

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成26年2月13日 (2014.2.13)

【公開番号】特開2013-245218(P2013-245218A)

【公開日】平成25年12月9日 (2013.12.9)

【年通号数】公開・登録公報2013-066

【出願番号】特願2012-224802(P2012-224802)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/34

【手続補正書】

【提出日】平成25年12月20日 (2013.12.20)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

重炭酸塩（炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）に対し 1 / 2 0 から 1 / 3 の有機酸を加え圧縮成型する錠剤の製造方法において、直径方向の硬度測定法による錠剤硬度 [ kgf ] が 2 8 以上であることを特徴とする錠剤の製造方法。

【請求項 2】

重炭酸塩（炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）の方のみがポリエチレングリコールと混合し造粒した造粒物であることを特徴とする請求項 1 に記載の錠剤の製造方法。

【請求項 3】

重炭酸塩（炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）の方のみがポリエチレングリコールと混合した造粒物であり、この造粒物に有機酸及びポリエチレングリコールを混合し、造粒物としたことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の錠剤の製造方法。

【請求項 4】

錠剤の直径及び厚みがそれぞれ 1 0 mm 以上であることを特徴とする請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【請求項 5】

有機酸がクエン酸であることを特徴とする請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【請求項 6】

重炭酸塩の 1 / 1 0 0 から 1 / 1 0 の範囲で下記無水物の少なくとも 1 つを添加することを特徴とする請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

無水物：無水炭酸ナトリウム、無水炭酸カルシウム、無水炭酸マグネシウム

【請求項 7】

重炭酸塩（炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）に対し 1 / 2 0 から 1 / 3 の有機

酸を加え圧縮成型した錠剤において、直径方向の硬度測定法による錠剤硬度 [ kgf ] が 28 以上であることを特徴とする錠剤。

【請求項 8】

重炭酸塩（炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）に対し 1 / 50 から 1 / 5 のポリエチレングリコールを添加して造粒した造粒物 A に対し、有機酸とポリエチレングリコールの混合物 B を、1 / 20 から 1 / 3 の量比で混合して圧縮成型した錠剤において、直径方向の硬度測定法による錠剤硬度 [ kgf ] が 28 以上であることを特徴とする請求項 7 に記載の錠剤。

【請求項 9】

錠剤の直径及び厚みがそれぞれ 10 mm 以上であることを特徴とする請求項 7 又は 8 に記載の錠剤。

【請求項 10】

混合物 B が、重炭酸塩の 1 / 100 から 1 / 10 の範囲で下記無水物の少なくとも 1 つを含有することを特徴とする請求項 7 ~ 9 のいずれかに記載の錠剤。

無水物：無水炭酸ナトリウム、無水炭酸カルシウム、無水炭酸マグネシウム

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】錠剤の製造方法及び錠剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、炭酸ガス浴剤として 38 程度の温水に溶かした場合、ミクロの細かい炭酸ガスの泡を錠剤内部でゆっくり発泡しながら溶解し、炭酸ガス成分の水や湯中への溶解を促進し、重炭酸イオンを高濃度に放出させ、入浴時の血行促進や効果の持続性が発揮される、炭酸ガス発泡性組成物である錠剤の製造方法及び錠剤に関する。

【背景技術】

【0002】

重炭酸塩（炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）と、有機酸とを含む混合物を打錠等によって成型し、発泡性組成物（固形物）とすることは、洗浄剤、浴剤、風呂水清浄剤、プール用殺菌剤等の製品に適用されている。これらの製品（固形物）は、水に投入すると、その成分が反応して炭酸ガスを発生し速やかに溶解する利点を有すると同時に、消費者に快適な使用感を与えるので商品価値を高める効果があり、特に浴剤においては、発生する炭酸ガスの血管への経皮吸収による血行促進効果が積極的に利用されている。

【0003】

しかしながら、重炭酸塩と有機酸とを合わせて錠剤化すると、お湯に溶かした場合、激しく中和反応が起きてしまい、大きな径の炭酸ガスの泡が発生し、炭酸ガスはお湯に溶けず、速やかに上昇し液外の空気中に出てしまい、炭酸ガスの入浴効果が得られないという問題が起こる。

【0004】

炭酸ガスは本来、水に溶解し難い性質のものであり、温度が上がるとさらに水に対する溶解度が低下し、水中の炭酸ガス濃度は、限りなく低くなるため、炭酸飲料のように圧力をかけて炭酸ガスを圧縮し溶解させなければ高い濃度の炭酸泉を作ることではできなかった。

【0005】

そのため発泡するという泡の勢いはあるが、濃度が低く、体が温まる等の炭酸泉入浴効果は得られないという問題が起こってしまっていた。

【0006】

自然の炭酸泉は炭酸ガス濃度が 1000 ppm 以上であることが条件ともいわれているが

、これは地下の高圧下で、炭酸ガスが高濃度に溶解したものであり、もし人工炭酸泉でこの1000ppmを作ろうとすると、高圧ガスポンプを使って特殊な装置で溶解させなければならない、装置は高価とならざるを得ず、大掛かりで簡便には使えない装置となっていた。

【0007】

家庭で簡便に炭酸泉を利用する方法としては、お風呂に入れるだけで、炭酸ガスが発生し溶解してくれる浴剤として、重炭酸塩と有機酸の中和反応を使う錠剤などがあるが、この方法では、浴剤（以下、入浴剤ということもある。）が溶けた水溶液を弱酸性にして中和反応を起こさせ、発泡する炭酸ガスを、湯中へ溶解させていた。

但しこの方法では炭酸ガスの水中濃度は、それほど高くできず、前記したような1000ppmにはほど遠い100ppm程度、もしくはそれ以下でしかなかった。

【0008】

しかも、炭酸ガス入浴剤は発泡する間の皮膚からの吸収しか効果は望めず、その後に家族が入浴しても体の温まりなどの効果は得られず、入浴のたびに新しい入浴剤を入れなければならない等の欠点があった。

【0009】

もちろん泡を出してその発泡を楽しむことはできるが、炭酸入浴剤を使う意味は、発生した炭酸ガスが水に溶け、入浴や洗顔で皮膚からの経皮吸収によって血管中に炭酸ガスを取り込み、血管を拡張させ、血流を高めることで、健康を維持することにあるはずである。

【0010】

それゆえに、入浴剤投入時の、湯中や水中への炭酸ガスの発生は液中に炭酸ガスが溶解しやすい状態で反応させなければならない。

【0011】

このように炭酸水素ナトリウムや炭酸水素カリウムなどの重炭酸塩と有機酸を混合して錠剤化して入浴剤として利用し、炭酸ガスの発泡により、湯中の炭酸ガス濃度を高めようとしても、発泡が急激すぎると、泡の直径が大きくなり、結果、同等量の炭酸ガスが発生したとすると、泡の表面積が小さくなり、且つ泡が湯中を急上昇してしまうため、溶解時間もなく、発生した炭酸ガスはほとんどが空气中に逃げてしまい、炭酸ガスの液中濃度は極めて小さくなってしまう。

【0012】

一方、泡をゆっくり出そうとポリエチレングリコールなどを大量に使うと、中和反応まで弱くなり、発泡が起こらず、入浴効果もないという、二律背反の問題が起こってしまう。

【0013】

そのため実際には泡は出るが、体が温まるなどの健康効果が低い炭酸泉入浴剤となってしまう、この種の商品に求められる炭酸泉品質が満たされたとはいいがたいのが現状であった。

【0014】

この現状を解決するための新たな商品開発は今までされず、ただただ反応しやすい重炭酸塩と有機酸を如何に保存中反応させず、湯中では反応するように錠剤の製造方法を工夫してきたにすぎなかった。

