以上的球状活性炭的球形得到维持,可以发挥作为口服给药用吸附剂的功能。

[0141] 片剂型组合物中的球状活性炭的球形率可使用粒度·形状分布测定器(PITA-2型株式会社セイシン企业制)进行测定。此时的测定方法如下所述。

[0142] 作为从片剂型组合物中分离球状活性炭(还包括经粉碎的粒子)的前处理,取该片剂1.5g~2.5g,放入50mL容积的塑料制离心管,加入纯水50mL,进行10分钟超声波处理,由此使片剂崩解分散。然后,用滤纸过滤,由此回收球状活性炭。将回收的球状活性炭在105℃干燥4小时,作为样本。为了防止由凝集块导致的装置的堵塞,根据需要使用适当的筛将其除去。

[0143] 使用粒度·形状分布测定器(PITA-2型、株式会社セイシン企业制)的测定条件和分析条件如下所述。

[0144] [表2]

测定条件	
[0145] 溶剂	异丙醇
物镜	2倍或4倍
测定范围	8~1500 μm
测定粒子数	500个以上(0.1 g)

[0146]

分析条件

- 圆形度小于0.6的粒子和最大长度为累积90%粒径(D90)以上且圆形度小于0.925的粒子被视为凝集块而从分析对象中排除。
- 将圆形度为0.925以上的粒子视为维持球形的，将圆形度小于0.925的粒子视为未维持球形的。
- 通过下式求出各粒子的体积。

$$\text{体积} = \frac{4}{3} \times \pi \times \left(\frac{1}{2} \times \text{投影面积当量直径} \right)^3$$

- 通过以下的式子求出球形率(实测值)(%)。

$$\text{球形率(实测值)(\%)} = \frac{\text{维持球形的粒子的总体积}}{\text{全部粒子的总体积}} \times 100$$

- 另外，对于将球状活性炭与球状活性炭的粉碎物以一定比例混合而成的标准品测定球形率(实测值)(%)，由此求出真实值x与实测值y的一次回归方程(y=ax+b)，基于一次回归方程，求出片剂型组合物中的球状活性炭的球形率(真实值)(%)。

[0147] 对于片剂型的口服给药用组合物，理想的是以在输送或包装等操作中不会破损的方式具有实用的硬度。片剂型组合物的硬度没有特别限定，优选为20N以上、更优选为30N以上、进一步优选为50N以上。硬度小于20N时，有时会发生片剂型组合物在输送中的破损、或片剂型组合物从包装材料中取出时的破损。此外，片剂型组合物的硬度的上限没有特别限定，但优选为不会对片剂型组合物的崩解性造成影响的范围。

[0148] 对于片剂型组合物的硬度测定，使用片剂硬度计(TBH320、ERWEKA社制)测量片剂试样的厚度，将测定值输入硬度计后，在室温进行测定。测定条件如下所示。

[0149] [表3]

测定条件	
[0150] 测定模式	恒定速度(Constant Speed)
压缩速度	2.3 mm/s

[0151] 本发明的口服给药用组合物的磨损度没有特别限定，优选为7%以内、更优选为5%以内、进一步优选为3%以内、进一步优选为2%以内、最优选为1%以内。这是因为，磨损度变大时，则由于片剂型组合物在输送中的振动负荷等而在包装容器内发生磨损，由此产生微粉

而引起片剂型组合物的破损的缘故。

[0152] 磨损度的测定可根据“日本药典第15修改版(第15改正日本薬局方)”参考信息的磨损度试验法如下所述进行。

[0153] 即,准备相当于1~6.5g的片数的片剂型组合物试样,在试验前将附着于片剂型组合物的粉末除去后,精密称量片剂型组合物试样的质量,放入滚筒中旋转100次后,取出片剂型组合物。与试验前相同地将附着于片剂型组合物的粉末除去后,精密称量片剂型组合物试样的质量。

[0154] 磨损度的计算式如下所示。

[0155] (计算式)

[0156] 磨损度(%)=(试验前片剂型组合物试样质量(g)-试验后片剂型组合物试样质量(g))/试验前片剂型组合物试样质量(g)×100

[0157] 含有球状活性炭作为有效成分的片剂型的口服给药用吸附剂组合物在体内(消化道内)崩解,在所含球状活性炭分离的状态下,作为吸附剂发挥功能。即,在未崩解的片剂的状态、或在添加剂与球状活性炭结合的状态下,难以作为吸附剂吸附毒性物质。因此,含有球状活性炭的片剂型的口服给药用吸附剂组合物中,崩解时间长时,优选添加适当的崩解剂对崩解时间进行调节。口服给药用吸附剂组合物的崩解时间符合日本药典中记载的崩解试验法的基准,优选为30分钟以内、更优选为20分钟以内、最优选为10分钟以内。

[0158] 作为本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物中使用的球状活性炭,可以使用例如:日本特开平11-292770号公报、日本特开2002-308785号公报(专利第3522708号公报)、W02004/39381号公报、W02004/39380号公报、日本特开2005-314415号公报、日本特开2005-314416号公报、日本特开2004-244414号公报、日本特开2007-197338号公报、以及日本特开2008-303193号公报中记载的球状活性炭。以下,依次对各专利文献中记载的球状活性炭进行说明。

[0159] 日本特开平11-292770号公报中记载的球状活性炭优选为直径0.05~2mm、更优选0.1~1mm的球状活性炭。此外,优选为比表面积500~2000m²/g、更优选700~1500m²/g的球状活性炭。此外,优选为细孔半径100~75000埃的空隙量为0.01~1mL/g、更优选为0.05~0.8mL/g的球状活性炭。应予说明,上述比表面积是通过使用自动吸附量测定装置的甲醇吸附法进行测定得到的值。空隙量是通过压汞仪(mercury penetration porosimeter)进行测定得到的值。前述球状活性炭与粉末活性炭相比,在服用时不会飞散、而且即使连续使用也不会引起便秘方面有利。球状活性炭的形状是重要的因素之一,重要的是实质上为球状。

[0160] 日本特开平11-292770号公报中记载的球状活性炭的制造中,可以使用任意的活性炭原料,例如,锯屑、煤、椰子壳、石油系或煤系的各种沥青类或有机合成高分子。球状活性炭例如可通过将原料碳化后进行活化的方法来制造。作为活化的方法,可使用水蒸汽赋活、药品赋活、空气赋活或二氧化碳赋活等各种方法,但必须维持医疗上可接受的纯度。

[0161] 作为日本特开平11-292770号公报中记载的球状活性炭,有来自碳质粉末的造粒活性炭、有机高分子烧成的球状活性炭和来自石油系烃(石油系沥青)的球状活性炭等。

[0162] 本发明中,作为有效成分的球状活性炭,也可以使用(1)实施了氨处理等的球状活性炭、(2)实施了氧化和/或还原处理的球状活性炭等。能够实施这些处理的球状活性炭可以是前述来自石油系沥青的球状活性炭、碳质粉末的造粒活性炭、有机高分子烧成的球状

活性炭中的任一者。

[0163] 前述氧化处理意指在含有氧的氧化气氛下进行高温热处理,作为氧源,可以使用纯粹的氧、氧化氮或空气等。此外,还原处理意指在对于碳为惰性的气氛下进行高温热处理,对于碳为惰性的气氛可以使用氮、氩或氦或它们的混合气体来形成。

[0164] 日本特开2002-308785号公报中记载的球状活性炭是直径为0.01~1mm、利用BET法求出的比表面积为700m²/g以上、细孔直径20~15000nm的孔容为0.04mL/g以上且小于0.10mL/g、总酸性基为0.30~1.20meq/g、总碱性基为0.20~0.70meq/g的球状活性炭。日本特开2002-308785号公报中记载的球状活性炭具有特定范围的孔容。即,细孔直径20~15000nm的孔容为0.04mL/g以上且小于0.10mL/g。此外,本发明中,也可以使用总碱性基为0.20~1.00meq/g的球状活性炭(参照日本特愿2002-293906号或日本特愿2002-293907号)。

[0165] 另一方面,前述日本特开平11-292770号公报中记载的球状活性炭中,细孔半径100~75000埃的空隙容积(即,细孔直径20~15000nm的孔容)为0.1~1mL/g。根据日本特开2002-308785号公报的记载,若将细孔直径20~15000nm的孔容调整为0.04mL/g以上且小于0.10mL/g,则可维持对毒性物质β-氨基异丁酸的高吸附特性,同时显著降低对有益物质α-淀粉酶的吸附特性。球状活性炭的细孔直径20~15000nm的孔容越大,则越容易引起消化酶等有益物质的吸附,因而从减少有益物质的吸附的观点来看,前述孔容越小越优选。然而,另一方面,若孔容过小,则毒性物质的吸附量也降低。因此,在口服给药用吸附剂中,毒性物质的吸附量(T)相对于有益物质的吸附量(U)之比(T/U),即,选择吸附率是重要的。例如,可以按DL-β-氨基异丁酸(毒性物质)的吸附量(Tb)相对于α-淀粉酶(有益物质)的吸附量(Ua)之比(Tb/Ua)的形式来评价球状活性炭的选择吸附率。即,选择吸附率例如可以通过下式:

[0166] $A = T_b / U_a$

[0167] (这里,A为选择吸附率,Tb为DL-β-氨基异丁酸的吸附量,Ua为α-淀粉酶的吸附量)

[0168] 来评价。

[0169] 日本特开2002-308785号公报中记载的球状活性炭在细孔直径20~15000nm的孔容为0.04mL/g以上且小于0.10mL/g的范围内表现出优异的选择吸附率,在前述孔容为0.05mL/g以上且小于0.10mL/g的范围内表现出更优异的选择吸附率。

[0170] 日本特开2002-308785号公报中记载的球状活性炭的直径为0.01~1mm。直径优选为0.02~0.8mm。应予说明,本说明书中“直径为D1~Du”的表述意指,依照JIS K 1474制成的粒度累积曲线图(结合平均粒径的测定方法在后进行说明)中,与筛的开孔D1~Du的范围对应的过筛百分率(%)为90%以上。

[0171] 日本特开2002-308785号公报中记载的球状活性炭通过BET法求出的比表面积(以下,有时简称为“SSA”)为700m²/g以上。若为SSA小于700m²/g的球状活性炭,则毒性物质的吸附性能变低,因而不优选。SSA优选为800m²/g以上。SSA的上限没有特别限定,但从松密度和强度的观点出发,SSA优选为2500m²/g以下。

[0172] 进而,对于日本特开2002-308785号公报中记载的球状活性炭,在官能团的构成中,总酸性基为0.30~1.20meq/g,总碱性基为0.20~0.70meq/g。对于官能团的构成中不满足总酸性基为0.30~1.20meq/g、总碱性基为0.20~0.70meq/g的条件的球状活性炭,由于有毒物质的吸附能力变低,因而不优选。在官能团的构成中,总酸性基优选为0.30~

1.00meq/g,总碱性基优选为0.30~0.60meq/g。该官能团的构成优选为,总酸性基为0.30~1.20meq/g、总碱性基为0.20~0.70meq/g、酚性羟基为0.20~0.70meq/g、和羧基为0.15meq/g以下的范围,并且总酸性基(a)与总碱性基(b)之比(a/b)为0.40~2.5、总碱性基(b)与酚性羟基(c)与羧基(d)的关系((b+c)-d)为0.60以上。

[0173] 日本特开2002-308785号公报中记载的球状活性炭所具有的各物性值,即,平均粒径、比表面积、孔容、总酸性基和总碱性基通过以下的方法来测定。

[0174] (1)平均粒径

[0175] 对于球状活性炭,依照JIS K 1474制成粒度累积曲线图。平均粒径是在粒度累积曲线图中从横轴的50%的点的垂直线和粒度累积曲线的交点向横轴引水平线,求出交点所示的筛的开孔(mm),作为平均粒径。

[0176] (2)比表面积

[0177] 可以使用基于连续流通式的气体吸附法的比表面积测定器(例如,MICROMERITICS社制“Flow Sorb II 2300”),测定球状活性炭试样的气体吸附量,通过BET公式计算比表面积。具体地,将作为试样的球状活性炭填充于试样管,一边向该试样管中通入含有氮30vol%的氦气,一边进行以下操作,求出球状活性炭试样中的氮吸附量。即,将试样管冷却至-196℃,使氮吸附于球状活性炭试样。接着,将试样管返回室温。用热导检测器测定此时从球状活性炭试样脱离出的氮量,作为吸附气体量(v)。

[0178] 使用由BET公式导出的近似式:

$$[0179] \quad v_m = 1/(v \cdot (1-x))$$

[0180] ,通过液氮温度下的利用氮吸附的1点法(相对压力 $x=0.3$)求出 v_m ,并通过下式:

$$[0181] \quad \text{比表面积} = 4.35 \times v_m (\text{m}^2/\text{g})$$

[0182] 计算试样的比表面积。在前述各计算式中, v_m 是在试样表面形成单分子层所需的吸附量(cm^3/g), v 是实测的吸附量(cm^3/g), x 是相对压力。

[0183] (3)利用压汞法得到的孔容

[0184] 可以使用水银孔隙率仪(例如,MICROMERITICS社制“AUTOPORE 9200”)来测定孔容。将作为试样的球状活性炭放入试样容器,在2.67Pa以下的压力下脱气30分钟。接着,将水银导入试样容器内,缓缓加压而将水银压入球状活性炭试样的细孔中(最高压力=414MPa)。由此时的压力和水银的压入量的关系,使用以下各计算式测定球状活性炭试样的孔容分布。

[0185] 具体地,测定从相当于细孔直径 $15\mu\text{m}$ 的压力(0.07MPa)至最高压力(414MPa:相当于细孔直径3nm)为止压入球状活性炭试样中的水银的体积。对于细孔直径的计算,在用压力(P)将水银压入直径(D)的圆筒形的细孔时,若将水银的表面张力设为“ γ ”,将水银与细孔壁的接触角设为“ θ ”,则根据表面张力和作用于细孔截面的压力的平衡,下式:

$$[0186] \quad -\pi D \gamma \cos\theta = \pi(D/2)^2 \cdot P$$

[0187] 成立。因此为

$$[0188] \quad D = (-4 \gamma \cos\theta)/P。$$

[0189] 本说明书中,将水银的表面张力设为484dyne/cm,将水银与碳的接触角设为130度,将压力P设为MPa,并且将细孔直径D用 μm 来表示,则通过下式:

$$[0190] \quad D = 1.27/P$$

[0191] 求出压力P和细孔直径D的关系。本发明中的细孔直径20~15000nm的范围的孔容相当于从水银压入压力0.07MPa至63.5MPa为止所压入的水银的体积。

[0192] (4)总酸性基

[0193] 是在0.05mol/L的NaOH溶液50mL中添加以通过200号筛的方式粉碎得到的球状活性炭试样1g,振荡48小时后,将球状活性炭试样过滤分离,通过中和滴定求出的NaOH的消耗量。

