

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580037207.5

[51] Int. Cl.

A61K 9/24 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4425 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 10 月 3 日

[11] 公开号 CN 101048149A

[22] 申请日 2005.10.25

[21] 申请号 200580037207.5

[30] 优先权

[32] 2004.10.28 [33] US [31] 60/622,622

[86] 国际申请 PCT/JP2005/019537 2005.10.25

[87] 国际公布 WO2006/046527 日 2006.5.4

[85] 进入国家阶段日期 2007.4.28

[71] 申请人 兴和株式会社

地址 日本国爱知县

[72] 发明人 前谷茂宏 狩野祐一郎 冈崎洋行
川岛弘行

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司
代理人 龙 淳

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 1 页

[54] 发明名称

口腔内溶解用固体制剂

[57] 摘要

本发明提供一种口腔内溶解用固体制剂，其包括含有口腔内消炎成分的部分和含有口腔内杀菌成分的部分，其中，在根据日本药典的崩解试验法进行崩解试验时，该含有口腔内消炎成分的部分在 45 秒~2 分钟之间崩解，该含有口腔内杀菌成分的部分超过 3 分钟崩解。采用本发明的固体制剂，能够以单一制剂容易地同时进行对咽喉等的疼痛的治疗和在口腔内的持续杀菌。

1.一种口腔内溶解用固体制剂，其特征在于：

包括含有口腔内消炎成分的部分和含有口腔内杀菌成分的部分，其中，在根据日本药典的崩解试验法进行崩解试验时，所述含有口腔内消炎成分的部分在 45 秒~2 分钟之间崩解或者溶解，所述含有口腔内杀菌成分的部分超过 3 分钟崩解或者溶解。

2.如权利要求 1 所述的口腔内溶解用固体制剂，其特征在于：

口腔内消炎成分是在胃以下的消化道被吸收而发挥消炎作用的成分，口腔内杀菌成分是在口腔内直接发挥杀菌作用的成分。

3.如权利要求 1 所述的口腔内溶解用固体制剂，其特征在于：

固体制剂由外层和内核构成，外层为含有口腔内消炎成分的部分，内核为含有口腔内杀菌成分的部分。

4.如权利要求 1 所述的口腔内溶解用固体制剂，其特征在于：

固体制剂为 2 层以上的叠层制剂，各层被区分为含有口腔内消炎成分的层和含有口腔内杀菌成分的层。

5.如权利要求 1 所述的口腔内溶解用固体制剂，其特征在于：

固体制剂为盘状制剂，含有口腔内杀菌成分的部分为开孔的盘状形态，含有口腔内消炎成分的部分为埋入到孔的空间中的形态。

6.如权利要求 1~5 中任一项所述的口腔内溶解用固体制剂，其特征在于：

口腔内消炎成分含有选自氨甲环酸、甘草酸二钾、甘草酸钾、甘草酸铵、甘草酸单铵、氯化溶菌酶、菠萝蛋白酶、舍雷肽酶、半碱性蛋白酶和蜂蜜曲霉蛋白酶中的一种以上的药物。

7.如权利要求 1~6 中任一项所述的口腔内溶解用固体制剂，其特

征在于：

口腔内杀菌效果成分含有选自西吡氯铵、盐酸氯己定、地喹氯铵、杂酚油、苯扎氯铵、苯酚和麝香草酚中的一种以上的药物。

8.如权利要求 1~7 中任一项所述的口腔内溶解用固体制剂，其特征在于：

在 45 秒~2 分钟内崩解或者溶解的含有口腔内消炎成分的部分和超过 3 分钟崩解或者溶解的含有口腔内杀菌成分的部分的质量比为 1：0.015~1：8。

口腔内溶解用固体制剂

技术领域

本发明涉及一种口腔内溶解用固体制剂，该制剂能够以单一制剂容易地同时进行对咽喉等的疼痛的治疗和在口腔内持续杀菌。

背景技术

随着空调的 OA 化、大气污染等公害、气候水土的环境污染等的进展，主诉咽喉肿痛的患者不断增加。通常，治疗咽喉肿痛采用从外部直接对患处进行杀菌的方法，和使药物进入血液循环中而从内部抑制引起咽喉肿痛的炎症的方法。例如，作为从外部直接对患处进行杀菌的方法，用含有聚维酮碘（povidone iodine）或西吡氯铵等杀菌剂的含漱剂进行漱口。或者采用通过使含有杀菌剂的含片剂在口中溶解而进行杀菌等方法。另一方面，作为从内部抑制炎症的方法，考虑服用含有氨甲环酸等抗炎剂的片剂。一般来说，将这两种不同的方法组合来进行咽喉肿痛的治疗，所以在工作场所或学校等进行治疗时，因为需要使用水等而受到场所的限制，不方便。因此，需要开发提高便利性的制剂，即需要改善顺应性的制剂。