【0015】

すなわち、その一つ目として、炭酸塩と芒硝の復塩を予め調整しておき、これに有機酸を混合調整する方法が提案されている（特許文献1）。

【0016】

また、その二つ目として、平均分子量950～3,700のポリエチレングリコール（以下「PEG」と略記することもある。）30～70質量%と他の発泡性成分70～30質量%とを配合した後、加熱してPEGを溶融せしめ、発泡成分をPEG中に埋め込む方法が提案されている（特許文献2）。

## 【 0 0 1 7 】

しかし、これら大量の P E G で被覆する方法では、製品の安定化のために、多量の成分を混合することは、炭酸ガスの発生量がそれだけ低下し、消費者の快適な使用感を損なうのみならず、製品目的を発現する有効成分の配合量が減少することになるので、発生する炭酸ガス量が減少し、一回あたりの使用量も増えること、また、互いが中和反応によらず、独立して溶解してしまうため、炭酸ガス量が少なく、結局大量の錠剤を投入しなければ目的の炭酸ガスの溶解が得られず、コストが高くなる。更に発生する炭酸ガスによる効果を謳う入浴剤にあっては商品価値がなくなり、致命的な欠点になる。

## 【 0 0 1 8 】

一方、生産性の面からは、特に打錠、錠剤製品において、錠剤の機械的強度を得ることができず、打錠機の臼や杵への粉の付着が問題となり、結合剤や離型剤の使用が大量となり、これらの成分も、炭酸ガスの発生量の低下をもたらす一因となる。しかも、一般に使われる離型剤としての金属石鹸の微粉末は、水に不溶のために使用時に不快感を与える恐れさえも懸念された。

## 【 0 0 1 9 】

これらの問題を解決する手段として、実質的に水を含まないか或いは 5 0 以下で結晶水を遊離しない有機酸と P E G とを 6 0 ~ 1 0 0 で加熱溶解混合後、内部にパドル又はプロペラ状の攪拌翼を取り付けた空気式流動層で攪拌しながら冷却、粉末化し、これに炭酸水素ナトリウムと炭酸ナトリウムを添加して打錠成型する錠剤の製造方法が提案されており、前記実質的に水を含まないか或いは 5 0 以下で結晶水を遊離しない有機酸として、フマル酸、酒石酸、蔞酸、クエン酸、コハク酸、グルコン酸又はアジピン酸などが挙げられている（特許文献 3）。

## 【 先行技術文献 】

## 【 特許文献 】

## 【 0 0 2 0 】

【 特許文献 1 】 特開昭 5 8 - 2 1 3 7 1 4 号公報

【 特許文献 2 】 特開昭 5 8 - 1 0 5 9 1 0 号公報

【 特許文献 3 】 特公平 7 - 4 7 5 3 2 号公報

## 【 発明の概要 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 2 1 】

そこで、本発明の第 1 の目的は、炭酸ガス発生源としての化合物、重炭酸塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）と中和反応をさせる化合物として、有機酸を用いて、一定硬度以上の錠剤とし、錠剤内部で効率よく中和反応を起こさせ、可能な限り小さなサイズの炭酸ガス泡を一定時間継続的に発泡させることで、発生した炭酸ガスの大部分を空気中に逃がさず水中に溶解させ、水中の総炭酸成分を高濃度にできる、炭酸泉入浴剤等の錠剤の製造方法及び錠剤を提供することにある。

## 【 0 0 2 2 】

本発明の第 2 の目的は、溶解した高濃度の炭酸ガス成分を重炭酸イオンとして存在せしめ、健康と美容など入浴効果の高い、炭酸泉入浴剤等の錠剤の製造方法及び錠剤を提供することにある。

## 【 0 0 2 3 】

本発明のその他の目的は、以下の記述によって明らかにされる。

なお、本発明において、「量」は、特に断りのない限り「質量」を表し、「%」は、特に断りのない限り「質量%」を表す。

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 2 4 】

## [ 発明 0 0 0 1 ]

上記課題を解決する本発明は、下記構成を有する。

## [ 発明 1 ]

重炭酸塩（炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）に対し  $1/20$  から  $1/3$  の有機酸を加え圧縮成型する錠剤の製造方法において、直径方向の硬度測定法による錠剤硬度 [ kgf ] が  $2.8$  以上であることを特徴とする錠剤の製造方法。

[ 発明 2 ]

重炭酸塩（炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）の方のみがポリエチレングリコールと混合し造粒した造粒物であることを特徴とする前記発明 1 に記載の錠剤の製造方法。

[ 発明 3 ]

重炭酸塩（炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）の方のみがポリエチレングリコールと混合した造粒物であり、この造粒物に有機酸及びポリエチレングリコールを混合し、造粒物としたことを特徴とする前記発明 1 又は 2 に記載の錠剤の製造方法。

[ 発明 4 ]

錠剤の直径及び厚みがそれぞれ  $10\text{ mm}$  以上であることを特徴とする前記発明 1 ～ 3 のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

[ 発明 5 ]

有機酸がクエン酸であることを特徴とする前記発明 1 ～ 4 のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

[ 発明 6 ]

重炭酸塩の  $1/100$  から  $1/10$  の範囲で下記無水物の少なくとも 1 つを添加することを特徴とする前記発明 1 ～ 5 のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

無水物：無水炭酸ナトリウム、無水炭酸カルシウム、無水炭酸マグネシウム

[ 発明 7 ]

重炭酸塩（炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）に対し  $1/20$  から  $1/3$  の有機酸を加え圧縮成型した錠剤において、直径方向の硬度測定法による錠剤硬度 [ kgf ] が  $2.8$  以上であることを特徴とする錠剤。

[ 発明 8 ]

重炭酸塩（炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）に対し  $1/50$  から  $1/5$  のポリエチレングリコールを添加して造粒した造粒物 A に対し、有機酸とポリエチレングリコールの混合物 B を、 $1/20$  から  $1/3$  の量比で混合して圧縮成型した錠剤において、直径方向の硬度測定法による錠剤硬度 [ kgf ] が  $2.8$  以上であることを特徴とする発明 7 に記載の錠剤。

[ 発明 9 ]

錠剤の直径及び厚みがそれぞれ  $10\text{ mm}$  以上であることを特徴とする前記発明 7 又は 8 に記載の錠剤。

[ 発明 10 ]

混合物 B が、重炭酸塩の  $1/100$  から  $1/10$  の範囲で下記無水物の少なくとも 1 つを含有することを特徴とする前記発明 7 ～ 9 のいずれかに記載の錠剤。

無水物：無水炭酸ナトリウム、無水炭酸カルシウム、無水炭酸マグネシウム

【発明の効果】

【0025】

前記発明 1、2、3、7 及び 8 によれば、効率よく長時間一定径以下のマイクロサイズの炭酸ガス泡をゆっくり発生させ続けられるようになり、水中に溶解する炭酸ガスを重炭酸イオンとして高濃度に溶解させることができる炭酸泉入浴剤を提供できるようになった。

【0026】

さらに、前記発明 4 及び 9 によれば、錠剤の厚み、直径がそれぞれ  $10\text{ mm}$  以上にすることで、一定径以下のマイクロサイズの細かい炭酸ガスの泡を錠剤内部でゆっくり発生させることができ、水中に溶解する炭酸ガス成分を重炭酸イオンに最大に溶解させることができ、しかも厚みも直径も大きくなるほど、本発明の効果を顕著にできる。