[0194] (5)总碱性基

[0195] 是在0.05mol/L的HCl溶液50mL中添加以通过200号筛的方式粉碎得到的球状活性炭试样1g,振荡24小时后,将球状活性炭试样过滤分离,通过中和滴定求出的HCl的消耗量。

[0196] 进而,作为本发明的片剂型的口服给药用吸附剂组合物的有效成分即球状活性炭,可使用W02004/39381号公报中记载的球状活性炭或其表面改质球状活性炭,即,以热固性树脂为碳源而制造,直径为0.01~1mm,并且通过朗缪尔(Langmuir)的吸附式求出的比表面积为 $1000\text{m}^2/\text{g}$ 以上的球状活性炭、或其表面改质球状活性炭。

[0197] W02004/39381号公报中记载的球状活性炭或其表面改质球状活性炭中,总碱性基为0.4meq/g以上时,可获得更优异的吸附性能。此外,总碱性基更优选为0.6meq/g以上、最优选为0.7meq/g以上。

[0198] 作为用作起始材料的前述热固性树脂,具体可举出:酚醛树脂,例如,酚醛清漆型酚醛树脂、可溶酚醛树脂型酚醛树脂、酚醛清漆型烷基酚醛树脂、或可溶酚醛树脂型烷基酚醛树脂,此外也可使用呋喃树脂、脲树脂、密胺树脂、或环氧树脂等。进而,作为热固性树脂,可使用二乙烯基苯与苯乙烯、丙烯腈、丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物。

[0199] 此外,作为前述热固性树脂,也可以使用离子交换树脂。离子交换树脂通常包含二乙烯基苯与苯乙烯、丙烯腈、丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(即,热固性树脂),基本上拥有在具有三维网孔骨架的共聚物母体上键合有离子交换基团的结构。离子交换树脂根据离子交换基团的种类,大致分为具有磺酸基的强酸性离子交换树脂、具有羧酸基或磺酸基的弱酸性离子交换树脂、具有季铵盐的强碱性离子交换树脂、具有伯胺或叔胺的弱碱性离子交换树脂,此外,作为特殊的树脂,存在具有酸和碱两种离子交换基团的所谓混合型离子交换树脂,根据W02004/39381号公报,可使用上述全部离子交换树脂作为原料,但特别优选使用酚醛树脂作为起始材料。

[0200] W02004/39381号公报中记载的球状活性炭或表面改质球状活性炭通过朗缪尔(Langmuir)的吸附式求出的比表面积为 $1000\text{m}^2/\text{g}$ 以上。若为SSA小于 $1000\text{m}^2/\text{g}$ 的球状活性炭或表面改质球状活性炭,则毒性物质的吸附能力变低,故不优选。SSA优选为 $1000\text{m}^2/\text{g}$ 以上。SSA的上限没有特别限定,但从松密度和强度的观点出发,SSA优选为 $3000\text{m}^2/\text{g}$ 以下。

[0201] W02004/39381号公报中记载的球状活性炭或表面改质球状活性炭中,特定细孔直径范围内的孔容没有特别限定,但从获得更优异选择吸附性的观点出发,优选细孔直径7.5~15000nm的孔容小于0.25mL/g、特别优选为0.2mL/g以下。

[0202] 对于W02004/39381号公报中记载的表面改质球状活性炭(即,通过对前述球状活性炭进一步进行氧化处理和还原处理而制造的产物),在官能团的构成中,总酸性基为0.40~1.00meq/g,总碱性基为0.40~1.10meq/g。若在官能团的构成中,满足总酸性基为0.40~1.00meq/g、总碱性基为0.40~1.00meq/g的条件,则前述选择吸附特性提高,特别是前述有

毒物质的吸附能力变高,故优选。在官能团的构成中,总酸性基优选为0.40~0.90meq/g,总碱性基优选为0.40~1.00meq/g。

[0203] W02004/39381号公报中记载的球状活性炭或表面改质球状活性炭所具有的各物性值中,平均粒径、孔容、总酸性基和总碱性基可以通过前述日本特开2002-308785号公报中记载的方法测定。应予说明,在基于压汞法的孔容的测定中,细孔直径7.5~15000nm的范围的孔容相当于从水银压入压力0.085MPa至169MPa为止压入的水银的体积。

[0204] 此外,对于比表面积,通过以下方法测定。

[0205] (6)比表面积(基于朗缪尔公式的比表面积的计算方法)

[0206] 可以使用基于气体吸附法的比表面积测定器(例如,MICROMERITICS社制“ASAP2010”),测定球状活性炭试样或表面改质球状活性炭试样的气体吸附量,通过朗缪尔公式计算比表面积。具体地,将作为试样的球状活性炭或表面改质球状活性炭填充于试样管,在300℃减压干燥后,测定干燥后的试样重量。接着,将试样管冷却至-196℃,向试样管导入氮以使氮吸附于球状活性炭试样或表面改质球状活性炭试样,测定氮分压和吸附量的关系(吸附等温曲线)。

[0207] 将氮的相对压力设为 p 、将此时的吸附量设为 $v(\text{cm}^3/\text{g STP})$,进行朗缪尔绘图。即,纵轴取 p/v ,横轴取 p ,在 p 为0.05~0.3的范围进行绘图,将此时的斜率设为 $b(\text{g}/\text{cm}^3)$ 时,则比表面积 S (单位= m^2/g)通过下式求出。

[0208] [数1]

$$[0209] \quad S = \frac{MA \times (6.02 \times 10^{23})}{22414 \times 10^{18} \times b}$$

[0210] 这里,MA为氮分子的截面积,使用 0.162nm^2 。

[0211] 进而,作为本发明的片剂型的口服给药用吸附剂组合物的有效成分即球状活性炭,可使用W02004/39380号公报中记载的球状活性炭或其表面改质球状活性炭,即,直径为0.01~1mm、通过朗缪尔的吸附式求出的比表面积为 $1000\text{m}^2/\text{g}$ 以上、并且通过式(1):

$$[0212] \quad R = (I_{15} - I_{35}) / (I_{24} - I_{35}) \quad (1)$$

[0213] (式中, I_{15} 为基于X射线衍射法的衍射角(2θ)为 15° 时的衍射强度, I_{35} 为基于X射线衍射法的衍射角(2θ)为 35° 时的衍射强度, I_{24} 为基于X射线衍射法的衍射角(2θ)为 24° 时的衍射强度)

[0214] 求出的衍射强度比(R值)为1.4以上的球状活性炭或其表面改质球状活性炭。

[0215] W02004/39380号公报中记载的球状活性炭或其表面改质球状活性炭与W02004/39381号公报中记载的球状活性炭或其表面改质球状活性炭在平均粒径、比表面积、孔容、总酸性基和总碱性基方面具有相同特征。另一方面,W02004/39381号公报中记载的球状活性炭或其表面改质球状活性炭的特征之一在于以热固性树脂为碳源而制造,与此相对,W02004/39380号公报中记载的球状活性炭或其表面改质球状活性炭的主要特征在于,具有满足前述式(1)的衍射强度比(R值)。衍射强度比(R值)为1.4以上的表面改质球状活性炭与衍射强度比(R值)小于1.4的表面改质球状活性炭相比, β -氨基异丁酸的吸附能力提高,作为毒性物质的选择吸附性提高的口服给药用吸附剂有效。此外,W02004/39380号公报中记载的球状活性炭或其表面改质球状活性炭中,通过前述式(1)计算的衍射强度比(R值)优选

为1.4以上、更优选为1.5以上、进一步优选为1.6以上。

[0216] 应予说明,作为本发明的片剂型的口服给药用吸附剂组合物的有效成分即球状活性炭,进而还可使用日本特开2005-314415号公报中记载的平均粒径小的球状活性炭,即,平均粒径为50~200 μm 、通过BET法求出的比表面积为700 m^2/g 以上的球状活性炭、或日本特开2005-314416号公报中记载的平均粒径小的表面改质球状活性炭,即,平均粒径为50~200 μm 、通过BET法求出的比表面积为700 m^2/g 以上、总酸性基为0.30 meq/g ~1.20 meq/g 、而且总碱性基为0.20 meq/g ~0.9 meq/g 的表面改质球状活性炭。

[0217] 日本特开2005-314415号公报中记载的球状活性炭,如前所述,具有特定范围的平均粒径。即,平均粒径为50~200 μm 、优选为50~180 μm 、更优选为50~150 μm 。应予说明,本说明书中,平均粒径(D_{v50})是指在体积基准的粒度累积曲线图中粒度累积率50%处的粒径。

[0218] 日本特开2005-314415号公报中记载的球状活性炭,优选其粒度分布狭窄。例如,通过个数基准平均的长度平均粒径 $D_1(= \sum nD / \sum n)$ 与重量基准分布的重量平均粒径 $D_4(= \sum (nD^4) / \sum (nD^3))$ 之比(D_4/D_1)来表示时,用作本发明的口服给药用吸附剂的球状活性炭的前述比值(D_4/D_1)优选为3以下、更优选为2以下、进一步优选为1.5以下。这里,前述比值(D_4/D_1)越接近1,则越表示粒度分布狭窄。应予说明,通过前述的计算式, D 为测定粒径分类的代表粒径, n 为个数。

[0219] 日本特开2005-314415号公报中记载的球状活性炭可以使用任意的含碳材料作为碳源。作为可使用的含碳材料,可使用例如合成树脂或沥青。作为合成树脂,可使用热熔融性树脂或热不溶性树脂。这里,热熔融性树脂是指若不进行不熔化处理而进行赋活处理,则随着温度上升而熔融·分解的树脂,是无法得到活性炭的树脂。然而,若预先实施不熔化处理后进行赋活处理,则可以形成活性炭。与之相对,热不溶性树脂是指即使不进行不熔化处理而进行赋活处理,伴随温度上升也在不发生熔融的情况下进行碳化,而可得到活性炭的树脂。应予说明,不熔化处理是指如后所述,例如,在含有氧的气氛下,在150 $^{\circ}\text{C}$ ~400 $^{\circ}\text{C}$ 进行氧化处理。

[0220] 热熔融性树脂的代表例可举出热塑性树脂,例如,交联乙烯基树脂。另一方面,热不溶性树脂的代表例可举出热固性树脂、酚醛树脂或呋喃树脂。可以从公知的热塑性树脂或热固性树脂中使用能够形成球状体的任意的热塑性树脂或热固性树脂。应予说明,在由交联乙烯基树脂得到表面改质球状活性炭时,需要前述不熔化处理,与之相对,在由通过对交联乙烯基树脂赋予官能团而制造的离子交换树脂得到球状活性炭时,不需要前述不熔化处理。认为这是因为官能团赋予处理或所导入的官能团使得交联乙烯基树脂从热熔融性树脂改性为热不溶性树脂的缘故。即,交联乙烯基树脂包含在本说明书的热熔融性树脂中,与之相对,离子交换树脂包含在本说明书的热不溶性树脂中。作为日本特开2005-314415号公报中记载的球状活性炭的碳源,优选使用离子交换树脂、交联乙烯基树脂或沥青,更优选使用离子交换树脂或交联乙烯基树脂。

[0221] 日本特开2005-314415号公报中记载的球状活性炭通过BET法求出的比表面积为700 m^2/g 以上。若为SSA小于700 m^2/g 的球状活性炭,则毒性物质的吸附性能变低,因而不优选。SSA优选为1000 m^2/g 以上。SSA的上限没有特别限定,但从松密度和强度的观点出发,SSA优选为3000 m^2/g 以下。

[0222] 日本特开2005-314415号公报中记载的球状活性炭的孔容没有特别限定。例如,细

孔直径7.5~15000nm的孔容可以为0.01mL/g~1mL/g。此外,细孔直径20~15000nm的孔容可优选为0.01mL/g~1mL/g、特别优选为0.04mL/g~1mL/g。此外,日本特开2005-314415号公报中记载的球状活性炭的松密度没有特别限定,优选为小于0.54g/mL、进一步优选为小于0.50g/mL。

[0223] 日本特开2005-314415号公报中记载的球状活性炭所具有的各物性值中,平均粒径、比表面积(基于BET法的比表面积的计算方法)和基于压汞法的孔容可通过前述日本特开2002-308785号公报、或W02004/39381号公报中记载的方法测定。

[0224] 此外,对于松密度,通过后述实施例中记载的方法测定。进而,对于粒度分布,通过以下方法测定。

[0225] (7)粒度分布

[0226] 使用激光衍射式粒度分布测定装置((株)岛津制作所:SALD-3000S),测定个数基准的粒度分布,求出测定粒径分类的代表粒径 D_1 、和该测定粒径分类中的个数 n 的值,通过下式计算长度平均粒径 D_1 和重量平均粒径 D_4 。

[0227] [数2]

$$[0228] \quad D_1 = \frac{\sum(nD)}{\sum n}$$

[0229] [数3]

$$[0230] \quad D_4 = \frac{\sum(nD^4)}{\sum(nD^3)}$$

[0231] 日本特开2005-314416号公报中记载的表面改质球状活性炭与2005-314415号公报中记载的球状活性炭在平均粒径、比表面积、孔容方面具有相同特征。即,日本特开2005-314416号公报中记载的表面改质球状活性炭实质上可通过对日本特开2005-314415号公报中记载的球状活性炭进行氧化和还原来得到。

[0232] 具体地,日本特开2005-314416号公报中记载的表面改质球状活性炭意指酸性点为0.30meq/g以上的球状活性炭。与之相对,日本特开2005-314415号公报中记载的表面非改质球状活性炭意指酸性点小于0.30meq/g的球状活性炭。表面改质球状活性炭是通过在对碳前体进行热处理后进行赋活处理,进而在之后实施基于氧化处理和还原处理的表面改质处理而得的多孔体,可对酸和碱表现出适度的相互作用。另一方面,表面非改质球状活性炭,例如为通过在对碳前体进行热处理后进行赋活处理而得的多孔体,是未在之后实施基于氧化处理和还原处理的表面改质处理的球状活性炭,或者是在前述赋活处理后在非氧化性气氛下实施热处理而得的球状活性炭。

[0233] 本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合在吡啶吸附速度试验中的测定值优选为填充作为有效成分的球状活性炭而成的胶囊剂的测定值的70~130%的范围,更优选为该胶囊的85~115%的范围。片剂型口服给药用吸附剂组合表现出与以往的细粒剂或胶囊剂的口服给药用吸附剂同等的吸附特性。即,通过制成含有添加剂的片剂,吡啶吸附速度不降低。本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物的吡啶吸附速度不降低的原因没有特别限定,推测为:由于前述粒子制剂用添加剂的分子量为10000以上,以及粒子制剂用添加剂富

有水溶性或水分散性,球状活性炭在体内快速分散,从而使得其吸附特性不受妨碍。

[0234] 填充有球状活性炭的胶囊剂和本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物的吡啶吸附试验使用日本药典的溶出试验器,如下所述进行。

