



(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 I438011 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：101107326

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 05 日

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

A61K33/44 (2006.01)

C01B31/14 (2006.01)

A61J3/06 (2006.01)

(30)優先權：2011/03/04 日本

2011-047251

(71)申請人：吳羽股份有限公司 (日本) KUREHA CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：小林步 KOBAYASHI, AYUMI (JP)；神谷洋平 KOYA, YOHEI (JP)；町佳樹 MACHI, YOSHIKI (JP)；小野佐市 ONO, SAICHI (JP)；千葉忠彥 CHIBA, TADAHIKO (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 1406587A

JP 2002308786A

JP 2005187405A

審查人員：陳璦如

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：6 共 0 頁

(54)名稱

錠劑型之經口投與用組合物及其製造方法

TABLET-FORMED PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION AND METHOD FOR PREPARING THE SAME

(57)摘要

本發明之目的在於提供一種消除經口投與用吸附劑之細粒劑之口腔內之牙礫感，與膠囊劑相比減少投與體積，並且容易服用之經口投與用吸附劑。上述課題可藉由本發明之經口投與用組合物而解決，本發明之經口投與用組合物之特徵在於：其係包含 65 重量%以上之作為有效成分之粒子狀物質、及 1 種以上之添加劑之錠劑型之經口投與用組合物，並且(a)上述粒子狀物質不顯示出在水中之溶解性及膨潤性，承受 2 MPa 之壓力之情形時之變形率為 2%以下，而且抗壓強度為 5 MPa 以上，(b)上述錠劑型經口投與用組合物相對於錠劑型經口投與用組合物包含合計 1 重量%以上之 1 種以上之粒子製劑用添加劑，上述粒子製劑用添加劑於將其 1 重量%之水溶液或水分散液 0.5 mL 滴加於氟樹脂平面上並進行加熱乾燥之情形時形成薄膜。

The object of the present invention is to provide an adsorbent for oral administration, which can: obviate sandy texture of granules-formed adsorbent for oral administration, reduce the volume administered compared to encapsulated adsorbent for oral administration, and be easy to take. The object of the present invention is solved by a tablet-formed pharmaceutical composition consisting of 65 % by weight or more of particulate substance as an active ingredient and one or more additives, characterized in that: (a) the particulate substance does not exhibit solubility and a swelling property in water, has a distortion rate of 2 % or less when subjected to a pressure of 2 MPa, and has a crushing strength of 5 MPa or more, (b) the tablet-formed pharmaceutical composition contains one or more particle-formulating additives wherein the amount of the particle-formulating additives is totally 1 % by weight or more with respect to the weight of

the tablet-formed pharmaceutical composition, and a thin layer of the particle-formulating additive can be formed when 0.5 mL of solution or dispersion liquid of the particle-formulating additive of 1 % by weight is dropped on a plane surface of fluorine resin and dried by heating.

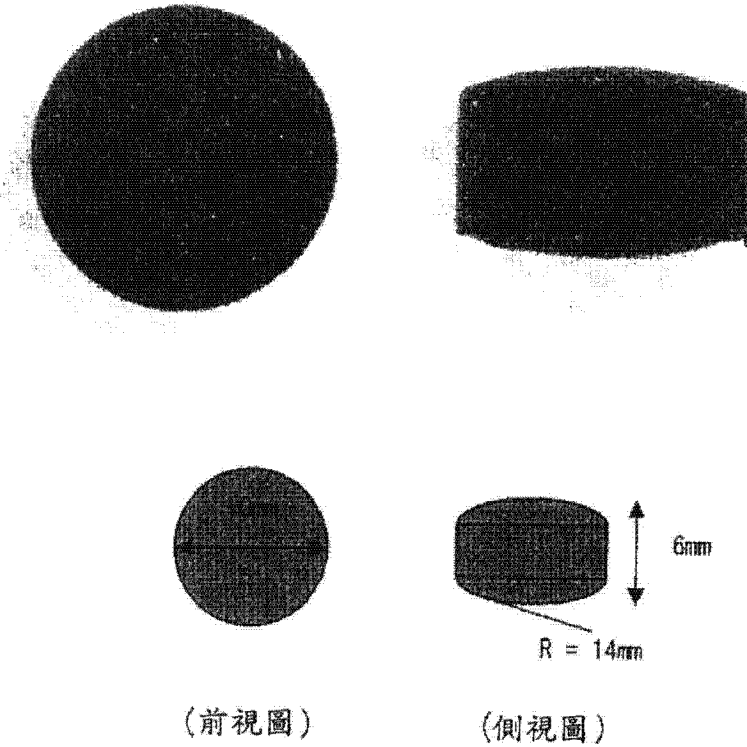


圖1

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種錠劑型之經口投與用組合物。尤其是關於一種含有球狀活性碳作為有效成分的有害物質吸服用之錠劑型經口投與用組合物(以下有時稱為錠劑型經口投與用吸服用劑組合物)。

【先前技術】

經口投與用吸服用劑可經口服用，可藉由於消化道內吸服用有害物質而治療腎臟或肝臟之功能障礙(專利文獻1)。該經口投與用吸服用劑為了發揮吸服用有害物質之藥理效果，重要的是維持球狀活性碳之球形，並且維持其孔隙結構。該經口投與用吸服用劑例如以商品名「KREMEZIN(註冊商標) Capsule 200 mg」及「KREMEZIN(註冊商標)細粒分包2 g」(以下稱為「KREMEZIN」)在市場上有售。

KREMEZIN對於腎臟病患者之每天投與量為6 g，分為3次服用，因此每次之服用量為2 g。KREMEZIN之細粒劑2 g之體積為約4 cm³，所服用之體積絕不少。因此，於服用4 cm³之細粒劑之情形時，由於球狀活性碳不溶解於水，故而口腔內殘留有牙碜感，有的患者會抱有厭惡感。

另一方面，於KREMEZIN之膠囊劑之情形時，口腔內之牙碜感不會產生。然而，由於膠囊劑中會形成球狀活性碳以外之失效體積，故而與細粒劑之體積相比，膠囊劑之體積增加至約1.5倍(約6 cm³)。具體而言，1次必需服用10個體積約為0.613 cm³之膠囊劑，有的患者會抱怨服用量大。

又，為了消除細粒劑之牙碇感或膠囊劑之大服用量，有很多患者若不一併服用大量水則無法服用細粒劑或膠囊劑。腎臟病患者、或腎功能衰竭患者中，有的患者會限制水分攝取量，該等患者於服用細粒劑或膠囊劑等時，要求一併服用儘可能少量之水，因此對於原本就需要借助大量水之患者而言，服用過程伴隨著很大痛苦。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]日本專利特公昭62-11611號公報

[專利文獻2]日本專利特開2006-8602號公報

[專利文獻3]日本專利特開2006-36734號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

因此，本發明之課題在於提供一種消除經口投與用吸附劑之細粒劑之口腔內之牙碇感，與膠囊劑相比減少投與體積，並且容易服用之經口投與用吸附劑。

[解決問題之技術手段]

本發明者等人對消除細粒劑之口腔內之牙碇感，與膠囊劑相比減少投與體積，並且容易服用之經口投與用吸附劑之劑型進行努力研究。結果發現藉由使用具有薄膜形成能力之粒子製劑用添加劑之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物，可解決上述課題。

再者，於本說明書中，所謂「粒子製劑用添加劑」，係指於將粒子製劑用添加劑之1重量%之水溶液或水分散液

0.5 mL滴加至氟樹脂平面上並進行加熱乾燥之情形時可形成薄膜之添加劑。

球狀活性碳與作為通常之醫藥有效成分之化合物不同，具有在水等溶劑中不溶解、不膨潤，且較硬、及無壓縮性等特殊物性。因此，並不適於通常之錠劑之製造法即濕式顆粒壓縮法、乾式顆粒壓縮法、或直接粉末壓縮法等壓錠成形。實際上，專利文獻2中記載有由於KREMEZIN為球形吸附碳，故而利用壓縮等之壓錠成形會破壞其球形形態而無法應用。因此，經口投與用吸附劑如上所述係將球狀活性碳直接以細粒劑之形式，或以填充有球狀活性碳之膠囊劑之形式提供，而添加賦形劑、潤滑劑、崩解劑、及結合劑等並成形為錠劑之製劑在市場上尚無銷售。

於通常之錠劑中，為了獲得作為錠劑之形狀維持、及實用之硬度及磨損度，除了錠劑之有效成分以外，必須添加充分量之添加劑，例如賦形劑及結合劑等添加劑。該等賦形劑或結合劑保有作為成形錠劑所需之粉體之性質。即，賦形劑或結合劑所使用之粉體兼具橡膠之類的彈性體之性質與黏性流體之類的性質，可藉由於短時間內進行強力壓縮而成形。又，通常，作為有效成分之化合物本身亦以粉體、或顆粒之形式提供，而具有適於壓縮成形之性質。通常，固體之力學特性係以分析自外部施加力學刺激時之應答之形式進行。即，為力學刺激-應答關係。該關係可藉由找出表示應答速度之物質固有之特性時間相對於對物質施加刺激之時間的比(De)而明確。De遠大於1之物質為黏

彈性較小之玻璃或金屬之類的固體，De接近0者顯示出液體之性質。通常之粉體具有其中間之性質，因此錠劑之有效成分只要具備作為通常之粉體之性質(即，只要De極端大，或不接近於0)，則可藉由有效成分之作為粉體之特性與添加劑之特性之組合，而利用壓縮成形法壓錠成適當之錠劑。

但是，球狀活性碳其本身為較硬地燒結之物質，與玻璃同樣具有De無限大之特徵。若為通常之粉體，則具有根據適當之應力產生變形而變形，若將力解除，則經過一定時間復原之性質，但球狀活性碳具有若施加應力則變形，但若承受一定以上之力，則會粉碎之性質，即與玻璃同樣De無限大。若欲將具有某種程度之變形性之通常之粉體(即，賦形劑及結合劑等)與不具有變形之性質之粒子(即，球狀活性碳等)加以混合並壓縮成形，則不具有變形之性質之粒子會對壓縮成形產生妨礙作用，而使壓縮成形變得困難。

因此，如上述專利文獻2中所記載般，球狀活性碳無法進行藉由壓縮等之壓錠成形。

本發明者等人針對以球狀活性碳為有效成分之經口投與用吸附劑，對維持球狀活性碳之形狀且具有優異之硬度及磨損度之錠劑進行了研究。然而，只要欲使用現有之壓錠機進行壓縮成形，則無論使用何種賦形劑及結合劑等之組成，均無法製作含有充分量之球狀活性碳之錠劑。即，賦形劑及結合劑等添加劑之含量較少之錠劑無法成形，或球

狀活性碳受到破壞。例如專利文獻3之實施例4中揭示有含有44.4重量%之球狀活性碳且藉由油壓壓力機進行了壓縮成形之錠劑。然而，如下述比較例16~18所示，含有球狀活性碳20重量%、15重量%或50.5重量%，藉由壓錠而獲得之錠劑無法成形為錠劑，進而球狀活性碳受到破壞。因此，推測專利文獻3中記載之錠劑亦為球狀活性碳之形狀受到破壞者。

本發明之錠劑型經口投與用組合物含有充分量之粒子狀物質(例如球狀活性碳)，且粒子狀物質未受到破壞。進而，本發明之錠劑型經口投與用組合物為具有充分之硬度與磨損度者，就從業者之技術常識而言，令人驚訝。

本發明者等人發現，相對於錠劑型經口投與用組合物而含有合計1重量%以上之1種以上之具有薄膜形成能力之粒子製劑用添加劑的錠劑型經口投與用組合物可包含充分量之粒子狀物質，並且進而可獲得作為錠劑之優異之硬度、及磨損度。

本發明係基於上述見解者。

因此，本發明係關於如下者：

[1] 一種經口投與用組合物，其特徵在於：

其係包含65重量%以上之作為有效成分之粒子狀物質、及1種以上之添加劑的錠劑型之經口投與用組合物，並且

(a)上述粒子狀物質不顯示出在水中之溶解性及膨潤性，承受2 MPa之壓力之情形時之變形率為2%以下，而且抗壓強度為5 MPa以上，

(b)上述錠劑型經口投與用組合物相對於錠劑型經口投與用組合物而包含合計1重量%以上(較佳為1.5重量%以上，更佳為2重量%以上，進而較佳為3重量%以上，進而較佳為4重量%以上，進而較佳為5重量%以上)之1種以上之粒子製劑用添加劑，上述粒子製劑用添加劑於將其1重量%之水溶液或水分散液0.5 mL滴加至氟樹脂平面上並進行加熱乾燥之情形時形成薄膜；

[2] 如[1]之經口投與用組合物，其滿足式(1)

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

[式中， V_1 為錠劑型經口投與用組合物之體積， V_2 為將錠劑型經口投與用組合物中所含之粒子狀物質進行最密填充時之鬆體積](V_1/V_2 較佳為1.53以下，更佳為1.4以下，進而較佳為1.3以下，進而較佳為1.2以下，最佳為1.1以下)；

[3] 如[1]或[2]之經口投與用組合物，其中上述粒子狀物質為球狀活性碳；

[4] 如[3]之經口投與用組合物，其中球狀活性碳之平均粒徑為0.02~1 mm，比表面積為500 m²/g以上；

[5] 如[3]或[4]之經口投與用組合物，其中相對於作為有效成分之球狀活性碳每1 g，錠劑型經口投與用組合物之體積為3.06 cm³以下；

[6] 如[3]至[5]中任一項之經口投與用組合物，其中錠劑型經口投與用組合物中所含之球狀活性碳之80%以上維持球形；

[7] 如[1]至[6]中任一項之經口投與用組合物，其中錠劑

型經口投與用組合物之硬度為20 N以上(較佳為30 N以上，進而較佳為50 N以上)；

[8] 如[1]至[7]中任一項之經口投與用組合物，其中錠劑型經口投與用組合物之磨損度為7%以內(較佳為5%以內，更佳為3%以內，進而較佳為2%以內，進而較佳為1%以內)；

[9] 如[1]至[8]中任一項之經口投與用組合物，其中上述粒子製劑用添加劑之重量平均分子量為10,000以上；

[10] 如[1]至[9]中任一項之經口投與用組合物，其中上述粒子製劑用添加劑選自由普魯蘭、聚乙烯醇、明膠、聚維酮、完全 α 化澱粉、氧化澱粉、羥丙基甲基纖維素、羥丙基澱粉、糊精、聚乙烯醇-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、寒梅粉、丙二醇海藻酸酯、瓊脂、葡甘露聚糖、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、塔拉膠、羅望子膠、角叉菜膠、甲基纖維素、玻尿酸鈉、海藻酸鈉、羧基乙烯基聚合物、部分 α 化澱粉、黃蓍膠、瓜爾膠、三仙膠、果膠、玻尿酸、修飾澱粉、乙醯化澱粉、乙酸澱粉、可溶性澱粉、直鏈澱粉、支鏈澱粉、榲桲籽膠、亞麻籽膠、肉桂膠、刺槐豆膠、酪蛋白鈉、膠原蛋白、及大豆肽、磷酸交聯澱粉、哥地膠、結冷膠所組成之群中；

[11] 一種錠劑型之經口投與用組合物之製造方法，其包括如下步驟：

(1)混練步驟，其將粒子狀物質及1種以上之添加劑合計100重量份、及溶劑10重量份以上加以混練，並且粒子狀物質

為 65~99 重量份，添加劑為 1~35 重量份，而且 (a) 上述粒子狀物質不顯示出在水中之溶解性及膨潤性，承受 2 MPa 之壓力之情形時之變形率為 2% 以下，而且抗壓強度為 5 MPa 以上，(b) 包含合計 1 重量份以上 (較佳為 1.5 重量份以上，更佳為 2 重量份以上，進而較佳為 3 重量份以上，進而較佳為 4 重量份以上，進而較佳為 5 重量份以上) 之 1 種以上之粒子製劑用添加劑作為上述添加劑，上述粒子製劑用添加劑於將粒子製劑用添加劑之 1 重量 % 之水溶液或水分散液 0.5 mL 滴加至氟樹脂平面上並進行加熱乾燥之情形時形成薄膜，

(2) 成形步驟，其將上述混練物成形為錠劑型之步驟；及

(3) 乾燥步驟，其將上述成形物乾燥；

[12] 如 [11] 之錠劑型經口投與用組合物之製造方法，其中上述粒子狀物質為球狀活性碳；

[13] 如 [11] 或 [12] 之錠劑型經口投與用組合物之製造方法，其中上述乾燥步驟係藉由冷凍乾燥、減壓乾燥、送風乾燥或加熱乾燥而進行。

[發明之效果]

根據本發明之錠劑型之經口投與用組合物，可提供一種與包含等量之粒子狀物質 (尤其是球狀活性碳) 之膠囊劑相比，可縮小體積，且服用性獲得改善之經口投與用組合物。又，根據本發明之錠劑型經口投與用組合物，可提供一種與直接服用作為有效成分之粒子狀物質之細粒劑相比，改善了牙礫感等服用性之缺點的經口投與用組合物。

又，本發明之錠劑型之經口投與用組合物雖然粒子狀物質之含量較多，但是於作為錠劑之硬度、磨損度、及穩定性上較優異。

尤其是，根據本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物，可提供一種充分維持球狀活性碳之功能，服用性獲得改善之經口投與用吸附劑組合物。即，可提供一種可維持球狀活性碳之球形，不破壞孔隙結構，而充分發揮經口投與用吸附劑之功能的經口投與用吸附劑組合物。

【實施方式】

[1] 錠劑型經口投與用組合物

本發明之錠劑型之經口投與用組合物係包含65重量%以上之作為有效成分之粒子狀物質、及1種以上之添加劑的組合物，上述粒子狀物質不顯示出在水中之溶解性及膨潤性，於承受2 MPa之壓力之情形時，變形率為2%以下，抗壓強度為5 MPa以上。

(粒子狀物質)

上述粒子狀物質不顯示出在水中之溶解性。於本說明書中，所謂「不顯示出在水中之溶解性」，係指溶解1 g之物質所需之水為10000 mL以上。更具體而言，將試驗物質製成粉末後，添加至水中，於 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之溫度下，每隔5分鐘劇烈地攪拌30秒鐘，確認於30分鐘以內溶解之量。只要溶解1 g之物質溶解所需之水為10000 mL以上，則判定為不顯示出在水中之溶解性。

又，上述粒子狀物質不顯示出在水中之膨潤性。於本說

明書中，所謂「不顯示出在水中之膨潤性」，係指於試驗物質中添加水之情形時，體積之增加率為5%以下。具體而言，測定試驗物質1 g之體積，添加水10 mL，進行攪拌並放置1小時。對試驗物質進行過濾，於40℃以下進行30分鐘送風乾燥後，將全量回收並測定體積。若體積之增加率為5%以下，則判定為不顯示出在水中之膨潤性。或者，對試驗物質進行過濾，於適當之背景下對其拍攝照片，於與添加水進行攪拌前之試驗物質之照片進行比較之情形時，平均直徑之增加率為2%以下之情形亦表示「不顯示出在水中之膨潤性」。

本發明中所使用之粒子狀物質於承受2 MPa之壓力(此處之「壓力」係指用施加於粒子狀物質之荷重除以粒子狀物質之剖面面積而獲得的值)之情形時，變形率為2%以下。即，上述粒子狀物質於施加壓力進行壓縮之情形時，實質上未變形。求出粒子狀物質之變形率之試驗可使用全自動型粉體硬度測定器(BHT-500，清新企業製造)，繪製用以使之斷裂之荷重與位移，並根據其斜率求出變形率。

本發明中所使用之粒子狀物質之抗壓強度為5 MPa以上，並且斷裂時表觀上之應力(荷重)變為零。即，上述粒子狀物質具有於施加一定以上之力之情形時，不變形而破壞之特徵。求出粒子狀物質之抗壓強度之試驗可使用全自動型粉體硬度測定器(BHT-500，清新企業製造)並藉由下式求出抗壓強度。

抗壓強度(MPa)=斷裂時之荷重(N)/荷重面之剖面面積

(mm²)

作為本發明中所使用之粒子狀物質，例如可列舉球狀活性碳。含有球狀活性碳作為有害物質吸附用之錠劑型經口投與用組合物為錠劑型經口投與用吸附劑組合物。如上所述，球狀活性碳不顯示出在水中之溶解性及膨潤性，如實施例所示，於承受2 MPa之壓力之情形時，變形率為2%以下，並且抗壓強度為5 MPa以上。即，球狀活性碳即便施加應力亦不易變形，且若承受一定以上之應力，則散亂地破壞。因此，無法藉由先前之方法對具有此種物性之球狀活性碳進行壓錠成形。

然而，本發明之錠劑型經口投與用組合物藉由包含具有薄膜形成能力之粒子製劑用添加劑，可成形為包含球狀活性碳之錠劑型經口投與用組合物，進而可具有作為錠劑之實用之硬度、及磨損度。

(添加劑)

本發明之錠劑型經口投與用組合物為包含粒子狀物質及1種以上之添加劑之組合物。

於本說明書中，所謂「添加劑」，係指有效成分以外之可包含於錠劑中之全部物質。

本發明之錠劑型經口投與用組合物係以包含上述粒子製劑用添加劑作為添加劑為特徵者，但亦可包含粒子製劑用添加劑以外之添加劑(以下有時稱為「其他添加劑」)。即，本發明之錠劑型經口投與用組合物可包含上述粒子製劑用添加劑以外之添加劑(其他添加劑)及粒子製劑用添加

劑作為添加劑，又，亦可僅包含粒子製劑用添加劑作為添加劑。換言之，本發明中所使用之添加劑可為包含粒子製劑用添加劑以外之添加劑(其他添加劑)及粒子製劑用添加劑者，亦可為包含粒子製劑用添加劑者。

(粒子製劑用添加劑)

本發明之錠劑型經口投與用組合物包含合計1重量%以上之上述1種以上之粒子製劑用添加劑，較佳為包含1.5重量%以上，更佳為包含2重量%以上，進而較佳為包含3重量%以上，進而較佳為包含4重量%以上，進而較佳為包含5重量%以上。於粒子製劑用添加劑未達1重量%之情形時，有時無法獲得作為錠劑而實用之硬度及/或磨損度。上述粒子製劑用添加劑之含量相對於錠劑型經口投與用組合物為合計1重量%以上。即，可使1種粒子製劑用添加劑之含量相對於錠劑型經口投與用組合物為1重量%以上，亦可使2種以上之粒子製劑用添加劑之合計之含量相對於錠劑型經口投與用組合物為1重量%以上。