【0027】

さらに前記発明 5 によれば、有機酸としてクエン酸を用いることによって、中和反応を

ミクロの泡サイズの発泡にでき、かつ持続性のあるものにして水中に溶解する炭酸ガス成分をより高濃度にして、本発明の効果を顕著にできた。

【0028】

さらに前記発明6及び10によれば、重炭酸塩の1/100から1/10の範囲で無水炭酸ナトリウム、無水炭酸カルシウム、無水炭酸マグネシウムから選ばれる無水物を添加することで、ポリエチレングリコールの添加量を減らして中和反応性を高め、発生する炭酸ガスの直径をよりミクロサイズとし、小さくしながらガス発生をゆっくり長時間持続させ、炭酸ガスの水中への溶解量をより大きくする効果が顕著となった。

【発明を実施するための形態】

【0029】

以下、本発明について更に詳細に説明する。

本発明では硬度の高い錠剤中で中和反応を起こさせることで、反応を効率よく、最大にでき、かつ反応も継続的に一定時間内に起こさせ、水中に溶解する炭酸ガス濃度が高められ、溶解した炭酸成分を高濃度の重炭酸イオンとすることができる。

【0030】

本発明では、入浴剤を水に溶かした際、硬度の高い錠剤中の内部でミクロサイズの炭酸ガスを適度な速度で発生させることにより、水中への炭酸ガスの溶解が容易に起こり、錠剤中では中和反応が起こる弱酸性でありながら溶解した大量の水の中では水溶液は、中性から弱アルカリ性にするのができ、溶解した炭酸成分は重炭酸イオンとして存在するため健康や美容などの入浴効果がより高められ、付加価値の高い商品を提供することができる。

【0031】

本発明のこの効果は、重炭酸塩に対する、ポリエチレングリコールの量及び有機酸の量を規定し、それぞれを一定比率内の条件で混合し、圧縮成型をして錠剤を作る際、直径方向の硬度測定法による錠剤硬度 [ kgf ] を28以上の高い硬度に作成することで、本発明の効果が最大に発揮される。

【0032】

さらに本発明では、重炭酸塩の混合物Aの方のみが流動層を用いて、ポリエチレングリコールで、コーティングして作成された造粒物であることにより、その効果が大きく発揮され、また錠剤の内部でミクロサイズの泡を発生させるために、錠剤の直径と厚みがそれぞれ10mm以上であることにより本発明の効果が大きく発揮される。

【0033】

また有機酸としてはクエン酸を用いることが他の有機酸を用いた場合よりその中和反応がより効果的に起きるため、本発明の効果をより顕著に発揮することができ、重炭酸塩の造粒物Aに対するクエン酸の量と、無水炭酸ナトリウムなどの無水物の量を規定して錠剤を一定サイズの大きさと且つ一定硬度以上にすることで、錠剤中では中和反応が起き、溶解した水溶液は中性から弱アルカリ性とするのができるといふ本発明の大きな特徴と効果が発揮される。

【0034】

そして重炭酸塩を流動層で造粒し造粒物Aを得る場合、実質的に空気を攪拌作用として使用しない機械式流動層造粒機を用いた場合において、錠剤の硬度を著しく高められる。機械式攪拌方式の流動層としては、攪拌に空気をを用いた流動を行わず、プロペラなどの機械式羽などを用いて粉体を流動させるため、造粒中に湿気のある空気から持ち込まれる水分を吸湿する事もなく、造粒中に減圧ポンプで真空にすることも可能となり、ポリエチレングリコールの量を下げて造粒できるため、中和反応をより活発にしながら、発泡する泡の径を小さくできる効果が発揮でき、錠剤を高い硬度にするため好ましく使われる。

【0035】

実質的に空気を攪拌作用として使用しない機械式流動層造粒機とは、横型ドラムの中にすき状ショベルを配し、遠心拡散及び渦流作用を起こさせ、三次元流動させる混合機の事で、例えば、ドイツレーディゲ社製又は松坂技研社製として市場で販売されている。

## 【 0 0 3 6 】

本造粒機には、減圧するための真空ポンプが付いていることがより好ましい。即ち、冷却時に減圧し、少しでも水分が飛ぶように操作して、本発明の効果を向上させる上で好ましい。更に、造粒した顆粒が冷却時に粗大粒子になるのを防止するためのチョッパーが付いていることが好ましい。即ち、チョッパーを冷却時に作動させて、整粒することにより、本発明の炭酸ガス泡の径をマイクロサイズにより小さくする効果が発揮されより好ましい造粒方法となる。

## 【 0 0 3 7 】

本発明ではもっとも好ましい製造方法は、重炭酸ナトリウムをポリエチレングリコールと機械式攪拌方式を用いた流動層造粒機によって造粒し、この造粒物に一定比率の量のクエン酸と無水炭酸ナトリウム及びポリエチレングリコールを加え、混合後圧縮成型で、直径方向の硬度測定法による錠剤硬度 [ kgf ] が 2.8 以上になるように高圧で圧縮成型し打錠して錠剤を得ることで、本発明の効果が大きく発揮される。

## 【 0 0 3 8 】

本発明で使用する PEG は、平均分子量が 4000 ~ 8000 のものが本発明の効果を奏する点で好ましい。ロータリー式打錠機の如き圧縮成形打錠機による成形安定性、杵付着耐性、キャッピング、錠剤成型速度の向上の点より、平均分子量 6000 程度の PEG が、造粒結果を好ましいものとして、錠剤を水中に溶解した場合、炭酸ガス成分を重炭酸イオンに最大に溶解させることができ、厚みも直径も大きくなるほど、本発明の効果を顕著にできる。

## 【 0 0 3 9 】

混合物 A における重炭酸塩（炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）100 質量部に対するポリエチレングリコールの比率は、2 ~ 20 質量部が好ましく、特に好ましくは 3 ~ 10 質量部であり、PEG の比率が上記量よりも少ないと、炭酸ガス泡の径が大きくなり発泡時間も短くなり、水に溶解する炭酸ガス成分を大きくできないし、一方、ポリエチレングリコールの量が多くなると、発生する泡の量が抑えられ、同じように溶解する炭酸ガスの量が小さくなってしまう。

## 【 0 0 4 0 】

また、本発明では造粒物 A を得たのち、有機酸を添加する工程で、無水炭酸ナトリウムや無水炭酸カルシウム、無水炭酸マグネシウムなどの無水物を添加することにより、本発明の効果をより顕著に発揮させることができ、炭酸ガスの泡径を最適な小さなものとしながら、発泡量をより大きく、且つ長時間持続させることができる効果が得られることが分かった。

またこの無水物の効果としては、無水炭酸ナトリウムを添加した場合がより好ましい本発明の効果を発揮させる化合物であることが分かった。

## 【 0 0 4 1 】

また本発明では、有機酸としてクエン酸を添加する場合、クエン酸を造粒せず、造粒物 A とクエン酸にポリエチレングリコールを加え混合するだけで、圧縮成型する場合に、本発明のマイクロサイズの泡を長時間発泡させ、水の中に溶解する炭酸ガス成分を最大にできることが分かり、良好な錠剤を得ることができた。この場合、工程を大幅に省略できコスト的な効果も合わせて望ましい製造方法であることが分かった。

## 【 0 0 4 2 】

この製造方法におけるクエン酸に対するポリエチレングリコールの使用比率は、クエン酸 100 質量部に対し 0 から 15 質量部である。

クエン酸からなる混合物 B では、流動層を用いて造粒しない場合、PEG を添加しなくても、本発明の効果は得られるが、打錠性が悪くなる場合があり、打錠性を良くする目的で、PEG を添加することが好ましく、比率は好ましくは 1 ~ 10 質量部である。