[0235] 将吡啶0.1g溶解于溶出试验第2液1L中,制为试验液。将其加热至41℃,使用0.45μm膜过滤器,通过进行抽滤来脱气。将已脱气的试验液900mL注入溶出试验器的容器中,放置直至变为37℃。将含有球状活性炭200mg的胶囊剂1个或含有相当于球状活性炭200mg的片剂型组合剂1个投入溶出试验器的容器中,通过浆法,将旋转数设为每分100转,开始吸附试验。1小时后取样试验液10mL,用0.45μm膜过滤器过滤。弃去最初的5mL,回收剩余的滤液,制为试样溶液。试样溶液中的吡啶浓度的定量使用高效液相色谱,在以下分析条件下进行测定。

[0236] [表4]

分析条件	
柱	十八烷基甲基硅烷化硅胶柱系填充柱 5 μm 4.6 mm I.D.×150 mm
流动相	水/甲醇混合液(1:1)
柱温	40℃
流量	1.0 mL/min
检测波长	238 nm
试样注入量	10 μL

[0238] 片剂型的口服给药用吸附剂组合剂可进一步通过包衣剂,实施包衣。包衣是为了改善素片的硬度和磨损度、掩蔽恶味、恶臭或颜色,或者是为了主药的稳定化等目的而进行的。作为包衣剂,可举出:滑石、沉淀碳酸钙、明胶、阿拉伯胶、茁霉多糖、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇缩醛二乙基氨基乙酸酯、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物E、乙酸邻苯二甲酸纤维素、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物S、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羧基乙基纤维素、乙基纤维素、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS、聚乙烯醇·丙烯酸·甲基丙烯酸甲酯共聚物、或丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸甲酯·共聚物乳浊液等。

[0239] 应予说明,本说明书中,在成形片剂后在表面进行包衣的包衣剂也包含于添加剂中。应予说明,即使是通常分类为包衣剂的化合物,只要满足前述粒子制剂用添加剂的“薄膜形成能力”,则也可在本发明中为了片剂的成形而作为粒子制剂用添加剂使用。

[0240] [2]片剂型口服给药用组合剂的制造方法

[0241] 本发明的片剂型口服给药用组合剂可以通过以下本发明的片剂型口服给药用组合剂的制造方法来制造。然而,本发明的片剂型口服给药用组合剂的制造方法并不限于以下制造方法。

[0242] 本发明的片剂型的口服给药用组合剂的制造方法包括:(1)捏合步骤,其是将粒子状物质65~99重量份、添加剂1~35重量份和溶剂10重量份以上进行捏合的步骤,其中粒子状物质和添加剂的总计为100重量份;(2)将前述捏合物成形为片剂型的步骤;和(3)对前述成形物进行干燥的步骤。前述粒子状物质不表现出水中的溶解性和膨润性,受到2MPa压力时的变形率为2%以下,而且抗压强度为5MPa以上。此外,前述添加剂含有总计1重量份以上

的1种以上的粒子制剂用添加剂。而且,前述粒子制剂用添加剂在将粒子制剂用添加剂的1重量%的水溶液或水分散液0.5mL滴加至氟树脂平面上并进行加热干燥时,形成薄膜。

[0243] 具体地,在本发明的制造方法中,相对于球状活性炭65~99重量份,可以以总计为100重量份的方式添加添加剂。即,添加剂为1重量份~35重量份,添加剂中含有1重量份以上的粒子制剂用添加剂,优选含有1.5重量份以上、更优选含有2重量份以上、进一步优选含有3重量份以上、进一步优选含有4重量份以上、进一步优选含有5重量份以上。通过含有1重量份以上的粒子制剂用添加剂,作为片剂,可以获得实用的硬度、磨损度和崩解分散性。此外,制造的片剂只要可以获得实用的硬度、磨损度和崩解分散性,则可以含有粒子制剂用添加剂以外的添加剂(其它添加剂)。应予说明,本发明的片剂型的口服给药用组合物的制造方法中使用的粒子状物质、添加剂、粒子制剂用添加剂和粒子制剂用添加剂以外的添加剂可以使用在前述“[1]片剂型口服给药用组合物”一项中说明的物质。

[0244] 更具体地,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物的制造方法中,球状活性炭和1种以上的添加剂的总计为100重量份,使用65~99重量份的球状活性炭、和1~35重量份的添加剂,且前述添加剂含有总计1重量份以上的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂。而且,也可含有(b)其它添加剂。即,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物的制造方法中,含有65~小于99重量份的球状活性炭、和总计1~35重量份的1种以上的添加剂,并且前述添加剂含有总计1~35重量份的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂、和0~34重量份的(b)其它添加剂。

[0245] 更优选,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物的制造方法中,球状活性炭和1种以上的添加剂的总计为100重量份,使用65~98重量份的球状活性炭、和1.5~35重量份的添加剂,且前述添加剂含有总计1.5重量份以上的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂。而且,也可含有(b)其它添加剂。即,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物中,含有65~98.5重量份的球状活性炭、和总计1.5~35重量份的1种以上的添加剂,并且前述添加剂含有总计1.5~35重量份的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂、和0~33.5重量份的(b)其它添加剂。

[0246] 进一步优选,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物的制造方法中,球状活性炭和1种以上的添加剂的总计为100重量份,使用65~98重量份的球状活性炭、和2~35重量份的添加剂,且前述添加剂含有总计2重量份以上的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂。而且,也可含有(b)其它添加剂。即,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物中,含有65~98重量份的球状活性炭、和总计2~35重量份的1种以上的添加剂,并且前述添加剂含有总计2~35重量份的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂、和0~33重量份的(b)其它添加剂。

[0247] 进一步优选,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物的制造方法中,球状活性炭和1种以上的添加剂的总计为100重量份,使用65~97重量份的球状活性炭、和3~35重量份的添加剂,且前述添加剂含有总计3重量份以上的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂。而且,也可含有(b)其它添加剂。即,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物中,含有65~97重量份的球状活性炭、和总计3~35重量份的1种以上的添加剂,并且前述添加剂含有总计3~35重量份的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂、和0~32重量份的(b)其它添加剂。

[0248] 进一步优选,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物的制造方法中,球状活性炭和1种以上的添加剂的总计为100重量份,使用65~96重量份的球状活性炭、和4~35重量

份的添加剂,且前述添加剂含有总计4重量份以上的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂。而且,也可含有(b)其它添加剂。即,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合中,含有65~96重量份的球状活性炭、和总计4~35重量份的1种以上的添加剂,并且前述添加剂含有总计4~35重量份的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂、和0~31重量份的(b)其它添加剂。

[0249] 进一步优选,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合物的制造方法中,球状活性炭和1种以上的添加剂的总计为100重量份,使用65~95重量份的球状活性炭、和5~35重量份的添加剂,且前述添加剂含有总计5重量份以上的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂。而且,也可含有(b)其它添加剂。即,本发明的片剂型口服给药用吸附剂组合中,含有65~95重量份的球状活性炭、和总计5~35重量份的1种以上的添加剂,并且前述添加剂含有总计5~35重量份的(a)1种以上的粒子制剂用添加剂、和0~30重量份的(b)其它添加剂。

[0250] 溶剂是为了将球状活性炭和添加剂捏合,并使粒子制剂用添加剂在球状活性炭表面形成薄膜而添加的。因此,溶剂可添加于球状活性炭和添加剂的混合物中,也可以将预先溶解或分散有粒子制剂用添加剂的溶剂添加至球状活性炭中。对于溶剂的添加量,只要是可使球状活性炭和添加剂充分捏合、使粒子制剂用添加剂在球状活性炭表面形成薄膜的量,则没有特别限定。另外,在后述干燥步骤(3)中,溶剂的大部分被从片剂型组合中除去。因此,溶剂的添加量可以对应于球状活性炭的量和添加剂的量而适宜调整,可以为10重量份以上、优选为10~100000重量份、更优选为10~10000重量份、更优选为10~1000重量份、进一步优选为20~500重量份、进一步优选为30~300重量份、最优选为40~200重量份。小于10重量份时,有时球状活性炭不被充分捏合。此外,即使超过100000重量份,溶剂也可通过干燥除去,因而不会有大的问题,但从干燥效率等经济上的理由出发,添加所需以上的大量溶剂并不优选。

[0251] 此外,在使用较大量的溶剂、例如500重量份以上的溶剂时,也可用大量的溶剂均匀地使球状活性炭和添加剂分散或溶解后,通过过滤除去溶剂。

[0252] 能够在片剂型的口服给药用吸附剂组合物的制造中使用的溶剂没有特别限定,可以使用水性溶剂和有机溶剂等。具体地,可举出:水(特别是纯水)、乙醇、异丙醇、二氯甲烷或它们的混合溶剂,特别优选纯水。

[0253] 本发明的制造方法的成形步骤(2)中,将所得捏合物(浆料)填充于成形模具,进行成形。成形可通过将浆料在成形模具中进行挤压来进行,也可以使用压片机在低压下进行。进行加压时,其压力只要使球状活性碳的破坏小于20%,则无特别限制。

[0254] 本发明的制造方法的干燥步骤(3)中,对成形模具的捏合物进行干燥。干燥方法只要可使捏合物的溶剂蒸发则没有限定,例如,可通过冷冻干燥、减压干燥、送风干燥或加热干燥来进行。

[0255] 作为本发明的片剂型口服给药用组合物的制造方法中的粒子状物质,可举出球状活性炭,在用于有害物质的吸附时,可以制造片剂型口服给药用吸附剂组合物。片剂型口服给药用吸附剂组合物的制造中,为了确保球状活性炭的吸附特性,优选在减压下进行干燥。

[0256] 本发明的片剂型的口服给药用吸附剂组合物对于肝病恶化因子或肾病中的毒性物质的吸附性优异,因而可以用作肾病的治疗用或预防用口服给药用吸附剂,或者可用作肝病的治疗用或预防用口服给药用吸附剂。

[0257] 作为肾病,可举出例如:慢性肾功能衰竭、急性肾功能衰竭、慢性肾盂肾炎、急性肾

盂肾炎、慢性肾炎、急性肾炎综合征、急性进行性肾炎综合征、慢性肾炎综合征、肾病综合征、肾硬化症、间质性肾炎、肾小管病变、类脂质肾病、糖尿病性肾病、肾血管性高血压、或高血压综合征、或伴随前述原发疾病的继发性肾病，进而可举出透析前的轻度肾功能衰竭，也可用于透析前的轻度肾功能衰竭的症状改善或透析中的症状改善(参照“临床肾脏学(临床肾脏学)”朝仓书店，本田西男、小磯謙吉、黒川清、1990年版和“肾病学(肾脏病学)”医学书院、尾前照雄、藤見惺編集、1981年版)。

[0258] 此外，作为肝病，可举出例如：暴发性肝炎、慢性肝炎、病毒性肝炎、酒精性肝炎、肝纤维化症、肝硬化、肝癌、自体免疫性肝炎、药物过敏性肝损伤、原发性胆汁性肝硬化、震颤、脑病、代谢异常、或功能异常。此外，也可用于体内存在的有害物质所致的疾病，即，精神病等的治疗。

[0259] 因此，本发明的口服给药用吸附剂组合物在用作肾病治疗药时，含有前述表面改质球状活性炭作为有效成分。在将本发明的口服给药用吸附剂组合物用作肾病治疗药或肝病治疗药时，其给药量根据给药对象是人或其它动物，此外，还受年龄、个体差异或病状等的影响，因而虽然视情况也存在下述范围外的投与量为适当的情况，但通常在以人为对象的情形中的口服给药量，以球状活性炭的重量计，每1天将1~20g分3~4次服用，进而可根据症状适宜增减。例如，使用前述KREMEZIN作为肾病治疗药时，球状活性炭每1天的给药量为6g。于是，因为将其分3次服用，所以每1次的服用量为2g。例如，在1片中含500mg的球状活性炭的片剂型组合物时，则为1次服用4片，1天服用12片。

实施例

[0260] 以下，通过实施例对本发明进行具体说明，但它们并不限定本发明的范围。

[0261] 本实施例中，将片剂型组合物中所含的球状活性炭最密填充时的松体积、松密度、片剂型组合物的硬度、片剂型组合物的磨损度、片剂型组合物中的球状活性炭的球形率、和吡啶吸附速度试验通过以下方法来测定。应予说明，以下测定方法是使用球状活性炭的测定方法，除吡啶吸附试验以外，也可适用于本发明中使用的粒子状物质。

[0262] (1)振实密度

[0263] 在50mL的量筒中填充球状活性炭的试样20g，敲打50次后，用试样重量除以体积，算出振实密度。应予说明，由该方法得到的测定值与通过JIS K 1474-5.7.2的填充密度测定法得到的测定值在制造例2中记载的有效数字范围内完全没有差异。

[0264] (2)最密填充片剂型组合物中所含的球状活性炭时的松体积

[0265] 用片剂1片中所用的球状活性炭的重量除以由前述方法得到的振实密度，将所得值作为片剂每1片的“最密填充片剂型组合物中所含的球状活性炭时的松体积(V_2)”。

[0266] (3)片剂型组合物的硬度

[0267] 对于片剂型组合物的硬度测定，使用片剂硬度计(TBH320、ERWEKA制)测量片剂型组合物试样的厚度，将测定值输入硬度计后，在室温进行测定。测定条件如下所示。

[0268] [表5]

测定条件	
测定模式	恒定速度(Constant Speed)
压缩速度	2.3 mm/s

[0270] 以n=1来实施该操作。

[0271] (4)片剂型组合物的磨损度

[0272] 磨损度的测定根据“日本药典第15修改版”参考信息的磨损度试验法如下所述进行。

[0273] 准备相当于1~6.5g的数目的片剂型组合物试样,在试验前将附着于片剂型组合物的粉末除去后,精密称量片剂型组合物试样的质量,放入磨损度试验机(TFT-120、富山产业制)滚筒中,旋转100次后,取出片剂。与试验前相同地将附着于片剂型组合物的粉末除去后,精密称量片剂型组合物试样的质量。

[0274] 磨损度的计算式如下所示。

[0275] (计算式)

[0276] 磨损度(%)=(试验前片剂型组合物试样质量(g)-试验后片剂型组合物试样质量(g))/试验前片剂型组合物试样质量(g)×100。

[0277] (5)片剂型组合物的崩解试验

[0278] 崩解试验使用崩解试验器(NT-20H、富山产业制),根据日本药典的崩解试验法如下所述进行。

[0279] 试验液使用水,将片剂型组合物分别放入试验器的1~6根玻璃管中后,装入辅助盘,进行30分钟上下运动,然后针对玻璃管内的片剂型组合物确认崩解的适合。崩解的定义设为片剂型组合物的形状从玻璃管内完全消失的状态、或者在玻璃管内确认到残留物但明显为未保留原形的软质物质的状态。

[0280] (6)片剂型组合物中球状活性炭的球形率

[0281] (使用粒度·形状分布测定器的测定)