为了解决上述问题，已知有将主药速崩解部压制包覆在缓释片中的制剂（专利文献 1），该制剂在咽下后开始在体内释放出速效性的药物和持续性的药物。此外，已知有容易操作、容易咽下的容易服用的口服制剂，其特征为，包括含有药物活性成分的容易吞咽大小的内核和在该内核的周围形成的速崩解性的压制包衣层（专利文献 2），当速崩解性的压制包衣层溶解后，需要吞咽下去。因此，目前的现状为，任何方式的制剂，即便适当地使用了对咽喉具有直接杀菌效果的药物，也无法维持其效果。

专利文献 1：日本特开昭 62-246512 号公报

专利文献 2：日本特开平 8-143473 号公报

发明内容

因此，本发明的目的在于提供一种能够以单一制剂容易地同时进行对咽喉等的疼痛的治疗和在口腔内持续杀菌的固体制剂。

由此，本发明人为了寻求一种能够以单一制剂容易地同时进行对咽喉等的疼痛的治疗和在口腔内持续杀菌的固体制剂，进行了大量研究，结果发现，如果将含有口腔内杀菌成分的部分和含有口腔内消炎成分的部分组合成单一的口腔内溶解用制剂，则能够获得在口腔内将其溶解时同时且容易地进行对咽喉疼痛等的治疗和在口腔内持续杀菌的固体制剂，从而完成本发明，其中，根据日本药典的崩解试验法进行崩解试验时，该含有口腔内杀菌成分的部分超过3分钟崩解或者溶解，该含有口腔内消炎成分的部分在45秒~2分钟内崩解或者溶解。

即，本发明提供一种口腔内溶解用固体制剂，包括含有口腔内消炎成分的部分和含有口腔内杀菌成分的部分，其中，根据日本药典的崩解试验法进行崩解试验时，该含有口腔内消炎成分的部分在45秒~2分钟内崩解或者溶解，该含有口腔内杀菌成分的部分超过3分钟崩解或者溶解。

如果使本发明的固体制剂在口腔内溶解服用，则能够以单一制剂容易地同时进行对咽喉等的疼痛的治疗和在口腔内的持续杀菌。而且，本制剂可以不用水服用，因此在实用性上，具有在任何时间、任何地点都可以服用的优点。

附图说明

图1是表示由外层和内核构成的本发明固体制剂的外观图和截面图。

图2是表示为两层的叠层制剂的本发明固体制剂的外观图和截面图。

图3是表示为盘状制剂的本发明固体制剂的外观图和截面图。

具体实施方式

在本发明中，口腔的疼痛包括咽炎、喉炎、扁桃体炎、口腔炎、咽喉肿胀、咽喉不适感和声音嘶哑、以及过度吸烟等。

在本发明中使用的口腔内消炎成分的含量优选为固体制剂中的1~60质量%，更优选为5~50质量%，特别优选为10~40质量%。

作为在本发明中使用的口腔内消炎成分，只要是能够抑制上述口腔内疼痛的成分即可，例如，能够举出作为抗纤溶酶剂的氨甲环酸，作为非类固醇类消炎剂甘草酸二钾、甘草酸钾、甘草酸铵、甘草酸单铵，作为消炎酶制剂的氯化溶菌酶、菠萝蛋白酶、舍雷肽酶、半碱性蛋白酶和蜂蜜曲霉蛋白酶（seaprose），特别优选氨甲环酸。这些口腔内消炎成分优选主要在胃以下的消化道中吸收而发挥消炎作用的成分。

在本发明中使用的含有口腔内消炎成分的部分，根据日本药典的崩解试验法进行崩解试验时，通常在45秒~2分钟、优选在45秒~1分45秒、特别优选在45秒~1分30秒内崩解。通过配合促进固体制剂崩解性的添加剂，例如溶解的赋形剂、膨润的崩解剂或者赋形剂、容易在固体制剂内获得空隙的赋形剂、促进唾液导入的赋形剂或者崩解剂，能够促进在45秒~2分钟内迅速溶解或者崩解。上述崩解或者溶解时间当然与在口腔内崩解或者溶解时间关联。通过这样迅速地在口腔内崩解或者溶解而被迅速吸收，起到消炎的作用。