これより多いと、品質安定性及び発泡性が悪くなる欠点があり、またコストも上昇する。

## 【 0 0 4 3 】

造粒物 A に対するクエン酸もしくは混合物 B の添加量は、20 対 1 から 3 対 1 であり、更に好ましくは 7 対 1 から 4 対 1 であることが本発明の効果を発揮し望ましい。

クエン酸は無水物の添加によって、特に造粒しなくても本発明の効果が得られるが、より好ましくはポリエチレングリコールと一緒に添加するか、造粒物 B とし、造粒物 A と混合して圧縮成型することが好ましい硬度の高い錠剤を製剤することができる。

【0044】

更に、本発明では前記造粒物 A もしくは造粒物 A を作成する工程や、又は造粒物 A とクエン酸を混合する工程など圧縮成型前のいずれかの工程に無水物を添加することが好ましい効果を発揮するが、無水物の添加タイミングによる本発明の効果は、造粒物 A の造粒時 < クエン酸造粒時 < クエン酸添加と同時に混合であり、詳しく説明すると、最も好ましい無水物の添加時期は炭酸水素ナトリウムの造粒物 A を製造後これを冷却したのち、クエン酸を添加する段階とともに前記無水物を添加することが最も望ましい結果が得られ、造粒物 A を冷却後、クエン酸、無水炭酸ナトリウム、ポリエチレングリコールを同時に添加し混合して直ちに打錠することである。

無水物の量は多すぎる場合は発泡する泡の量が少なくなってしまう、一方、少なすぎると浴中での炭酸ガスの発生が激しくなり、好ましくない。

【0045】

また本発明においては、使用される無水物とは、無水炭酸ナトリウム、無水炭酸マグネシウム、無水炭酸カルシウムから選ばれる 1 又は 2 以上の無水物を、重炭酸塩量の 1/10 ~ 1/100 量だけ使用すること、特に 1/10 ~ 1/50 量だけ使用することにより、本発明の効果を好ましく発揮できた。

特に本発明の効果を最大に発揮する無水物としては無水炭酸ナトリウムが挙げられる。

【0046】

本発明において、打錠のための滑沢剤を添加することができ、重炭酸塩造粒物 A にクエン酸と無水物を加え、さらに滑沢剤としてポリエチレングリコールを加えて混合し、圧縮成型して錠剤を得ることが好ましい製剤方法であり、この場合、混合工程で実質的にクエン酸は造粒物 B となるようであるが、造粒物 A さえ、重炭酸塩とポリエチレングリコールが本発明の温度にて造粒してあれば、クエン酸添加工程ではポリエチレングリコールを添加することは必須ではない。また本発明では錠剤成形のための離型剤を使用することができ、この離型剤としては、ステアリン酸マグネシウムが、本発明に係る錠剤を安定に連続で、かつ高速に圧縮成型するために最も好ましい。

【0047】

本発明には、その他の成分（添加物）を必要に応じて混合することができる。造粒物 A には、重炭酸塩として炭酸水素ナトリウムもしくは炭酸水素カリウムが主成分として使われ、その他の添加物として、香料、色素、界面活性剤等および必要に応じ炭酸ナトリウムなどの無水物が挙げられる。

【0048】

クエン酸もしくはクエン酸の混合物 B やクエン酸造粒物 B には、炭酸ナトリウムなどの無水物や、香料、色素、界面活性剤等およびポリエチレングリコールなどが望ましい添加物として挙げられる。

【0049】

錠剤を作製する圧縮成形には、公知の圧縮成形機を特別の制限なく使用でき、例えば、油圧プレス機、単発式打錠機、ロータリー式打錠機、ブリACKETINGマシンなどを用いることができる。この打錠機などに用いる杵の大きさは、杵が円形である場合は直径が 10 mm 以上であることが好ましく、杵が三角形や四角形の場合、円形杵に換算して直径が 10 mm 以上となるものが好ましい。そして杵の厚みについても同様である。円形の打錠品を得る場合、錠剤の直径は 10 mm 以上とされ、厚みも 10 mm 以上とされることが好ましく、三角形や四角形等の錠剤とされる場合、円形錠剤に換算して、直径及び厚みの各々が 10 mm 以上とされることが好ましい（後記実施例 - 7 参照。）

【0050】



上記のように、錠剤は必ずしも平面を持つ円形でなくてもよく、10 mm以上の固形物で、直径方向の硬度測定法による錠剤硬度 [ kgf ] が 28 以上（後記実施例 - 6 参照）であれば、楕円形でもタブレットでも球体でも、形は何ら制限されない。

#### 【 0 0 5 1 】

堅い固体中でマイクロサイズの発泡をゆっくり起こし、液中への炭酸ガスの溶解がより効率的に行われれば、どのような形状でもよく、特に好ましい直径方向の硬度測定法による錠剤硬度 [ kgf ] が 46 以上（後記実施例 - 4 参照）であり、硬度は高いほど錠剤中での炭酸ガスの発生により浴中への炭酸ガスが溶解しやすくなり、泡の径などが細かくなっていることが推定され、好ましい結果を生じる。

#### 【 0 0 5 2 】

以下、本発明における硬度について説明する。

#### 【 0 0 5 3 】

本発明を実現するため、多くの特許明細書の実施例で用いている、硬さ試験機の一つである、マイクロビッカース硬さ試験機ミットヨHM - 221を用いて、本発明の要件を満たしている錠剤サンプルA、B及びCについて測定した。

#### 表面平均ビッカース硬さ [ HV ]

本発明錠剤

サンプルA) 150 . 5 / 135 . 5 / 64 . 8 / 146 . 7

サンプルB) 65 . 2 / 9 . 0 / 45 . 3 / 55 . 0

サンプルC) 56 . 5 / 72 . 3 / 5 . 4 / 75 . 7 / 36 . 4

上記結果を見ても、本発明の要件を満たしている錠剤であっても測定によっては表面平均ビッカース硬さ [ HV ] が 10 以下を示す場合もあるが 必ず 4 回程度の測定を行うことにより、その結果の平均値をとれば、相当に正しい測定が可能なが分かる。

（東京都立産業技術研究センター城南支所所有の試験機で実施）

#### 【 0 0 5 4 】

そこで、試験生産した錠剤の7ロットのサンプル12種をもちいて、表面平均ビッカース硬さ [ HV ] を測定してみた。以下は本発明錠剤12種の表面数カ所の硬度測定4回の結果の平均値である。

#### ビッカース硬さ 平均値 [ HV ]

サンプル1) 49 . 3

サンプル2) 171 . 1

サンプル3) 22 . 8

サンプル4) 29 . 9

サンプル5) 21 . 9

サンプル6) 58 . 0

サンプル7) 39 . 3

サンプル8) 43 . 6

サンプル9) 107 . 4

サンプル10) 124 . 4

サンプル11) 36 . 1

サンプル12) 108 . 1

（東京都立産業技術研究センター城南支所所有の試験機で実施）

上記は4回測定の平均値であり、数値の10%程度は表面平均ビッカース硬さ [ HV ] 10 . 0 以下となる場合があり、やわらかい薬品を固めた錠剤の、表面平均ビッカース硬さ

の測定値の振れ幅は大きいものの、表面平均ビッカース硬さ [HV] は 15 . 0 以上（より好ましくは 25 . 0 以上）であることが分かる。

【0055】

また同時に直径方向からの錠剤破壊強度としての硬度を測定してみた。

【0056】

この方法では、錠剤の破壊強度を測定することになるが、直径方向の硬度測定方法として岡田精工社製デジタル錠剤硬度計ニュー・スピードチェッカー TS75 NL を用いて錠剤の硬度 [kgf] を測定した。この場合は硬度に再現性があり、数値の大きなばらつきは見られなかったので、以下の実施例では、ビッカース硬さ及び直径方向の破壊強度を表す硬度の両方で測定した。