[0282] 片剂型组合物中的球状活性炭的球形率的测定是使用粒度·形状分布测定器(PITA-2型、株式会社セイシン企业制),如下所述进行。

[0283] 作为从片剂型组合物中分离球状活性炭(还包括经粉碎的粒子)的前处理,取该片剂1.5g~2.5g,放入50mL容积的塑料制离心管,加入纯水50mL,进行10分钟超声波处理,由此使片剂崩解分散。然后,用滤纸过滤,由此回收球状活性炭。将回收的球状活性炭在105℃干燥4小时,作为样本。为了防止由凝集块导致的装置的堵塞,根据需要使用开孔500μm的筛将其除去。

[0284] 使用粒度·形状分布测定器(PITA-2型、株式会社セイシン企业制)的测定和分析如下所述。

[0285] [表6]

测定条件	
溶剂	异丙醇
物镜	2倍
测定范围	8~1500 μm
测定粒子数	500个以上(0.1 g)

[0286]

[0287]

分析条件

·圆形度小于0.6的粒子和最大长度为累积90%粒径(D90, 通过激光衍射法另外测定)473.6 μm以上且圆形度小于0.925的粒子被视为凝集块而从分析对象中排除。

·将圆形度为0.925以上的粒子视为维持球形的, 将圆形度小于0.925的粒子视为未维持球形的。

·通过下式求出各粒子的体积。

$$\text{体积} = \frac{4}{3} \times \pi \times \left(\frac{1}{2} \times \text{投影面积当量直径} \right)^3$$

·通过下式求出球形率(实测值)(%)。

$$\text{球形率(实测值)(\%)} = \frac{\text{维持球形的粒子的总体积}}{\text{全部粒子的总体积}} \times 100$$

·对于另外将球状活性炭与球状活性炭的粉碎物以9:1、5:5、10:0混合而成的标准品测定球形率(实测值)(%)，由此求出真实值x与实测值y的一次回归方程(y=ax+b)，基于一回归方程，求出片剂型组合物中的球状活性炭的球形率(真实值)(%)。

[0288] (使用CCD相机的测定)

[0289] 比较例16中,通过使用CCD相机的简易方法,对片剂型组合物中的球状活性炭的球形率进行测定。作为从片剂型组合物中分离球状活性炭(还包括经粉碎的粒子)的前处理,取该片剂6片,放入50mL容积的塑料制离心管,加入纯水50mL,进行10分钟超声波处理,由此使片剂崩解分散。在3500rpm×5分钟的条件下进行离心分离,除去上清。将沉淀用适量水再分散,用滤纸过滤,由此回收球状活性炭。将回收的球状活性炭在105℃干燥4小时,作为样本。将其在白纸上适当地铺开,对其5处用CCD相机拍摄,分别计数一个视野中所拍摄到的球状活性炭和破损的粒子。为了比较,对压片前的球状活性炭进行相同的处理,对其中破损的粒子也进行计数。结果示于表11和表13。

[0290] (7)吡啶吸附速度试验

[0291] 使用日本药典的溶出试验器,通过以下方法实施片剂型组合物的吡啶吸附速度试验。

[0292] 将吡啶0.1g溶解于溶出试验第2液1L中,制为试验液。将其加热至41℃,使用0.45μm膜过滤器,通过进行抽滤来脱气。将已脱气的试验液900mL注入溶出试验器的容器中,放置直至变为37℃。将含有相当于球状活性炭约200mg的片剂型组合物1个、或作为对照的含有球状活性炭约200mg的胶囊剂1个投入溶出试验器的容器中,通过桨法,将旋转数设为每分钟100转,开始吸附试验。1小时后取样试验液10mL,用0.45μm膜过滤器过滤。弃去最初的5mL,回收剩余的滤液,制为试样溶液。试样溶液中的吡啶浓度的定量使用高效液相色谱,在以下分析条件下进行测定。

[0293] [表7]

分析条件	
[0294] 柱	CAPCELL PAK C18 UGI20 5 μ m 4.6 mm I.D. \times 150 mm (资生堂)
流动相	水/甲醇混合液(1:1)
柱温	40 $^{\circ}$ C
流量	1.0 mL/min
检测波长	238 nm
试样注入量	10 μ L

[0295] 本发明的片剂的吡啶吸附量用“吡啶相对吸附率”表示,该“吡啶相对吸附率”是在将口服给药用吸附剂的胶囊剂的吸附量设为100时,将本发明的片剂的吡啶吸附量以百分率表示而得的。

[0296] (8)添加剂的重均分子量的测定

[0297] 粒子制剂用添加剂的重均分子量通过以下方法测定。

[0298] 将粒子制剂用添加剂10mg溶解于蒸馏水1mL,通过以下分析条件供于尺寸排阻高效液相色谱。将测定值与根据重均分子量已知的茁霉多糖制成的校准曲线加以比较,从而确定重均分子量。

[0299] [表8]

分析条件	
[0300] 柱	TSKgel G2000SWXL 7.8 mm I.D. \times 300 mm(Tosoh) TSKgel G3000SWXL 7.8 mm I.D. \times 300 mm(Tosoh) 或TSKgel G4000SWXL 7.8 mm I.D. \times 300 mm(Tosoh)
流动相	水
柱温	40 $^{\circ}$ C
流量	1.0 mL/min
检测	示差折射率检测器
试样注入量	10 μ L

[0301] 添加剂的重均分子量示于表15。

[0302] (9)添加剂的薄膜形成能力的测定

[0303] 在通常的试验室中,粒子制剂用添加剂的薄膜形成能力由以下方法判定。

[0304] (1)在带加热器的搅拌器的热板表面,以面积为12cm \times 12cm的方式粘贴氟树脂粘贴胶带(Nitoflon Tape;日东电工株式会社)。

[0305] (2)制作粒子制剂用添加剂的1重量%水溶液或水分散液。应予说明,难以溶解或分散时,对纯水进行加热。

[0306] (3)将所得的水溶液或水分散液0.5mL滴加至氟树脂粘贴胶带之上。

[0307] (4)将加热器的温度设定为约125 $^{\circ}$ C,加热干燥10分钟。

[0308] [判定]

[0309] (5)在氟树脂粘贴胶带和薄膜之间插入镊子,小心地剥离。

[0310] (6)将能够剥离为1片薄膜的判定为形成薄膜的情况。应予说明,通过10分钟的加热干燥无法判定时,即未形成薄膜、且薄膜未分离时,加热干燥20分钟进行判定。此外,进行30分钟加热干燥未发生薄膜的形成和薄膜的分离的情形,判定为没有薄膜形成能力。

[0311] 图3示出形成薄膜的粒子制剂用添加剂即聚乙烯醇(A)、和无法形成薄膜的添加剂即羧甲基纤维素(B)的结果。此外,表15一并示出表现出薄膜形成能力的粒子制剂用添加剂和不具有薄膜形成能力的添加剂。

[0312] 《制造例1:多孔性球状碳质物质的制造》

[0313] 与专利第3522708号(日本特开2002-308785号公报)的实施例1中记载的方法相同地进行,得到多孔性球状碳质物质。具体操作如下所述。

[0314] 将石油系沥青(软化点=210℃;喹啉不溶比例=1重量%以下;H/C原子比=0.63)68kg、以及萘32kg添加于带有搅拌桨叶的内容积300L的耐压容器中,在180℃进行熔融混合后,冷却至80~90℃进行挤出,得到带状成形体。接着,以使直径和长度之比为约1~2的方式将该带状成形体破碎。

[0315] 在溶解0.23重量%的聚乙烯醇(皂化度=88%)并加热至93℃的水溶液中,加入前述破碎物,通过搅拌分散进行球状化后,用水置换前述聚乙烯醇水溶液,由此进行冷却,在20℃冷却3小时,进行沥青的固化和萘结晶的析出,得到球状沥青成形体浆料。

[0316] 通过过滤除去大部分的水后,通过球状沥青成形体的约6倍重量的正己烷将沥青成形体中的萘提取除去。使用流化床,一边通入加热空气一边将如此得到的多孔性球状沥青升温至235℃后,在235℃保持1小时进行氧化,得到对热不熔性的多孔性球状氧化沥青。

[0317] 接着,使用流化床,在含有50vol%水蒸汽的氮气气氛中,在900℃下对多孔性球状氧化沥青进行170分钟赋活处理,得到多孔性球状活性炭,进而将其用流化床,在氧浓度18.5vol%的氮和氧的混合气体气氛下、在470℃进行3小时15分钟氧化处理,接着用流化床在氮气气氛下、在900℃进行17分钟还原处理,得到多孔性球状碳质物质。将这样得到的多孔性球状碳质物质在以下药理试验例中作为球状活性炭使用。

[0318] 所得碳质材料的主要特性如下所述。

[0319] 比表面积=1300m²/g(BET法);

[0320] 孔容=0.08mL/g

[0321] (通过压汞法求出的细孔直径20~15000nm的范围的孔容);

[0322] 平均粒径=350μm;

[0323] 总酸性基=0.67meq/g;

[0324] 总碱性基=0.54meq/g;

[0325] 抗压强度=31.2MPa;和

[0326] 施加2MPa的压力时的变形率=0.7%。

[0327] 《制造例2:多孔性球状碳质物质的制造》

[0328] 与日本特开2005-314416号公报的实施例1中记载的方法相同地进行,得到多孔性球状碳质物质(表面改质球状活性炭)。具体操作如下所述。

[0329] 将去离子交换水220g和甲基纤维素58g加入1L的可拆式烧瓶中,向其中适当添加苯乙烯105g、纯度57%的二乙烯基苯(57%的二乙烯基苯和43%的乙基乙烯基苯)184g、2,2'-偶氮双(2,4-二甲基戊腈)1.68g、和作为致孔剂(porogen)的1-丁醇63g,然后用氮气置换体系内,以200rpm搅拌该二相体系,加热至55℃后,在该状态下保持20小时。过滤所得树脂,用旋转蒸发器进行干燥后,用减压干燥机将1-丁醇从树脂中通过蒸馏除去,然后在90℃减压干燥12小时,得到平均粒径180μm的球状的多孔性合成树脂。多孔性合成树脂的比表面积为

约90m²/g。

[0330] 将所得球状的多孔性合成树脂100g装入带有分水器的反应管中,用立式管状炉进行不融化处理。不融化条件是以3L/min将干燥空气从反应管下部朝向上部通入,以5℃/h升温至260℃后,在260℃保持4小时,由此得到球状的多孔性氧化树脂。在氮气气氛中、在600℃对球状的多孔性氧化树脂进行1小时热处理后,使用流化床,在含64.5vol%水蒸汽的氮气气氛中、在820℃进行10小时赋活处理,得到球状活性炭。进而,将所得球状活性炭用流化床,在氧浓度18.5vol%的氮和氧的混合气体气氛下、在470℃进行3小时15分钟氧化处理,接着用流化床在氮气气氛下、在900℃进行17分钟还原处理,得到表面改质球状活性炭。

[0331] 所得表面改质球状活性炭的主要特性如下所述。

[0332] 比表面积=1763m²/g(BET法);

[0333] 孔容=0.05mL/g

[0334] (通过压汞法求出的细孔直径20~15000nm的范围的孔容);

[0335] 平均粒径=1111μm(Dv50);

[0336] 总酸性基=0.59meq/g;

[0337] 总碱性基=0.61meq/g;

[0338] 松密度=0.50g/cm³;

[0339] 抗压强度=436.5MPa;和

[0340] 施加2MPa的压力时的变形率=0.2%。

[0341] 《实施例1》

[0342] 本实施例中,使用完全α化淀粉作为粒子制剂用添加剂,制造片剂型的口服给药用吸附剂组合物。

[0343] 使前述制造例2中所得的球状活性炭10g(20cm³)、和完全α化淀粉0.3g在烧杯内均匀分散,进而加入纯水12mL。使用刮勺(spatula)以不形成添加剂的凝聚团块的方式对所得混合物进行捏合。将制备的捏合物(浆料)填充于成形模具(直径13mm、深度8mm),用刮勺磨削,对片剂表面进行整理。将成形模具安装于冷冻干燥机,在25℃~40℃、气压1.5×10⁻¹Pa下进行5小时以上的减压干燥。详细的温度条件和时间如下所述。

[0344] [表9]

		减压干燥条件	
		温度(℃)	时间(h)
[0345]	减压干燥	25→40	0.5
		40	4
		40→25	0.5
		25	适当

[0346] 减压干燥后,从成形模具取出片剂型组合物。所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物1的体积为1.1cm³。所得片剂型组合物的8个的平均质量为0.5023g,其中所含的球状活性炭的质量为0.4877g。使用的球状活性炭的最密填充时的松体积(V₂)为0.98cm³,片剂型组合物的体积(V₁)为1.1cm³,因而V₁/V₂为1.13(表12)。

[0347] 此外,对片剂型的口服给药用吸附剂组合物的硬度、磨损度和使用粒度·形状分布测定器的球状活性炭的球形率进行测定。结果示于表13。片剂型的口服给药用吸附剂组合

物的硬度为30.2N,磨损度为4.6%,是优异的。此外,球形率为100%,球状活性炭的破坏完全没有观察到。应予说明,本实施例中所得的组合物的崩解时间为30分钟以内。

[0348] 《实施例2~34》

[0349] 实施例2~34中,改变粒子制剂用添加剂的种类和含量,制造片剂型的口服给药用吸附剂组合物。使用的粒子制剂用添加剂的种类和含量示于表12。

[0350] 使前述制造例2中所得球状活性炭1g(2cm³)和粒子制剂用添加剂在烧杯内均匀分散,进而加入纯水(使用量示于表12)。使用刮勺(spatula)以不形成添加剂的凝聚团块的方式对所得混合物进行捏合。将制备的捏合物(浆料)填充于成形模具(直径13mm、深度8mm),用刮勺磨削,对片剂表面进行整理。减压干燥在与实施例1相同的条件下进行。

[0351] 所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物2~34的质量、体积、V₁/V₂等示于表12,硬度、磨损度和使用粒度·形状分布测定器的球形率等示于表13。V₁/V₂为1.31以下,硬度和磨损度均优异。

[0352] 《实施例35、36、和38~42》

[0353] 实施例35、36、38~42中,改变粒子制剂用添加剂的种类和含量,另外将减压干燥改变为冷冻干燥,制造片剂型的口服给药用吸附剂组合物。使用的粒子制剂用添加剂的种类和含量示于表12。

[0354] 使前述制造例2中所得的球状活性炭1g(2cm³)和添加剂在烧杯内均匀分散,进而加入纯水(使用量示于表12)。使用刮勺(spatula)以不形成添加剂的凝聚团块的方式对所得混合物进行捏合。将制备的捏合物(浆料)填充于成形模具(直径13mm、深度8mm),用刮勺磨削,对片剂表面进行整理。将成形模具安装于冷冻干燥机,在-50℃~40℃、气压1.5×10⁻¹Pa下进行8小时以上的冷冻干燥。详细的温度条件和时间如下所述。