在本发明中使用的含有口腔内消炎成分的部分的质量，通常为100mg以上，优选为200mg以上，进一步优选为300mg~2500mg，特别优选为500mg~1500mg。在本发明中使用的含有口腔内消炎成分的部分的大小没有限制，通常为8mm ϕ 以上，优选为9mm ϕ 以上，进一步优选为10mm ϕ ~18mm ϕ ，特别优选为11mm ϕ ~15mm ϕ 。

在本发明中使用的含有口腔内消炎成分的部分中，除了口腔内消炎成分之外，能够配合维生素B2、维生素B6、维生素C、乳清酸和泛酸等维生素类。这些药物可以单独使用，也可以混合两种以上使用。

在本发明中使用的含有口腔内消炎成分的部分中，也可以使用药理学所容许的载体，例如，赋形剂、粘合剂、崩解剂、甜味剂、润滑剂、香料等。

作为赋形剂，能够举出乳糖、淀粉类、结晶纤维素、蔗糖（精制白糖、白糖）、果糖、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、氢化油、磷酸氢钙、含水二氧化硅、轻质无水硅酸、硅酸

钙、铝硅酸镁 (magnesium aluminosilicate)、偏铝硅酸镁等 (magnesium aluminometasilicate)。

作为粘合剂,能够举出羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、明胶、 α 化淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、普鲁蓝多糖、阿拉伯胶、聚乙二醇类等。

作为崩解剂,能够举出羧甲基纤维素 (carmellose)、羧甲基纤维素钙 (carmellose calcium)、羧甲基纤维素钠 (carmellose sodium)、羧甲基淀粉钠、玉米淀粉 (corn starch)、马铃薯淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、羟丙基淀粉、部分 α 化淀粉、低取代度羟丙基纤维素、交联聚乙烯基吡咯烷酮 (交联聚维酮)、交联羧甲基纤维素钠、结晶纤维素等。

作为甜味剂,能够举出蔗糖 (精制白糖、白糖)、果糖、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、蜂蜜、阿斯巴甜、甘草酸二钾、糖精钠等。

作为润滑剂,能够举出硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠 (sodium stearyl fumarate)、滑石、蔗糖脂肪酸酯等。

作为香料,能够举出 1-薄荷醇、焦糖、各种水果系香料等。

在本发明中使用的口腔内杀菌成分的含量优选为固体制剂中的 0.01~40 质量%,更优选为 0.05~30 质量%,特别优选为 0.05~10 质量%。

作为本发明中使用的口腔内杀菌成分,能够举出西吡氯铵、盐酸氯己定、地喹氯铵、杂酚油、苯扎氯铵、苯酚和麝香草酚等,特别优选西吡氯铵。优选这些口腔内杀菌成分为主要在口腔内发挥直接杀菌作用的成分。

在本发明中使用的含有口腔内杀菌成分的部分,根据日本药典的崩解试验法进行崩解试验时,通常超过 3 分钟,优选超过 4 分钟,特别优选超过 5 分钟崩解。该崩解时间优选为 3~30 分钟,进一步优选为 4~25 分钟,特别优选为 5~20 分钟。通过配合成形性好的赋形剂、具有粘合性的赋形剂或者粘合剂,而不配合崩解剂,能够在 3~30 分钟内崩解或溶解。通过这样持续地崩解,就能够获得持续的口腔内杀菌效果。

在本发明中使用的含有口腔内杀菌成分的部分的质量,通常为

50mg~1500mg, 优选为 100mg~1200mg, 特别优选为 120mg~800mg。在本发明中使用的含有口腔内杀菌成分的部分的大小通常为 4mm ϕ ~25 mm ϕ , 优选为 6mm ϕ ~25 mm ϕ , 更优选为 6mm ϕ ~12 mm ϕ , 进一步优选为 7mm ϕ ~11.5 mm ϕ , 特别优选为 8mm ϕ ~11mm ϕ 。

在本发明中使用的含有口腔内杀菌成分的部分中, 除了口腔内杀菌成分之外, 能够配合远志树脂 (senegal)、甘草、桔梗、紫苏和紫草根等中草药类, 或萘磺酸钠等消炎剂。这些药物可以单独使用, 也可以混合两种以上使用。