【0057】

本発明の化合物以外の化合物はできるだけ添加しないことが望ましいが、別の酸性成分やアルカリ成分を添加することができる。

【0058】

本発明では、炭酸水素ナトリウムの量に対するクエン酸等の有機酸成分が本発明範囲より多くなれば、泡の径が大きくなり、反応も激しく終わってしまう。

【0059】

また、無水物である炭酸ナトリウムの量が少なすぎると、同じように、中和反応が激しすぎて泡の径が大きくなり、本発明の効果が損なわれる。また重炭酸塩の量に対し、クエン酸の量が少なかったり、無水物である炭酸ナトリウムの量が多かったりすると、中和反応が抑えられ、泡の径は小さくできたとしても、発生する炭酸ガスの量が少なくなり、本発明の望ましい効果を得ることはできない。

【0060】

上記のように、本発明の必要成分を本発明の量比で添加した上で、本発明の効果が充分なようにペーハー調整剤を添加することは望ましい実施態様である。

【0061】

[実施例 - 1]

以下、実施例を挙げ本発明を詳細に説明するが、本発明の態様は、これらに限定されるものではない。

比較用原料の造粒

操作 - 1

Powrex社製流動層造粒機GPCG-300CTを用いて下記操作を行った。

23 60%RHに空調された造粒室に設置されたPowrex社製流動層造粒機GPCG-300CTに炭酸水素ナトリウム460kgを添加し、加温し、粉体温度が68 にてPEG#6000を80kg投入し72 まで加温しながら造粒し、終了後、流動エアーを20 に設定し、粉体を冷却する。粉体温度が約35 に到達したら、造粒物を外部密閉容器へ取り出し操作を終了、造粒物 A 1 を得た。

【0062】

同じくPowrex社製流動層造粒機GPCG-300CTを用いて下記操作を行った。

23 60%RHに空調された造粒室に設置されたPowrex社製流動層造粒機GPCG-300CTに無水クエン酸280kg及びPEG#6000を40kg投入し、45 から69 にて造粒を行い終了後、エアーを20 に設定し、粉体を冷却する。粉体温度が約35 に到達したら、造粒を終了し、密閉容器に粉体を排出し、保管、造粒物 B 1 を得た。

【0063】

操作 - 2

松坂技研社製レディゲミキサーVT1200改良型に無水炭酸ナトリウム460kgを加え粉体温度が45 にて、ポリエチレングリコール#6000を80kg添加し、造粒し、粉体温度が70 になったら造粒を終了、これを20 の冷水にて間接冷却し、造粒物 A

2を得た。

【0064】

さらに松坂技研社製レディゲミキサーV T 1 2 0 0改良型にクエン酸280kgとPEG # 6 0 0 0の40kgをクエン酸の粉体温度が45 から添加し、造粒を行い、粉体温度が69 にて造粒を停止し、これを20 の冷水により間接に粉体を冷却し、造粒物B 2を得た。

【0065】

松坂技研社製レディゲミキサーの使用は以下共通であり、23 60%RHに空調された造粒室に松坂技研社製レディゲミキサーV T 1 2 0 0改良型を設置し、炭酸水素ナトリウムを規定量投入し、回転数115rpmで攪拌しながら、ジャケットに規定温度の温水を循環させ粉体温度を上げてから規定温度に到達したところで、PEG # 6 0 0 0を投規定量投入する、粉体温度が規定温度に達し一定時間経過したら造粒を終了し、ジャケットの水の温度を下げ温水を置き換え、加えて10トールの減圧下で冷却する。粉体温度が約35 に到達したら、底部排出口より、粉体を排出し、密閉容器に保管し、造粒物を得る方法によった。

なお、造粒物を得る方法の詳細な操作は、これと同様ないし同等のため、以後は省略することがある。

【0066】

本発明例原料の造粒[無水物添加なしの過程]

操作 - 3

Powrex社製流動層造粒機GPCG - 300CTを用いて下記操作を行った。

23 60%RHに空調された造粒室に設置されたPowrex社製流動層造粒機GPCG - 300CTに炭酸水素ナトリウム460kgを入れ、粉体温度が53 にてPEG # 6 0 0 0の32kgを添加し、63 にて加温を停止し、その後20 に設定した流動エアーで粉体を冷却開始し、粉体温度が約35 に到達したら、造粒を終了し、密閉容器に粉体を排出し、保管、造粒物A 3を得た。

【0067】

同じくPowrex社製流動層造粒機GPCG - 300CTを用いて下記操作を行った。

23 60%RHに空調された造粒室に設置されたPowrex社製流動層造粒機GPCG - 300CTに無水クエン酸60kg及びPEG # 6 0 0 0の12kgを投入し、63 にて流動エアーで粉体を流動造粒し、造粒が完了したら、流動エアーを15 に設定し、粉体を冷却する。粉体温度が約35 に到達したら、造粒を終了し、密閉容器に粉体を排出し、保管、造粒物B 3を得た。

【0068】

松坂技研社製レディゲミキサーV T 1 2 0 0改良型に炭酸水素ナトリウム460kg、ポリエチレングリコール# 6 0 0 0の32kgを加え62 にて造粒し、終了後、冷却水で間接的に粉体を冷却し、造粒物A 4を得た。

【0069】

同じく松坂技研社製レディゲミキサーV T 1 2 0 0改良型にクエン酸60kgとPEG # 6 0 0 0の10kgを添加し、62 にて造粒し、終了後冷却して造粒物B 4を得た。

【0070】

操作 - 4

本発明無水物添加による原料の造粒

Powrex社製流動層造粒機GPCG - 300CTを用いて下記操作を行った。

23 60%RHに空調された造粒室に設置されたPowrex社製流動層造粒機GPCG - 300CTに炭酸水素ナトリウム460kg及びPEG # 6 0 0 0の35kg及び無水炭酸ナトリウム12kgを混合しながら、51 にて造粒し、その後20 に設定した流動エアーで粉体を冷却する。粉体温度が約35 に到達したら、造粒を終了し、密閉容器に粉体を排出し、保管、造粒物A 5を得た。

## 【 0 0 7 1 】

同じく P o w r e x 社製流動層造粒機 G P C G - 3 0 0 C T を用いて下記操作を行った。

2 3 6 0 % R H に空調された造粒室に設置された P o w r e x 社製流動層造粒機 G P C G - 3 0 0 C T に無水クエン酸 7 0 kg 及び P E G # 6 0 0 0 の 1 2 kg 並びに無水炭酸ナトリウムを 8 kg 混合しながら 6 2 にて造粒し、造粒が完了したら、流動エアーを 1 5 に設定し、粉体を冷却する。粉体温度が約 3 5 に到達したら、造粒を終了し、密閉容器に粉体を排出し、保管、造粒物 B 5 を得た。

## 【 0 0 7 2 】

操作 - 5

本発明無水物添加による、原料の造粒

松坂技研社製レディゲミキサー V T 1 2 0 0 改良型に炭酸水素ナトリウム 4 6 0 kg、炭酸ナトリウム 1 2 kg、ポリエチレングリコール # 6 0 0 0 の 2 0 kg を加え 6 0 で造粒し、終了後冷却し、造粒物 A 6 を得た。