[0355] [表10]

操作分类	冻结干燥条件	
	温度(℃)	时间(h)
冻结	-50	3
	-50→40	3
减压干燥	40	4
	40→25	0.5
	25	适当

[0356] 所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物35、36、38~42的质量、体积和V₁/V₂等示于表12,硬度、磨损度、和使用粒度·形状分布测定器的球形率等示于表13。实施例35、36、38~42中,V₁/V₂为1.28以下,硬度和磨损度均优异。

[0357] 《实施例37》

[0358] 实施例37中,使用通过加热玉米淀粉而发生α化的淀粉,制造片剂型的口服给药用吸附剂组合物。

[0359] 使玉米淀粉0.1g溶解于加热的纯水1.2mL,加入前述制造例2中所得的球状活性炭1g(2cm³)。使用刮勺对所得混合物进行捏合。将制备的捏合物(浆料)填充于成形模具(直径13mm、深度8mm),用刮勺磨削,对片剂表面进行整理。在与实施例35、36、38~42相同的条件下进行冷冻干燥,得到口服给药用吸附剂组合物37。

[0361] 所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物37的质量、体积、和 V_1/V_2 等示于表12,硬度、磨损度、和使用粒度·形状分布测定器的球形率等示于表13。

[0362] 《实施例43》

[0363] 使前述制造例2中所得的球状活性炭10g(20cm³)、和完全 α 化淀粉0.5g在烧杯内均匀分散,进而加入纯水12mL。使用刮勺(spatula)以不形成添加剂的凝聚团块的方式对所得混合物进行捏合。将制备的捏合物(浆料)填充于成形模具(直径10mm、高度6mm、标准R加工14mm),用刮勺磨削,通过安装于搅拌机的成形棒轻轻压缩上部,对片剂表面进行整理。在与实施例1相同的条件下进行减压干燥,得到口服给药用吸附剂组合物43。

[0364] 测定所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物的吡啶吸附速度。1小时后的吡啶相对吸附率示于表14。应予说明,吡啶相对吸附率是将作为对照的胶囊剂的吸附量设为100时,将口服给药用吸附剂组合物的吡啶吸附量以百分率表示。

[0365] 《实施例44~48》

[0366] 使前述制造例2中所得的球状活性炭1g(2cm³)、和添加剂(使用的添加剂的种类和量示于表14)在烧杯内均匀分散,进而加入纯水1.2mL。使用刮勺(spatula)以不形成添加剂的凝聚团块的方式对所得混合物进行捏合。将制备的捏合物(浆料)以达到相当于球状活性炭0.2g的量填充于成形模具(直径13mm、深度8mm),用刮勺轻轻压缩上部,对片剂表面进行整理。在与实施例1相同的条件下进行减压干燥,得到口服给药用吸附剂组合物44~48。

[0367] 测定所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物44~48的吡啶吸附速度。1小时后的吡啶相对吸附率示于表14。

[0368] 《实施例49~54》

[0369] 使前述制造例2中所得的球状活性炭1g(2cm³)、和添加剂(使用的添加剂的种类和量示于表14)在烧杯内均匀分散,进而加入纯水(使用量示于表14)。使用刮勺(spatula)以不形成添加剂的凝聚团块的方式对所得混合物进行捏合。将制备的捏合物(浆料)以达到相当于球状活性炭0.2g的量填充于成形模具(直径13mm、深度8mm),用刮勺轻轻压缩上部,对片剂表面进行整理。在与实施例35~42相同的条件下进行冷冻干燥,得到给药用吸附剂组合物49~54。测定所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物49~54的吡啶吸附速度。1小时后的吡啶相对吸附率示于表14。

[0370] 《实施例55》

[0371] 使前述制造例2中所得的球状活性炭10g(20cm³)、茁霉多糖0.3g在烧杯内均匀分散,进而加入纯水12mL。使用刮勺(spatula)以不形成添加剂的凝聚团块的方式对所得混合物进行捏合。将制备的捏合物(浆料)填充于成形模具(直径10mm、高度6mm、标准R加工14mm),用刮勺磨削,通过安装于搅拌机的成形棒轻轻压缩上部,对片剂表面进行整理。在与实施例1相同的条件下进行减压干燥,得到口服给药用吸附剂组合物55。所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物的质量、体积、和 V_1/V_2 等示于表12,硬度、磨损度、和使用粒度·形状分布测定器的球形率示于表13。此外,测定吡啶吸附速度,将1小时后的吡啶相对吸附率示于表14。

[0372] 实施例43~55中所得的口服给药用吸附剂组合物43~55的吡啶相对吸附率为胶囊剂的81%~106%,未观察到将球状活性炭制为片剂所致的吡啶吸附量的减少,有害物质的吸附能力得到维持。

[0373] 《实施例56》

[0374] 使用前述制造例1中所得的球状活性炭10g(20cm³)、和茁霉多糖0.75g,除此之外重复实施例43的操作,得到口服给药用吸附剂组合物56。

[0375] 所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物的质量、体积、和V₁/V₂等示于表12,硬度、磨损度、和使用粒度·形状分布测定器的球形率示于表13。

[0376] 《实施例57~68》

[0377] 实施例57~68中,使用多种粒子制剂用添加剂,制造片剂型的口服给药用吸附剂组合物。使用的粒子制剂用添加剂的种类和含量示于表12。

[0378] 使前述制造例2中所得球状活性炭1g(2cm³)和粒子制剂用添加剂在烧杯内均匀分散,进而加入纯水(使用量示于表12)。使用刮勺(spatula)以不形成添加剂的凝聚团块的方式对所得混合物进行捏合。将制备的捏合物(浆料)填充于成形模具(直径13mm、深度8mm),用刮勺磨削,对片剂表面进行整理。减压干燥在与实施例1相同的条件下进行。

[0379] 所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物57~68的质量、体积、V₁/V₂等示于表12,硬度、磨损度和使用粒度·形状分布测定器的球形率等示于表13。

[0380] 《实施例69》

[0381] 本实施例中,制造球状活性炭为68重量%的片剂型口服给药用吸附剂组合物。使前述制造例2中所得的球状活性炭1g(2cm³)、茁霉多糖以及结晶纤维素(使用量示于表12)在烧杯内均匀分散,进而加入纯水(使用量示于表12)。使用刮勺(spatula)以不形成添加剂的凝聚团块的方式对所得混合物进行捏合。将制备的捏合物(浆料)填充于成形模具(直径10mm、高度6mm、标准R加工14mm),用刮勺磨削,通过安装于搅拌机的成形棒轻轻压缩上部,对片剂表面进行整理。在与实施例1相同的条件下进行减压干燥,得到口服给药用吸附剂组合物。所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物的质量、体积、和V₁/V₂等示于表12,硬度、磨损度、和使用粒度·形状分布测定器的球形率示于表13。

[0382] 《比较例1》

[0383] 本比较例中,使用专利文献3中记载的作为添加剂的麦芽糖醇(分子量:344.31),制造含有30重量%球状活性炭的片剂型口服给药用组合物。作为麦芽糖醇,使用还原麦芽糖糖稀(Amalty MR-50:东和化成工业(株)制)。应予说明,麦芽糖醇不具有“薄膜形成能力”,是分子量10000以下的添加剂。

[0384] 将还原麦芽糖糖稀50g一边加温一边溶解在纯水50mL中。溶解后的溶液量为80mL,溶液的还原麦芽糖糖稀的浓度为0.625g/mL。向KREMEZIN细粒2.1g加入还原麦芽糖糖稀溶液7.84mL(还原麦芽糖糖稀4.9g),在烧杯内充分捏合。将所得捏合物填充于特氟隆(Teflon)(注册商标)制的成形模具(直径10mm、高度6mm、标准R加工14mm)中,用刮勺磨削,进行低压压缩成形,对片剂表面进行整理。使用热风循环式定温恒温器,使所得成形模具在60℃下加热干燥一昼夜,干燥结束后,在干燥器内放冷30分钟。

[0385] 所得片剂的照片示于图2(A),其物性等示于表12和表13。所得片剂为一触碰则崩解的发脆的片剂,因而无法进行物性的评价。此外,由于捏合物的水分多,因而成形模具中均匀的填充困难,干燥后片剂的大小并不均匀。

[0386] 《比较例2》

[0387] 本比较例中,提高比较例1的压缩成形的压力,制造片剂型口服给药用组合物。

[0388] 将比较例1的低压下的压缩成形改变为强力的1分钟压缩成形,除此之外重复比较例1的操作,制造片剂。

[0389] 所得片剂的照片示于图2(B),其物性等示于表12和表13。所得片剂得不到充分的硬度,无法进行硬度的测定。此外,由于捏合物的水分多,因而成形模具中均匀的填充困难,干燥后片剂的大小并不均匀。

[0390] 《比较例3》

[0391] 本比较例中,使用麦芽糖醇,制造含50重量%球状活性炭的片剂型口服给药用组合物。

[0392] 使用KREMEZIN细粒2.0g、还原麦芽糖糖稀溶液3.2mL(还原麦芽糖糖稀2g),除此之外,重复比较例1的操作,制造片剂。

[0393] 所得片剂的照片示于图2(C),其物性等示于表12和表13。所得片剂仅上部固体化,但下部为粉状而未固体化。无法进行硬度等的测定。

[0394] 《比较例4》

[0395] 本比较例中,提高比较例3的压缩成形的压力,制造片剂型口服给药用组合物。

[0396] 将比较例3的低压下的压缩成形改变为强力的1分钟压缩成形,除此之外重复比较例3的操作,制造片剂。

[0397] 所得片剂的照片示于图2(D),其物性等示于表12和表13。与比较例8的片剂相同地,所得片剂仅上部固体化,但下部为粉状而未固体化。

[0398] 《比较例5》

[0399] 本比较例中,使用麦芽糖醇,制造含70重量%球状活性炭的片剂型口服给药用组合物。

[0400] 使用KREMEZIN细粒2.1g、还原麦芽糖糖稀溶液1.44mL(还原麦芽糖糖稀0.9g),除此之外,重复比较例1的操作,制造片剂。

[0401] 所得片剂的照片示于图2(E),其物性等示于表12和表13。片剂未固体化。

[0402] 《比较例6》

[0403] 本比较例中,提高比较例5的压缩成形的压力,制造片剂型口服给药用组合物。

[0404] 将比较例5的低压下的压缩成形改变为强力的1分钟压缩成形,除此之外重复比较例5的操作,制造片剂。

[0405] 所得片剂的照片示于图2(F),其物性等示于表12和表13。片剂未固体化。

[0406] 《比较例7》

[0407] 本比较例中,制造含有小于1重量%的粒子制剂用添加剂的片剂型口服给药用组合物。

[0408] 使用前述制造例2中所得的球状活性炭10g(20cm³)、和茁霉多糖0.05g,除此之外重复实施例43的操作,制造片剂。

[0409] 所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物的质量、体积、和V₁/V₂等示于表12,硬度、磨损度、和使用粒度·形状分布测定器的球形率示于表13。

[0410] 《比较例8~10》

[0411] 比较例8~10中,使用不具有薄膜形成能力的添加剂,制造片剂型口服给药用组合物。

[0412] 使用前述制造例2中所得的球状活性炭1g(2cm³)、和重均分子量小于10000的添加剂聚乙二醇6000、乳糖水合物、或β-环糊精(使用的添加剂的种类和量示于表12),除此之外重复实施例2的操作,制造片剂。

[0413] 所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物的质量、体积、和V₁/V₂等示于表12,硬度、磨损度、和使用粒度·形状分布测定器的球形率示于表13。片剂未固体化。

[0414] 《比较例11~12》

[0415] 比较例11~12中,使用不具有薄膜形成能力的添加剂,制造片剂型口服给药用组合物。

[0416] 使用前述制造例2中所得的球状活性炭1g(2cm³)、和不能形成薄膜的添加剂羧甲基纤维素或羧甲基纤维素钙(使用的添加剂的种类和量示于表12),除此之外重复实施例2的操作,制造片剂。

[0417] 所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物的质量、体积、和V₁/V₂等示于表12,硬度、磨损度、和使用粒度·形状分布测定器的球形率示于表13。片剂未固体化。

[0418] 《比较例13~15》

[0419] 比较例13~15中,使用不具有薄膜形成能力的添加剂,制造片剂型口服给药用组合物。

[0420] 使用前述制造例2中所得的球状活性炭1g(2cm³)、和不能形成薄膜的添加剂即低取代度羟丙基纤维素、聚环氧乙烷、或共聚维酮(使用的添加剂的种类和量示于表12),除此之外重复实施例2的操作,制造片剂。

[0421] 所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物的质量、体积、和V₁/V₂等示于表12,硬度、磨损度、和使用粒度·形状分布测定器的球形率示于表13。

[0422] 《比较例16》

[0423] 本比较例中通过直接压片法制造含有球状活性炭的片剂。

[0424] 将前述制造例2中所得的球状活性炭10g、乳糖水合物(Dilactose R、フロイント产业株式会社)37g、聚维酮(Kollidon 30、BASF制)2.5g、硬脂酸镁(和光纯药工业制)0.5g在塑料袋中均匀混合,使用单冲式压片机(MINIPRESS MII、RIVA制),通过直接压片法制造直径12mm、平均重量375mg的片剂135片。对于所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物,测定质量、体积、V₁/V₂、硬度、和磨损度。结果示于表12和表13。

[0425] 此外,对于比较例16中所得的口服给药用吸附剂组合物,按照使用CCD相机的测定方法,测定球形率。结果示于表12。应予说明,以下表11示出比较例16的压片前和压片后的5个视野的数据。

[0426] [表11]

[0427]

	视野	视野中维持球形的粒子数	视野中破损的粒子数	球形率
压片前	1	23	0	100%
	2	19	0	100%
	3	24	1	96%
	4	28	0	100%
	5	18	0	100%
压片后	1	11	33	25%
	2	15	30	33%
	3	10	35	22%
	4	14	21	40%
	5	10	31	32%

[0428] 《比较例17》

[0429] 本比较例中通过直接压片法制造含有球状活性炭的片剂。

[0430] 将前述制造例1中所得的球状活性炭7.5g、乳糖水合物39.5g、聚维酮2.5g、硬脂酸镁0.5g在塑料袋中均匀混合,使用单冲式压片机(MINIPRESS MII、RIVA制),通过直接压片法制造直径10mm、平均重量404.5mg的片剂。对于所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物,测定质量、体积、 V_1/V_2 、硬度、磨损度、和用粒度·形状分布测定器测定球形率。结果示于表12和表13。