本發明之錠劑型經口投與用組合物中所含之粒子製劑用添加劑係具有於將其1重量%水溶液或水分散液0.5 mL滴加至氟樹脂平面上並於125℃下進行加熱乾燥之情形時形成薄膜之性質的添加劑。即，具有於將1重量%水溶液、或水分散液較薄地塗佈於溶液非滲透性之面並進行加熱乾燥之情形時形成薄膜之「薄膜形成能力」。

如上所述，上述粒子製劑用添加劑於將其1重量%液較薄地塗佈於溶液非滲透性之面並進行加熱乾燥之情形時形

成薄膜。薄膜形成能力之試驗方法如下所述。

[試驗方法]

(1)將氟樹脂黏著帶(Nitoflon Tape，日東電工股份有限公司)以面積成為12 cm×12 cm之方式貼附於附有加熱器之攪拌器之熱板表面。

(2)製作粒子製劑用添加劑之1重量%水溶液或水分散液。亦可對純化水進行加熱而使之溶解或分散。

(3)將所獲得之水溶液或水分散液0.5 mL滴加至氟樹脂黏著帶上。所滴加之水溶液及水分散液形成直徑1~5 cm左右之圓。

(4)將加熱器之溫度設定為約125℃，加熱乾燥10分鐘。

再者，進行試驗之情形時之環境條件如下所述。

環境：空氣存在下

濕度：20~80% RH

氣流：一般試驗室環境下

氣壓：大氣壓下

[判定]

(5)於氟樹脂黏著帶與薄膜之間插入鑷子，小心地剝離。

(6)將可剝離為1片薄膜者判定為形成薄膜者。未形成薄膜之添加劑大多數於薄膜上產生龜裂而無法自氟樹脂黏著帶剝離。又，所謂「可剝離為1片薄膜」，係指於小心地剝離時薄膜不分離為2個以上。

於以10分鐘無法判定之情形，即未形成薄膜且薄膜未分離之情形時，加熱乾燥20分鐘並進行判定。又，於進行30

分鐘加熱乾燥未發生薄膜之形成及薄膜之分離之情形時，判定為無薄膜形成能力。

作為醫藥品中所使用之添加劑，於「醫藥品添加物規格2003」(藥事日報社，2003年)中收錄有479個品種之醫藥品添加劑。又，於「醫藥品添加物事典2007」(日本醫藥品添加劑協會編集，藥事日報社，2007年)中收錄有1228個品種之醫藥品添加劑。進而，作為食品添加劑，於[現有添加物名單]中記載有418個品種(當時為2007年8月3日)，但亦存在如高級脂肪酸等般將多種化合物記載為1個品種，而實際上使用418個品種以上之添加劑。於本發明之錠劑型經口投與用組合物中亦可使用有時用於食品添加劑中之增黏劑(增黏多糖類)、黏稠劑、穩定劑、結合劑、或糊料之用途的化合物作為添加劑。

作為粒子製劑用添加劑，只要為上述醫藥品添加劑及食品添加劑等化合物中具有薄膜形成能力者，則可無限制地使用。例如，可使用醫藥品添加劑之賦形劑、潤滑劑、崩解劑、或結合劑、或其組合中之任一者。然而，為了儘可能不增加錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之體積且獲得實用之硬度、及磨損度，粒子製劑用添加劑較佳為至少具有作為結合劑之功能之添加劑，進而較佳為兼具結合性及崩解性之添加劑。

作為粒子製劑用添加劑，具體而言，可列舉：多糖類(例如澱粉類、海藻酸衍生物、天然膠類、單純多糖類、複合多糖類、及黏多糖類)、蛋白質、半合成高分子、及

合成高分子，更具體而言，可列舉：普魯蘭、聚乙稀醇、明膠、聚維酮、完全 α 化澱粉、氧化澱粉、羥丙基甲基纖維素、羥丙基澱粉、糊精、聚乙稀醇-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、寒梅粉、丙二醇海藻酸酯、瓊脂、葡甘露聚糖、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、塔拉膠、羅望子膠、角叉菜膠、甲基纖維素、玻尿酸鈉、海藻酸鈉、羧基乙烯基聚合物、部分 α 化澱粉、黃蓍膠、瓜爾膠、三仙膠、果膠、玻尿酸、修飾澱粉、乙醯化澱粉、乙酸澱粉、可溶性澱粉、直鏈澱粉、支鏈澱粉、椶櫚籽膠、亞麻籽膠、肉桂膠、刺槐豆膠、酪蛋白鈉、膠原蛋白、大豆肽、磷酸交聯澱粉、哥地膠、及結冷膠、及該等之2種以上之組合。

再者，部分 α 化澱粉亦可使用對通常之澱粉進行加熱使之 α 化而成者，例如將玉米澱粉溶解於熱水中使之局部 α 化而成者。又，羧甲基纖維素鈉例如亦可使用將羧甲基纖維素溶解於0.1 mol/L氫氧化鈉水溶液中而製備之羧甲基纖維素鈉。

又，就錠劑型經口投與用組合物之磨損度及崩解性之觀點而言，較佳之粒子製劑用添加劑為普魯蘭、聚乙稀醇、明膠、聚維酮、完全 α 化澱粉、氧化澱粉、羥丙基甲基纖維素、羥丙基澱粉、糊精、聚乙稀醇-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、寒梅粉、丙二醇海藻酸酯、瓊脂、葡甘露聚糖、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、塔拉膠、羅望子膠、角叉菜膠、甲基纖維素、玻尿酸鈉、海

藻酸鈉、羧基乙烯基聚合物、部分 α 化澱粉、黃耆膠、瓜爾膠、及三仙膠；更佳之粒子製劑用添加劑為普魯蘭、聚乙烯醇、明膠、聚維酮、完全 α 化澱粉、氧化澱粉、羥丙基甲基纖維素、羥丙基澱粉、糊精、聚乙烯醇-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、寒梅粉、丙二醇海藻酸酯、瓊脂、葡甘露聚糖、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、塔拉膠、及羅望子膠；進而較佳之粒子製劑用添加劑為普魯蘭、聚乙烯醇、明膠、聚維酮、完全 α 化澱粉、氧化澱粉、及羥丙基甲基纖維素；最佳之粒子製劑用添加劑為普魯蘭、聚乙烯醇、明膠、及聚維酮。

又，粒子製劑用添加劑於錠劑型經口投與用組合物中之含量為1重量%以上，較佳為1.5重量%以上，更佳為2重量%以上，進而較佳為3重量%以上，進而較佳為4重量%以上，進而較佳為5重量%以上。尤其是普魯蘭、明膠、聚維酮、完全 α 化澱粉、羥丙基甲基纖維素、丙二醇海藻酸酯、瓊脂、葡甘露聚糖、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、塔拉膠、玻尿酸鈉、海藻酸鈉、羧基乙烯基聚合物、黃耆膠、瓜爾膠、及三仙膠於錠劑型經口投與用組合物中之含量為1重量%以上，較佳為1.5重量%以上，更佳為2重量%以上，進而較佳為3重量%以上，進而較佳為4重量%以上，進而較佳為5重量%以上。又，聚乙烯醇、羥丙基澱粉、聚乙烯醇-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、角叉菜膠、甲基纖維素、部分 α 化澱粉、糊精及榲桲籽膠於錠劑型經口投與用組合物中之含量為1重量%

以上，較佳為2.0重量%以上，更佳為3.5重量%以上，進而較佳為4重量%以上，進而較佳為5重量%以上。又，刺槐豆膠、及寒梅粉於錠劑型經口投與用組合物中之含量為1重量%以上，較佳為3.0重量%以上，更佳為4.5重量%以上，進而較佳為5重量%以上。又，氧化澱粉、磷酸交聯澱粉、哥地膠、及結冷膠於錠劑型經口投與用組合物中之含量為1重量%以上，較佳為5.0重量%以上，更佳為7.0重量%以上。羅望子膠於錠劑型經口投與用組合物中之含量為1重量%以上，較佳為10重量%以上，更佳為13重量%以上。果膠、玻尿酸、修飾澱粉、乙醯化澱粉、乙酸澱粉、可溶性澱粉、直鏈澱粉、支鏈澱粉、亞麻籽膠、肉桂膠、酪蛋白鈉、膠原蛋白、及大豆肽於錠劑型經口投與用組合物中之含量為1重量%以上，較佳為1.5重量%以上，更佳為2重量%以上，更佳為3.0重量%以上，更佳為3.5重量%以上，進而較佳為4.5重量%以上，進而較佳為5.0重量%以上，更佳為7.0重量%以上，進而較佳為10重量%以上，更佳為13重量%以上。

錠劑型經口投與用吸附劑組合物中所含之粒子製劑用添加劑之含量之上限只要為35重量%以下，則無特別限定，較佳為30重量%以下，更佳為25重量%以下，最佳為20重量%以下。

上述粒子製劑用添加劑之重量平均分子量並無特別限定，較佳為10,000以上。若重量平均分子量為10,000以上，則存在薄膜形成能力優異之傾向。粒子製劑用添加劑

之重量平均分子量可藉由以下方法測定。

將粒子製劑用添加劑10 mg溶解於蒸餾水1 mL中，於以下分析條件下供於尺寸排除高效液相層析法。將測定值應用於由重量平均分子量已知之普魯蘭製作之校準曲線而確定重量平均分子量。

[表 1]

分析條件	
管柱	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)
流動相	水
管柱溫度	40℃
流量	1.0 mL/min
檢測	示差折射率檢測器
試樣注入量	10 μ L

上述粒子製劑用添加劑於以1重量%以上之濃度混合於水中之情形時，溶解而成為水溶液，或膨潤而成為水分散液，或成為一部分溶解、一部分分散之混合液。此情形之溶解之方法可為日本藥典之通則所示之方法，即將粒子製劑用添加劑製成粉末後，添加至溶劑中，於 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下每隔5分鐘劇烈地振搖混合30秒鐘之方法，亦可依據各粒子製劑用添加劑之供給業者所明示之溶解方法。混合粒子製劑用添加劑之水之溫度可使用 $1^{\circ}\text{C}\sim 99^{\circ}\text{C}$ 者，只要最終以1重量%以上之濃度溶解，或膨潤而分散即可。該等溶液或分散液為澄清，或者稍有渾濁。

本發明之錠劑型經口投與用組合物中所使用之粒子製劑用添加劑具有薄膜形成能力。如下述實施例所示，作為錠劑型經口投與用組合物之有效成分之粒子狀物質具有即便

承受應力亦幾乎不會變形，若承受一定以上之力則破壞之性質，即De無限大之性質。可認為本發明之錠劑型經口投與用組合物係可藉由使此種不變形之粒子狀物質彼此以藉由薄膜被覆粒子製劑用添加劑之方式結合，而形成硬度及磨損度優異之錠劑者。即，本發明中所使用之粒子製劑用添加劑具有薄膜形成能力，於本發明之錠劑型經口投與用組合物中，如圖4A所示，於粒子狀物質(例如球狀活性碳)之表面形成薄膜。推測該薄膜具有某種程度之拉伸強度及一定之黏著性，粒子狀物質經由該薄膜以較廣之面積結合，而使結合狀態穩定化。另一方面，於使用不形成薄膜之添加劑之情形時，如圖4B所示，即便使添加劑覆蓋粒子狀物質之表面，乾燥後亦會龜裂，因此無法形成較脆之錠劑型組合物。

錠劑型經口投與用組合物之粒子狀物質之表面之薄膜係藉由將溶解或分散於溶劑中之粒子製劑用添加劑乾燥而形成。因此，本發明之錠劑型經口投與用組合物可藉由如下製造方法而製造：藉由將溶解或分散於溶劑中之粒子製劑用添加劑乾燥，而於粒子狀物質上形成薄膜的錠劑型經口投與用組合物之製造方法。例如，可藉由下述錠劑型經口投與用組合物之製造方法而製造，但並不限定於此。

(粒子製劑用添加劑以外之添加劑)

本發明中所使用之「添加劑」可分類為上述粒子製劑用添加劑、與粒子製劑用添加劑以外之添加劑(其他添加劑)。粒子製劑用添加劑以外之添加劑包含可用於賦形

劑、潤滑劑、崩解劑、及結合劑、及其他錠劑之製造之物質，但賦形劑、潤滑劑、崩解劑、及結合劑等中包含可用作上述粒子製劑用添加劑之化合物。

本發明之錠劑型經口投與用組合物只要可獲得作為錠劑而實用之硬度、磨損度、及崩解分散性，則可包含粒子製劑用添加劑以外之添加劑。粒子製劑用添加劑以外之添加劑之含量為34重量%以下，更佳為20重量%以下，進而較佳為10重量%以下，進而較佳為5重量%以下，最佳為2重量%以下。

但是，較佳為本發明之錠劑型經口投與用組合物中所含之添加劑實質上全部為粒子製劑用添加劑。因此，本發明之錠劑型經口投與用組合物最佳為包含粒子狀物質及粒子製劑用添加劑者。即，最佳為包含65~99重量%之作為有效成分之粒子狀物質、及1~35重量%之粒子製劑用添加劑者。

然而，即便藉由添加錠劑型經口投與用組合物中所含之粒子製劑用添加劑而確保了充分之硬度、磨損度，有時崩解分散性亦不充分。於此種情形時，可藉由添加適當之崩解劑作為粒子製劑用添加劑以外之添加劑，而獲得結合性與崩解性之平衡。作為可用於本發明之錠劑型經口投與用組合物之崩解劑，可例示：低取代度羥丙基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、及羧甲基纖維素鈣等，但並不限定於此。

(其他添加劑)

以下，對可用作粒子製劑用添加劑以外之添加劑(其他添加劑)之添加劑加以說明，但於該等添加劑中，具有上述薄膜形成能力之添加劑可用作粒子製劑用添加劑。

通常，醫藥品中所使用之添加劑記載於上述「醫藥品添加物規格2003」及「醫藥品添加物事典2007」中，例如可列舉：賦形劑、潤滑劑、崩解劑、及結合劑等。賦形劑、潤滑劑、崩解劑、及結合劑之功能未必單一，例如分類為賦形劑之結晶纖維素於大多數情況下亦具有作為崩解劑之功能，又，於直接壓錠法中亦具有作為用以提高成形性之結合劑之功能。因此，賦形劑、潤滑劑、崩解劑、及結合劑之各功能有時會重複。

賦形劑主要為用以增量(增量劑)或稀釋(稀釋劑)之添加劑，具體而言，可列舉：澱粉、磷酸氫鈣、合成矽酸鋁、或三矽酸鎂等。

又，結合劑係用以對主藥或增量劑提供結合力並進行成形之添加劑，係用以維持劑形，防止包裝步驟或輸送時之破損，並且提高機械強度者。具體而言，可列舉：結晶纖維素、低取代度羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、粉末纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素、澱粉、完全 α 化澱粉、部分 α 化澱粉、糊精、阿拉伯膠、海藻酸鈉、黃蓍膠、純化明膠、聚乙烯醇、或聚維酮等。

進而，崩解劑於服用錠劑之情形時，係用以於消化道內濕潤而使製劑崩解及分散成微粒子之添加劑。具體而言，可列舉：羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、低取代度羥丙

基纖維素、羥丙基甲基纖維素、粉末纖維素、澱粉、羧甲基澱粉鈉、或羥丙基澱粉等。

潤滑劑係於壓錠中具有改善粉體之流動性、填充性、附著性、及成形性等各性質之功能之添加劑，係用以提高錠劑之品質及製造效率者。具體而言，可列舉：蔗糖脂肪酸酯、滑石、硬脂酸鎂、或硬脂酸等。

(粒子狀物質及粒子製劑用添加劑之含量)

本發明之錠劑型經口投與用組合物中所含之粒子狀物質之含量為65重量%以上，較佳為70重量%以上，更佳為75重量%以上，進而較佳為80重量%以上，最佳為85重量%以上。例如，於球狀活性碳未達65重量%之情形時，添加劑相對於球狀活性碳之量增加，故而1次所服用之錠劑之體積增多，因而飲水量增加，因此欠佳。又，粒子狀物質之含量之上限並無特別限定，為99重量%以下，較佳為98.5重量%以下，更佳為98重量%以下，進而較佳為97重量%以下，進而較佳為96重量%以下，進而較佳為95重量%以下。

本發明之錠劑型經口投與用組合物包含65重量%以上之球狀活性碳、及1種以上之添加劑，且包含合計1重量%以上之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑作為添加劑。並且，本發明之錠劑型經口投與用組合物亦可包含(b)其他添加劑。即，本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物包含65~99重量%之球狀活性碳及1種以上之添加劑，且包含合計1~35重量%之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑、及0~34

重量%之(b)其他添加劑作為添加劑。

更佳為，本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物包含65重量%以上之球狀活性碳、及1種以上之添加劑，且包含合計1.5重量%以上之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑作為添加劑。並且，本發明之錠劑型經口投與用組合物亦可包含(b)其他添加劑。即，本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物包含65~98.5重量%之球狀活性碳、及1種以上之添加劑，且包含合計1.5~35重量%之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑及0~33.5重量%之(b)其他添加劑作為添加劑。

進而較佳為，本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物包含65重量%以上之球狀活性碳、及1種以上之添加劑，且包含合計2重量%以上之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑作為添加劑。並且，本發明之錠劑型經口投與用組合物亦可包含(b)其他添加劑。即，本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物包含65~98重量%之球狀活性碳、及1種以上之添加劑，且包含合計2~35重量%之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑、及0~33重量%之(b)其他添加劑作為添加劑。

進而較佳為，本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物包含65重量%以上之球狀活性碳、及1種以上之添加劑，且包含合計3重量%以上之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑作為添加劑。並且，本發明之錠劑型經口投與用組合物亦可包含(b)其他添加劑。即，本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物包含65~97重量%之球狀活性碳、及1種以上之添加劑，且包含合計3~35重量%之(a) 1種以上之粒子製

劑用添加劑、及0~32重量%之(b)其他添加劑作為添加劑。

進而較佳為，本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物包含65重量%以上之球狀活性碳、及1種以上之添加劑，且包含合計4重量%以上之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑作為添加劑。並且，本發明之錠劑型經口投與用組合物亦可包含(b)其他添加劑。即，本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物包含65~96重量%之球狀活性碳、及1種以上之添加劑，且包含合計4~35重量%之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑、及0~31重量%之(b)其他添加劑作為添加劑。

進而較佳為，本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物包含65重量%以上之球狀活性碳、及1種以上之添加劑，且包含合計5重量%以上之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑作為添加劑。並且，本發明之錠劑型經口投與用組合物亦可包含(b)其他添加劑。即，本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物包含65~95重量%之球狀活性碳、及1種以上之添加劑，且包含合計5~35重量%之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑、及0~30重量%之(b)其他添加劑作為添加劑。

球狀活性碳、粒子製劑用添加劑、及其他添加劑只要為上述範圍，則可無特別限制地包含於錠劑型經口投與用吸附劑組合物中。

(球狀活性碳)

粒子狀物質中所含之球狀活性碳只要為可用於醫療用途之球狀活性碳，則並無特別限定，較佳為經口投與用球狀活性碳，即可於醫療用途中內服使用之球狀活性碳。

本發明之經口投與用吸附劑組合物中所含之球狀活性碳之平均粒徑並無特別限定，較佳為0.02~1 mm，更佳為0.03~0.90 mm，進而較佳為0.05~0.80 mm。又，上述球狀活性碳之粒徑(直徑)之範圍較佳為0.01~2 mm，更佳為0.02~1.5 mm，進而較佳為0.03~1 mm。

所謂「球狀活性碳」，係指比表面積為100 m²/g以上者，本發明中所使用之球狀活性碳之比表面積較佳為500 m²/g以上，更佳為700 m²/g以上，進而較佳為1300 m²/g以上，尤佳為1650 m²/g以上。

本發明之錠劑型之經口投與用組合物(以下有時稱為錠劑型組合物)較佳為於將錠劑型組合物之體積設為V₁，將最密填充錠劑型組合物中所含之粒子狀物質時之鬆體積設為V₂之情形時，滿足

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

之式。即，V₁/V₂較佳為1.53以下，更佳為1.4以下，進而較佳為1.3以下，進而較佳為1.2以下，最佳為1.1以下。藉由使V₁/V₂為1.53以下，與含有等量之粒子狀物質(例如球狀活性碳)之膠囊劑相比，錠劑之體積變小，服用性獲得改善。即，可減少服用經口投與用吸附劑之情形時之飲水量。

例如，市售之KREMEZIN Capsule 200 mg之1膠囊之體積為0.613 cm³，因此，每1次所服用之10膠囊之體積為6.13 cm³。此情形時之球狀活性碳之重量為2 g。於本發明之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物中使用體密度0.50

g/cm^3 之球狀活性碳2 g之情形時，其最密填充之鬆體積為 4 cm^3 ， V_1/V_2 為1.53之情形時之 V_1 成為 6.12 cm^3 ，小於10膠囊之體積。因此，本發明之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物小於通常之膠囊劑之體積，服用性獲得改善，可減少服用時之飲水量。

本發明中所使用之粒子狀物質不顯示出在水中之溶解性及膨潤性，較硬，並且無壓縮性。先前，於維持具有此種性質之粒子狀物質之粒子形狀之狀態下，將錠劑之體積控制在粒子狀物質之鬆體積之1.53以下而錠劑化者完全不存在。進而，令人驚訝的是可維持作為錠劑之硬度、磨損度、崩解分散性、及穩定性，並且可使 V_1/V_2 之值為1.4以下、1.3以下、1.2以下、或1.1以下。

上述式(1)中之「錠劑型組合物之體積(V_1)」可測定外尺寸，並藉由計算而求出。錠劑之形狀有圓形錠劑、橢圓錠劑、不完全圓形錠劑、不完全橢圓形錠劑、圓筒形錠劑、圓盤形錠劑、透鏡形錠劑、桿形錠劑、矩形錠劑、多邊形錠劑(例如三邊形、四邊形、五邊形或六邊形等)，但大部分錠劑之體積可根據直徑、厚度等外尺寸計算。又，亦可藉由以熱縮性塑膠膜包覆錠劑型組合物，使之加熱收縮而抑制水向錠劑型組合物中之吸收後，將其浸漬於水中，測定所增加之體積。

上述式(1)中之「將錠劑型組合物中所含之球狀活性碳進行最密填充時之鬆體積(V_2)」可測定實際上錠劑型組合物中所含之球狀活性碳之最密填充鬆體積，亦可測定將用

作原料之球狀活性碳之錠劑型組合物中所含之重量分進行最密填充時之鬆體積，進而亦可測定將以與錠劑型組合物中所使用之球狀活性碳相同之方式進行品質管理之球狀活性碳(例如細粒劑或膠囊劑之球狀活性碳)於錠劑型組合物中所含之重量分進行最密填充時之鬆體積。