## 【 0 0 7 3 】

同じく松坂技研社製レディゲミキサー V T 1 2 0 0 改良型にクエン酸 8 5 kg、ポリエチレングリコール # 6 0 0 0 の 8 kg 及び無水炭酸ナトリウム 9 kg を混合しながら 5 3 にて造粒し、終了後冷却し、造粒物 B 6 を得た。

## 【 0 0 7 4 】

操作 - 6

比較用錠剤の作成

比較サンプル 1

造粒物 A 1 を 5 4 0 kg と造粒物 B 1 を 3 2 0 kg に、ポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 6 kg 及びステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー・ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 1 t を加え、直径 8 mm、厚さ 8 mm の錠剤 J 0 1 を作成した。

## 【 0 0 7 5 】

比較サンプル 2

造粒物 A 2 を 5 4 0 kg と造粒物 B 2 を 3 2 0 kg に、ポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 6 kg 及びステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー・ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 1 t を加え、直径 7 mm、厚さ 8 mm の錠剤 J 0 2 を作成した。

## 【 0 0 7 6 】

比較サンプル 3

造粒物 A 1 を 5 4 0 kg に、造粒物 B 2 を 3 2 0 kg 及びポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 6 kg 並びにステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー・ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 2 t を加え、直径 7 mm、厚さ 7 mm の錠剤 J 0 3 を作成した。

## 【 0 0 7 7 】

比較サンプル 4

造粒物 A 2 を 5 4 0 kg に、造粒物 B 1 を 3 2 0 kg 及びポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 6 kg 並びにステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー・ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 2 t を加え、直径 8 mm、厚さ 8 mm の錠剤 J 0 4 を作成した。

## 【 0 0 7 8 】

比較サンプル 5

造粒物 A 1 を 5 4 0 kg に、クエン酸 8 0 kg 及びポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 1 6 kg 並びにステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー・ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) によって直径 5 mm で厚さ 5 mm の錠剤 J 0 5 を作成した。

【 0 0 7 9 】

比較サンプル 6

造粒物 A 2 を 5 4 0 kg に、クエン酸 8 0 kg 及びポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 1 6 kg 並びにステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー・ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 1 t を加え、直径 8 mm 、厚さ 8 mm の錠剤 J 0 6 を作成した。

【 0 0 8 0 】

操作 - 7

本発明サンプル 1

造粒物 A 3 を 5 0 0 kg に、クエン酸 6 0 kg 及びポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 1 6 kg 並びに無水炭酸ナトリウム 2 0 kg 及びステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、攪拌、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー・ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 8 t を加え、直径 2 0 mm 、厚さ 1 5 mm の錠剤 J 1 を作成した。

【 0 0 8 1 】

本発明サンプル 2

造粒物 A 4 を 5 0 0 kg に、クエン酸 6 0 kg 及び無水炭酸ナトリウム 3 5 kg 、ポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 8 kg 並びにステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、回転数 1 1 5 r p m で攪拌し、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー・ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 8 t を加え、直径 3 0 mm 、厚さ 1 5 mm の錠剤 J 2 を作成した。

【 0 0 8 2 】

本発明サンプル 3

造粒物 A 5 を 5 0 0 kg に、クエン酸 6 0 kg 及びポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 1 0 kg 並びにステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー・ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 9 t を加え、直径 3 0 mm 、厚さ 1 5 mm の錠剤 J 3 を作成した。

【 0 0 8 3 】

本発明サンプル 4

造粒物 A 3 を 5 0 0 kg に、クエン酸 1 0 0 kg 、無水炭酸ナトリウム 8 kg 及びポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 8 kg 並びにステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー・ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 9 t を加え、直径 3 0 mm 、厚さ 1 5 mm の錠剤 J 4 を作成した。

【 0 0 8 4 】

本発明サンプル 5 、サンプル 6

上記本発明サンプル 4 の作成において無水炭酸ナトリウムの代わりに無水炭酸カルシウム 1 2 kg ( 錠剤サンプル J 5 ) 無水炭酸マグネシウム 1 0 kg ( 錠剤サンプル J 6 ) を用いて、それぞれ混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー・ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 9 t を加え、直径 3 0 mm 、厚さ 1 5 mm の錠剤 J 5 、 J 6 を作成した。

## 【 0 0 8 5 】

## 本発明サンプル 7

造粒物 A 4 を 5 0 0 kg に、造粒物 B 4 を 8 0 kg 及び無水炭酸ナトリウム 1 0 kg、ポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 6 kg 並びにステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、攪拌、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 9 t を加え、直径 3 0 mm、厚さ 1 5 mm の錠剤 J 7 を作成した。

## 【 0 0 8 6 】

## 本発明サンプル 8

造粒物 A 4 を 5 0 0 kg に、造粒物 B 5 を 8 0 kg 及びポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 6 kg 並びにステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 9 t を加え、直径 3 0 mm、厚さ 1 5 mm の錠剤 J 8 を作成した。

## 【 0 0 8 7 】

## 本発明サンプル 9

造粒物 A 4 を 5 0 0 kg に、B 6 を 8 0 kg、ポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 7 kg 及びステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 9 t を加え、直径 3 0 mm、厚さ 1 5 mm の錠剤 J 9 を作成した。

## 【 0 0 8 8 】

## 本発明サンプル 1 0

造粒物 A 4 を 5 0 0 kg に、クエン酸 6 0 kg、ポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 1 2 kg 及びステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 9 t を加え、直径 3 0 mm、厚さ 1 5 mm の錠剤 J 1 0 を作成した。

## 【 0 0 8 9 】

## 本発明サンプル 1 1

造粒物 A 4 を 5 0 0 kg に、クエン酸 6 0 kg 及び無水炭酸カリウム 9 kg、ポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 1 0 kg 並びにステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 9 t を加え、直径 3 0 mm、厚さ 1 5 mm の錠剤 J 1 1 を作成した。

## 【 0 0 9 0 】

操作 - 8

## 実施例 - 1 の錠剤の評価作業

## ( 1 ) 硬度の測定 - 1 ビッカース硬さの測定

マイクロビッカース硬さ試験機ミットヨ HM - 2 2 1 を用いて、4 回測定の平均値である錠剤の表面平均ビッカース硬さ [ HV ] について測定した。

ビッカース硬さ 平均値 [ HV ]

## ( 2 ) 硬度の測定 - 2 直径方向の破壊強度

岡田精工社製デジタル錠剤硬度計 ニュー・スピードチェッカー TS 7 5 NL を用いて直径方向の 硬度測定法による錠剤硬度 [ kgf ] を測定し下記表 1 に示した ( 硬さ kgf )

。

## ( 3 ) 錠剤の溶解時の発泡状態の評価

直径 7 0 mm、高さ 4 0 0 mm のガラスシリンダーに、

約 3.5 付近の温度の水を高さ 250 mm まで入れたものを用意し、錠剤のサンプルをそれぞれ約 1.5 g 付近となるようできるだけ形状を変えず錠剤がそのまま投入できる範囲で、投入し、泡の発生状態、泡の上昇状態を下記評価基準で観察し、さらに錠剤の溶解完了時間を測定記録し、同じく下記表 1 に結果を記した。またこの溶液の総炭酸量を分析し測定した。

：直径 10 から 15 mm 程度の大きな泡が殆どなく、2 から 6 mm 程度の泡が揃って上昇しながら液表面に到達する泡が少なく途中で減少してしまい、炭酸ガスが溶解している状態が分かる。