[0431] 《比较例18》

[0432] 本比较例中通过湿式颗粒压缩法制造含有球状活性炭的片剂。

[0433] 将前述制造例1中所得的球状活性炭50g、乳糖水合物24g、羟丙基纤维素10g、聚维酮12g、茁霉多糖3g,使用旋转流化床造粒干燥包衣装置进行混合,进行湿式造粒。将造粒后干燥所得的颗粒,使用单冲式压片机(MINIPRESS MII、RIVA制),制造直径10mm、平均重量250mg的片剂。对于所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物,测定质量、体积、 V_1/V_2 、硬度、磨损度、和利用粒度·形状分布测定器的球形率。结果示于表12和表13。

[0434] 《比较例19》

[0435] 本比较例中,制造球状活性炭小于65重量%的片剂型口服给药用吸附剂组合物。使前述制造例2中所得的球状活性炭1g(2cm^3)、茁霉多糖以及结晶纤维素(使用量示于表12)在烧杯内均匀分散,进而加入纯水(使用量示于表12)。使用刮勺(spatula)以不形成添加剂的凝聚团块的方式对所得混合物进行捏合。将制备的捏合物(浆料)填充于成形模具(直径10mm、高度6mm、标准R加工14mm),用刮勺磨削,通过安装于搅拌机的成形棒轻轻压缩上部,对片剂表面进行整理。在与实施例1相同的条件下进行减压干燥,得到口服给药用吸附剂组合物。所得片剂型的口服给药用吸附剂组合物的质量、体积、和 V_1/V_2 等示于表12,硬度、磨损度、和使用粒度·形状分布测定器的球形率示于表13。

[0436]

表 12-11

	球状活性碳		添加剂				溶剂		片剂体积 (V ₁) (cm ³)	V ₁ /V ₂ (片剂体积/松体积)	平均片剂质量 (g)
	重量 (g)	松体积 (V ₂ , cm ³)	重量 (mg)	添加剂 重量%	纯化水 (mL)	溶剂 占比 (mL/g)					
实施例1	0.4877	0.98			14.6	2.9	0.59	1.2	1.1	1.13	0.5023
实施例2	0.4784	0.96		完全α化淀粉	23.9	4.8	0.57	1.2	1.1	1.15	0.5023
实施例3	0.4897	0.98		完全α化淀粉	49.0	9.1	0.59	1.2	1.1	1.12	0.5387
实施例4	0.4907	0.98		羧维酮	14.7	2.9	0.59	1.2	1.1	1.12	0.5055
实施例5	0.5289	1.06		葡萄糖	15.9	2.9	0.63	1.2	1.1	1.04	0.5448
实施例6	0.4751	0.95		氧化淀粉	47.5	9.1	0.57	1.2	1.1	1.16	0.5227
实施例7	0.4676	0.94		羟丙基甲基纤维素2208(hypromellose)	23.4	4.8	0.56	1.2	1.1	1.18	0.4910
实施例8	0.4633	0.93		蔗糖胶	46.3	9.1	0.56	1.2	1.1	1.19	0.5097
实施例9	0.4636	0.93		磷酸交联淀粉	46.4	9.1	0.56	1.2	1.1	1.19	0.5100
实施例10	0.3428	0.69		羧乙羟丙-丙酮酸-甲基丙酮酸甲酯共聚物	17.1	4.8	0.41	1.2	0.9	1.31	0.3599
实施例11	0.4262	0.85		明胶	12.8	2.9	0.51	1.2	1.1	1.29	0.4390
实施例12	0.4128	0.83		结冷胶	41.3	9.1	0.50	1.2	1.0	1.21	0.4540
实施例13	0.4954	0.99		羟丙基淀粉	24.8	4.8	0.59	1.2	1.1	1.11	0.5201
实施例14	0.5012	1.00		羟丙基甲基纤维素2906(hypromellose)	15.0	2.9	0.50	1.0	1.1	1.10	0.5162
实施例15	0.4448	0.89		糊精	89.0	16.7	0.44	1.0	1.1	1.24	0.5337
实施例16	0.4883	0.98		羟丙羟丙	14.6	2.9	0.59	1.2	1.1	1.13	0.5029
实施例17	0.4886	0.98		海藻酸丙二酯	14.7	2.9	0.59	1.2	1.1	1.13	0.5033
实施例18	0.4840	0.97		羟丙基纤维素	14.5	2.9	0.58	1.2	1.1	1.14	0.4985
实施例19	0.4352	0.87		部分α化淀粉	21.8	4.8	0.52	1.2	1.1	1.26	0.4569
实施例20	0.4740	0.95		琼脂	14.2	2.9	0.57	1.2	1.1	1.16	0.4883
实施例21	0.4938	0.99		角叉菜胶	24.7	4.8	0.59	1.2	1.1	1.11	0.5185
实施例22	0.4610	0.92		甲基纤维素	23.0	4.8	0.46	1.0	1.1	1.19	0.4840
实施例23	0.4542	0.91		葡甘露聚糖	13.6	2.9	0.55	1.2	1.1	1.21	0.4678
实施例24	0.4644	0.93		甜梅粉	32.5	6.5	0.56	1.2	1.1	1.18	0.4970
实施例25	0.4690	0.94		结晶纤维素羧甲基纤维素钠	117.2	20.0	0.56	1.2	1.1	1.17	0.5862

[0437]

[表12-2]

实例例号	球状活性碳		添加剂				溶剂	溶剂混合比 (mL/g)	片剂体积 (V ₁)(cm ³)	V ₁ /V ₂ (片剂体积/ 松体积)	平均片剂 质量 (g)
	重量	比表面积	重量	比表面积	重量	比表面积					
实例例26	0.5009	1.00	100.2	16.7	0.60	1.2	1.1	1.10	0.6011		
实例例27	0.4397	0.88	22.0	4.8	0.53	1.2	1.1	1.25	0.4617		
实例例28	0.5039	1.01	15.1	2.9	0.60	1.2	1.1	1.09	0.5191		
实例例29	0.5587	1.12	16.8	2.9	0.67	1.2	1.2	1.07	0.5754		
实例例30	0.5661	1.13	17.0	2.9	0.68	1.2	1.2	1.06	0.5831		
实例例31	0.5268	1.05	15.8	2.9	0.63	1.2	1.2	1.14	0.5426		
实例例32	0.5238	1.05	15.7	2.9	0.63	1.2	1.2	1.15	0.5395		
实例例33	0.5486	1.10	16.5	2.9	0.66	1.2	1.2	1.09	0.5651		
实例例34	0.4502	0.90	27.0	5.7	0.54	1.2	1.1	1.22	0.4772		
实例例35	0.4421	0.88	22.1	4.8	0.44	1.0	1.1	1.24	0.4642		
实例例36	0.4911	0.98	14.7	2.9	0.59	1.2	1.1	1.12	0.5058		
实例例37	0.4678	0.94	46.8	9.1	0.56	1.2	1.1	1.18	0.5146		
实例例38	0.5233	1.05	15.7	2.9	0.63	1.2	1.1	1.05	0.5390		
实例例39	0.4306	0.86	86.1	16.7	0.52	1.2	1.1	1.28	0.5168		
实例例40	0.4981	1.00	14.9	2.9	0.60	1.2	1.1	1.10	0.5130		
实例例41	0.4845	0.96	14.4	2.9	0.58	1.2	1.1	1.14	0.4948		
实例例42	0.4442	0.89	13.3	2.9	0.71	1.6	1.1	1.24	0.4575		
实例例55	0.2046	0.41	6.1	2.9	0.25	1.2	0.41	1.02	0.2107		
实例例56	0.2147	0.43	16.1	7.0	0.21	1.0	0.46	1.02	0.2308		
实例例57	0.5464	1.09	0.6	0.1	0.66	1.2	1.1	1.01	0.5633		
实例例58	0.5113	1.02	16.4	2.9	0.61	1.2	1.1	1.08	0.5271		
实例例59	0.5257	1.05	0.5	0.1	0.63	1.2	1.1	1.05	0.5420		
实例例60	0.5120	1.02	15.8	2.9	0.61	1.2	1.1	1.07	0.5328		

※：不具有得膜形成能力的添加剂。

[0438]

[表12-3]

实施例	球状活性碳		添加剂				溶剂	溶剂湿合比 (mL/g)	片剂体积 (V _i) (cm ³)	V _i /V ₂ (片剂体积/ 松体积)	平均片剂 质量 (g)
	0.5170	1.03	羧甲基纤维素钙 [*]	5.3	1.0	0.62					
实施例61	0.5170	1.03	羧甲基纤维素钙 [*]	5.3	1.0	0.62	1.2	1.1	1.06	0.5380	
实施例62	0.5198	1.04	葡萄糖	15.7	2.9	0.62	1.2	1.1	1.06	0.5516	
			聚乙烯醇6000 [*]	5.5	1.0						
实施例63	0.5185	1.04	完全α化淀粉	26.3	4.8	0.62	1.2	1.1	1.06	0.5395	
			甲基纤维素	5.3	1.0						
实施例64	0.5294	1.06	葡萄糖	15.7	2.9	0.64	1.2	1.1	1.04	0.5617	
			羧甲基纤维素 [*]	5.6	1.0						
实施例65	0.5301	1.06	完全α化淀粉	26.7	4.8	0.64	1.2	1.1	1.04	0.5488	
			低取代度羟丙基纤维素 [*]	2.7	0.5						
实施例66	0.5266	1.05	完全α化淀粉	16.0	2.9	0.63	1.2	1.1	1.04	0.5452	
			葡甘露聚糖	2.7	0.5						
实施例67	0.5437	1.09	完全α化淀粉	15.8	2.9	0.65	1.2	1.1	1.01	0.5629	
			角叉菜胶	2.8	0.5						
实施例68	0.5247	1.05	完全α化淀粉	16.4	2.9	0.63	1.2	1.1	1.05	0.5410	
			黄原胶	0.5	0.1						
实施例69	0.1424	0.28	完全α化淀粉	15.8	2.9	0.22	1.1	0.34	1.23	0.2095	
			葡萄糖	6.1	2.9						
			结晶纤维素 [*]	61.0	29.1						

注：*具有薄膜形成能力的添加剂。

[0439]

[表 12-4]		球状活性碳	添加剂		溶剂	溶剂混合比 (mL/g)	片剂体积 (V ₁)(cm ³)	V ₁ /V ₂ (片剂体积/ 松体积)	平均片剂 质量 (g)
比较例1	-	-	-	麦芽糖醇*	-	1.4	-	-	-
比较例2	-	-	-	麦芽糖醇*	-	1.4	-	-	-
比较例3	-	-	-	麦芽糖醇*	-	0.4	-	-	-
比较例4	-	-	-	麦芽糖醇*	-	0.4	-	-	-
比较例5	-	-	-	麦芽糖醇*	-	0.3	-	-	-
比较例6	-	-	-	麦芽糖醇*	-	0.3	-	-	-
比较例7	0.1941	0.39	0.97	苜蓿多糖	0.23	1.2	0.40	1.03	0.1951
比较例8	-	-	-	聚乙二醇6000*	-	1.2	-	-	-
比较例9	-	-	-	乳糖水合物*	-	1.2	-	-	-
比较例10	-	-	-	β-环糊精	-	1.2	-	-	-
比较例11	-	-	-	羧甲基纤维素*	-	1.2	-	-	-
比较例12	-	-	-	羧甲基纤维素钙*	-	1.2	-	-	-
比较例13	0.3318	0.66	66.4	低取代度羟丙基纤维素*	0.40	1.2	1.1	1.66	0.3981
比较例14	0.4254	0.85	85.1	聚环氧乙烷*	0.85	2.0	1.3	1.53	0.5195
比较例15	0.4854	0.97	97.1	共聚维他命	0.58	1.2	1.1	1.13	0.5825
比较例16	0.0750	0.15	18.8	聚维酮	未使用	0	0.35	2.32	0.3750
比较例17	0.0607	0.12	277.5	乳糖水合物* 硬脂酸镁*	未使用	0	0.39	3.30	0.4045
比较例18	0.1263	0.25	30.3	聚维酮 羟丙基纤维素 苜蓿多糖	未使用	0	0.39	1.58	0.2500
比较例19	0.0610	0.12	6.1	乳糖水合物* 苜蓿多糖 结晶纤维素*	0.24	1.2	0.34	2.70	0.2095

※, 不具有薄膜形成能力的添加剂。

[0440]

[表13-1]	添加剂	添加剂		硬度(N)	崩解性	磨损度(%)	球形率
		添加剂重量%					
实施例1	完全 α 化淀粉	2.9		30.2	适合	4.6	100%
实施例2	完全 α 化淀粉	4.8		58.6	适合	2.5	100%
实施例3	完全 α 化淀粉	9.1		67.6	适合	1.7	100%
实施例4	聚维酮	2.9		101	适合	1.0	100%
实施例5	茁毒多糖	2.9		42	适合	1.1	100%
实施例6	氧化淀粉	9.1		89	适合	1.5	100%
实施例7	羟丙基甲基纤维素2208(hyprumellose)	4.8		89	适合	1.5	100%
实施例8	茄替胶	9.1		68	适合	1.6	100%
实施例9	磷酸交联淀粉	9.1		114	适合	1.7	100%
实施例10	聚乙烯醇-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物	4.8		38	适合	1.9	100%
实施例11	明胶	2.9		46	适合	2.2	100%
实施例12	结冷胶	9.1		24	适合	2.5	100%
实施例13	羟丙基淀粉	4.8		72	适合	2.7	100%
实施例14	羟丙基甲基纤维素2906(hyprumellose)	2.9		52	适合	2.8	100%
实施例15	糊精	16.7		38	适合	3.1	100%
实施例16	塔拉胶	2.9		55	适合	3.6	100%
实施例17	海藻酸丙二醇酯	2.9		53	适合	3.6	100%
实施例18	羟丙基纤维素	2.9		22	适合	3.7	100%
实施例19	部分 α 化淀粉	4.8		57	适合	3.7	100%
实施例20	琼脂	2.9		112	适合	3.8	100%
实施例21	角叉菜胶	4.8		20	适合	3.9	100%
实施例22	甲基纤维素	4.8		44	适合	3.9	100%
实施例23	葡甘露聚糖	2.9		41	适合	4.0	100%
实施例24	腊梅粉	6.5		47	适合	4.1	100%

[0441]