具體而言，「將錠劑型組合物中所含之粒子狀物質進行最密填充時之鬆體積(V_2)」可藉由如下方式求出。

將重量已知之粒子狀物質填充至量筒中，敲打50次後，求出體積，以體積除重量，藉此算出敲緊密度。將用每1錠之粒子狀物質之重量除以敲緊密度而獲得者設為「將錠劑型組合物中所含之粒子狀物質進行最密填充時之鬆體積(V_2)」。例如，於50 mL之量筒中填充球狀活性碳20 g，敲打50次後求出體積，用20 g除以體積，藉此算出敲緊密度。可藉由用每1錠之粒子狀物質之重量除以敲緊密度，而求出每1錠之「將錠劑型組合物中所含之粒子狀物質進行最密填充時之鬆體積(V_2)」。

本發明之錠劑型經口投與用組合物之粒子狀物質之比例(重量或鬆體積)可藉由清洗法測定。所謂清洗法，係指於適量之錠劑型組合物中添加水，進行超音波處理等處理而使組合物崩解分散。於錠劑型組合物之添加劑為水溶性之情形時，粒子狀物質以外者溶解於水，因此可藉由利用過濾或離心分離等適當之方法將粒子狀物質分離，視需要利用水進一步進行清洗，於105℃下乾燥4小時而獲得樣品。藉由用該樣品之重量或鬆體積除以最初添加之錠劑型組合

物之重量或體積，可直接求出本發明之經口投與用組合物之粒子狀物質之比例(重量或鬆體積)。

本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物之球狀活性碳之比例可藉由元素分析法測定。所謂元素分析法，係指取適量錠劑型組合物置於乳鉢中，利用杵較細地粉碎。或者使用如振動球磨機之適當之粉碎機較細地粉碎。使破碎物均勻混合，取其一部分，利用元素分析裝置對其碳含量進行定量。於其碳含量值約為79%以上之情形時，含有65重量%以上之球狀活性碳。

本發明之錠劑型之經口投與用組合物之體積只要為可經口服用之體積，則並無特別限定，但作為藥效成分之粒子狀物質(例如球狀活性碳)每1 g，組合物之體積為 3.06 cm^3 以下，較佳為 2.80 cm^3 以下，更佳為 2.60 cm^3 以下，進而較佳為 2.40 cm^3 ，最佳為 2.20 cm^3 以下。其原因在於，1錠之體積越小，服用性越良好。

就防止便秘等副作用之觀點而言，經口投與用吸附劑組合物中所含之球狀活性碳之形態較佳為維持球形。又，如下所述，毒性物質之吸附能力，例如選擇吸附率會受直徑、平均粒徑、比表面積、及特定之孔隙直徑範圍內之孔隙容積等影響，就此而言，較理想的是不使球狀活性碳破損，維持影響直徑、或平均粒徑之球形，維持影響比表面積或孔隙容積之孔隙結構。

因此，本發明之經口投與用吸附劑組合物中所含之球狀活性碳較佳為80%以上為球形，更佳為85%以上為球形，

最佳為90%以上為球形。藉由維持80%以上之球狀活性碳之球形，可發揮作為經口投與用吸附劑之功能。

錠劑型組合物中之球狀活性碳之球形率可使用粒度-形狀分佈測定器(PITA-2型，清新企業股份有限公司製造)進行測定。此情形時之測定方法如下所述。

作為將球狀活性碳(亦包含經粉碎之粒子)自錠劑型組合物中分離之預處理，取該錠劑1.5 g~2.5 g，添加至容積50 mL之塑膠製離心管中，添加純化水50 mL，進行10分鐘超音波處理，藉此使錠劑崩解分散。其後，藉由利用濾紙進行過濾，而回收球狀活性碳。將所回收之球狀活性碳於105℃下乾燥4小時而製成樣品。為了防止由凝聚塊引起之裝置之孔堵塞，視需要使用適當之篩將其除去。

使用粒度-形狀分佈測定器(PITA-2型，清新企業股份有限公司製造)之測定條件及解析條件如下所述。

[表 2]

測定條件	
溶劑	異丙醇
物鏡	2倍或4倍
測定範圍	8~1500 μm
測定粒子數	500個以上(0.1 g)

解析條件	
●圓形度未達0.6之粒子及最大長度為累積90%粒徑(D90)以上且圓形度未達0.925之粒子被視為凝聚塊而自解析對象中排除。	
●將圓形度為0.925以上之粒子視為維持球形者，將圓形度未達0.925之粒子視為未維持球形者。	
●藉由下式求出各粒子之體積。	

$$\text{體積} = \frac{4}{3} \times \pi \times \left(\frac{1}{2} \times \text{投影面積直徑} \right)^3$$

●藉由以下之數式求出球形率(實測值)(%)。

$$\text{球形率(實測值)} (\%) = \frac{\text{維持球形之粒子之總體積}}{\text{全部粒子之總體積}} \times 100$$

●另外，針對將球狀活性碳與球狀活性碳之粉碎物以一定比例混合而成之標準品測定球形率(實測值)(%)，藉此求出真值x與實測值y之一次回歸方程式(y=ax+b)，基於一次回歸方程式，求出錠劑型組合物中之球狀活性碳之球形率(真值)(%)。

較理想的是錠劑型之經口投與用組合物具有實用之硬度，以於輸送或者包裝等操作中不會破損。錠劑型組合物之硬度並無特別限定，較佳為20 N以上，更佳為30 N以上，進而較佳為50 N以上。於硬度未達20 N之情形時，有時會產生錠劑型組合物之輸送中之破損、或錠劑型組合物自包裝材中取出時之破損。又，錠劑型組合物之硬度之上限並無特別限定，但較佳為不會對錠劑型組合物之崩解性造成影響之範圍。

關於錠劑型組合物之硬度測定，使用錠劑硬度計(TBH320，ERWEKA公司製造)測量錠劑試樣之厚度，將測定值輸入至硬度計中之後，於室溫下進行測定。測定條件如下所示。

[表 3]

測定條件	
測定模式	恆定速度(Constant Speed)
壓縮速度	2.3 mm/s

本發明之經口投與用組合物之磨損度並無特別限定，較佳為7%以內，更佳為5%以內，進而較佳為3%以內，進而較佳為2%以內，最佳為1%以內。其原因在於，若磨損度

增大，則因錠劑型組合物於輸送中之振動負荷等而於包裝容器內發生磨損，藉此產生微粉而引起錠劑型組合物之破損。

磨損度之測定可依據「日本藥典第15改正版」參考資訊之磨損度試驗法，藉由如下方式進行。

即，準備相當於1~6.5 g之錠數之錠劑型組合物試樣，於試驗前將附著於錠劑型組合物之粉末除去後，精確地稱量錠劑型組合物試樣之質量，添加至滾筒中旋轉100次後，取出錠劑型組合物。以與試驗前相同之方式將附著於錠劑型組合物之粉末除去後，精確地稱量錠劑型組合物試樣之質量。

以下揭示磨損度之計算式。

(計算式)

$$\text{磨損度}(\%) = (\text{試驗前錠劑型組合物試樣質量}(\text{g}) - \text{試驗後錠劑型組合物試樣質量}(\text{g})) / \text{試驗前錠劑型組合物試樣質量}(\text{g}) \times 100$$

含有球狀活性碳作為有效成分之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物係於體內(消化道內)崩解，於使所含之球狀活性碳分離之狀態下，作為吸附劑而發揮功能者。即，於未崩解之錠劑之狀態，或添加劑與球狀活性碳結合之狀態下，難以作為吸附劑而吸附毒性物質。因此，於包含球狀活性碳之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物中，於崩解時間較長之情形時，較佳為添加適當之崩解劑，而調節崩解時間。經口投與用吸附劑組合物之崩解時間係符合日本藥

典中記載之崩解試驗法之基準者，較佳為30分鐘以內，更佳為20分鐘以內，最佳為10分鐘以內。

作為本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物中所使用之球狀活性碳，例如可使用日本專利特開平11-292770號公報、日本專利特開2002-308785號公報(日本專利第3522708號公報)、WO 2004/39381號公報、WO 2004/39380號公報、日本專利特開2005-314415號公報、日本專利特開2005-314416號公報、日本專利特開2004-244414號公報、日本專利特開2007-197338號公報、及日本專利特開2008-303193號公報中記載之球狀活性碳。以下，依序對各專利文獻中記載之球狀活性碳加以說明。

日本專利特開平11-292770號公報中記載之球狀活性碳較佳為直徑0.05~2 mm，更佳為0.1~1 mm之球狀活性碳。又，較佳為比表面積為500~2000 m²/g，更佳為700~1500 m²/g之球狀活性碳。又，較佳為孔隙半徑100~75000埃之空隙量為0.01~1 mL/g，更佳為0.05~0.8 mL/g之球狀活性碳。再者，上述比表面積係藉由使用自動吸附量測定裝置之甲醇吸附法所測得之值。空隙量係藉由汞細孔計(mercury penetration porosimeter)所測得之值。上述球狀活性碳與粉末活性碳相比，於服用時不會飛散，並且，即便連續使用亦不會引起便秘，於此方面較為有利。球狀活性碳之形狀為一重要因素，重要的是實質上為球狀。

日本專利特開平11-292770號公報中記載之球狀活性碳之製造中可使用任意活性碳原料，例如鋸屑、石炭、椰子

殼、石油系或石炭系之各種瀝青類或有機合成高分子。球狀活性碳例如可藉由使原料碳化後進行活化之方法而製造。作為活化之方法，可使用水蒸氣活化、化學品活化、空氣活化或二氧化碳活化等各種方法，但必須維持醫療上所容許之純度。

作為日本專利特開平11-292770號公報中記載之球狀活性碳，有源自碳質粉末之造粒活性碳、有機高分子煅燒之球狀活性碳及源自石油系煙(石油系瀝青)之球狀活性碳等。

於本發明中，作為有效成分之球狀活性碳，亦可使用(1)實施有氮處理等之球狀活性碳、(2)實施有氧化及/或還原處理之球狀活性碳等。可實施該等處理之球狀活性碳可為上述源自石油系瀝青之球狀活性碳、碳質粉末之造粒活性碳、有機高分子煅燒之球狀活性碳中之任一者。

上述之所謂氧化處理，係指於含有氧之氧化環境中進行高溫熱處理，作為氧源，可使用純氧、氧化氮或空氣等。又，所謂還原處理，係指於對於碳為惰性之環境中進行高溫熱處理，對於碳為惰性之環境可使用氮氣、氫氣或氨氣或該等之混合氣體而形成。

日本專利特開2002-308785號公報中記載之球狀活性碳係直徑為0.01~1 mm，藉由BET法(Brunauer-Emmett-Teller method，布厄特法)求得之比表面積為700 m²/g以上，孔隙直徑20~15000 nm之孔隙容積為0.04 mL/g以上且未達0.10 mL/g，總酸性基為0.30~1.20 meq/g，總鹼性基為0.20~0.70

meq/g之球狀活性碳。日本專利特開2002-308785號公報中記載之球狀活性碳具有特定範圍之孔隙容積。即，孔隙直徑20~15000 nm之孔隙容積為0.04 mL/g以上且未達0.10 mL/g。又，於本發明中，亦可使用總鹼性基為0.20~1.00 meq/g之球狀活性碳(參照日本專利特願2002-293906號或日本專利特願2002-293907號)。

另一方面，上述日本專利特開平11-292770號公報中記載之球狀活性碳係孔隙半徑100~75000埃之空隙容積(即，孔隙直徑20~15000 nm之孔隙容積)為0.1~1 mL/g。根據日本專利特開2002-308785號公報之記載，若將孔隙直徑20~15000 nm之孔隙容積調整為0.04 mL/g以上且未達0.10 mL/g，則可維持對作為毒性物質之 β -胺基異丁酸之較高之吸附特性，並且對作為有益物質之 α -澱粉酶之吸附特性顯著降低。球狀活性碳之孔隙直徑20~15000 nm之孔隙容積越大，越容易引起消化酶等有益物質之吸附，因此就減少有益物質之吸附之觀點而言，上述孔隙容積越小越好。然而，另一方面，若孔隙容積過小，則毒性物質之吸附量亦降低。因此，於經口投與用吸附劑中，重要的是毒性物質之吸附量(T)相對於有益物質之吸附量(U)之比(T/U)，即選擇吸附率。例如，可以DL- β -胺基異丁酸(毒性物質)之吸附量(Tb)相對於 α -澱粉酶(有益物質)之吸附量(Ua)之比(Tb/Ua)評價球狀活性碳之選擇吸附率。即，選擇吸附率例如可藉由以下之式進行評價，

$$A=Tb/Ua$$

(此處，A為選擇吸附率，Tb為DL-β-胺基異丁酸之吸附量，Ua為α-澱粉酶之吸附量)。

日本專利特開2002-308785號公報中記載之球狀活性碳於孔隙直徑20~15000 nm之孔隙容積為0.04 mL/g以上且未達0.10 mL/g之範圍內顯示出優異之選擇吸附率，且於上述孔隙容積為0.05 mL/g以上且未達0.10 mL/g之範圍內顯示出更優異之選擇吸附率。

日本專利特開2002-308785號公報中記載之球狀活性碳之直徑為0.01~1 mm。直徑較佳為0.02~0.8 mm。再者，於本說明書中，「直徑為Dl~Du」之表述表示於依據JIS K 1474製作之粒度累積線圖(其後結合平均粒徑之測定方法進行說明)中，與篩之網眼Dl~Du之範圍對應之過篩百分率(%)為90%以上。

日本專利特開2002-308785號公報中記載之球狀活性碳藉由BET法求得之比表面積(以下簡稱為「SSA」)為700 m²/g以上。若為SSA小於700 m²/g之球狀活性碳，則毒性物質之吸附性能降低，因此欠佳。SSA較佳為800 m²/g以上。SSA之上限並無特別限定，但就體密度及強度之觀點而言，SSA較佳為2500 m²/g以下。

進而，於日本專利特開2002-308785號公報中記載之球狀活性碳中，於官能基之構成中，總酸性基為0.30~1.20 meq/g，總鹼性基為0.20~0.70 meq/g。若為於官能基之構成中不滿足總酸性基為0.30~1.20 meq/g，總鹼性基為0.20~0.70 meq/g之條件之球狀活性碳，則有毒物質之吸附

能力降低，因此欠佳。於官能基之構成中，總酸性基較佳為0.30~1.00 meq/g，總鹼性基較佳為0.30~0.60 meq/g。該官能基之構成較佳為總酸性基為0.30~1.20 meq/g，總鹼性基為0.20~0.70 meq/g，酚性羥基為0.20~0.70 meq/g，及羧基為0.15 meq/g以下之範圍，且總酸性基(a)與總鹼性基(b)之比(a/b)為0.40~2.5，總鹼性基(b)、酚性羥基(c)、及羧基(d)之關係 $[(b+c)-d]$ 為0.60以上。

日本專利特開2002-308785號公報中記載之球狀活性碳所具有之各物性值，即平均粒徑、比表面積、孔隙容積、總酸性基、及總鹼性基係藉由以下方法測定。

(1) 平均粒徑

針對球狀活性碳，依據JIS K 1474製作粒度累積線圖。平均粒徑係於粒度累積線圖中自橫軸之50%之點之垂直線與粒度累積線之交點向橫軸畫水平線，求出交點所示之篩之網眼(mm)，設為平均粒徑。

(2) 比表面積

可使用利用連續流通式之氣體吸附法之比表面積測定器(例如MICROMERITICS公司製造「Flow Sorb II 2300」)，測定球狀活性碳試樣之氣體吸附量，並藉由BET公式計算比表面積。具體而言，將作為試樣之球狀活性碳填充至試樣管中，一面於該試樣管中通入含有氮氣30體積%之氬氣，一面進行以下操作，求出氮氣對球狀活性碳試樣之吸附量。即，將試樣管冷卻至-196℃，使氮氣吸附於球狀活性碳試樣上。繼而，將試樣管恢復至室溫。利用熱導偵檢

器(thermal conductivity detector)測定此時自球狀活性碳試樣中脫出之氮氣量，設為吸附氣體量(v)。

使用由BET公式導出之近似式：

$$v_m = 1/(v \cdot (1-x))$$

藉由液氮溫度下之藉由氮氣吸附之1點法(相對壓力 $x=0.3$) 求出 v_m ，並藉由下式：

$$\text{比表面積} = 4.35 \times v_m (\text{m}^2/\text{g})$$

計算試樣之比表面積。於上述各計算式中， v_m 為於試樣表面形成單分子層所需之吸附量(cm^3/g)， v 為實測之吸附量(cm^3/g)， x 為相對壓力。

(3) 藉由汞滲法測得之孔隙容積

可使用汞細孔計(例如，MICROMERITICS公司製造「AUTOPORE 9200」)測定孔隙容積。將作為試樣之球狀活性碳添加至試樣容器中，於2.67 Pa以下之壓力下脫氣30分鐘。繼而，將汞導入試樣容器內，緩慢地加壓而將汞壓入球狀活性碳試樣之孔隙中(最高壓力=414 MPa)。根據此時之壓力與汞之壓入量之關係，使用以下各計算式測定球狀活性碳試樣之孔隙容積分佈。

具體而言，測定自相當於孔隙直徑15 μm 之壓力(0.07 MPa)直至最高壓力(414 MPa：相當於孔隙直徑3 nm)為止壓入球狀活性碳試樣中之汞之體積。關於孔隙直徑之計算，於以壓力(P)將汞壓入直徑(D)之圓筒形之孔隙中之情形時，若將汞之表面張力設為「 γ 」，將汞與孔隙壁之接觸角設為「 θ 」，則根據表面張力與作用於孔隙剖面之壓力之

平衡，下式：

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

成立。因此

$$\text{成為 } D=(-4\gamma\cos\theta)/P。$$

於本說明書中，將汞之表面張力設為484 dyne/cm，將汞與碳之接觸角設為130度，以MPa表示壓力P，以 μm 表示孔隙直徑D，藉由下述式：

$$D=1.27/P$$

求出壓力P與孔隙直徑D之關係。本發明中之孔隙直徑20~15000 nm之範圍內之孔隙容積相當於自壓汞壓力0.07 MPa直至63.5 MPa為止所壓入之汞之體積。

(4) 總酸性基

總酸性基係於0.05 mol/L之NaOH溶液50 mL中添加以通過200號之篩之方式粉碎之球狀活性碳試樣1 g，振盪48小時後，將球狀活性碳試樣過濾分離，藉由中和滴定求得之NaOH之消耗量。

(5) 總鹼性基

總鹼性基係於0.05 mol/L之HCl溶液50 mL中添加以通過200號之篩之方式粉碎之球狀活性碳試樣1 g，振盪24小時後，將球狀活性碳試樣過濾分離，藉由中和滴定求得之HCl之消耗量。

進而，作為本發明之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之有效成分即球狀活性碳，可使用WO 2004/39381號公報中記載之球狀活性碳或者其表面改質球狀活性碳，即以熱

硬化性樹脂為碳源而製造，直徑為0.01~1 mm，並且藉由Langmuir(朗繆爾)之吸附式求得之比表面積為1000 m²/g以上之球狀活性碳、或者其表面改質球狀活性碳。

於WO 2004/39381號公報中記載之球狀活性碳或者其表面改質球狀活性碳中，若總鹼性基為0.4 meq/g以上，則可獲得更優異之吸附性能。又，總鹼性基更佳為0.6 meq/g以上，最佳為0.7 meq/g以上。

作為用作起始材料之上述熱硬化性樹脂，具體而言，可列舉：酚樹脂，例如酚醛清漆型酚樹脂、可溶酚醛型酚樹脂、酚醛清漆型烷基酚樹脂、或可溶酚醛型烷基酚樹脂，此外亦可使用呋喃樹脂、脲樹脂、三聚氰胺樹脂、或環氧樹脂等。作為熱硬化性樹脂，進而可使用二乙烯基苯與苯乙烯、丙烯腈、丙烯酸、或甲基丙烯酸之共聚物。

又，作為上述熱硬化性樹脂，亦可使用離子交換樹脂。離子交換樹脂通常包含二乙烯基苯與苯乙烯、丙烯腈、丙烯酸、或甲基丙烯酸之共聚物(即，熱硬化性樹脂)，基本上包含於具有立體網狀骨架之共聚物母體上鍵結有離子交換基之結構。離子交換樹脂根據離子交換基之種類，大致分為具有磺酸基之強酸性離子交換樹脂、具有羧酸基或磺酸基之弱酸性離子交換樹脂、具有四級銨鹽之強鹼性離子交換樹脂、具有一級或三級胺之弱鹼性離子交換樹脂，此外，作為特殊之樹脂，有具有酸及鹼兩種離子交換基之所謂之混成型離子交換樹脂，根據WO 2004/39381號公報，可使用該等全部之離子交換樹脂作為原料，但尤佳為使用

酚樹脂作為起始材料。

WO 2004/39381號公報中記載之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳藉由Langmuir(朗繆爾)之吸附式求得之比表面積為 $1000 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上。若為SSA小於 $1000 \text{ m}^2/\text{g}$ 之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳，則毒性物質之吸附性能降低，因此欠佳。SSA較佳為 $1000 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上。SSA之上限並無特別限定，但就體密度及強度之觀點而言，SSA較佳為 $3000 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下。

於WO 2004/39381號公報中記載之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳中，特定孔隙直徑範圍內之孔隙容積並無特別限定，但就獲得更優異之選擇吸附性之觀點而言，孔隙直徑 $7.5\sim 15000 \text{ nm}$ 之孔隙容積較佳為未達 0.25 mL/g ，尤佳為 0.2 mL/g 以下。

於WO 2004/39381號公報中記載之表面改質球狀活性碳(即，藉由對上述球狀活性碳進一步進行氧化處理及還原處理而製造之產物)中，於官能基之構成中，總酸性基為 $0.40\sim 1.00 \text{ meq/g}$ ，總鹼性基為 $0.40\sim 1.10 \text{ meq/g}$ 。若於官能基之構成中滿足總酸性基為 $0.40\sim 1.00 \text{ meq/g}$ ，總鹼性基為 $0.40\sim 1.00 \text{ meq/g}$ 之條件，則上述選擇吸附特性提高，尤其是上述有毒物質之吸附能力提高，因此較佳。於官能基之構成中，總酸性基較佳為 $0.40\sim 0.90 \text{ meq/g}$ ，總鹼性基較佳為 $0.40\sim 1.00 \text{ meq/g}$ 。