：直径 10 mm から 15 mm 程度の泡が 20 % 以内で、大部分の泡は細かいサイズで揃って発生し、上昇しながら溶解してゆく状態が分かる。

：泡が小さく揃っているが、発泡がゆっくり過ぎて勢いがなく溶解量も少ないか、又は発泡した泡が合併してしまい、大きくなって上昇し空気中に逃げる部分が多くなる。

×：直径 10 mm から 15 mm 程度の発泡の径が大きいものが 40 % 以上で、激しく発泡し、殆どの泡が液表面に到達し割れて空気中に炭酸ガスが逃げてしまうか、又は反応がゆっくりで泡が合併してしまい空気中に逃げてしまう状態が見られる。

××：激しい発泡で、殆どの泡が液表面から空気中に逃げ、数分で終わってしまうか、又は泡がほとんど出ない、中和反応が起こらないかのどちらかで、炭酸ガスが水に溶解する可能性が著しく低い状態が推察できる。

#### (4) 錠剤の溶解完了時間の測定

上記シリンダー中の錠剤が溶けるに必要な時間を投入後から錠剤の 90 % 以上(目視判断)が溶解したと観察された時間を記録した。

#### (5) 発泡溶解後の重炭酸イオンの溶解量の測定

上記(3)の評価で、錠剤溶解後の重炭酸イオンの溶解濃度を計算により評価した。JIS k 0101 25.2 赤外線分析法にて総炭酸成分として定量し、サンプルの PH (J 01 = 4.6、J 02 = 4.7、J 03 = 4.9、J 04 = 4.7、J 05 = 7.1、J 06 = 7.2、J 1 = 7.8、J 2 = 8.1、J 3 = 7.2、J 4 = 7.8、J 5 = 6.2、J 6 = 6.1、J 7 = 7.6、J 8 = 7.9、J 9 = 7.8、J 10 = 6.8、J 11 = 7.1) から、およその重炭酸イオンの濃度を計算で求め、その存在推定量として表 1 に示した。

[ 表 1 ]

サンプル	(1) ビッカース硬さ HV	(2) 破壊強度硬さ kgf	(3) 泡の発生径の分布	(4) 溶解完了時間 sec	(5) 重炭酸濃度 ppm
J01(比較用)	3.3	6.3	××	123	320
J02(比較用)	4.3	7.3	××	120	590
J03(比較用)	4.8	7.8	××	120	460
J04(比較用)	4.7	9.7	××	130	380
J05(比較用)	6.6	9.6	×	260	1200
J06(比較用)	7.8	11.8	×	280	1450
J1[本発明]	23	34	○	420	7400
J2[本発明]	108	54	◎	480	8900
J3[本発明]	66	38	○	420	7200
J4[本発明]	116	58	◎	460	8100
J5[本発明]	18	28	△	900	5600
J6[本発明]	16	30	△	870	5100
J7[本発明]	96	63	◎	530	8200
J8[本発明]	30	45	○	460	7800
J9[本発明]	46	48	◎	450	8400
J10[本発明]	120	60	○	540	6400
J11[本発明]	76	38	◎	420	8000

表 1 から明らかなように、本発明に係る錠剤硬度によって、本発明に特有の作用効果が見られることが分かる。

【 0 0 9 1 】

[ 実施例 - 2 ]

操作 - 9

本発明の効果的な範囲を示すため錠剤成分の添加量や造粒条件を下記の操作により変化し、実施例 - 1 と同じく下記操作を行い、上記操作 - 8 と同じく評価を行い結果を下記に示した。

すなわち、造粒物 A 4 を 5 0 0 kg 及びクエン酸を下記量比で変化添加し、

J 1 1 : クエン酸 ( 3 0 0 kg )  
J 1 2 : クエン酸 ( 2 6 0 kg )  
J 1 3 : クエン酸 ( 2 0 0 kg )  
J 1 4 : クエン酸 ( 1 0 0 kg )  
J 1 5 : クエン酸 ( 4 0 kg )  
J 1 6 : クエン酸 ( 1 0 kg )  
J 1 7 : クエン酸 ( 5 kg )

この混合物それぞれに、無水炭酸ナトリウム 9 kg、ポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を 1 0 kg 及びステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入し、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー・ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重量を 8 t を加え、直径 3 0 mm、厚さ 1 5 mm の錠剤 J 1 1 から J 1 7 までを作成し、上記操作 - 8 にて評価し下記に結果を示した。なお、PH 値は、J 1 1 = 4 . 3、J 1 2 = 5 . 1、J 1 3 = 6 . 2、J 1 4 = 7 . 2、J 1 5 = 8 . 1、J 1 6 = 8 . 2、J 1 7 = 9 . 8 である。

[ 表 2 ]



サンプル クエン酸量	(1) ビッカース硬さ HV	(2) 直径方向破壊硬さ kgf	(3) 泡の発生径の分布	(4) 溶解完了時間 sec	(5) 重炭酸濃度 ppm
J11:クエン酸 (300kg)	16	32	× ×	120	320
J12:クエン酸 (260kg)	18	38	× ×	230	360
J13:クエン酸 (200kg)	46	46	○	280	6800
J14:クエン酸 (100kg)	89	49	◎	450	7600
J15:クエン酸 (40kg)	108	54	◎	430	8700
J16:クエン酸 (10kg)	32	48	○	780	2300
J17:クエン酸 (5kg)	32	42	×	890	1800

上記結果から、重炭酸塩に対するクエン酸（有機酸）の添加量には最適な領域があり、錠剤の硬度だけでなく、炭酸水素ナトリウムの量に対し最適な有機酸の量により本発明の効果が発揮されることが分かる。

【 0 0 9 2 】

[ 実施例 - 3 ]

操作 - 1 0

造粒物 A 4 を 5 0 0 kg に対し有機酸を下記のように変化し、

J 2 4 : クエン酸 7 0 kg

J 2 5 : コハク酸 7 0 kg

J 2 6 : フマル酸 7 0 kg

これに炭酸水素ナトリウム 1 0 kg とポリエチレングリコール 1 5 kg を加え、混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー・ジャパン社 ] (旧社名：東洋油圧機械社：型式：S P L F - S P F - 3 9 3) 製オイルプレス型（手動錠剤製造機）により、加重 8 t を加え、直径 3 0 mm で厚さ 1 5 mm となるように J 2 4 から J 2 6 を打錠して作成した。

このほかアジピン酸、酒石酸、修酸、グルコン酸などを使って、同じように錠剤を作成したが、いずれも硬度が出なかったり、保管中に反応してしまい割れてしまったり、手で割れてしまう程度の状態で、錠剤作成の段階で良い結果が得られず、評価は断念した。

J 2 4 から J 2 6 について、前記操作 - 8 により評価し下記に結果を示した。なお、P H 値は、J 2 4 = 8 . 3、J 2 5 = 7 . 1、J 2 6 = 7 . 8 である。

[ 表 3 ]

サンプル	(1) ビッカース硬さ HV	(2) 直径方向破壊硬さ kgf	(3) 泡の発生径の分布	(4) 溶解完了時間 sec	(5) 重炭酸濃度 ppm
J24	96	54	◎	480	8700
J25	44	38	○	310	4800
J26	41	42	○	340	5600

上記結果からみても、有機酸としてはクエン酸、コハク酸、フマル酸が良い結果を示すが、中でもクエン酸を使った場合が最もよい結果となり、本発明の効果を最大に発揮することが分かる。

【 0 0 9 3 】

## [ 実施例 - 4 ]

## 操作 - 1 1

造粒物 A 4 を 5 0 0 kg に対しクエン酸 7 0 kg 及びポリエチレングリコール 1 5 kg を加え、これに下記量で無水炭酸ナトリウムを下記の量で変化し、