在本发明中使用的口腔内杀菌成分也可以使用药学所容许的载体, 例如, 赋形剂、粘合剂、甜味剂、润滑剂、香料等。

作为赋形剂, 能够举出乳糖、淀粉类、结晶纤维素、蔗糖 (精制白糖、白糖)、果糖、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、氢化油、磷酸氢钙、含水二氧化硅、轻质无水硅酸、硅酸钙、铝硅酸镁、偏铝硅酸镁等。

作为粘合剂, 能够举出羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、明胶、 α 化淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、普鲁兰多糖、阿拉伯胶、聚乙二醇类等。

作为甜味剂, 能够举出蔗糖 (精制白糖、白糖)、果糖、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、蜂蜜、阿斯巴甜、甘草酸二钾、糖精钠等。

作为润滑剂, 能够举出硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠、滑石、蔗糖脂肪酸酯等。

作为香料, 能够举出 1-薄荷醇、焦糖、各种水果系香料等。

在 45 秒~2 分钟内崩解或者溶解的含有口腔内消炎成分的部分、和超过 3 分钟崩解或者溶解的含有口腔内杀菌成分的部分的质量比通常为 1:0.015~1:8, 优选为 1:0.04~1:4, 特别优选为 1:0.08~1:2。

作为本发明的固体制剂的形态, 只要含有上述两部分即可, 没有特别的限定, 但是含有口腔内消炎成分的部分优选为与含有口腔内杀菌成分的部分同时或者早于该部分开始崩解或溶解的形态。作为该形态, 能够举出如下形态的制剂: (1) 固体制剂由外层和内核构成, 外

层为含有口腔内消炎成分的部分，内核为含有口腔内杀菌成分的部分（图 1）；（2）固体制剂为两层以上的叠层制剂，各层区分为含有口腔内消炎成分的层与含有口腔内杀菌成分的层（图 2（两层的例子））；（3）固体制剂为盘状制剂，含有口腔内杀菌成分的部分为开孔的盘状形态，含有口腔内消炎成分的部分为埋入到该孔的空间中的形态（图 3）。其中，盘状制剂可以是圆盘状，也可以是矩形盘状。此外，在上述（1）的形态中，本发明的含有口腔内杀菌成分的部分与含有口腔内消炎成分的部分的大小，以含有杀菌成分的部分为 1，含有消炎成分的部分相对于该部分的大小比率（制剂的直径比）通常为 1.1 倍～3 倍，优选为 1.2 倍～2.6 倍，特别优选为 1.3 倍～2 倍。

在本发明中使用的固体制剂，例如，能够通过下述制造方法获得。首先，以湿式颗粒压片法或者直接粉末压片法将获得的颗粒压缩成型，制造含有口腔内杀菌成分的部分和含有口腔内消炎成分的部分。例如，含有口腔内杀菌成分的部分是将杀菌成分以及其他的药物活性成分与赋形剂、甜味剂等适当的添加剂混合。然后，用湿式颗粒压片法，向添加粘合剂溶液而造粒、干燥、整粒后的颗粒中进一步添加润滑剂、香料等混合、压缩成型，从而制造无包衣的内核片。或者用直接粉末压片法，不进行造粒，通过添加润滑剂、香料等并进行混合、压缩成型，从而制造无包衣的内核片。另一方面，含有口腔内消炎成分的部分是将消炎成分以及其他的药物活性成分与赋形剂、崩解剂、甜味剂等适当的添加剂混合。然后，用湿式颗粒压片法，向添加粘合剂溶液而造粒、干燥、整粒后的颗粒中进一步添加润滑剂、香料等并混合，从而制造外层的混合粉末。或者用直接粉末压片法，不进行造粒，通过添加润滑剂、香料等并混合，从而制造外层的混合粉末。使用这样获得的无包衣的内核片和外层的混合粉末，将无包衣的内核片作为核，通过压缩成型制造图 1 所示形态的固体制剂。

在本发明的固体制剂中，含有口腔内杀菌成分的部分为含片剂。在本发明中，将该含片剂与在胃以下的消化道吸收而发挥消炎作用的含有口腔内消炎成分的部分组合，制成使其全体在口腔内溶解而使用的制剂，就能够容易地同时进行对咽喉等疼痛的治疗和在口腔内持续的杀菌。