WO 2004/39381號公報中記載之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳所具有之各物性值中，平均粒徑、孔隙容積、

總酸性基、及總鹼性基可藉由上述日本專利特開 2002-308785 號公報中記載之方法而測定。再者，於利用汞滲法之孔隙容積之測定中，所謂孔隙直徑 7.5~15000 nm 之範圍之孔隙容積，係相當於自壓汞壓力 0.085 MPa 直至 169 MPa 為止所壓入之汞之體積。

又，比表面積係藉由以下方法測定。

(6) 比表面積(利用 Langmuir(朗繆爾)公式之比表面積之計算法)

可使用利用氣體吸附法之比表面積測定器(例如，MICROMERITICS 公司製造「ASAP2010」)，測定球狀活性碳試樣或表面改質球狀活性碳試樣之氣體吸附量，藉由 Langmuir(朗繆爾)公式計算比表面積。具體而言，將作為試樣之球狀活性碳或表面改質球狀活性碳填充於試樣管中，於 300℃ 下減壓乾燥後，測定乾燥後之試樣重量。其次，將試樣管冷卻至 -196℃，於試樣管中導入氮氣而使氮氣吸附於球狀活性碳試樣或表面改質球狀活性碳試樣上，測定氮氣分壓與吸附量之關係(吸附等溫線)。

將氮氣之相對壓力設為 p ，將此時之吸附量設為 $v(\text{cm}^3/\text{g}, \text{STP})$ ，進行 Langmuir(朗繆爾)繪製。即，縱軸取 p/v ，橫軸取 p ，於 p 為 0.05~0.3 之範圍內進行繪製，若將此時之斜率設為 $b(\text{g}/\text{cm}^3)$ ，則比表面積 S (單位 = m^2/g) 可藉由下述式求出。

[數 1]

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

此處，MA係氮氣分子之剖面面積，使用0.162 nm²。

進而，作為本發明之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之有效成分即球狀活性碳，可使用WO 2004/39380號公報中記載之球狀活性碳或者其表面改質球狀活性碳，即直徑為0.01~1 mm，藉由Langmuir之吸附式求得之比表面積為1000 m²/g以上，並且藉由式(1)：

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

[式中，I₁₅為利用X射線繞射法之繞射角(2θ)為15°時之繞射強度，I₃₅為利用X射線繞射法之繞射角(2θ)為35°時之繞射強度，I₂₄為利用X射線繞射法之繞射角(2θ)為24°時之繞射強度]

求得之繞射強度比(R值)為1.4以上的球狀活性碳或者其表面改質球狀活性碳。

WO 2004/39380號公報中記載之球狀活性碳或者其表面改質球狀活性碳與WO 2004/39381號公報中記載之球狀活性碳或者其表面改質球狀活性碳，關於平均粒徑、比表面積、孔隙容積、總酸性基、及總鹼性基，具有相同特徵。另一方面，WO 2004/39381號公報中記載之球狀活性碳或者其表面改質球狀活性碳之特徵之一為以熱硬化性樹脂為碳源而製造，相對於此，WO 2004/39380號公報中記載之

球狀活性碳或者其表面改質球狀活性碳之主要特徵在於具有滿足上述式(1)之繞射強度比(R值)。繞射強度比(R值)為1.4以上之表面改質球狀活性碳與繞射強度比(R值)未達1.4之表面改質球狀活性碳相比， β -胺基異丁酸之吸附能力提高，作為毒性物質之選擇吸附性提高之經口投與用吸附劑較為有效。又，於WO 2004/39380號公報中記載之球狀活性碳或者其表面改質球狀活性碳中，藉由上述式(1)計算之繞射強度比(R值)較佳為1.4以上，更佳為1.5以上，進而較佳為1.6以上。

再者，作為本發明之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之有效成分之球狀活性碳，進而亦可使用日本專利特開2005-314415號公報中記載之平均粒徑較小之球狀活性碳即平均粒徑為50~200 μm 且藉由BET法求得之比表面積為700 m^2/g 以上之球狀活性碳，或者日本專利特開2005-314416號公報中記載之平均粒徑較小之表面改質球狀活性碳即平均粒徑為50~200 μm ，藉由BET法求得之比表面積為700 m^2/g 以上，總酸性基為0.30 meq/g~1.20 meq/g，並且總鹼性基為0.20 meq/g~0.9 meq/g之表面改質球狀活性碳。

日本專利特開2005-314415號公報中記載之球狀活性碳如上所述具有特定範圍之平均粒徑。即，平均粒徑為50~200 μm ，較佳為50~180 μm ，更佳為50~150 μm 。再者，於本說明書中，所謂平均粒徑(D_{v50})，係指於體積基準之粒度累積線圖中粒度累積率50%時之粒徑。

日本專利特開2005-314415號公報中記載之球狀活性碳較佳為其粒度分佈較狹窄。例如，於藉由個數基準平均之長度平均粒徑 $D_1(=\Sigma nD/\Sigma n)$ 與重量基準分佈之重量平均粒徑 $D_4(=\Sigma(nD^4)/\Sigma(nD^3))$ 之比 (D_4/D_1) 表示之情形時，用作本發明之經口投與用吸附劑之球狀活性碳之上述之比 (D_4/D_1) 較佳為3以下，更佳為2以下，進而較佳為1.5以下。此處，顯示出上述之比 (D_4/D_1) 越接近1，粒度分佈越狹窄之情況。再者，於上述計算式中，D為測定粒徑分類之代表粒徑，n為個數。

日本專利特開2005-314415號公報中記載之球狀活性碳可使用任意含有碳之材料作為碳源。作為可使用之含有碳之材料，例如可使用合成樹脂或瀝青。作為合成樹脂，可使用熱熔融性樹脂或熱不溶性樹脂。此處，所謂熱熔融性樹脂，係指若於不進行不溶化處理之情況下進行活化處理，則隨著溫度上升而熔融、分解之樹脂，係無法獲得活性碳之樹脂。然而，若預先實施不溶化處理後進行活化處理，則可製成活性碳。相對於此，所謂熱不溶性樹脂，係指即便於不進行不溶化處理之情況下進行活化處理，亦可於不伴隨溫度上升而熔融之情況下進行碳化，從而可獲得活性碳之樹脂。再者，所謂不溶化處理，係指如下所述例如於含有氧之環境中於150℃~400℃下進行氧化處理。

熱熔融性樹脂之代表例為熱塑性樹脂，例如可列舉交聯乙烯系樹脂。另一方面，熱不溶性樹脂之代表例為熱硬化性樹脂，可列舉酚樹脂或呋喃樹脂。可自公知之熱塑性樹

脂或熱硬化性樹脂之中使用可形成球狀體之任意之熱塑性樹脂或熱硬化性樹脂。再者，於由交聯乙烯系樹脂獲得表面改質球狀活性碳之情形時，上述不熔化處理為必需，相對於此，於由藉由對交聯乙烯系樹脂賦予官能基而製造之離子交換樹脂獲得球狀活性碳之情形時，不需要上述不熔化處理。認為此情況係因官能基賦予處理或所導入之官能基而使交聯乙烯系樹脂由熱熔融性樹脂改性為熱不熔性樹脂。即，交聯乙烯系樹脂包含於本說明書中之熱熔融性樹脂中，相對於此，離子交換樹脂包含於本說明書中之熱不熔性樹脂中。作為日本專利特開2005-314415號公報中記載之球狀活性碳之碳源，較佳為使用離子交換樹脂、交聯乙烯系樹脂或瀝青，更佳為使用離子交換樹脂或交聯乙烯系樹脂。

日本專利特開2005-314415號公報中記載之球狀活性碳藉由BET法求得之比表面積為 $700 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上。若為SSA小於 $700 \text{ m}^2/\text{g}$ 之球狀活性碳，則毒性物質之吸附性能降低，因此欠佳。SSA較佳為 $1000 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上。SSA之上限並無特別限定，但就體密度及強度之觀點而言，SSA較佳為 $3000 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下。

日本專利特開2005-314415號公報中記載之球狀活性碳之孔隙容積並無特別限定。例如，孔隙直徑 $7.5\sim 15000 \text{ nm}$ 之孔隙容積可為 $0.01 \text{ mL/g}\sim 1 \text{ mL/g}$ 。又，孔隙直徑 $20\sim 15000 \text{ nm}$ 之孔隙容積可較佳為 $0.01 \text{ mL/g}\sim 1 \text{ mL/g}$ ，尤佳為 $0.04 \text{ mL/g}\sim 1 \text{ mL/g}$ 。又，日本專利特開2005-314415號公報

中記載之球狀活性碳之體密度並無特別限定，但較佳為未達0.54 g/mL，進而較佳為未達0.50 g/mL。

日本專利特開2005-314415號公報中記載之球狀活性碳所具有之各物性值中，平均粒徑、比表面積(利用BET法之比表面積之計算法)、及利用汞滲法之孔隙容積可藉由上述日本專利特開2002-308785號公報、或WO 2004/39381號公報中記載之方法而測定。

又，體密度係藉由下述實施例中記載之方法測定。進而，粒度分佈係藉由以下方法測定。

(7) 粒度分佈

使用雷射繞射式粒度分佈測定裝置[島津製作所股份有限公司：SALD-3000S]，測定個數基準之粒度分佈，求出測定粒徑分類之代表粒徑 D 、及該測定粒徑分類內之個數 n 之值，並藉由以下之式計算長度平均粒徑 D_1 、及重量平均粒徑 D_4 。

[數2]

$$D_1 = \frac{\sum(nD)}{\sum n}$$

[數3]

$$D_4 = \frac{\sum(nD^4)}{\sum(nD^3)}$$

日本專利特開2005-314416號公報中記載之表面改質球

狀活性碳於平均粒徑、比表面積、孔隙容積方面與2005-314415號公報中記載之球狀活性碳具有相同之特徵。即，日本專利特開2005-314416號公報中記載之表面改質球狀活性碳實質上可藉由將日本專利特開2005-314415號公報中記載之球狀活性碳氧化及還原而獲得。

具體而言，日本專利特開2005-314416號公報中記載之表面改質球狀活性碳係表示酸性點為0.30 meq/g以上之球狀活性碳。相對於此，日本專利特開2005-314415號公報中記載之表面非改質球狀活性碳係表示酸性點未達0.30 meq/g之球狀活性碳。表面改質球狀活性碳係藉由在對碳前驅物進行熱處理之後，進行活化處理，進而實施利用氧化處理及還原處理之表面改質處理而獲得之多孔質體，可對酸及鹼顯示出適度之相互作用。另一方面，表面非改質球狀活性碳例如為藉由在對碳前驅物進行熱處理後，進行活化處理而獲得之多孔質體而未實施其後之利用氧化處理及還原處理之表面改質處理的球狀活性碳，或者為藉由在上述活化處理之後實施非氧化性環境中之熱處理而獲得之球狀活性碳。

本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物之吡啶吸附速度試驗中之測定值較佳為填充作為有效成分之球狀活性碳之膠囊劑之測定值之70~130%之範圍，更佳為該膠囊之85~115%之範圍。錠劑型經口投與用吸附劑組合物顯示出與先前之細粒劑、或膠囊劑之經口投與用吸附劑同等之吸附特性。即，藉由製成含有添加劑之錠劑，吡啶吸附速度

不降低。本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物之吡啶吸附速度不降低之原因並無特別限定，推測為：由於上述粒子製劑用添加劑之分子量為10,000以上，及藉由使粒子製劑用添加劑富有水溶性或水分散性，球狀活性碳於體內迅速分散，而不會妨礙其吸附特性。

填充有球狀活性碳之膠囊劑及本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物之吡啶吸附試驗係使用日本藥典之溶出試驗器並藉由如下方式進行。

將吡啶0.1 g溶解於溶出試驗第2液1 L中而製成試驗液。將其加溫至41℃，使用0.45 μm薄膜過濾器進行吸濾，藉此進行脫氣。將已脫氣之試驗液900 mL注入溶出試驗器之容器中，放置直至變為37℃為止。含有球狀活性碳200 mg之膠囊劑1個或含有球狀活性碳200 mg等效量之錠劑型組合物1個投入溶出試驗器之容器中，藉由槳式法開始將轉速設為每分鐘旋轉100次之吸附試驗。於1小時後對試驗液取樣10 mL，利用0.45 μm薄膜過濾器進行過濾。最初之5 mL廢棄，將剩餘之濾液回收，作為試樣溶液。試樣溶液中之吡啶濃度之定量係使用高效液相層析法，於以下分析條件下進行測定。

[表 4]

分析條件	
管柱	十八烷基矽烷基化矽膠管柱系填充管柱 5 μm 4.6 mm I.D.×150 mm
流動相	水/甲醇混合液(1:1)
管柱溫度	40℃
流量	1.0 mL/min
檢測波長	238 nm
試樣注入量	10 μL

錠劑型之經口投與用吸附劑組合物可進而利用塗佈劑實施塗佈。塗佈係以素錠之硬度及磨損度之改善，惡味、惡臭、或顏色之遮蔽，或主藥之穩定化等為目的而進行。作為塗佈劑，可列舉：滑石、沈澱碳酸鈣、明膠、阿拉伯膠、支鏈澱粉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物E、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、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、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、乙酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯、羧基乙基纖維素、乙基纖維素、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物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濁液等。

再者，於本說明書中，於將錠劑成形後於其表面塗佈之塗佈劑亦包含於添加劑中。再者，即便為通常分類為塗佈劑之化合物，只要滿足上述之粒子製劑用添加劑之「薄膜形成能力」，則亦可於本發明中為了錠劑之成形而用作粒子製劑用添加劑。

[2] 錠劑型經口投與用組合物之製造方法

本發明之錠劑型經口投與用組合物可藉由以下之本發明之錠劑型經口投與用組合物之製造方法而製造。然而，本發明之錠劑型經口投與用組合物之製造方法並不限定於以下之製造方法。

本發明之錠劑型之經口投與用組合物之製造方法包括：

(1)混練步驟，其將粒子狀物質65~99重量份、添加劑1~35

重量份、及溶劑10重量份以上加以混練之步驟，且粒子狀物質與添加劑之合計為100重量份；(2)成形步驟，其將上述混練物成形為錠劑型；及(3)乾燥步驟，其將上述成形物乾燥。上述粒子狀物質不顯示出在水中之溶解性及膨潤性，承受2 MPa之壓力之情形時之變形率為2%以下，並且抗壓強度為5 MPa以上。又，上述添加劑含有合計1重量份以上之1種以上之粒子製劑用添加劑。並且，上述粒子製劑用添加劑係於將粒子製劑用添加劑之1重量%之水溶液或水分散液0.5 mL滴加至氟樹脂平面上並進行加熱乾燥之情形時形成薄膜者。

具體而言，於本發明之製造方法中，可相對於球狀活性碳65~99重量份，以合計成為100重量份之方式添加添加劑。即，添加劑為1重量份~35重量份，添加劑中含有1重量份以上之粒子製劑用添加劑，較佳為含有1.5重量份以上，更佳為含有2重量份以上，進而較佳為含有3重量份以上，進而較佳為含有4重量份以上，進而較佳為含有5重量份以上。藉由含有1重量份以上之粒子製劑用添加劑，可獲得作為錠劑而實用之硬度、磨損度、及崩解分散性。又，只要所製造之錠劑可獲得實用之硬度、磨損度、及崩解分散性，則可含有粒子製劑用添加劑以外之添加劑(其他添加劑)。再者，本發明之錠劑型之經口投與用組合物之製造方法中所使用之粒子狀物質、添加劑、粒子製劑用添加劑、及粒子製劑用添加劑以外之添加劑可使用上述「[1]錠劑型經口投與用組合物」之欄中所說明者。

更具體而言，於本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物之製造方法中，球狀活性碳與1種以上之添加劑之合計為100重量份，使用65~99重量份之球狀活性碳、及1~35重量份之添加劑，且上述添加劑包含合計1重量份以上之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑。並且，亦可包含(b)其他添加劑。即，於本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物之製造方法中，含有未達65~99重量份之球狀活性碳、及合計1~35重量份之1種以上之添加劑，上述添加劑包含合計1~35重量份之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑、及0~34重量份之(b)其他添加劑。

更佳為，於本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物之製造方法中，球狀活性碳與1種以上之添加劑之合計為100重量份，使用65~98重量份之球狀活性碳、及1.5~35重量份之添加劑，且上述添加劑包含合計1.5重量份以上之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑。並且，亦可包含(b)其他添加劑。即，於本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物中，含有65~98.5重量份之球狀活性碳、及合計1.5~35重量份之1種以上之添加劑，上述添加劑包含合計1.5~35重量份之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑、及0~33.5重量份之(b)其他添加劑。

進而較佳為，於本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物之製造方法中，球狀活性碳與1種以上之添加劑之合計為100重量份，使用65~98重量份之球狀活性碳、及2~35重量份之添加劑，上述添加劑包含合計2重量份以上之(a) 1

種以上之粒子製劑用添加劑。並且，亦可包含(b)其他添加劑。即，於本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物中，含有65~98重量份之球狀活性碳、及合計2~35重量份之1種以上之添加劑，上述添加劑包含合計2~35重量份之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑、及0~33重量份之(b)其他添加劑。

進而較佳為，於本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物之製造方法中，球狀活性碳與1種以上之添加劑之合計為100重量份，使用65~97重量份之球狀活性碳、及3~35重量份之添加劑，上述添加劑包含合計3重量份以上之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑。並且，亦可包含(b)其他添加劑。即，於本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物中，含有65~97重量份之球狀活性碳、及合計3~35重量份之1種以上之添加劑，上述添加劑包含合計3~35重量份之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑，及0~32重量份之(b)其他添加劑。

進而較佳為，於本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物之製造方法中，球狀活性碳與1種以上之添加劑之合計為100重量份，使用65~96重量份之球狀活性碳、及4~35重量份之添加劑，上述添加劑包含合計4重量份以上之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑。並且，亦可包含(b)其他添加劑。即，於本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物中，包含65~96重量份之球狀活性碳、及合計4~35重量份之1種以上之添加劑，上述添加劑包含合計4~35重量份之(a) 1種

以上之粒子製劑用添加劑、及0~31重量份之(b)其他添加劑。

進而較佳為，於本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物之製造方法中，球狀活性碳與1種以上之添加劑之合計為100重量份，使用65~95重量份之球狀活性碳、及5~35重量份之添加劑，且上述添加劑包含合計5重量份以上之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑。並且，亦可包含(b)其他添加劑。即，於本發明之錠劑型經口投與用吸附劑組合物中，包含65~95重量份之球狀活性碳、及合計5~35重量份之1種以上之添加劑，上述添加劑包含合計5~35重量份之(a) 1種以上之粒子製劑用添加劑、及0~30重量份之(b)其他添加劑。

溶劑係為了將球狀活性碳及添加劑加以混練，並使粒子製劑用添加劑於球狀活性碳表面形成薄膜而添加者。因此，溶劑可添加於球狀活性碳與添加劑之混合物中，亦可將預先溶解或分散有粒子製劑用添加劑之溶劑添加於球狀活性碳中。溶劑之添加量只要為可使球狀活性碳及添加劑充分混練，而使粒子製劑用添加劑於球狀活性碳表面形成薄膜之量，則無特別限定。又，溶劑係於下述之乾燥步驟(3)中，將其大部分自錠劑型組合物中除去。因此，溶劑之添加量可根據球狀活性碳之量及添加劑之量而適當調整，但亦可為10重量份以上，較佳為10~100,000重量份，更佳為10~10,000重量份，更佳為10~1,000重量份，進而較佳為20~500重量份，進而較佳為30~300重量份，最佳為40~200

重量份。若未達10重量份，則有時無法使球狀活性碳充分混練。又，即便超過100,000重量份，亦可藉由乾燥除去溶劑，因此並無嚴重問題，但就乾燥效率等經濟上之原因而言，添加必需以上之大量之溶劑並不理想。

又，於使用相對較大量之溶劑、例如500重量份以上之溶劑之情形時，亦可利用大量之溶劑將球狀活性碳及添加劑均勻地分散或溶解後，藉由過濾而將溶劑除去。

可用於錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之製造之溶劑並無特別限定，可使用水性溶劑及有機溶劑等。具體而言，可列舉：水(尤其是純化水)、乙醇、異丙醇、二氯甲烷或該等之混合溶劑，尤佳為純化水。

於本發明之製造方法中之成形步驟(2)中，係將所獲得之混練物(漿料)填充於成形模具中進行成形。成形可藉由於成形模具中按壓漿料而進行，但亦可使用壓錠機於低壓下進行。於進行加壓之情形時，其壓力只要使球狀活性碳之破壞未達20%，則無特別限制。

於本發明之製造方法中之乾燥步驟(3)中，對成形模具之混練物進行乾燥。乾燥方法只要可使混練物之溶劑蒸發，則並無限定，例如可藉由冷凍乾燥、減壓乾燥、送風乾燥、或加熱乾燥而進行。

作為本發明之錠劑型經口投與用組合物之製造方法中之粒子狀物質，可列舉球狀活性碳，於有害物質吸附用之情形時，可製造錠劑型經口投與用吸附劑組合物。於錠劑型經口投與用吸附劑組合物之製造中，為了確保球狀活性碳

之吸附特性，較佳為於減壓下進行乾燥。

本發明之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之肝病惡化因子或腎臟病中之毒性物質之吸附性優異，因此可用作腎病之治療用或預防用經口投與用吸附劑，或者可用作肝病之治療用或預防用經口投與用吸附劑。

作為腎病，例如可列舉：慢性腎功能衰竭、急性腎功能衰竭、慢性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎炎、急性腎炎症候群、急性進行性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、腎病症候群、腎硬化症、間質性腎炎、細尿管症、類脂質腎病、糖尿病性腎症、腎血管性高血壓、或高血壓症候群、或者上述原發疾病所伴隨之繼發性腎病，進而可列舉透析前之輕度腎功能衰竭，亦可用於透析前之輕度腎功能衰竭之症狀改善或透析中之症狀改善(參照「臨床腎臟學」朝倉書店，本田西男、小磯謙吉、黑川清，1990年版；及「腎臟病學」醫學書院，尾前照雄、藤見惺編集，1981年版)。