[表13-2]	添加剂	添加剂重量%		硬度(N)	崩解性	磨损度(%)	球形率
实施例25	结晶纤维素羧甲基纤维素钠	20.0		51	适合	4.2	100%
实施例26	罗望子胶	16.7		30	适合	4.3	100%
实施例27	棍棒打胶	4.8		29	适合	4.4	100%
实施例28	羧甲基纤维素钠	2.9		52	适合	4.5	100%
实施例29	羟甲基纤维素	2.9		41	适合	4.7	100%
实施例30	海藻酸钠	2.9		43	适合	5.2	100%
实施例31	黄耆胶	2.9		41	适合	5.4	100%
实施例32	瓜尔胶	2.9		26	适合	5.8	100%
实施例33	羧基乙烯基聚合物	2.9		42	适合	6.0	100%
实施例34	刺槐豆胶	5.7		45	适合	6.2	100%
实施例35	聚乙醇醇	4.8		73	适合	0.3	100%
实施例36	明胶	2.9		132	适合	0.8	100%
实施例37	玉米淀粉	9.1		69	适合	2.3	100%
实施例38	羟甲基纤维素	2.9		31	适合	3.2	100%
实施例39	羟丙基甲基纤维素2910(hypromellose)	16.7		87	适合	3.2	100%
实施例40	塔拉胶	2.9		21	适合	4.1	100%
实施例41	透明质酸钠	2.9		32	适合	4.1	100%
实施例42	黄原胶	2.9		20	适合	6.2	100%
实施例55	葡萄糖	2.9		38	适合	0	100%
实施例56	葡萄糖	7.0		102	适合	-0.1	100%
实施例57	聚乙醇醇	0.1		26	适合	0	100%
	葡萄糖	2.9					
实施例58	聚氧乙烷 [*]	0.1		33	适合	0.5	100%
	葡萄糖	2.9					

*: 不具有薄膜形成能力的添加剂。

[0442]

[表13-3]	添加剂		硬度(N)	崩解性	磨损度(%)	球形率
	添加剂	添加剂重量%				
实施例59	羟丙基甲基纤维素2910(hypromellose)	0.1	21	适合	0.6	100%
	茁霉多糖	2.9				
实施例60	乙基纤维素*	1.0	49	适合	0.6	100%
	茁霉多糖	2.9				
实施例61	羧甲基纤维素钙*	1.0	21	适合	0.6	100%
	茁霉多糖	2.9				
实施例62	聚乙二醇6000*	1.0	66	适合	1.3	100%
	完全 α 化淀粉	4.8				
实施例63	甲基纤维素	1.0	21	适合	1.6	100%
	茁霉多糖	2.9				
实施例64	羧甲基纤维素*	1.0	50	适合	2.2	100%
	完全 α 化淀粉	4.8				
实施例65	低取代度羟丙基纤维素*	0.5	24	适合	3.2	100%
	完全 α 化淀粉	2.9				
实施例66	葡甘露聚糖	0.5	33	适合	3.8	100%
	完全 α 化淀粉	2.9				
实施例67	角叉菜胶	0.5	22	适合	4.1	100%
	完全 α 化淀粉	2.9				
实施例68	黄原胶	0.1	27	适合	4.2	100%
	完全 α 化淀粉	2.9				
实施例69	茁霉多糖	2.9	37	适合	-0.4	100%
	结晶纤维素*	29.1				

※：不具有成形能力的添加剂。

[0443]

比较例	添加剂	添加剂重量%		硬度(N)	崩解性	磨损度(%)	球形率
		硬脂酸	硬脂酸				
比较例1	麦芽糖醇*	70.0	70.0	无法测定	无法测定	无法测定	100%
比较例2	麦芽糖醇*	70.0	70.0	无法测定	无法测定	无法测定	100%
比较例3	麦芽糖醇*	50.0	50.0	无法测定	无法测定	无法测定	100%
比较例4	麦芽糖醇*	50.0	50.0	无法测定	无法测定	无法测定	100%
比较例5	麦芽糖醇*	30.0	30.0	无法测定	无法测定	无法测定	100%
比较例6	麦芽糖醇*	30.0	30.0	无法测定	无法测定	无法测定	100%
比较例7	茁露多糖	0.5	测定界限以下	测定界限以下	适合	79.0	100%
比较例8	聚乙二醇6000*	9.1	9.1	无法测定	无法测定	无法测定	100%
比较例9	乳糖水合物*	9.1	9.1	无法测定	无法测定	无法测定	100%
比较例10	β-环糊精*	9.1	9.1	无法测定	无法测定	无法测定	100%
比较例11	羧甲基纤维素*	2.9	2.9	无法测定	无法测定	无法测定	100%
比较例12	羧甲基纤维素钙*	2.9	2.9	无法测定	无法测定	无法测定	100%
比较例13	低取代度羟丙基纤维素*	16.7	16.7	测定界限以下	适合	100	100%
比较例14	聚环氧乙烷*	16.7	16.7	测定界限以下	不适合	0.6	100%
比较例15	共聚酯糊	16.7	16.7	12	适合	32.8	100%
比较例16	聚维酮 乳糖水合物* 硬脂酸镁*	5.0 74.0 1.0	测定界限以下	测定界限以下	适合	100	29%***
比较例17	聚维酮 乳糖水合物* 硬脂酸镁*	5.0 79.0 1.0	测定界限以下	测定界限以下	适合	100	98.60%
比较例18	聚维酮 羟丙基纤维素 茁露多糖 乳糖水合物*	12.1 10.1 3.0 24.2	测定界限以下	测定界限以下	适合	100	32.70%
比较例19	茁露多糖 结晶纤维素*	2.9 68.0	38	38	适合	-0.2	100%

※：不具有薄膜形成能力的添加剂。
※※：比较例16示出利用CCD相机的测定结果。

[0444]

[表14]

	球状活性炭		添加剂		溶剂 纯化水 (mL)	溶剂湿 合比 (mL/g)	平均片剂 质量(g)	片剂体 积 (cm ³)	1小时后之 明胶相对 吸附率
	重量(g)	松体积 (cm ³)	重量(mg)	添加剂量 %					
实施例43	0.1939	0.39	9.7	4.8	0.23	1.2	0.2036	0.4407	84%
实施例44	0.2080	0.42	6.2	2.9	0.25	1.2	0.2142	0.5040	104%
实施例45	0.2068	0.41	6.2	2.9	0.25	1.2	0.2130	0.4920	94%
实施例46	0.2071	0.41	6.2	2.9	0.25	1.2	0.2133	0.4920	103%
实施例47	0.2086	0.42	6.3	2.9	0.25	1.2	0.2149	0.4788	105%
实施例48	0.2036	0.41	40.7	16.7	0.24	1.2	0.2443	0.4510	103%
实施例49	0.2056	0.41	6.2	2.9	0.25	1.2	0.2118	0.4592	95%
实施例50	0.2044	0.41	6.1	2.9	0.25	1.2	0.2106	0.4633	106%
实施例51	0.2062	0.41	6.2	2.9	0.25	1.2	0.2124	0.4018	93%
实施例52	0.2044	0.41	40.9	16.7	0.25	1.2	0.2453	0.5248	87%
实施例53	0.2070	0.41	10.4	4.8	0.21	1.0	0.2174	0.4551	81%
实施例54	0.2035	0.41	6.1	2.9	0.24	1.2	0.2096	0.4510	103%
实施例55	0.2046	0.41	6.1	2.9	0.25	1.2	0.2107	0.4264	106%

[0445]

[表15]

[0446]

添加剂	重均分子量	薄膜形成能力
-----	-------	--------

完全 α 化淀粉	1000000	有
羧甲基纤维素	≥ 10000	无
琼脂	290000	有
明胶	100000	有
塔拉胶	6900000	有
羟乙基纤维素	720000	有
羟丙基纤维素	60000	有
羟丙基甲基纤维素2910(hypromellose)	20000	有
茁霉多糖	200000	有
聚乙烯醇	30000	有
甲基纤维素	300000	有
羧甲基纤维素钙	≥ 10000	无
罗望子胶	3400000	有
低取代度羟丙基纤维素	≥ 10000	无
羧甲基纤维素钠	126000~170000	有
角叉菜胶	≥ 10000	有
黄原胶	42000000	有
葡甘露聚糖	≥ 10000	有
聚维酮	≥ 10000	有
聚环氧乙烷	≥ 10000	无
聚乙二醇6000	7300~9300	无
乙基纤维素	≥ 10000	无
结晶纤维素	≥ 10000	无
乳糖水合物	360.32	无
硬脂酸镁	591.25	无
海藻酸钠	89145~95088	有
羧基乙烯基聚合物	4000000~4500000	有
瓜尔胶	12000000	有
糊精	400000	有
黄蓍胶	840000	有
β -环糊精	1134.98	无
共聚维酮	≥ 10000	无

[0447] 《片剂型口服给药组合物的服用试验》

[0448] 对于本发明的片剂型口服给药组合物,为了确认由于片剂体积小而使服用时的饮水量比以往的胶囊剂减少,进行服用试验。

[0449] 对于表现出 $V_1/V_2=1.02\sim 2.00$ 的片剂型口服给药组合物和胶囊剂,测定服用相当于球状活性炭2g的量的制剂时所需的水的量。对于服用的片剂,根据实施例55($V_1/V_2=1.02$)的片剂、实施例69($V_1/V_2=1.23$)的片剂、和相当于 $V_1/V_2=2.00$ 的片剂的体积,制备不含球状活性炭的安慰剂片剂(直径10mm、高度6mm、标准R加工14mm、体积 0.42cm^3)。此时的相

当于球状活性炭2g的片数,对于实施例55($V_1/V_2=1.02$)为10片,对于实施例69($V_1/V_2=1.23$)为12片。此外,根据实施例55和实施例69计算的相当于 $V_1/V_2=2.00$ 的片数为19片。

[0450] 向男性试饮者4名提供相当于球状活性炭2g的数量的安慰剂片剂($V_1/V_2=1.02$ 、 1.23 、 2.00)(即,10片、12片、19片)和胶囊剂(胶囊剂使用KREMEZIN Capsule 200mg),测定用以服用各自总量所需的水的量。结果示于表16。服用所需的水的量根据试饮者各自不同,但所有试饮者服用所需的水以安慰剂片($V_1/V_2=1.02$)、安慰剂片($V_1/V_2=1.23$)、胶囊剂($V_1/V_2=1.533$)、安慰剂片($V_1/V_2=2.00$)的顺序减少。

[0451] [表16]

[0452]

		服用时的水的量			
		安慰剂片剂			胶囊剂
V_1/V_2		1.02	1.23	2.00	1.533
服用数目		10片	12片	19片	10胶囊
试饮者编号	男1	74 mL	112 mL	300 mL	133 mL
	男2	160 mL	207 mL	338 mL	235 mL
	男3	94 mL	142 mL	324 mL	192 mL
	男4	148 mL	188 mL	392 mL	268 mL

[0453] 《通过扫描型电子显微镜观察片剂的表面和内部》

[0454] 对于实施例55和比较例15中制作的片剂型口服给药组合物,使用扫描型电子显微镜(JSM7401F型、日本电子株式会社制),观察片剂的表面和内部,结果示于图4和图5。实施例55的片剂型口服给药组合物中,球状活性炭的粒子周围被粒子制剂用添加剂被覆,粒子彼此通过添加剂的薄膜以大面积结合。另一方面,比较例15的片剂型口服给药组合物中,球状活性炭的粒子的周围被粒子制剂用添加剂被覆,但由于不能形成薄膜,因而在粒子间产生龟裂,而未充分地结合。

[0455] 《球状活性炭的抗压强度和变形率的测定》

[0456] 使用硬度测定器,测定球状活性炭的抗压强度和变形率。测定是对1个粒子进行,使用全自动型粒体硬度测定器(BHT-500、セイシン企业制),按照常法进行。制造例1中制备的13个球状活性炭的测定结果($n=13$)示于表17和图6A。此外,制造例2中制备的14个球状活性炭的测定结果($n=14$)示于表18和图6B。此外,施加2MPa压力时的变形率通过以下计算式求出。

[0457] 施加2MPa压力时的变形率=断裂时的变形率($\%$) \div 抗压强度(MPa) \times 2MPa

[0458] [表17]

[0459]

	平均值	SD	RSD($\%$)	最大值	最小值
粒径(μm)	318.1	35.1	11.0	396	270
断裂时的位移(μm)	37.5	4.9	13.0	50	32
断裂时的变形($\%$)	11.8	1.3	10.6	14.7	10.1
断裂荷重(N)	2.46	0.48	19.3	3.66	1.85
抗压强度(MPa)	31.2	5.1	16.2	40.5	23.7

[0460] 制造例1的球状活性炭的平均抗压强度为31.2MPa。此外,施加2MPa压力时的变形率根据以下计算式为0.76%。

[0461] $11.8(\%) \div 31.2 \times 2 = 0.76\%$ 。

[0462] [表18]

[0463]

	平均值	SD	RSD(%)	最大值	最小值
粒径(μm)	124.4	25.1	20.2	158	87
断裂时的位移(μm)	60.4	15.9	26.4	82	32
断裂时的变形(%)	49.2	13.0	26.5	83.1	33.3
断裂荷重(N)	5.17	1.97	38.1	7.98	1.81
抗压强度(MPa)	436.5	194.1	44.5	1006.2	274.5

[0464] 制造例2的球状活性炭的平均抗压强度为436.5MPa。此外,施加2MPa压力时的变形率根据以下计算式为0.23%。

[0465] $49.2(\%) \div 436.5 \times 2 = 0.23\%$ 。

[0466] 此外,由图6A和图6B明确可知,对制造例1和2的球状活性炭施加荷重时,在一定的荷重下断裂,之后荷重变为0。因此,球状活性炭具有即使施加应力也基本不变形、而若施加一定以上的力则被破坏的性质。

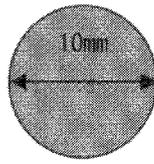
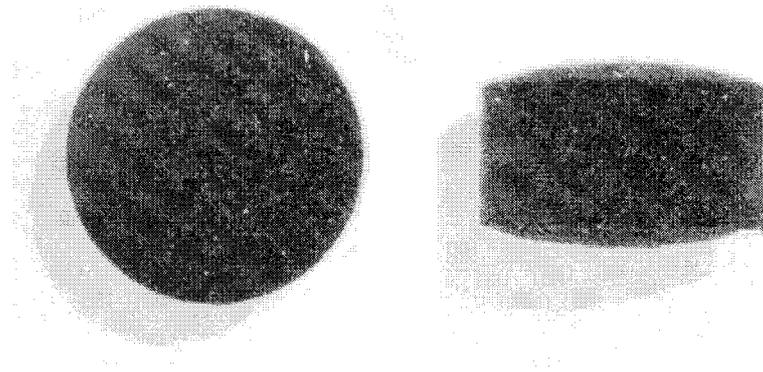
[0467] 产业实用性

[0468] 本发明的片剂型的口服给药用吸附剂组合物可用作肾病的治疗用或预防用口服给药用吸附剂,或用作肝病的治疗用或预防用吸附剂。

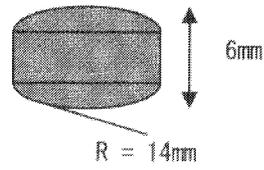
[0469] 作为肾病,可举出例如:慢性肾功能衰竭、急性肾功能衰竭、慢性肾盂肾炎、急性肾盂肾炎、慢性肾炎、急性肾炎综合征、急性进行性肾炎综合征、慢性肾炎综合征、肾病综合征、肾硬化症、间质性肾炎、肾小管病变、类脂质肾病、糖尿病性肾病、肾血管性高血压、或高血压综合征、或伴随前述原发疾病的继发性肾病,进而可举出透析前的轻度肾功能衰竭,也可用于透析前的轻度肾功能衰竭的症状改善或透析中的症状改善(参照“临床肾脏学(临床肾脏学)”朝仓书店,本田西男、小磯謙吉、黒川清、1990年版和“肾病学(腎臟病学)”医学书院、尾前照雄、藤見惺編集、1981年版)。