J 2 7 : 1 0 0 kg  
 J 2 8 : 7 0 kg  
 J 2 9 : 3 0 kg  
 J 3 0 : 1 0 kg  
 J 3 1 : 2 kg  
 J 3 2 : 0 kg

混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー ジャパン社 ] ( 旧社名 : 東洋油圧機械社 : 型式 : S P L F - S P F - 3 9 3 ) 製オイルプレス型 ( 手動錠剤製造機 ) により、加重 8 t を加え、直径 3 0 mm で厚さ 1 5 mm となるように J 2 7 から J 3 2 を打錠して作成した。なお、P H 値は、J 2 7 = 9 . 8、J 2 8 = 9 . 6、J 2 9 = 8 . 3、J 3 0 = 7 . 2、J 3 1 = 6 . 3、J 3 2 = 5 . 9 である。

[ 表 4 ]

サンプル	(1) ビッカース硬さ HV	(2) 直径方向破壊硬さ kgf	(3) 泡の発生径の分布	(4) 溶解完了時間 sec	(5) 重炭酸濃度 ppm
J27:100kg	38	38	×	280	4200
J28:70kg	16	36	×	320	5400
J29:30kg	86	46	◎	420	7300
J30:10kg	108	58	◎	460	7900
J31:2kg	62	32	×	260	1560
J32:0kg	58	28	×	130	340

上記結果からみても、炭酸水素ナトリウム ( 重炭酸塩 ) に対して 1 / 1 0 0 から 1 / 1 0 の無水炭酸ナトリウム ( 無水物 ) を添加した場合において、本発明の効果が発揮されることが分かる。

## 【 0 0 9 4 】

## [ 実施例 - 5 ]

## 操作 - 1 2

造粒物 A 4 の製造において、松坂技研社製レディゲミキサー V T 1 2 0 0 改良型に炭酸水素ナトリウム 4 6 0 kg に、ポリエチレングリコール # 6 0 0 0 を下記の量を変化して秤量し、それぞれに混合して造粒した。ポリエチレングリコールは炭酸水素ナトリウムの粉体温度が 5 3 にて添加し造粒を行った。

J 3 3 : 0 kg  
 J 3 4 : 1 kg を投入  
 J 3 5 : 1 5 kg を投入  
 J 3 6 : 3 0 kg を投入  
 J 3 7 : 6 0 kg を投入  
 J 3 8 : 1 2 0 kg を投入  
 J 3 9 : 2 0 0 kg を投入

この造粒物 A をそれぞれ 5 0 0 kg と、クエン酸 8 0 kg、無水炭酸ナトリウム 1 0 kg 及び P E G # 6 0 0 0 を 6 kg 加え、ステアリン酸マグネシウム 1 . 5 kg を投入して、混合後、菊水製作所社製タフプレスコレクト 1 5 2 7 H U ( 錠剤製造機 ) により、加重 6 t を加え

、直径 30 mm、厚さ 15 mm にて錠剤作成し、前記操作 - 8 により錠剤の評価を行い、結果を下記に示した。なお、PH 値は、J 35 = 7.8、J 36 = 7.8、J 37 = 7.9、J 38 = 7.9 である。

[ 表 5 ]

サンプル	(1) ビッカース硬さ HV	(2) 直径方向破壊硬さ kgf	(3) 泡の発生径の分布	(4) 溶解完了時間 sec	(5) 重炭酸濃度 ppm
J33 0kg 添加せず	造粒せず、評価不能であった。				
J34 1kgを投入	造粒せず、評価不能であった。				
J35 15kgを投入	35	35	○	380	6800
J36 30kgを投入	98	48	◎	440	7700
J37 60kgを投入	48	48	◎	480	8200
J38 120kgを投入	86	46	×	670	2300
J39 200kgを投入	造粒せず、評価不能であった。				

上記の結果から、炭酸水素ナトリウム（重炭酸塩）に対するポリエチレングリコールの添加量は 1/50 から 1/5 の量で好ましい結果が得られた。

【 0 0 9 5 】

[ 実施例 - 6 ]

操作 - 13

造粒物 A 4 を 500 kg に対しクエン酸 70 kg を加え、ポリエチレングリコール 15 kg を加え、これに下記量で無水炭酸ナトリウムを加え混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー ジャパン社 ] (旧社名：東洋油圧機械社：型式：SPLF - SPF - 393) 製オイルプレス型（手動錠剤製造機）で加重を変化して、直径 30 mm で厚さ 12 mm の錠剤（J 40 から J 46）を打錠して作成した。

J 40 : 1 t

J 41 : 2 t

J 42 : 3 t

J 43 : 4 t

J 44 : 5 t

J 45 : 8 t

J 46 : 9 t

この錠剤それぞれにつき、前記操作 - 8 に従い評価を行い、結果を下記に示した。なお、PH 値は、J 40 = 7.9、J 41 = 7.8、J 42 = 7.8、J 43 = 7.6、J 44 = 7.9、J 45 = 7.9、J 46 = 7.9 である。

[ 表 6 ]

サンプル	(1) ビッカース硬さ HV	(2) 直径方向破壊硬さ kgf	(3) 泡の発生径の分布	(4) 溶解完了時間 sec	(5) 重炭酸濃度 ppm
J40:1t	1.7	7	×	180	2100
J41:2t	4.8	8	×	210	2400
J42:3t	7.2	11	×	230	2700
J43:4t	18	18	○	360	7900
J44:5t	29	28	◎	430	8600
J45:8t	48	48	◎	480	8600
J46:9t	125	65	◎	490	8300

表 6 から明らかなように、錠剤の硬度は、本発明の硬度（直径方向の硬度測定法による錠剤硬度 [ kgf ] が 28 以上）で本発明の効果が最大に発揮された。

【 0 0 9 6 】

[ 実施例 - 7 ]

操作 - 1 4

造粒物 A 4 を 500 kg に対しクエン酸 70 kg を加え、更にポリエチレングリコール 15 kg を加え、これに下記量で無水炭酸ナトリウムを加え混合後、アブライトパワーインダストリー [ アブライドパワー・ジャパン社 ] （旧社名：東洋油圧機械社：型式：SPLF - SPF - 393）製オイルプレス型（手動錠剤製造機）で加重を変化し、臼杵を変化して、直径と厚みを以下のように変化して打錠してサンプルを J 47 から J 53 まで作成した。

J 4 7 : 4 × 4 mm

J 4 8 : 8 × 6 mm

J 4 9 : 12 × 7 mm

J 5 0 : 16 × 12 mm

J 5 1 : 20 × 12 mm

J 5 2 : 30 × 15 mm

J 5 3 : 60 × 25 mm

各々の錠剤サンプルを前記操作 - 8 に従い評価を行い、結果を下記に示した。なお、PH 値は、J 4 7 = 7.9、J 4 8 = 7.8、J 4 9 = 7.8、J 5 0 = 7.6、J 5 1 = 7.9、J 5 2 = 8.1、J 5 3 = 7.9 である。

[ 表 7 ]

サンプル	(1) ビッカース硬さ HV	(2) 直径方向破壊硬さ kgf	(3) 泡の発生径の分布	(4) 溶解完了時間 sec	(5) 重炭酸濃度 ppm
J47:4×4mm	3.7	7	×	180	570
J48:8×6mm	5.8	8	×	210	1400
J49:12×7mm	10	11	×	230	2900
J50:16×12mm	29	29	○	380	7900
J51:20×12mm	76	36	◎	430	8600
J52:30×15mm	98	48	◎	670	8900
J53:60×25mm	95	65	◎	780	9300

表 7 から、錠剤の直径と厚みはそれぞれ 10 mm 以上で本発明の効果が発揮されることが分かる。