又，作為肝病，例如可列舉：猛爆性肝炎、慢性肝炎、病毒性肝炎、酒精性肝炎、肝纖維化症、肝硬化、肝癌、自體免疫性肝炎、藥物敏感性肝障礙、原發性膽汁性肝硬化、震顫、腦病、代謝異常、或功能異常。此外，亦可用於由存在於體內之有害物質所致之疾病、即精神病等之治療。

因此，本發明之經口投與用吸附劑組合物於用作腎臟疾病治療藥之情形時，含有上述表面改質球狀活性碳作為有

效成分。於將本發明之經口投與用吸附劑組合物用作腎臟疾病治療藥或肝臟疾病治療藥之情形時，其投與量根據投與對象為人類或者其他動物，又，受年齡、個體差異、或症狀等影響，因此視情況亦存在下述範圍外之投與量較適當之情況，但通常以人類為對象之情形時之經口投與量以球狀活性碳之重量計，每天將1~20 g分3~4次服用，進而可根據症狀適當增減。例如，於使用上述KREMEZIN作為腎臟疾病治療藥之情形時，以球狀活性碳計，每天之投與量為6 g。並且，將其分為3次服用，因此每1次之服用量為2 g。例如，於1錠中含有500 mg之球狀活性碳之錠劑型組合物之情形時，成為1次服用4錠，1天服用12錠。

[實施例]

以下，藉由實施例具體說明本發明，但該等並非限定本發明之範圍者。

於本實施例中，將錠劑型組合物中所含之球狀活性碳進行最密填充時之鬆體積、體密度、錠劑型組合物之硬度、錠劑型組合物之磨損度、錠劑型組合物中之球狀活性碳之球形率、及吶噪吸附速度試驗係藉由以下方法測定。再者，以下測定方法係使用球狀活性碳之測定方法，除吶噪吸附試驗以外，亦可應用於本發明中所使用之粒子狀物質。

(1) 敲緊密度

於50 mL之量筒中填充球狀活性碳之試樣20 g，敲打50次後，用試樣重量除以體積而算出敲緊密度。再者，藉由

該方法獲得之測定值與藉由JIS K 1474-5.7.2之填充密度測定法獲得之測定值在製造例2中記載之有效數字範圍內完全無差異。

(2) 將錠劑型組合物中所含之球狀活性碳進行最密填充時之鬆體積

將用錠劑1錠中所使用之球狀活性碳之重量除以藉由上述方法獲得之敲緊密度而獲得者設為每1錠錠劑之「將錠劑型組合物中所含之球狀活性碳進行最密填充時之鬆體積(V_2)」。

(3) 錠劑型組合物之硬度

針對錠劑型組合物之硬度測定，使用錠劑硬度計(TBH320，ERWEKA製造)測量錠劑型組合物試樣之厚度，將測定值輸入硬度計後，於室溫下進行測定。測定條件如下所示。

[表 5]

測定條件	
測定模式	恆定速度(Constant Speed)
壓縮速度	2.3 mm/s

以 $n=1$ 實施該操作。

(4) 錠劑型組合物之磨損度

磨損度之測定係依據「日本藥典第15改正版」參考資訊之磨損度試驗法，藉由如下方式進行。

準備相當於1~6.5 g之數量之錠劑型組合物試樣，試驗前將附著於錠劑型組合物之粉末除去後，精確地稱量錠劑型組合物試樣之質量，添加至磨損度試驗機(TFT-120，富山

產業製造)滾筒中，旋轉100次後，取出錠劑。以與試驗前相同之方式將附著於錠劑型組合物之粉末除去後，精確地稱量錠劑型組合物試樣之質量。

以下揭示磨損度之計算式。

(計算式)

磨損度(%)=(試驗前錠劑型組合物試樣質量(g)-試驗後錠劑型組合物試樣質量(g))/試驗前錠劑型組合物試樣質量(g)×100

(5) 錠劑型組合物之崩解試驗

崩解試驗係使用崩解試驗器(NT-20H，富山產業製造)，依據日本藥典之崩解試驗法，藉由如下方式進行。

使用水作為試驗液，將錠劑型組合物分別添加至試驗器之1~6根玻璃管中之後裝入輔助盤，進行30分鐘上下運動後，針對玻璃管內之錠劑型組合物，確認適合崩解。崩解之定義係設為錠劑型組合物之形狀完全自玻璃管內消失之狀態、或於玻璃管內確認到殘留物但明顯為未保留原形之軟質物質之狀態。

(6) 錠劑型組合物中之球狀活性碳之球形率

(使用粒度-形狀分佈測定器之測定)

錠劑型組合物中之球狀活性碳之球形率之測定係使用粒度-形狀分佈測定器(PITA-2型，清新企業股份有限公司製造)，藉由如下方式進行。

作為將球狀活性碳(亦包含經粉碎之粒子)自錠劑型組合物中分離之預處理，取該錠劑1.5 g~2.5 g，添加至容積50

mL之塑膠製離心管中，添加純化水50 mL，進行10分鐘超音波處理，藉此使錠劑崩解分散。其後，利用濾紙進行過濾，藉此回收球狀活性碳。將所回收之球狀活性碳於105℃下乾燥4小時而製成樣品。為了防止由凝聚塊引起之裝置之孔堵塞，而視需要使用網眼500 μm之篩將其除去。

使用粒度-形狀分佈測定器(PITA-2型，清新企業股份有限公司製造)之測定及解析如下所述。

[表 6]

測定條件	
溶劑	異丙醇
物鏡	2倍
測定範圍	8~1500 μm
測定粒子數	500個以上(0.1 g)

解析條件

- 圓形度未達0.6之粒子及最大長度為累積90%粒徑(D90，藉由雷射繞射法另外測定)473.6 μm以上且圓形度未達0.925之粒子被視為凝聚塊而自解析對象中排除。
- 將圓形度為0.925以上之粒子視為維持球形者，將圓形度未達0.925之粒子視為未維持球形者。
- 藉由下式求出各粒子之體積。

$$\text{體積} = \frac{4}{3} \times \pi \times \left(\frac{1}{2} \times \text{投影面積直徑} \right)^3$$

- 藉由以下之數式求出球形率(實測值)(%)。

$$\text{球形率(實測值)} (\%) = \frac{\text{維持球形之粒子之總體積}}{\text{全部粒子之總體積}} \times 100$$

- 對另外將球狀活性碳與球狀活性碳之粉碎物以9:1、5:5、10:0混合而成之標準品測定球形率(實測值)(%)，藉此求出真值x與實測值y之一次回歸方程式(y=ax+b)，基於一次回歸方程式，求出錠劑型組合物中之球狀活性碳之球形率(真值)(%)。

(使用 CCD(charge-coupled device，電荷耦合裝置)相機之

測定)

於比較例16中，藉由使用CCD相機之簡易方法，測定錠劑型組合物中之球狀活性碳之球形率。作為將球狀活性碳(亦包含經粉碎之粒子)自錠劑型組合物中分離之預處理，取該錠劑6錠，添加至容積50 mL之塑膠製離心管中，添加純化水50 mL，進行10分鐘超音波處理，藉此使錠劑崩解分散。於3500 rpm×5分鐘之條件下進行離心分離並將上清液除去。使沈澱再次分散於適量之水中，利用濾紙進行過濾，藉此回收球狀活性碳。將所回收之球狀活性碳於105℃下乾燥4小時而製成樣品。將其於白紙上適當地展開，利用CCD相機對其中5處進行拍攝，分別計數一視野中所拍攝之球狀活性碳與破損之粒子。為了比較，對壓錠前之球狀活性碳進行相同之處理，亦計數其中破損之粒子。將結果示於表11及表13。

(7) 吡啶吸附速度試驗

使用日本藥典之溶出試驗器，藉由以下方法實施錠劑型組合物之吡啶吸附速度試驗。

將吡啶0.1 g溶解於溶出試驗第2液1 L中而製成試驗液。將其加溫至41℃，使用0.45 μm薄膜過濾器進行吸濾，藉此進行脫氣。將已脫氣之試驗液900 mL注入溶出試驗器之容器中，靜置至37℃。將含有球狀活性碳約200 mg等效量之錠劑型組合物1個、或作為對照之含有球狀活性碳約200 mg之膠囊劑1個投入溶出試驗器之容器中，利用槳式法開始將轉速設為每分鐘100轉之吸附試驗。於1小時後，對試

驗液取樣 10 mL，利用 0.45 μm 薄膜過濾器進行過濾。將最初之 5 mL 廢棄，將剩餘之濾液回收，作為試樣溶液。試樣溶液中之吲哚濃度之測定係使用高效液相層析法，於以下之分析條件下測定。

[表 7]

分析條件	
管柱	CAPCELL PAK C18 UG120 5 μm 4.6 mm I.D.×150 mm (資生堂)
流動相	水/甲醇混合液(1:1)
管柱溫度	40°C
流量	1.0 mL/min
檢測波長	238 nm
試樣注入量	10 μL

本發明之錠劑之吲哚吸附量係將以「吲哚相對吸附率」表示，該「吲哚相對吸附率」係將經口投與用吸附劑之膠囊劑之吸附量設為 100 之情形時的本發明之錠劑之吲哚吸附量以百分率表示者。

(8) 添加劑之重量平均分子量之測定

粒子製劑用添加劑之重量平均分子量係藉由以下方法測定。

將粒子製劑用添加劑 10 mg 溶解於蒸餾水 1 mL 中，於以下分析條件下供於尺寸排除高效液相層析法。將測定值與根據重量平均分子量已知之普魯蘭製作之校準曲線加以對照，而確定重量平均分子量。

[表 8]

分析條件	
管柱	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)
流動相	水
管柱溫度	40℃
流量	1.0 mL/min
檢測	示差折射率檢測器
試樣注入量	10 µL

添加劑之重量平均分子量示於表 15。

(9) 添加劑之薄膜形成能力之測定

粒子製劑用添加劑之薄膜形成能力係於一般試驗室中藉由以下方法判定。

(1)將氟樹脂黏著帶(Nitoflon Tape，日東電工股份有限公司)以成為12 cm×12 cm之面積之方式貼附於附有加熱器之攪拌器之熱板表面。

(2)製作粒子製劑用添加劑之1重量%水溶液或水分散液。再者，於不易溶解或分散之情形時，對純化水進行加熱。

(3)將所獲得之水溶液或水分散液0.5 mL滴加至氟樹脂黏著帶上。

(4)將加熱器之溫度設定為約125℃，加熱乾燥10分鐘。

[判定]

(5)於氟樹脂黏著帶與薄膜之間插入鑷子，小心地剝離。

(6)將成功剝離為1片薄膜者判定為形成薄膜者。再者，於藉由10分鐘之加熱乾燥無法判定之情形，即未形成薄膜且薄膜未分離之情形時，加熱乾燥20分鐘並進行判定。又，於進行30分鐘加熱乾燥未產生薄膜之形成及薄膜之分離之

情形時，判定為無薄膜形成能力。

圖3表示作為形成薄膜之粒子製劑用添加劑之聚乙炔醇(A)、及作為無法形成薄膜之添加劑之羧甲基纖維素(B)之結果。又，將顯示出薄膜形成能力之粒子製劑用添加劑及不具有薄膜形成能力之添加劑匯總示於表15。

《製造例1：多孔性球狀碳質物質之製造》

以與日本專利第3522708號(日本專利特開2002-308785號公報)之實施例1中記載之方法相同之方式獲得多孔性球狀碳質物質。具體之操作如下所述。

將石油系瀝青(軟化點=210℃；喹啉不溶分=1重量%以下；H/C原子比=0.63)68 kg、及萘32 kg添加於附有攪拌翼之內容積300 L之耐壓容器中，於180℃下進行熔融混合後，冷卻至80~90℃，進行擠壓，而獲得帶狀成形體。繼而，以使直徑與長度之比成為約1~2之方式將該帶狀成形體破碎。

於溶解0.23重量%之聚乙炔醇(皂化度=88%)並加熱至93℃之水溶液中投入上述破碎物，藉由攪拌分散使之球狀化後，以水置換上述聚乙炔醇水溶液，藉此進行冷卻，於20℃下冷卻3小時，進行瀝青之固化及萘結晶之析出，而獲得球狀瀝青成形體漿料。

藉由過濾將大部分之水除去後，利用球狀瀝青成形體之約6倍重量之正己烷將瀝青成形體中之萘萃取除去。使用流體床，一面通入加熱空氣，一面將藉由此種方式獲得之多孔性球狀瀝青升溫至235℃後，於235℃下保持1小時進

行氧化，而獲得對熱為不熔性之多孔性球狀氧化瀝青。

繼而，使用流體床，於含有50體積%之水蒸氣之氮氣環境中，於900℃下對多孔性球狀氧化瀝青進行170分鐘活化處理而獲得多孔性球狀活性碳，進而利用流體床，於氧氣濃度為18.5體積%之氮氣與氧氣之混合氣體環境中，於470℃下對其進行3小時15分鐘之氧化處理，繼而利用流體床，於氮氣環境下，於900℃下進行17分鐘之還原處理，而獲得多孔性球狀碳質物質。於以下藥理試驗例中，使用如此獲得之多孔性球狀碳質物質作為球狀活性碳。

所獲得之碳質材料之主要特性如下所述。

比表面積=1300 m²/g(BET法)；

孔隙容積=0.08 mL/g

(藉由汞滲法求得之孔隙直徑20~15000 nm之範圍之孔隙容積)；

平均粒徑=350 μm；

總酸性基=0.67 meq/g；

總鹼性基=0.54 meq/g；

抗壓強度=31.2 MPa；及

施加2 MPa之壓力時之變形率=0.7%。

《製造例2：多孔性球狀碳質物質之製造》

以與日本專利特開2005-314416號公報之實施例1中記載之方法相同之方式獲得多孔性球狀碳質物質(表面改質球狀活性碳)。具體之操作如下所述。

將去離子交換水220 g、及甲基纖維素58 g添加至1 L之

可分離式燒瓶中，於其中適當添加苯乙烯105 g、純度57%之二乙烯基苯(57%之二乙烯基苯與43%之乙基乙烯基苯)184 g、2,2'-偶氮雙(2,4-二甲基戊腈)1.68 g、及作為致孔劑(porogen)之1-丁醇63 g，其後，以氮氣置換體系內，以200 rpm攪拌該二層系，加熱至55℃後，於此狀態下保持20小時。對所獲得之樹脂進行過濾，利用旋轉蒸發器使之乾燥後，利用減壓乾燥機藉由蒸餾將1-丁醇自樹脂中除去，其後，於90℃下減壓乾燥12小時，而獲得平均粒徑為180 μm 之球狀之多孔性合成樹脂。多孔性合成樹脂之比表面積約為90 m^2/g 。

將所獲得之球狀之多孔性合成樹脂100 g添加至附有分水器的反應管中，利用立式管狀爐進行不熔化處理。不熔化條件係以3 L/min自反應管下部向上部通入乾燥空氣，以5℃/h升溫至260℃後，於260℃下保持4小時，藉此獲得球狀之多孔性氧化樹脂。於氮氣環境中，於600℃下對球狀之多孔性氧化樹脂進行1小時之熱處理後，使用流體床，於包含64.5體積%之水蒸氣之氮氣環境中，於820℃下進行10小時之活化處理，而獲得球狀活性碳。進而，利用流體床，於氧氣濃度18.5體積%之氮氣與氧氣之混合氣體環境下，於470℃下對所獲得之球狀活性碳進行3小時15分鐘之氧化處理，繼而利用流體床，於氮氣環境下，於900℃下進行17分鐘之還原處理，而獲得表面改質球狀活性碳。

所獲得之表面改質球狀活性碳之主要特性如下所述。

比表面積=1763 m²/g(BET法)；

孔隙容積=0.05 mL/g

(藉由汞滲法求得之孔隙直徑20~15000 nm之範圍之孔隙容積)；

平均粒徑=111 μm(Dv50)；

總酸性基=0.59 meq/g；

總鹼性基=0.61 meq/g；

體密度=0.50 g/cm³；

抗壓強度=436.5 MPa；及

施加2 MPa之壓力時之變形率=0.2%。

《實施例1》

於本實施例中，使用完全α化澱粉作為粒子製劑用添加劑，製造錠劑型之經口投與用吸附劑組合物。

使上述製造例2中獲得之球狀活性碳10 g(20 cm³)、及完全α化澱粉0.3 g於燒杯內均勻分散，進而添加純化水12 mL。使用刮勺(spatula)以不形成添加劑之凝聚塊之方式對所獲得之混合物進行混練。將所製備之混練物(漿料)填充於成形模具(直徑13 mm，深度8 mm)中，利用刮勺磨削而修整錠劑表面。將成形模具安裝於冷凍乾燥機上，於25℃~40℃、氣壓 1.5×10^{-1} Pa下，進行5時間以上之減壓乾燥。詳細之溫度條件及時間如下所述。

[表 9]

減壓乾燥	減壓乾燥條件	
	溫度(°C)	時間(h)
	25→40	0.5
	40	4
	40→25	0.5
	25	適當

於減壓乾燥後，將錠劑型組合物自成形模具中取出。所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物1之體積為1.1 cm³。所獲得之錠劑型組合物之8個之平均質量為0.5023 g，其中所含之球狀活性碳之質量為0.4877 g。所使用之球狀活性碳之最密填充時之鬆體積(V₂)為0.98 cm³，錠劑型組合物之體積(V₁)為1.1 cm³，因此V₁/V₂為1.13(表12)。

又，測定錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之硬度、磨損度、及使用粒度-形狀分佈測定器之球狀活性碳之球形率。將結果示於表13。錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之硬度為30.2 N，及磨損度為4.6%，為優異者。又，球形率為100%，球狀活性碳之破壞完全未觀察到。再者，本實施例中獲得之組合物之崩解時間為30分鐘以內。

《實施例2~34》

於實施例2~34中，變更粒子製劑用添加劑之種類及含量，製造錠劑型之經口投與用吸附劑組合物。將所使用之粒子製劑用添加劑之種類及含量示於表12。

使上述製造例2中獲得之球狀活性碳1 g(2 cm³)及粒子製劑用添加劑於燒杯內均勻地分散，進而添加純化水(所使用之量示於表12)。使用刮勺以不形成添加劑之凝聚塊之

方式對所獲得之混合物進行混練。將所製備之混練物(漿料)填充於成形模具(直徑13 mm，深度8 mm)中，利用刮勺磨削而修整錠劑表面。減壓乾燥係於與實施例1相同之條件下進行。

將所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物2~34之質量、體積、 V_1/V_2 等示於表12，將硬度、磨損度、及使用粒度-形狀分佈測定器之球形率等示於表13。 V_1/V_2 為1.31以下，硬度、及磨損度亦優異。

《實施例35、36、及38~42》

於實施例35、36、38~42中，變更粒子製劑用添加劑之種類及含量，又，將減壓乾燥變更為冷凍乾燥，而製造錠劑型之經口投與用吸附劑組合物。將所使用之粒子製劑用添加劑之種類及含量示於表12。

使上述製造例2中獲得之球狀活性碳1 g(2 cm³)、及添加劑於燒杯內均勻地分散，進而添加純化水(所使用之量係適於表12)。使用刮勺以不形成添加劑之凝聚塊之方式對所獲得之混合物進行混練。將所製備之混練物(漿料)填充於成形模具(直徑13 mm，深度8 mm)中，利用刮勺磨削而修整錠劑表面。將成形模具安裝於冷凍乾燥機上，於-50℃~40℃、氣壓 1.5×10^{-1} Pa下，進行8小時以上之冷凍乾燥。詳細之溫度條件及時間如下所述。

[表 10]

凍結乾燥條件		
運轉分類	溫度(°C)	時間(h)
凍結	-50	3
	-50→40	3
減壓乾燥	40	4
	40→25	0.5
	25	適當

將所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物35、36、38~42之質量、體積、及 V_1/V_2 等示於表12，將硬度、磨損度、及使用粒度-形狀分佈測定器之球形率等示於表13。於實施例35、36、38~42中， V_1/V_2 為1.28以下，硬度、及磨損度亦優異。

《實施例37》

於實施例37中，使用藉由對玉米澱粉進行加熱而 α 化之澱粉，製造錠劑型之經口投與用吸附劑組合物。

使玉米澱粉0.1 g溶解於經加熱之純化水1.2 mL中，添加上述製造例2中獲得之球狀活性碳1 g(2 cm³)。使用刮勺對所獲得之混合物進行混練。將所製備之混練物(漿料)填充於成形模具(直徑13 mm，深度8 mm)中，利用刮勺磨削而修整錠劑表面。於與實施例35、36、38~42相同之條件下進行冷凍乾燥，而獲得經口投與用吸附劑組合物37。

將所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物37之質量、體積、及 V_1/V_2 等示於表12，將硬度、磨損度、及使用粒度-形狀分佈測定器之球形率等示於表13。

《實施例43》

使上述製造例2中獲得之球狀活性碳10 g(20 cm³)、及完

全 α 化澱粉0.5 g於燒杯內均勻地分散，進而添加純化水12 mL。使用刮勺以不形成添加劑之凝聚塊之方式對所獲得之混合物進行混練。將所製備之混練物(漿料)填充於成形模具(直徑10 mm，高度6 mm，標準R加工14 mm)中，利用刮勺磨削，利用安裝於攪拌機上之成形棒輕輕地壓縮上部，而修整錠劑表面。於與實施例1相同之條件下進行減壓乾燥，獲得經口投與用吸附劑組合物43。

測定所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之吡啶吸附速度。將1小時後之吡啶相對吸附率示於表14。再者，吡啶相對吸附率係將作為對照之膠囊劑之吸附量設為100之情形時的經口投與用吸附劑組合物之吡啶吸附量以百分率表示者。

《實施例44~48》

使上述製造例2中獲得之球狀活性碳1 g(2 cm³)、及添加劑(所使用之添加劑之種類與量示於表14)於燒杯內均勻地分散，進而添加純化水1.2 mL。使用刮勺以不形成添加劑之凝聚塊之方式對所獲得之混合物進行混練。將所製備之混練物(漿料)成為球狀活性碳0.2 g等效量之方式填充於成形模具(直徑13 mm，深度8 mm)中，利用刮勺輕輕地壓縮上部，而修整錠劑表面。於與實施例1相同之條件下進行減壓乾燥，獲得經口投與用吸附劑組合物44~48。

測定所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物44~48之吡啶吸附速度。將1小時後之吡啶相對吸附率示於表14。