[0470] 此外,作为肝病,可举出例如:暴发性肝炎、慢性肝炎、病毒性肝炎、酒精性肝炎、肝纤维化症、肝硬化、肝癌、自体免疫性肝炎、药物过敏性肝损伤、原发性胆汁性肝硬化、震颤、脑病、代谢异常、或功能异常。此外,也可用于体内存在的有害物质所致的疾病,即,精神病等的治疗。

[0471] 以上,根据特定的方式说明了本发明,但本领域技术人员显而易见的变形、改良也包含在本发明的范围内。



(正面图)



(侧面图)

图 1

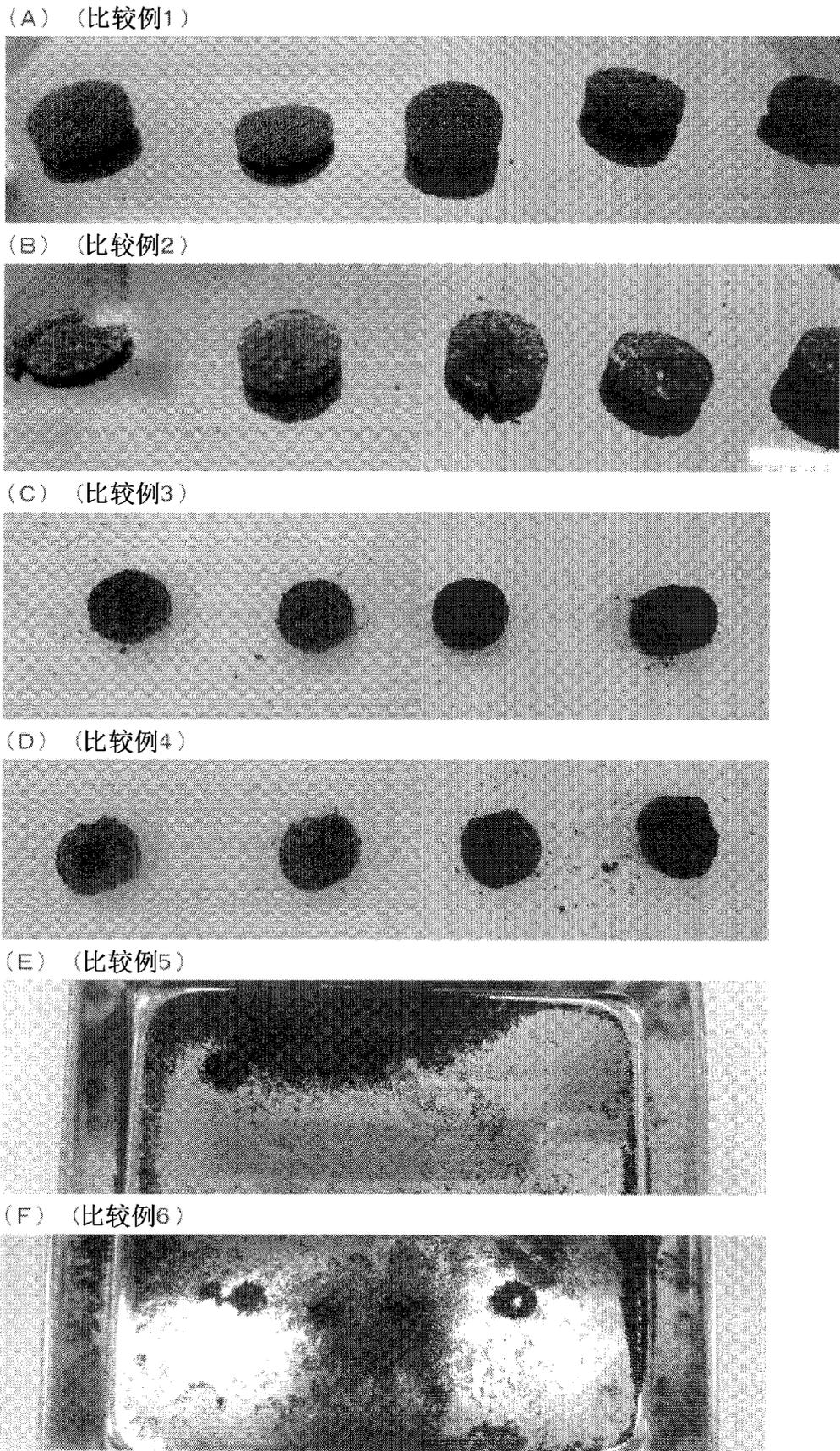


图 2

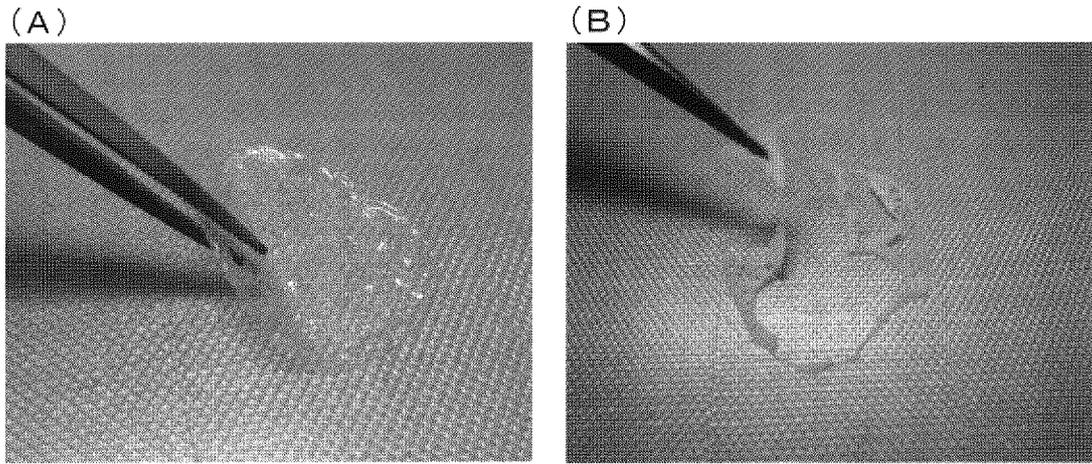


图 3

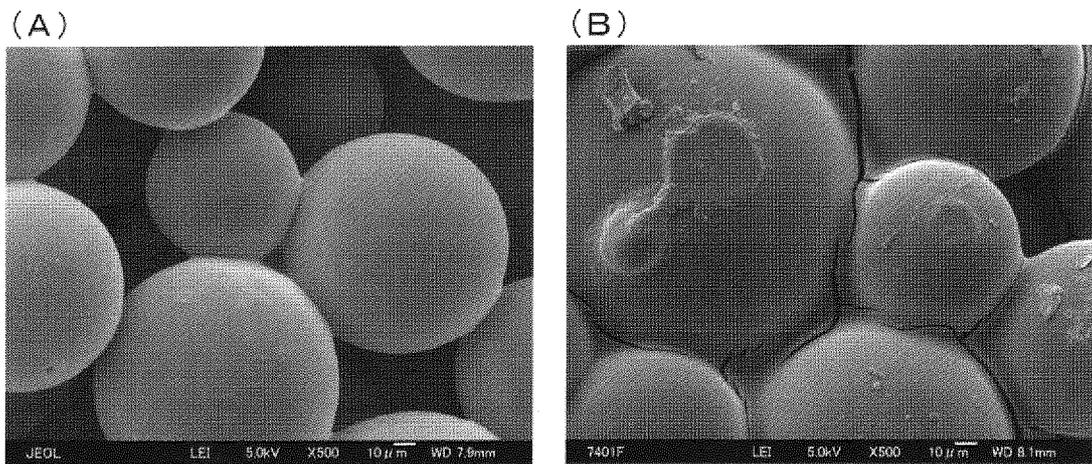


图 4

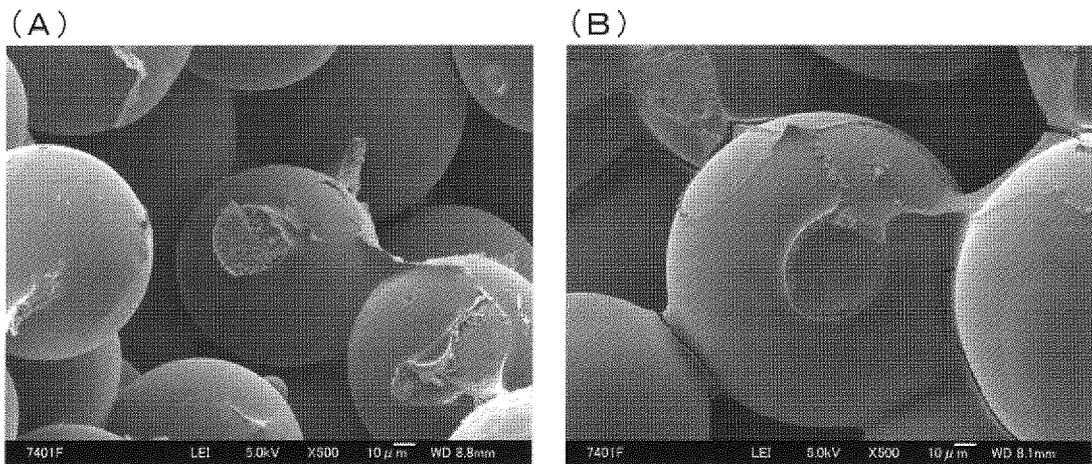


图 5

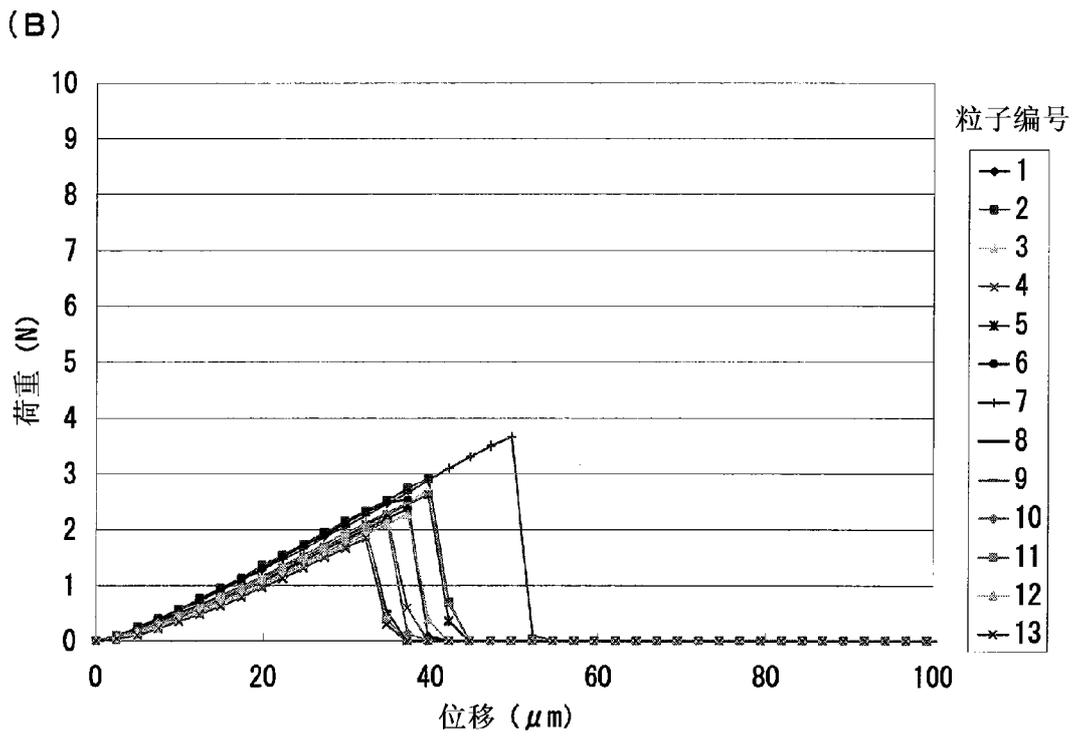
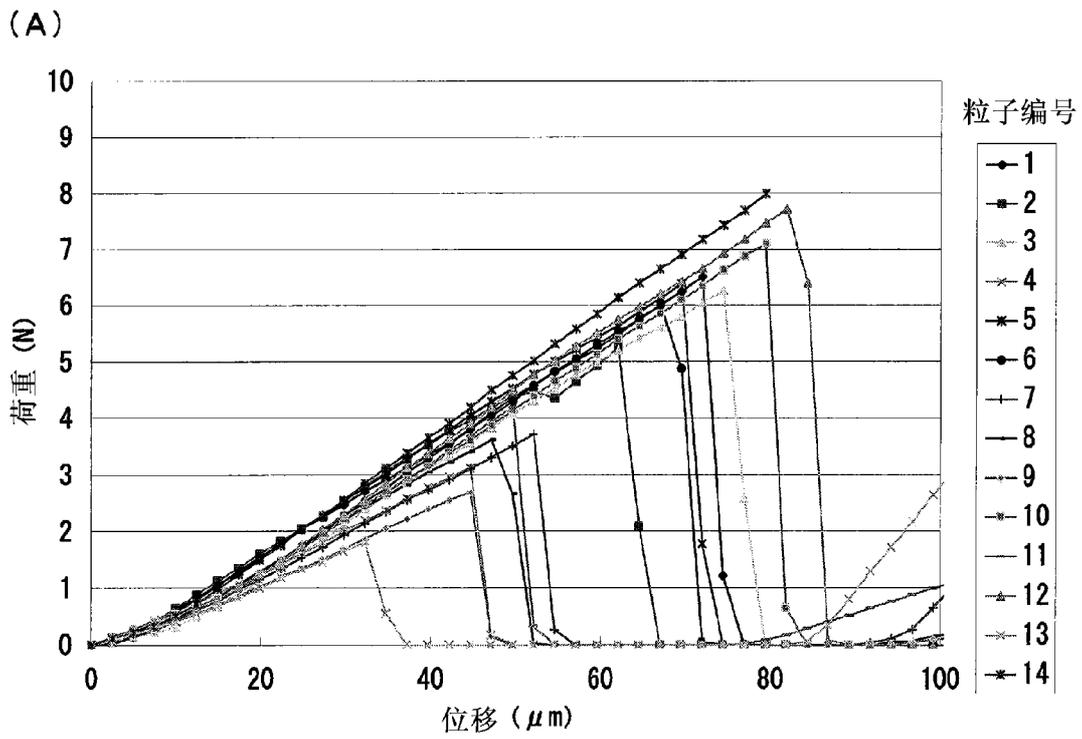


图 6