《實施例 49~54》

使上述製造例 2 中獲得之球狀活性碳 1 g (2 cm^3)、及添加劑(所使用之添加劑之種類與量示於表 14)於燒杯內均勻地分散，進而添加純化水(所使用之量示於表 14)。使用刮勺以不形成添加劑之凝聚塊之方式對所獲得之混合物進行混練。將所製備之混練物(漿料)以成為球狀活性碳 0.2 g 等數量之方式填充於成形模具(直徑 13 mm，深度 8 mm)中，利用刮勺輕輕地壓縮上部，而修整錠劑表面。於與實施例 35~42 相同之條件下進行冷凍乾燥，獲得投與用吸附劑組合物 49~54。測定所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物 49~54 之吡啶吸附速度。將 1 小時後之吡啶相對吸附率示於表 14。

《實施例 55》

使上述製造例 2 中獲得之球狀活性碳 10 g (20 cm^3)、普魯蘭 0.3 g 於燒杯內均勻地分散，進而添加純化水 12 mL。使用刮勺以不形成添加劑之凝聚塊之方式對所獲得之混合物進行混練。將所製備之混練物(漿料)填充於成形模具(直徑 10 mm，高度 6 mm、標準 R 加工 14 mm)中，利用刮勺磨削，利用安裝於攪拌機上之成形棒輕輕地壓縮上部，而修整錠劑表面。於與實施例 1 相同之條件下進行減壓乾燥，獲得經口投與用吸附劑組合物 55。將所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之質量、體積、及 V_1/V_2 等示於表 12，將硬度、磨損度、及使用粒度-形狀分佈測定器之球形率示於表 13。又，測定吡啶吸附速度，將 1 小時後之吡

噪相對吸附率示於表14。

實施例43~55中獲得之經口投與用吸附劑組合物43~55之
 吡噪相對吸附率為膠囊劑之81%~106%，未觀察到由以球
 狀活性碳為錠劑所致之吡噪吸附量之減少，有害物質之吸
 附能力獲得維持。

《實施例56》

使用上述製造例1中獲得之球狀活性碳10 g(20 cm³)、及
 普魯蘭0.75 g，除此以外，重複實施例43之操作，而獲得
 經口投與用吸附劑組合物56。

將所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之質量、
 體積、及V₁/V₂等示於表12，將硬度、磨損度、及使用粒
 度-形狀分佈測定器之球形率示於表13。

《實施例57~68》

於實施例57~68中，使用複數種粒子製劑用添加劑，製
 造錠劑型之經口投與用吸附劑組合物。將所使用之粒子製
 劑用添加劑之種類及含量示於表12。

使上述製造例2中獲得之球狀活性碳1 g(2 cm³)及粒子製
 劑用添加劑於燒杯內均勻地分散，進而添加純化水(所使
 用之量係示於表12)。使用刮勺以不形成添加劑之凝聚塊
 之方式對所獲得之混合物進行混練。將所製備之混練物
 (漿料)填充於成形模具(直徑13 mm，深度8 mm)中，利用
 刮勺磨削而修整錠劑表面。減壓乾燥係於與實施例1相同
 之條件下進行。

將所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物57~68之

質量、體積、 V_1/V_2 等示於表12，將硬度、磨損度、及使用粒度-形狀分佈測定器之球形率等示於表13。

《實施例69》

於本實施例中，製造球狀活性碳為68重量%之錠劑型經口投與用吸附劑組合物。使上述製造例2中獲得之球狀活性碳1 g(2 cm³)及普魯蘭及結晶纖維素(所使用之量示於表12)於燒杯內均勻地分散，進而添加純化水(所使用之量示於表12)。使用刮勺以不形成添加劑之凝聚塊之方式對所獲得之混合物進行混練。將所製備之混練物(漿料)填充於成形模具(直徑10 mm，高度6 mm，標準R加工14 mm)中，利用刮勺磨削，利用安裝於攪拌機之成形棒輕輕地壓縮上部，而修整錠劑表面。於與實施例1相同之條件下進行減壓乾燥，獲得經口投與用吸附劑組合物。將所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之質量、體積、及 V_1/V_2 等示於表12，將硬度、磨損度、及使用粒度-形狀分佈測定器之球形率示於表13。

《比較例1》

於本比較例中，使用專利文獻3中記載之添加劑即麥芽糖醇(分子量：344.31)，製造包含30重量%之球狀活性碳之錠劑型經口投與用組合物。作為麥芽糖醇，係使用還原麥芽糖飴糖(Amalty MR-50：東合化成工業股份有限公司製造)。再者，麥芽糖醇為不具有「薄膜形成能力」且分子量為10,000以下之添加劑。

將還原麥芽糖飴糖50 g一面加溫一面溶解於純化水50

mL中。溶解後之溶液量為80 mL，溶液之還原麥芽糖飴糖之濃度為0.625 g/mL。於KREMEZIN細粒2.1 g中添加還原麥芽糖飴糖溶液7.84 mL(還原麥芽糖飴糖4.9 g)，於燒杯內充分地混練。將所獲得之混練物填充於特氟綸(Teflon)(註冊商標)製之成形模具(直徑10 mm，高度6 mm，標準R加工14 mm)中，利用刮勺磨削，進行低壓壓縮成形而修整錠劑表面。使用熱風循環式定溫恆溫器，使所獲得之成形塊於60℃下加熱乾燥一晝夜，乾燥結束後，於乾燥器內放置冷卻30分鐘。

將所獲得之錠劑之照片示於圖2(A)，將其物性等示於表12及表13。所獲得之錠劑為若觸碰則會崩解之脆弱者，因此無法進行物性之評價。又，由於混練物之水分較多，故而對成形模具之均勻之填充較為困難，乾燥後之錠劑之大小不均勻。

《比較例2》

於本比較例中，提高比較例1中之壓縮成形之壓力，製造錠劑型經口投與用組合物。

將比較例1中之低壓下之壓縮成形變更為利用較強之力之1分鐘之壓縮成形，除此以外，重複比較例1之操作，而製造錠劑。

將所獲得之錠劑之照片示於圖2(B)，將其物性等示於表12及表13。所獲得之錠劑無法獲得充分之硬度，而無法進行硬度之測定。又，由於混練物之水分較多，故而對成形模具之均勻填充較為困難，乾燥後之錠劑之大小不均勻。

《比較例3》

於本比較例中，使用麥芽糖醇，製造包含50重量%之球狀活性碳之錠劑型經口投與用組合物。

使用 KREMEZIN 細粒 2.0 g、還原麥芽糖飴糖溶液 3.2 mL(還原麥芽糖飴糖 2 g)，除此以外，重複比較例1之操作，而製造錠劑。

將所獲得之錠劑之照片示於圖2(C)，將其物性等示於表12及表13。所獲得之錠劑僅上部固形化，下部為粉狀而未固形化。硬度等之測定無法進行。

《比較例4》

於本比較例中，提高比較例3中之壓縮成形之壓力，製造錠劑型經口投與用組合物。

將比較例3中之低壓下之壓縮成形變更為利用較強之力之1分鐘之壓縮成形，除此以外，重複比較例3之操作，而製造錠劑。

將所獲得之錠劑之照片示於圖2(D)，將其物性等示於表12及表13。以與比較例8之錠劑相同之方式獲得之錠劑僅上部固形化，下部為粉狀而未固形化。

《比較例5》

於本比較例中，使用麥芽糖醇，製造包含70重量%之球狀活性碳之錠劑型經口投與用組合物。

使用 KREMEZIN 細粒 2.1 g、還原麥芽糖飴糖溶液 1.44 mL(還原麥芽糖飴糖 0.9 g)，除此以外，重複比較例1之操作，而製造錠劑。

將所獲得之錠劑之照片示於圖 2(E)，將其物性等示於表 12 及表 13。錠劑未固形化。

《比較例 6》

於本比較例中，提高比較例 5 中之壓縮成形之壓力，製造錠劑型經口投與用組合物。

將比較例 5 中之低壓下之壓縮成形變更為利用較強之力之 1 分鐘之壓縮成形，除此以外，重複比較例 5 之操作，而製造錠劑。

將所獲得之錠劑之照片示於圖 2(F)，將其物性等示於表 12 及表 13。錠劑未固形化。

《比較例 7》

於本比較例中，製造包含未達 1 重量 % 之粒子製劑用添加劑之錠劑型經口投與用組合物。

使用上述製造例 2 中獲得之球狀活性碳 10 g (20 cm³)、及普魯蘭 0.05 g，除此以外，重複實施例 43 之操作，製造錠劑。

將所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之質量、體積、及 V_1/V_2 等示於表 12，將硬度、磨損度、及使用粒度-形狀分佈測定器之球形率示於表 13。

《比較例 8~10》

於比較例 8~10 中，使用不具有薄膜形成能力之添加劑，製造錠劑型經口投與用組合物。

使用上述製造例 2 中獲得之球狀活性碳 1 g (2 cm³)、及作為重量平均分子量未達 10,000 之添加劑之聚乙二醇 6000、

乳糖水和物、或 β -環糊精(所使用之添加劑之種類與量示於表12)，除此以外，重複實施例2之操作，而製造錠劑。

將所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之質量、體積、及 V_1/V_2 等示於表12，將硬度、磨損度、及使用粒度-形狀分佈測定器之球形率示於表13。錠劑未固形化。

《比較例11~12》

於比較例11~12中，使用不具有薄膜形成能力之添加劑，製造錠劑型經口投與用組合物。

使用上述製造例2中獲得之球狀活性碳1 g(2 cm³)、及作為無法形成薄膜之添加劑之羧甲基纖維素或羧甲基纖維素鈣(所使用之添加劑之種類與量示於表12)，除此以外，重複實施例2之操作，製造錠劑。

將所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之質量、體積、及 V_1/V_2 等示於表12，將硬度、磨損度、及使用粒度-形狀分佈測定器之球形率示於表13。錠劑未固形化。

《比較例13~15》

於比較例13~15中，使用不具有薄膜形成能力之添加劑，製造錠劑型經口投與用組合物。

上述製造例2中獲得之球狀活性碳1 g(2 cm³)、及作為無法形成薄膜之添加劑之低取代度羥丙基纖維素、聚環氧乙烷、或共聚維酮(所使用之添加劑之種類與量示於表12)，除此以外，重複實施例2之操作，而製造錠劑。

將所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之質量、體積、及 V_1/V_2 等示於表12，將硬度、磨損度、及使用粒

度-形狀分佈測定器之球形率示於表13。

《比較例16》

於本比較例中，藉由直接壓錠法，製造包含球狀活性碳之錠劑。

將上述製造例2中獲得之球狀活性碳10 g、乳糖水和物(Dilactose R, Freund產業股份有限公司)37 g、聚維酮(Kollidon 30, BASF製造)2.5 g、硬脂酸鎂(和光純藥工業製造)0.5 g於塑膠袋中均勻混合，使用單銃式壓錠機(MINIPRESS MII, RIVA製造)，藉由直接壓錠法，製造135錠直徑12 mm、平均重量375 mg之錠劑。針對所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物，測定質量、體積、 V_1/V_2 、硬度、及磨損度。將結果示於表12及表13。

又，針對比較例16中獲得之經口投與用吸附劑組合物，依據使用CCD相機之測定方法，測定球形率。將結果示於表12。再者，以下表11中揭示比較例16之壓錠前及壓錠後之5個視野之資料。

[表11]

	視野	視野中維持球形之粒子數	視野中破損之粒子數	球形率
壓錠前	1	23	0	100%
	2	19	0	100%
	3	24	1	96%
	4	28	0	100%
	5	18	0	100%
壓錠後	1	11	33	25%
	2	15	30	33%
	3	10	35	22%
	4	14	21	40%
	5	10	31	32%

《比較例17》

於本比較例中，藉由直接壓錠法，製造包含球狀活性碳之錠劑。

將上述製造例1中獲得之球狀活性碳7.5 g、乳糖水和物39.5 g、聚維酮2.5 g、硬脂酸鎂0.5 g於塑膠袋之中均勻混合，使用單銃式壓錠機(MINIPRESS MII, RIVA製造)，藉由直接壓錠法，製造直徑10 mm、平均重量404.5 mg之錠劑。針對所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物，測定質量、體積、 V_1/V_2 、硬度、磨損度、及利用粒度-形狀分佈測定器之球形率。將結果示於表12及表13。

《比較例18》

於本比較例中，藉由濕式顆粒壓縮法，製造包含球狀活性碳之錠劑。

使用滾動流動層造粒乾燥塗佈裝置將上述製造例1中獲得之球狀活性碳50 g、乳糖水和物24 g、羥丙基纖維素10 g、聚維酮12 g、普魯蘭3 g加以混合，進行濕式造粒。使用單銃式壓錠機(MINIPRESS MII, RIVA製造)，由造粒後進行乾燥而獲得之顆粒而製造直徑10 mm、平均重量250 mg之錠劑。針對所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物，測定質量、體積、 V_1/V_2 、硬度、磨損度、及利用粒度-形狀分佈測定器之球形率。將結果示於表12及表13。

《比較例19》

於本比較例中，製造球狀活性碳未達65重量%之錠劑型經口投與用吸附劑組合物。使上述製造例2中獲得之球狀活性碳1 g(2 cm³)及普魯蘭及結晶纖維素(所使用之量示於

表 12) 於燒杯內均勻分散，進而添加純化水(所使用之量示於表 12)。使用刮勺以不形成添加劑之凝聚塊之方式對所獲得之混合物進行混練。將所製備之混練物(漿料)填充於成形模具(直徑 10 mm，高度 6 mm，標準 R 加工 14 mm)中，利用刮勺磨削，利用安裝於攪拌機上之成形棒輕輕地壓縮上部，而修整錠劑表面。於與實施例 1 相同之條件下進行減壓乾燥，獲得經口投與用吸附劑組合物。將所獲得之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之質量、體積、及 V_1/V_2 等示於表 12，將硬度、磨損度、及使用粒度-形狀分佈測定器之球形率示於表 13。

[表 12-1]

	球狀活性碳		添加劑	溶劑		溶劑混 合比 (mL/g)	錠劑體積 (V ₁) (cm ³)	V ₁ /V ₂ (錠劑體積/ 鬆體積)	平均錠劑 質量 (g)
	重量 (g)	鬆體積 (V ₂)(cm ³)		重量 (mg)	添加劑 重量%				
實施例1	0.4877	0.98	完全α化澱粉	14.6	2.9	1.2	1.1	1.13	0.5023
實施例2	0.4784	0.96	完全α化澱粉	23.9	4.8	1.2	1.1	1.15	0.5023
實施例3	0.4897	0.98	完全α化澱粉	49.0	9.1	1.2	1.1	1.12	0.5387
實施例4	0.4907	0.98	聚維酮	14.7	2.9	1.2	1.1	1.12	0.5055
實施例5	0.5289	1.06	普魯蘭	15.9	2.9	1.2	1.1	1.04	0.5448
實施例6	0.4751	0.95	氧化澱粉	47.5	9.1	1.2	1.1	1.16	0.5227
實施例7	0.4676	0.94	羥丙基甲基纖維素2208(hypromellose)	23.4	4.8	1.2	1.1	1.18	0.4910
實施例8	0.4633	0.93	哥地膠	46.3	9.1	1.2	1.1	1.19	0.5097
實施例9	0.4636	0.93	磷酸交聯澱粉	46.4	9.1	1.2	1.1	1.19	0.5100
實施例10	0.3428	0.69	聚乙烯醇-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物	17.1	4.8	1.2	0.9	1.31	0.3599
實施例11	0.4262	0.85	明膠	12.8	2.9	1.2	1.1	1.29	0.4390
實施例12	0.4128	0.83	結冷膠	41.3	9.1	1.2	1.0	1.21	0.4540
實施例13	0.4954	0.99	羥丙基澱粉	24.8	4.8	1.2	1.1	1.11	0.5201
實施例14	0.5012	1.00	羥丙基甲基纖維素2906(hypromellose)	15.0	2.9	1.0	1.1	1.10	0.5162
實施例15	0.4448	0.89	糊精	89.0	16.7	1.0	1.1	1.24	0.5337
實施例16	0.4883	0.98	塔拉膠	14.6	2.9	1.2	1.1	1.13	0.5029
實施例17	0.4886	0.98	丙二醇海藻酸酯	14.7	2.9	1.2	1.1	1.13	0.5033
實施例18	0.4840	0.97	羥丙基纖維素	14.5	2.9	1.2	1.1	1.14	0.4985
實施例19	0.4352	0.87	部分α化澱粉	21.8	4.8	1.2	1.1	1.26	0.4569
實施例20	0.4740	0.95	瓊脂	14.2	2.9	1.2	1.1	1.16	0.4883
實施例21	0.4938	0.99	角叉菜膠	24.7	4.8	1.2	1.1	1.11	0.5185
實施例22	0.4610	0.92	甲基纖維素	23.0	4.8	1.0	1.1	1.19	0.4840
實施例23	0.4542	0.91	葡甘露聚糖	13.6	2.9	1.2	1.1	1.21	0.4678
實施例24	0.4644	0.93	寒梅粉	32.5	6.5	1.2	1.1	1.18	0.4970
實施例25	0.4690	0.94	結晶纖維素羧甲基纖維素鈉	117.2	20.0	1.2	1.1	1.17	0.5862

[表 12-2]

	球狀活性碳		添加劑			溶劑	溶劑混合比 (mL/g)	錠劑體積 (V ₁)(cm ³)	V ₁ /V ₂ (錠劑體積/鬆體積)	平均錠劑質量 (g)
實施例26	0.5009	1.00	羅望子膠	100.2	16.7	0.60	1.2	1.1	1.10	0.6011
實施例27	0.4397	0.88	椶櫚籽膠	22.0	4.8	0.53	1.2	1.1	1.25	0.4617
實施例28	0.5039	1.01	羧甲基纖維素鈉	15.1	2.9	0.60	1.2	1.1	1.09	0.5191
實施例29	0.5587	1.12	羧甲基纖維素	16.8	2.9	0.67	1.2	1.2	1.07	0.5754
實施例30	0.5661	1.13	海藻酸鈉	17.0	2.9	0.68	1.2	1.2	1.06	0.5831
實施例31	0.5268	1.05	黃耆膠	15.8	2.9	0.63	1.2	1.2	1.14	0.5426
實施例32	0.5238	1.05	瓜爾膠	15.7	2.9	0.63	1.2	1.2	1.15	0.5395
實施例33	0.5486	1.10	羧基乙烯基聚合物	16.5	2.9	0.66	1.2	1.2	1.09	0.5651
實施例34	0.4502	0.90	刺槐豆膠	27.0	5.7	0.54	1.2	1.1	1.22	0.4772
實施例35	0.4421	0.88	聚乙烯醇	22.1	4.8	0.44	1.0	1.1	1.24	0.4642
實施例36	0.4911	0.98	明膠	14.7	2.9	0.59	1.2	1.1	1.12	0.5058
實施例37	0.4678	0.94	玉米澱粉	46.8	9.1	0.56	1.2	1.1	1.18	0.5146
實施例38	0.5233	1.05	羧甲基纖維素	15.7	2.9	0.63	1.2	1.1	1.05	0.5390
實施例39	0.4306	0.86	羧丙基甲基纖維素2910(hypromellose)	86.1	16.7	0.52	1.2	1.1	1.28	0.5168
實施例40	0.4981	1.00	塔拉膠	14.9	2.9	0.60	1.2	1.1	1.10	0.5130
實施例41	0.4845	0.96	玻尿酸鈉	14.4	2.9	0.58	1.2	1.1	1.14	0.4948
實施例42	0.4442	0.89	三仙膠	13.3	2.9	0.71	1.6	1.1	1.24	0.4575
實施例55	0.2046	0.41	普魯蘭	6.1	2.9	0.25	1.2	0.41	1.02	0.2107
實施例56	0.2147	0.43	普魯蘭	16.1	7.0	0.21	1.0	0.46	1.02	0.2308
實施例57	0.5464	1.09	聚乙烯醇	0.6	0.1	0.66	1.2	1.1	1.01	0.5633
			普魯蘭	16.4	2.9					
實施例58	0.5113	1.02	聚環氧乙烷 [※]	0.5	0.1	0.61	1.2	1.1	1.08	0.5271
			普魯蘭	15.4	2.9					
實施例59	0.5257	1.05	羧丙基甲基纖維素2910(hypromellose) [※]	0.5	0.1	0.63	1.2	1.1	1.05	0.5420
			普魯蘭	15.8	2.9					
實施例60	0.5120	1.02	乙基纖維素 [※]	5.3	1.0	0.61	1.2	1.1	1.07	0.5328
			普魯蘭	15.5	2.9					

※：不具有薄膜形成能力之添加劑。

[表 12-3]

	球狀活性碳		添加劑				溶劑	溶劑混合比 (mL/g)	錠劑體積 (V ₁) (cm ³)	V ₁ /V ₂ (錠劑體積/鬆體積)	平均錠劑質量 (g)
實施例61	0.5170	1.03	羧甲基纖維素鈣※ 普魯蘭	5.3	1.0		0.62	1.2	1.1	1.06	0.5380
				15.7	2.9						
實施例62	0.5198	1.04	聚乙二醇6000※ 完全α化澱粉	5.5	1.0		0.62	1.2	1.1	1.06	0.5516
				26.3	4.8						
實施例63	0.5185	1.04	甲基纖維素 普魯蘭	5.3	1.0		0.62	1.2	1.1	1.06	0.5395
				15.7	2.9						
實施例64	0.5294	1.06	羧甲基纖維素※ 完全α化澱粉	5.6	1.0		0.64	1.2	1.1	1.04	0.5617
				26.7	4.8						
實施例65	0.5301	1.06	低取代度羥丙基纖維素※ 完全α化澱粉	2.7	0.5		0.64	1.2	1.1	1.04	0.5488
				16.0	2.9						
實施例66	0.5266	1.05	葡甘露聚糖 完全α化澱粉	2.7	0.5		0.63	1.2	1.1	1.04	0.5452
				15.8	2.9						
實施例67	0.5437	1.09	角叉菜膠 完全α化澱粉	2.8	0.5		0.65	1.2	1.1	1.01	0.5629
				16.4	2.9						
實施例68	0.5247	1.05	三仙膠 完全α化澱粉	0.5	0.1		0.63	1.2	1.1	1.05	0.5410
				15.8	2.9						
實施例69	0.1424	0.28	普魯蘭 結晶纖維素※	6.1	2.9		0.22	1.1	0.34	1.23	0.2095
				61.0	29.1						

※：不具有薄膜形成能力之添加劑。

[表 12-4]

	球狀活性碳	添加劑	溶劑	溶劑混合比 (mL/g)	錠劑體積 (V ₁)(cm ³)	V ₁ /V ₂ (錠劑體積/鬆體積)	平均錠劑質量 (g)
比較例1	-	參芽糖醇 [※]	-	1.4	-	-	-
比較例2	-	參芽糖醇 [※]	-	1.4	-	-	-
比較例3	-	參芽糖醇 [※]	-	0.4	-	-	-
比較例4	-	參芽糖醇 [※]	-	0.4	-	-	-
比較例5	-	參芽糖醇 [※]	-	0.3	-	-	-
比較例6	-	參芽糖醇 [※]	-	0.3	-	-	-
比較例7	0.1941	普魯蘭	0.23	1.2	0.40	1.03	0.1951
比較例8	-	聚乙二醇6000 [※]	-	1.2	-	-	-
比較例9	-	乳糖水合物 [※]	-	1.2	-	-	-
比較例10	-	β-環糊精 [※]	-	1.2	-	-	-
比較例11	-	羧甲基纖維素 [※]	-	1.2	-	-	-
比較例12	-	羧甲基纖維素鈣 [※]	-	1.2	-	-	-
比較例13	0.3318	低取代度羧丙基纖維素 [※]	0.40	1.2	1.1	1.66	0.3981
比較例14	0.4254	聚環氧乙烷 [※]	0.85	2.0	1.3	1.53	0.5105
比較例15	0.4854	共聚維酮 [※]	0.58	1.2	1.1	1.13	0.5825
比較例16	0.0750	聚維酮 乳糖水合物 [※] 硬脂酸鎂 [※]	未使用	0	0.35	2.32	0.3750
比較例17	0.0607	聚維酮 乳糖水合物 [※] 硬脂酸鎂 [※]	未使用	0	0.39	3.30	0.4045
比較例18	0.1263	聚維酮 羧丙基纖維素 普魯蘭 乳糖水合物 [※]	未使用	0	0.39	1.58	0.2500
比較例19	0.0610	普魯蘭 結晶纖維素 [※]	0.24	1.2	0.34	2.70	0.2095

※：不具有薄膜形成能力之添加劑。

[表 13-1]

	添加劑	添加劑重量%		硬度(N)	崩解性	磨損度(%)	球形率
實施例1	完全 α 化澱粉	2.9		30.2	適合	4.6	100%
實施例2	完全 α 化澱粉	4.8		58.6	適合	2.5	100%
實施例3	完全 α 化澱粉	9.1		67.6	適合	1.7	100%
實施例4	聚維酮	2.9		101	適合	1.0	100%
實施例5	普魯蘭	2.9		42	適合	1.1	100%
實施例6	氧化澱粉	9.1		89	適合	1.5	100%
實施例7	羥丙基甲基纖維素2208(hypromellose)	4.8		89	適合	1.5	100%
實施例8	哥地膠	9.1		68	適合	1.6	100%
實施例9	磷酸交聯澱粉	9.1		114	適合	1.7	100%
實施例10	聚乙稀醇-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物	4.8		38	適合	1.9	100%
實施例11	明膠	2.9		46	適合	2.2	100%
實施例12	結冷膠	9.1		24	適合	2.5	100%
實施例13	羥丙基澱粉	4.8		72	適合	2.7	100%
實施例14	羥丙基甲基纖維素2906(hypromellose)	2.9		52	適合	2.8	100%
實施例15	糊精	16.7		38	適合	3.1	100%
實施例16	塔拉膠	2.9		55	適合	3.6	100%
實施例17	丙二醇海藻酸酯	2.9		53	適合	3.6	100%
實施例18	羥丙基纖維素	2.9		22	適合	3.7	100%
實施例19	部分 α 化澱粉	4.8		57	適合	3.7	100%
實施例20	瓊脂	2.9		112	適合	3.8	100%
實施例21	角叉菜膠	4.8		20	適合	3.9	100%
實施例22	甲基纖維素	4.8		44	適合	3.9	100%
實施例23	葡甘露聚糖	2.9		41	適合	4.0	100%
實施例24	寒梅粉	6.5		47	適合	4.1	100%

[表 13-2]

	添加劑		硬度(N)	崩解性	磨損度(%)	球形率
		添加劑重量%				
實施例25	結晶纖維素羧甲基纖維素鈉	20.0	51	適合	4.2	100%
實施例26	羅望子膠	16.7	30	適合	4.3	100%
實施例27	椴木籽膠	4.8	29	適合	4.4	100%
實施例28	羧甲基纖維素鈉	2.9	52	適合	4.5	100%
實施例29	羧甲基纖維素	2.9	41	適合	4.7	100%
實施例30	海藻酸鈉	2.9	43	適合	5.2	100%
實施例31	黃耆膠	2.9	41	適合	5.4	100%
實施例32	瓜爾膠	2.9	26	適合	5.8	100%
實施例33	羧基乙烯基聚合物	2.9	42	適合	6.0	100%
實施例34	刺槐豆膠	5.7	45	適合	6.2	100%
實施例35	聚乙烯醇	4.8	73	適合	0.3	100%
實施例36	明膠	2.9	132	適合	0.8	100%
實施例37	玉米澱粉	9.1	69	適合	2.3	100%
實施例38	羧甲基纖維素	2.9	31	適合	3.2	100%
實施例39	羧丙基甲基纖維素2910(hypromellose)	16.7	87	適合	3.2	100%
實施例40	塔拉膠	2.9	21	適合	4.1	100%
實施例41	玻尿酸鈉	2.9	32	適合	4.1	100%
實施例42	三仙膠	2.9	20	適合	6.2	100%
實施例55	普魯蘭	2.9	38	適合	0	100%
實施例56	普魯蘭	7.0	102	適合	-0.1	100%
實施例57	聚乙烯醇	0.1	26	適合	0	100%
	普魯蘭	2.9				
實施例58	聚環氧乙烷 [※]	0.1	33	適合	0.5	100%
	普魯蘭	2.9				

※：不具有薄膜形成能力之添加劑。

[表 13-3]

	添加劑	添加劑重量%		硬度(N)	崩解性	磨損度(%)	球形率
實施例59	羥丙基甲基纖維素2910(hypromellose) 普魯蘭	0.1 2.9		21	適合	0.6	100%
實施例60	乙基纖維素※ 普魯蘭	1.0 2.9		49	適合	0.6	100%
實施例61	羧甲基纖維素鈣※ 普魯蘭	1.0 2.9		21	適合	0.6	100%
實施例62	聚乙二醇6000※ 完全α化澱粉	1.0 4.8		66	適合	1.3	100%
實施例63	甲基纖維素 普魯蘭	1.0 2.9		21	適合	1.6	100%
實施例64	羧甲基纖維素※ 完全α化澱粉	1.0 4.8		50	適合	2.2	100%
實施例65	低取代度羥丙基纖維素※ 完全α化澱粉	0.5 2.9		24	適合	3.2	100%
實施例66	葡甘露聚糖 完全α化澱粉	0.5 2.9		33	適合	3.8	100%
實施例67	角叉菜膠 完全α化澱粉	0.5 2.9		22	適合	4.1	100%
實施例68	三仙膠 完全α化澱粉	0.1 2.9		27	適合	4.2	100%
實施例69	普魯蘭 結晶纖維素※	2.9 29.1		37	適合	-0.4	100%

※：不具有薄膜形成能力之添加劑。

[表 13-4]

	添加劑		硬度(N)	崩解性	磨損度(%)	球形率
		添加劑重量%				
比較例1	麥芽糖醇 [※]	70.0	無法測定	無法測定	無法測定	100%
比較例2	麥芽糖醇 [※]	70.0	無法測定	無法測定	無法測定	100%
比較例3	麥芽糖醇 [※]	50.0	無法測定	無法測定	無法測定	100%
比較例4	麥芽糖醇 [※]	50.0	無法測定	無法測定	無法測定	100%
比較例5	麥芽糖醇 [※]	30.0	無法測定	無法測定	無法測定	100%
比較例6	麥芽糖醇 [※]	30.0	無法測定	無法測定	無法測定	100%
比較例7	普魯蘭	0.5	測定界限以下	適合	79.0	100%
比較例8	聚乙二醇6000 [※]	9.1	無法測定	無法測定	無法測定	100%
比較例9	乳糖水合物 [※]	9.1	無法測定	無法測定	無法測定	100%
比較例10	β-環糊精 [※]	9.1	無法測定	無法測定	無法測定	100%
比較例11	羧甲基纖維素 [※]	2.9	無法測定	無法測定	無法測定	100%
比較例12	羧甲基纖維素鈣 [※]	2.9	無法測定	無法測定	無法測定	100%
比較例13	低取代度羥丙基纖維素 [※]	16.7	測定界限以下	適合	100	100%
比較例14	聚環氧乙烷 [※]	16.7	測定界限以下	不適合	0.6	100%
比較例15	共聚維酮 [※]	16.7	12	適合	32.8	100%
比較例16	聚維酮	5.0	測定界限以下	適合	100	29% ^{※※}
	乳糖水合物 [※]	74.0				
	硬脂酸鎂 [※]	1.0				
比較例17	聚維酮	5.0	測定界限以下	適合	100	98.60%
	乳糖水合物 [※]	79.0				
	硬脂酸鎂 [※]	1.0				
比較例18	聚維酮	12.1	測定界限以下	適合	100	32.70%
	羥丙基纖維素	10.1				
	普魯蘭	3.0				
	乳糖水合物 [※]	24.2				
比較例19	普魯蘭	2.9	38	適合	-0.2	100%
	結晶纖維素 [※]	68.0				

※：不具有薄膜形成能力之添加劑。 ※※：比較例16係表示利用CCD相機之測定結果。

[表 14]

	球狀活性碳		添加劑	溶劑		溶劑混 合比 (mL/g)	平均錠 劑質量 (g)	錠劑 體積 (cm ³)	1小時後 之咀嚼相 對吸附率	
	重量(g)	松體積 (cm ³)		重量 (mg)	添加劑 重量%					純化水 (mL)
實施例43	0.1939	0.39	完全α化澱粉	9.7	4.8	0.23	1.2	0.2036	0.4407	84%
實施例44	0.2080	0.42	海藻酸鈉	6.2	2.9	0.25	1.2	0.2142	0.5040	104%
實施例45	0.2068	0.41	羧基乙烯基聚合物	6.2	2.9	0.25	1.2	0.2130	0.4920	94%
實施例46	0.2071	0.41	瓜爾膠	6.2	2.9	0.25	1.2	0.2133	0.4920	103%
實施例47	0.2086	0.42	羧丙基纖維素	6.3	2.9	0.25	1.2	0.2149	0.4788	105%
實施例48	0.2036	0.41	聚維酮	40.7	16.7	0.24	1.2	0.2443	0.4510	103%
實施例49	0.2056	0.41	明膠	6.2	2.9	0.25	1.2	0.2118	0.4592	95%
實施例50	0.2044	0.41	塔拉膠	6.1	2.9	0.25	1.2	0.2106	0.4633	106%
實施例51	0.2062	0.41	羧乙基纖維素	6.2	2.9	0.25	1.2	0.2124	0.4018	93%
實施例52	0.2044	0.41	羧丙基甲基纖維素2910(hypromellose)	40.9	16.7	0.25	1.2	0.2453	0.5248	87%
實施例53	0.2070	0.41	聚乙烯醇	10.4	4.8	0.21	1.0	0.2174	0.4551	81%
實施例54	0.2035	0.41	糊精	6.1	2.9	0.24	1.2	0.2096	0.4510	103%
實施例55	0.2046	0.41	普魯蘭	6.1	2.9	0.25	1.2	0.2107	0.4264	106%

[表 15]

添加劑	重量平均分子量	薄膜形成能力
完全 α 化澱粉	1000000	有
羧甲基纖維素	≥ 10000	無
瓊脂	290000	有
明膠	100000	有
塔拉膠	6900000	有
羥乙基纖維素	720000	有
羥丙基纖維素	60000	有
羥丙基甲基纖維素2910(hypromellose)	20000	有
普魯蘭	200000	有
聚乙烯醇	30000	有
甲基纖維素	300000	有
羧甲基纖維素鈣	≥ 10000	無
羅望子膠	3400000	有
低取代度羥丙基纖維素	≥ 10000	無
羧甲基纖維素鈉	126000~170000	有
角叉菜膠	≥ 10000	有
三仙膠	42000000	有
葡甘露聚糖	≥ 10000	有
聚維酮	≥ 10000	有
聚環氧乙烷	≥ 10000	無
聚乙二醇6000	7300~9300	無
乙基纖維素	≥ 10000	無
結晶纖維素	≥ 10000	無
乳糖水合物	360.32	無
硬脂酸鎂	591.25	無
海藻酸鈉	89145~95088	有
羧基乙烯基聚合物	4000000~4500000	有
瓜爾膠	12000000	有
糊精	400000	有
黃耆膠	840000	有
β -環糊精	1134.98	無
共聚維酮	≥ 10000	無

《錠劑型經口投與組合物之服用試驗》

本發明之錠劑型經口投與組合物係為了確認藉由錠劑體積較小而使服用時之飲水量較先前之膠囊劑減少而進行服用試驗。

針對顯示出 $V_1/V_2=1.02\sim 2.00$ 之錠劑型經口投與組合物及膠囊劑，測定服用球狀活性碳 2 g 等效量之製劑時所需之水之量。所服用之錠劑係根據實施例 55 ($V_1/V_2=1.02$) 之錠劑、實施例 69 ($V_1/V_2=1.23$) 之錠劑、及相當於 $V_1/V_2=2.00$ 之錠劑之體積，製備不含球狀活性碳之安慰劑錠劑(直徑 10 mm，高度 6 mm，標準 R 加工 14 mm，體積 0.42 cm^3)。此時之相當於球狀活性碳 2 g 之錠數係實施例 55 ($V_1/V_2=1.02$) 中為 10 錠，實施例 69 ($V_1/V_2=1.23$) 中為 12 錠。又，由實施例 55 及實施例 69 計算之相當於 $V_1/V_2=2.00$ 之錠數為 19 錠。

給 4 名男性試飲者相當於球狀活性碳 2 g 之數量之安慰劑錠劑 ($V_1/V_2=1.02$ 、 1.23 、 2.00) (即 10 錠、12 錠、19 錠) 及膠囊劑(膠囊劑係使用 KREMEZIN Capsule 200 mg)，測定用以服用各自之總量所需之水之量。將結果示於表 16。服用所需之水之量根據試飲者而各不相同，但所有試飲者服用所需之水以安慰劑錠 ($V_1/V_2=1.02$)、安慰劑錠 ($V_1/V_2=1.23$)、膠囊劑 ($V_1/V_2=1.533$)、安慰劑錠 ($V_1/V_2=2.00$) 之順序較少。

[表 16]

		服用時之水之量			
		安慰劑錠劑			膠囊劑
V_1/V_2		1.02	1.23	2.00	1.533
服用數		10錠	12錠	19錠	10膠囊
試飲者編號	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

《利用掃描式電子顯微鏡之錠劑之表面及內部之觀察》

針對實施例55及比較例15中製作之錠劑型經口投與組合物，使用掃描式電子顯微鏡(JSM7401F型，日本電子股份有限公司製造)，觀察錠劑之表面及內部，將其結果示於圖4及圖5。於實施例55之錠劑型經口投與組合物中，使粒子製劑用添加劑覆蓋球狀活性碳之粒子之周圍，粒子彼此經由添加劑之薄膜於寬廣之面積內結合。另一方面，於比較例15之錠劑型經口投與組合物中，粒子製劑用添加劑覆蓋球狀活性碳之粒子之周圍，但無法形成薄膜，因此粒子間產生龜裂，而未充分結合。

《球狀活性碳之抗壓強度及變形率之測定》

使用硬度測定器，測定球狀活性碳之抗壓強度及變形率。測定係針對1個粒子進行，使用全自動型粒體硬度測定器(BHT-500，清新企業製造)依據常用方法進行。將製造例1中製備之13個球狀活性碳之測定結果(n=13)示於表17及圖6A。又，將製造例2中製備之14個之球狀活性碳之測定結果(n=14)示於表18及圖6B。又，藉由以下之計算式求出施加2 MPa之壓力時之變形率。

施加2 MPa之壓力時之變形率=斷裂時之變形率(%)÷抗壓強度(MPa)×2 MPa

[表 17]

	平均值	SD	RSD(%)	最大值	最小值
粒徑(μm)	318.1	35.1	11.0	396	270
斷裂時之位移(μm)	37.5	4.9	13.0	50	32
斷裂時之變形(%)	11.8	1.3	10.6	14.7	10.1
斷裂荷重(N)	2.46	0.48	19.3	3.66	1.85
抗壓強度(MPa)	31.2	5.1	16.2	40.5	23.7

製造例 1 之球狀活性碳之平均抗壓強度為 31.2 MPa。
又，施加 2 MPa 之壓力時之變形率根據以下之計算式為 0.76%。

$$11.8(\%) \div 31.2 \times 2 = 0.76\%$$

[表 18]

	平均值	SD	RSD(%)	最大值	最小值
粒徑(μm)	124.4	25.1	20.2	158	87
斷裂時之位移(μm)	60.4	15.9	26.4	82	32
斷裂時之變形(%)	49.2	13.0	26.5	83.1	33.3
斷裂荷重(N)	5.17	1.97	38.1	7.98	1.81
抗壓強度(MPa)	436.5	194.1	44.5	1006.2	274.5

製造例 2 之球狀活性碳之平均抗壓強度為 436.5 MPa。
又，施加 2 MPa 之壓力時之變形率根據以下之計算式為 0.23%。

$$49.2(\%) \div 436.5 \times 2 = 0.23\%$$

又，由圖 6A 及圖 6B 明確，可知於對製造例 1 及 2 之球狀活性碳施加荷重之情形時，於一定荷重下斷裂，其後荷重變為 0。因此，球狀活性碳具有即便承受應力亦幾乎不變形，若承受一定以上之力則破壞之性質。

[產業上之可利用性]

本發明之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物可用作腎病之治療用或預防用經口投與用吸附劑，或用作肝病之治療用或預防用吸附劑。

作為腎病，例如可列舉：慢性腎功能衰竭、急性腎功能衰竭、慢性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎炎、急性腎炎症候群、急性進行性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、腎

病症候群、腎硬化症、間質性腎炎、腎小管症、類脂質腎病、糖尿病性腎症、腎血管性高血壓、或高血壓症候群、或者上述原發疾病所伴隨之繼發性腎病、進而透析前之輕度腎功能衰竭，亦可用於透析前之輕度腎功能衰竭之症狀改善或透析中之症狀改善(參照「臨床腎臟學」朝倉書店，本田西男、小磯謙吉、黑川清，1990年版；及「腎臟病學」醫學書院，尾前照雄、藤見惺編集，1981年版)。

又，作為肝病，例如可列舉：猛爆性肝炎、慢性肝炎、病毒性肝炎、酒精性肝炎、肝纖維化症、肝硬化、肝癌、自體免疫性肝炎、藥物敏感性肝障礙、原發性膽汁性肝硬化、震顫、腦病、代謝異常、或功能異常。此外，亦可用於由存在於體內之有害物質引起之疾病、即精神病等之治療。

以上，按照特定態樣說明了本發明，但從業者明瞭之變形或改良包括在本發明之範圍內。

【圖式簡單說明】

圖1係表示本發明之錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之一實施態樣的圖。

圖2係表示使用麥芽糖醇作為添加劑而製造錠劑型之經口投與用吸附劑組合物之比較例1~6之結果的照片(A)~(F)。

圖3係表示形成薄膜之粒子製劑用添加劑聚乙醇之照片(A)及無法形成薄膜之添加劑羧甲基纖維素之照片(B)。

圖4係表示使用顯示出薄膜形成能力之粒子製劑用添加

劑普魯蘭的錠劑表面之電子顯微鏡照片(A)及使用不具有薄膜形成能力之添加劑共聚維酮的錠劑表面之電子顯微鏡照片(B)。

圖5係表示使用顯示出薄膜形成能力之粒子製劑用添加劑普魯蘭的錠劑之內部的電子顯微鏡照片(A)及使用不具有薄膜形成能力之添加劑共聚維酮的錠劑之內部的電子顯微鏡照片(B)。

圖6係表示球狀活性碳之荷重與位移之關係之曲線圖，可根據該結果求出粒子受到破壞時之抗壓強度及變形率。(A)表示製造例1中所製造之球狀活性碳，(B)表示製造例2中所製造之球狀活性碳。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101107376

※申請日：101. 3. 5

※IPC 分類：A61K9/20 (2006.01)

A61K 33/44 (2006.01)

C01B 31/14 (2006.01)

A61J 3/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

錠劑型之經口投與用組合物及其製造方法

TABLET-FORMED PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL
ADMINISTRATION AND METHOD FOR PREPARING THE SAME

二、中文發明摘要：

本發明之目的在於提供一種消除經口投與用吸附劑之細粒劑之口腔內之牙碇感，與膠囊劑相比減少投與體積，並且容易服用之經口投與用吸附劑。上述課題可藉由本發明之經口投與用組合物而解決，本發明之經口投與用組合物之特徵在於：其係包含65重量%以上之作為有效成分之粒子狀物質、及1種以上之添加劑的錠劑型之經口投與用組合物，並且(a)上述粒子狀物質不顯示出在水中之溶解性及膨潤性，承受2 MPa之壓力之情形時之變形率為2%以下，而且抗壓強度為5 MPa以上，(b)上述錠劑型經口投與用組合物相對於錠劑型經口投與用組合物包含合計1重量%以上之1種以上之粒子製劑用添加劑，上述粒子製劑用添加劑於將其1重量%之水溶液或水分散液0.5 mL滴加於氟樹脂平面上並進行加熱乾燥之情形時形成薄膜。

三、英文發明摘要：

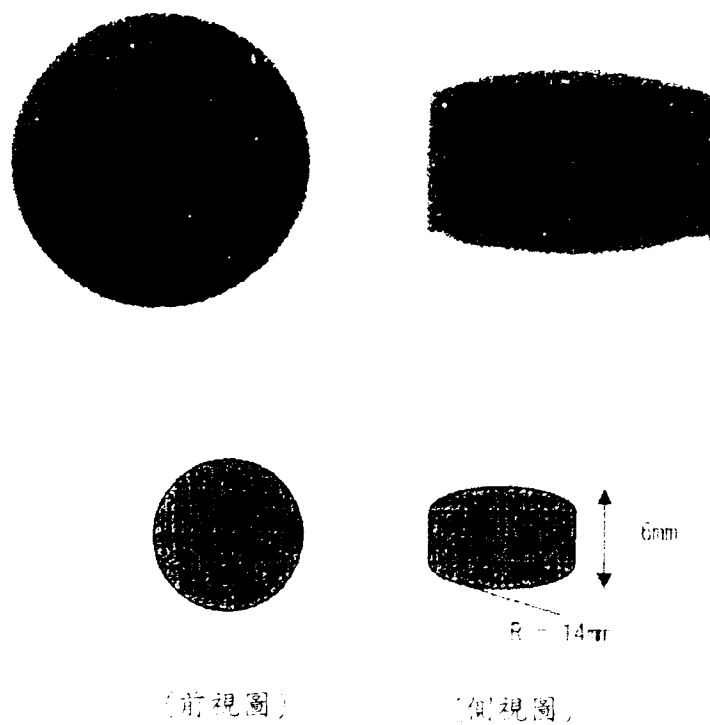
The object of the present invention is to provide an adsorbent for oral administration, which can: obviate sandy texture of granules-formed adsorbent for oral administration, reduce the volume administered compared to encapsulated adsorbent for oral administration, and be easy to take.

The object of the present invention is solved by a tablet-formed pharmaceutical composition consisting of 65 % by weight or more of particulate substance as an active ingredient and one or more additives, characterized in that:

(a) the particulate substance does not exhibit solubility and a swelling property in water, has a distortion rate of 2 % or less when subjected to a pressure of 2 MPa, and has a crushing strength of 5 MPa or more,

(b) the tablet-formed pharmaceutical composition contains one or more particle-formulating additives wherein the amount of the particle-formulating additives is totally 1 % by weight or more with respect to the weight of the tablet-formed pharmaceutical composition, and a thin layer of the particle-formulating additive can be formed when 0.5 mL of solution or dispersion liquid of the particle-formulating additive of 1 % by weight is dropped on a plane surface of fluorine resin and dried by heating.

八、圖式：

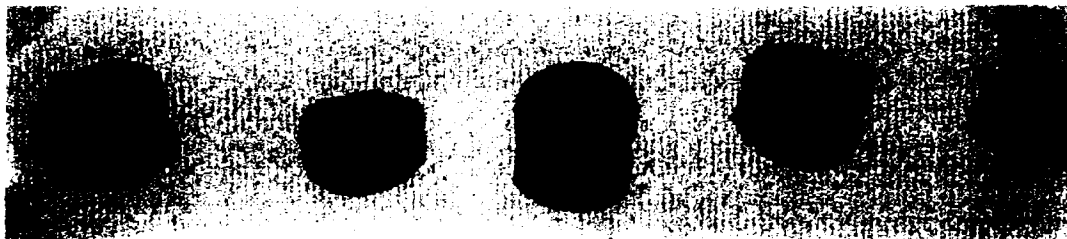


(前視圖)

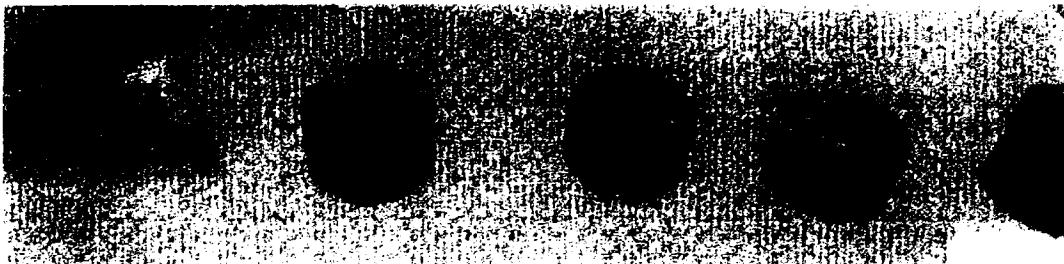
(側視圖)

圖 1

(A) (比較例1)



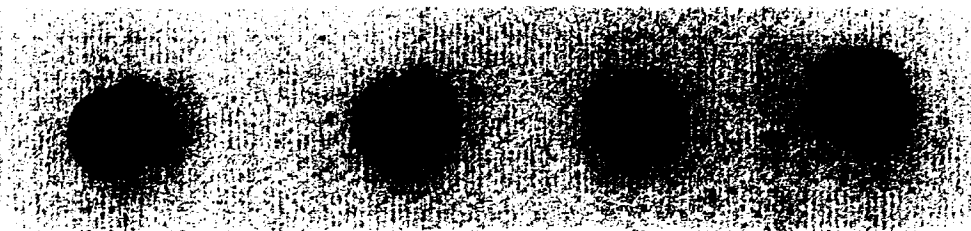
(B) (比較例2)



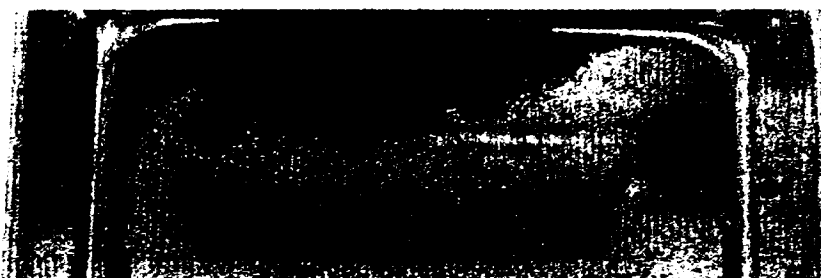
(C) (比較例3)



(D) (比較例4)



(E) (比較例5)



(F) (比較例6)



圖2

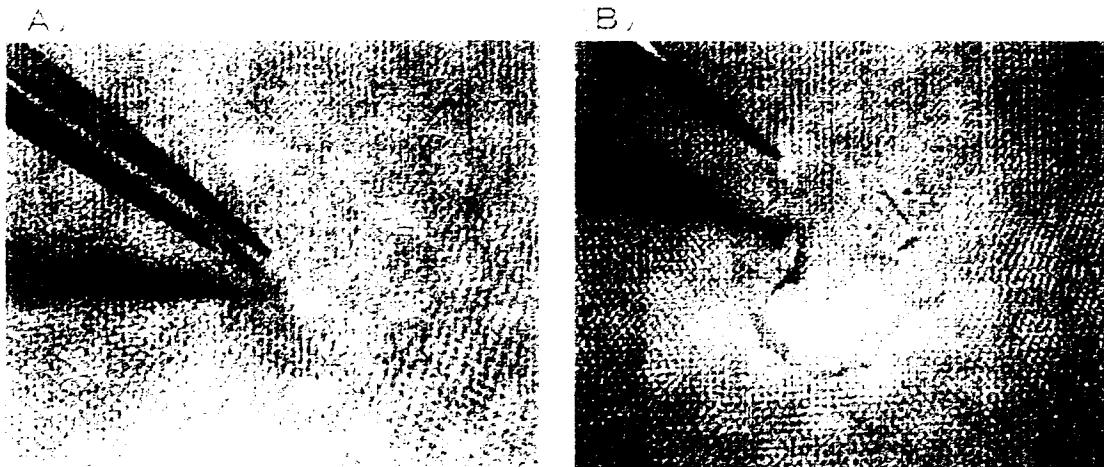


圖 3

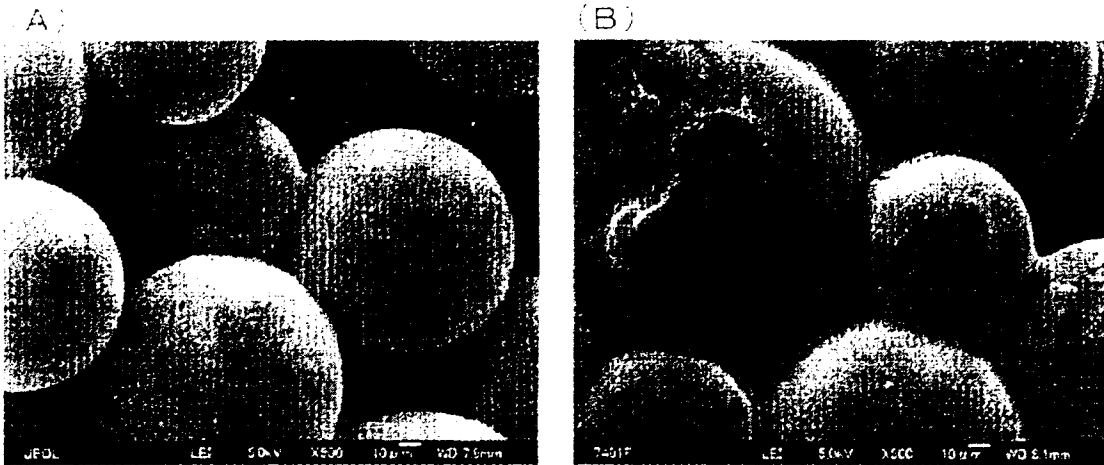


圖 4

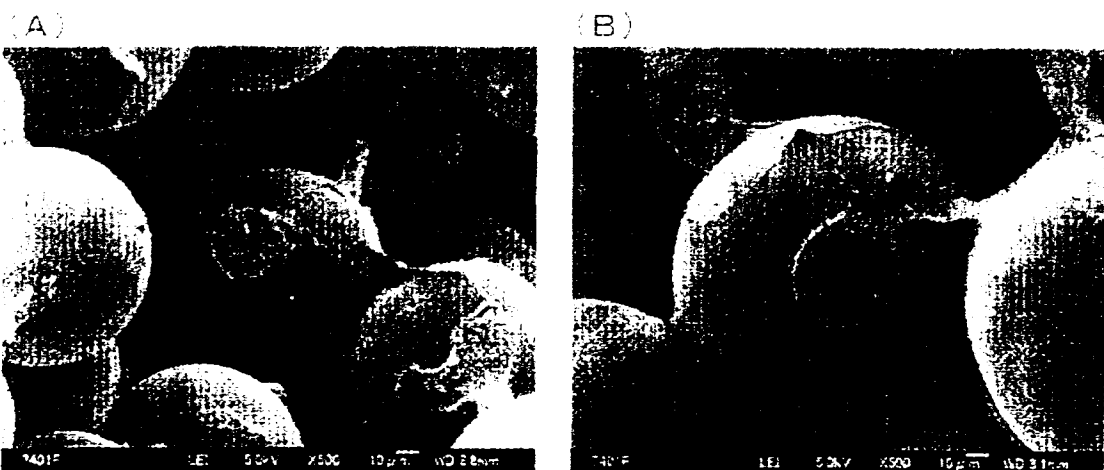


圖 5

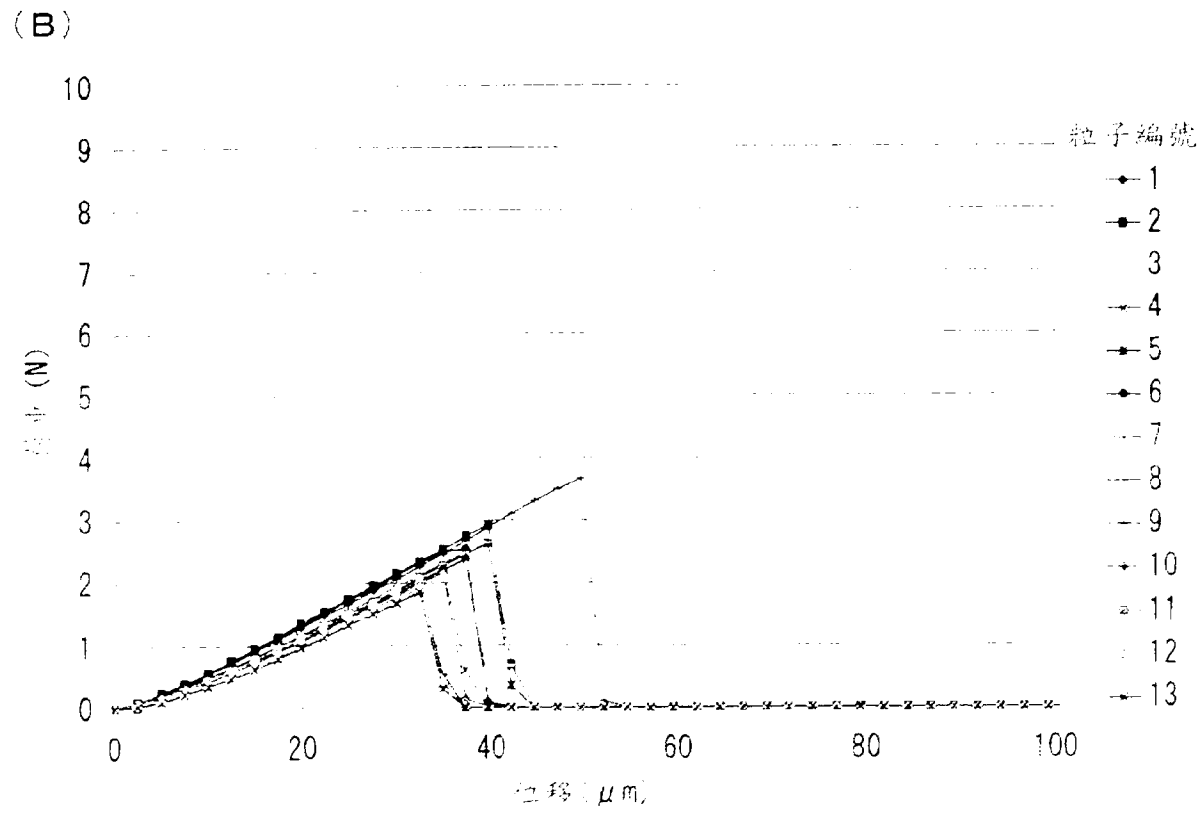
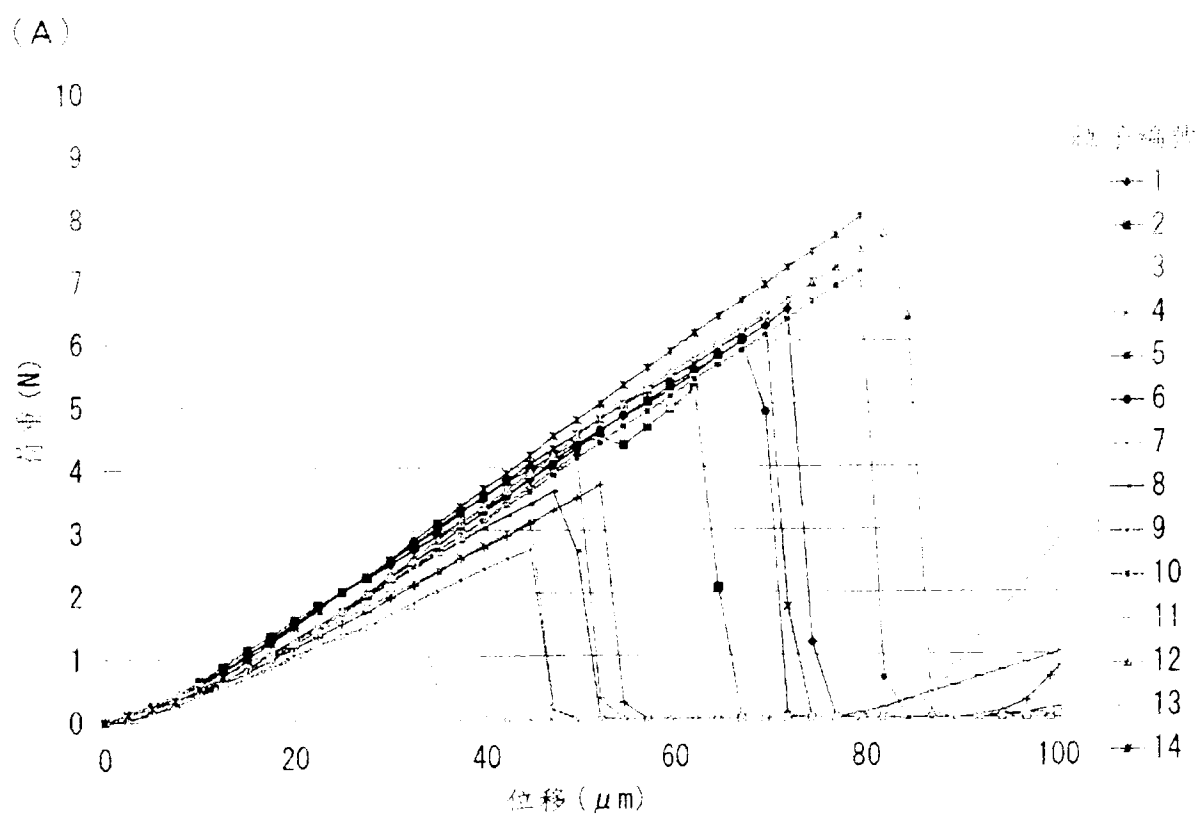


圖 6

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：

(無元件符號說明)

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)

七、申請專利範圍：

103年1月27日修正本

1. 一種經口投與用組合物，其特徵在於：

其係包含65重量%以上之作為有效成分之球狀活性碳、及添加劑的錠劑型之經口投與用組合物，並且

(a)錠劑型經口投與用組合物包含合計1重量%以上之粒子製劑用添加劑，粒子製劑用添加劑於將其1重量%之水溶液或水分散液0.5 mL滴加至氟樹脂平面上並進行加熱乾燥之情形時形成薄膜，

(b)錠劑型經口投與用組合物中所含之球狀活性碳之80%以上維持球形。

2. 如請求項1之經口投與用組合物，

其係包含65重量%以上之作為有效成分之球狀活性碳、及添加劑的錠劑型之經口投與用組合物，並且

(a)錠劑型經口投與用組合物包含合計1重量%以上之粒子製劑用添加劑，粒子製劑用添加劑於將其1重量%之水溶液或水分散液0.5 mL滴加至氟樹脂平面上並進行加熱乾燥之情形時形成薄膜，

(b)錠劑型經口投與用組合物中所含之球狀活性碳之80%以上維持球形，及

(c)球狀活性碳不顯示出在水中之溶解性及膨潤性，承受2 MPa之壓力之情形時之變形率為2%以下，而且抗壓強度為5 MPa以上。

3. 如請求項1之經口投與用組合物，其滿足式(1)

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

[式中， V_1 為錠劑型經口投與用組合物之體積， V_2 為將錠劑型經口投與用組合物中所含之球狀活性碳進行最密填充時之鬆體積]。

4. 如請求項1之經口投與用組合物，其中球狀活性碳之平均粒徑為0.02~1 mm，比表面積為500 m²/g以上。
5. 如請求項1之經口投與用組合物，其中相對於作為有效成分之球狀活性碳每1 g，錠劑型經口投與用組合物之體積為3.06 cm³以下。
6. 如請求項1之經口投與用組合物，其中錠劑型經口投與用組合物之硬度為20 N以上。
7. 如請求項1之經口投與用組合物，其中錠劑型經口投與用組合物之磨損度為7%以內。
8. 如請求項1之經口投與用組合物，其中粒子製劑用添加劑之重量平均分子量為10,000以上。
9. 如請求項1至8中任一項之經口投與用組合物，其中粒子製劑用添加劑選自由

普魯蘭、聚乙烯醇、明膠、聚維酮、完全 α 化澱粉、氧化澱粉、羥丙基甲基纖維素、羥丙基澱粉、糊精、聚乙烯醇-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、寒梅粉、丙二醇海藻酸酯、瓊脂、葡甘露聚糖、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、塔拉膠、羅望子膠、角叉菜膠、甲基纖維素、玻尿酸鈉、海藻酸鈉、羧基乙烯基聚合物、部分 α 化澱粉、黃蓍膠、瓜爾膠、三仙膠、果膠、玻尿酸、乙醯化澱粉、乙酸澱粉、可溶性澱粉、直

鏈澱粉、支鏈澱粉、榲桲籽膠、亞麻籽膠、肉桂膠、刺槐豆膠、酪蛋白鈉、膠原蛋白、及大豆肽、磷酸交聯澱粉、哥地膠、結冷膠所組成之群中。

10. 一種錠劑型之經口投與用組合物之製造方法，其包括如下步驟：

(1)混練步驟，其將球狀活性碳及添加劑合計100重量份、及溶劑10重量份以上加以混練，並且球狀活性碳為65~99重量份，添加劑為1~35重量份，而且

(a)添加劑包含合計1重量份以上之粒子製劑用添加劑，粒子製劑用添加劑於將粒子製劑用添加劑之1重量%之水溶液或水分散液0.5 mL滴加至氟樹脂平面上並進行加熱乾燥之情形時形成薄膜；

(2)成形步驟，其將混練物成形為錠劑型；及

(3)乾燥步驟，其將成形物乾燥。

11.如請求項10之錠劑型經口投與用組合物之製造方法，其中包括如下步驟：

(1)混練步驟，其將球狀活性碳及添加劑合計100重量份、及溶劑10重量份以上加以混練，並且球狀活性碳為65~99重量份，添加劑為1~35重量份，而且

(a)添加劑包含合計1重量份以上之粒子製劑用添加劑，粒子製劑用添加劑於將粒子製劑用添加劑之1重量%之水溶液或水分散液0.5 mL滴加至氟樹脂平面上並進行加熱乾燥之情形時形成薄膜；及

(b)球狀活性碳不顯示出在水中之溶解性及膨潤性，

承受 2 MPa 之壓力之情形時之變形率為 2% 以下，而且抗壓強度為 5 MPa 以上，

(2) 成形步驟，其將混練物成形為錠劑型；及

(3) 乾燥步驟，其將成形物乾燥。

12. 如請求項 10 之錠劑型經口投與用組合物之製造方法，其中乾燥步驟係藉由冷凍乾燥、減壓乾燥、送風乾燥或加熱乾燥而進行。

13. 如請求項 10 至 12 中任一項之錠劑型經口投與用組合物之製造方法，其中粒子製劑用添加劑選自由普魯蘭、聚乙烯醇、明膠、聚維酮、完全 α 化澱粉、氧化澱粉、羥丙基甲基纖維素、羥丙基澱粉、糊精、聚乙烯醇-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、寒梅粉、丙二醇海藻酸酯、瓊脂、葡甘露聚糖、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、塔拉膠、羅望子膠、角叉菜膠、甲基纖維素、玻尿酸鈉、海藻酸鈉、羧基乙烯基聚合物、部分 α 化澱粉、黃蓍膠、瓜爾膠、三仙膠、果膠、玻尿酸、乙醯化澱粉、乙酸澱粉、可溶性澱粉、直鏈澱粉、支鏈澱粉、榲桲籽膠、亞麻籽膠、肉桂膠、刺槐豆膠、酪蛋白鈉、膠原蛋白、及大豆肽、磷酸交聯澱粉、哥地膠、結冷膠所組成之群中。