实施例

以下，通过实施例对本发明进行具体的说明，但是本发明不限于这些实施例。

实施例 1

将西吡氯铵（和光纯药工业社制，商品名 cetylpyridinium chloride）1g、山梨糖醇 183.8g 和糖精钠 3g 混合，使用将羟丙基纤维素 8g 溶解于乙醇 40g 中所获得的混合液进行湿式造粒，将造粒物干燥后进行整粒，获得内核整粒粉末 195.8g。向获得的整粒粉末中混合硬脂酸镁 2g、薄荷醇粉末 2g 和柑桔香料 0.2g，用旋转式压片机制造直径 8mm、质量 200mg 的无包衣的内核片。混合氨甲环酸（第一制药社制，商品名 tranexamic acid）250g、阿斯巴甜 30g、甘草酸二钾 13g、甘露醇 442.2g、交联聚维酮 40g、硬脂酸镁 8g、薄荷醇粉末 16g、葡萄柚香料 0.8g，用包衣压片机（press coated tableting machine）对得到的无包衣内核以每片 800mg 压制包覆该混合粉末，获得直径 13mm、质量 1000mg 的固体制剂。

实施例 2

将西吡氯铵（和光纯药工业社制：商品名 cetylpyridinium chloride）1g、甘露醇 292.7g、硬脂酸镁 3g 和薄荷醇粉末 3g、柑桔香料 0.3g 混合，采用直接粉末压片法，用旋转式压片机将混合后的粉末制成直径 9mm、质量 300mg 的无包衣内核片。混合氨甲环酸（第一制药社制：商品名 tranexamic acid）400g、阿斯巴甜 30g、甘草酸二钾 13g、山梨糖醇 292.2g、交联聚维酮 40g、硬脂酰富马酸钠 8g、薄荷醇粉末 16g、葡萄柚香料 0.8g，用包衣压片机对得到的无包衣内核片以每片 800mg 压制包覆该混合粉末，获得直径 13.5mm、质量 1100mg 的固体制剂。

实施例 3

将西吡氯铵（和光纯药工业社制：商品名 cetylpyridinium chloride）2g、木糖醇 184.3g、赤藓糖醇 184.3g 和糖精钠 5g 混合，使用将羟丙基纤维素 16g 溶解于乙醇 80g 中所获得的混合液进行湿式造粒，将造粒物干燥后进行整粒，获得内核整粒粉末 391.6g。向获得的整粒粉末中混合硬脂酸镁 4g 和薄荷醇粉末 4g、柑桔香料 0.4g，用旋转式压片机制造直径 10mm、质量 400mg 的无包衣内核片。混合氨甲环酸（第一制

药社制, 商品名 tranexamic acid) 250g、阿斯巴甜 30g、甘草酸二钾 13g、山梨糖醇 576g、微结晶纤维素 100g、硬脂酸镁 5g、薄荷醇粉末 25g、葡萄柚香料 1g, 用包衣压片机对得到的无包衣内核片以每片 1000mg 压制包覆该混合粉末, 获得直径 14mm、质量 1400mg 的固体制剂。

实验例 1

对于实施例 1~3 中获得的固体制剂, 以第十四版日本药典的崩解试验法为基准, 使用崩解试验仪 (富山产业株式会社制, NT-4HS 型) 进行崩解试验。共取固体制剂 6 粒, 分别放入吊篮 (basket) 的玻璃管中, 每管各放 1 粒, 浸入调节为温度 37℃、1000mL 精制水的烧杯中的试验液中, 以振幅 55mm 平滑的上下运动, 在 1 分钟内往返 30 次。结果, 测定以肉眼观察的含有口腔内消炎成分的部分和含有口腔内杀菌成分的部分的崩解或者溶解时间, 计算出 6 粒的平均值。配方和结果表示在表 1 中。

[表 1]

		实施例 1	实施例 2	实施例 3
内核	西吡氯铵	1	1	2
	山梨糖醇	183.8	-	-
	甘露醇	-	292.7	-
	木糖醇	-	-	184.3
	赤藓糖醇	-	-	184.3
	糖精钠	3	-	5
	羟丙基纤维素	8	-	16
	硬脂酸镁	2	3	4
	薄荷醇粉末	2	3	4
	柑桔香料	0.2	0.3	0.4
	含有口腔内杀菌成分的部分的总质量 (mg)	200	300	400
	含有口腔内杀菌成分的部分的大小 (mm)	8	9	10
外层	氨甲环酸	250	400	250
	阿斯巴甜	30	30	30
	甘草酸二钾	13	13	13
	甘露醇	442.2	-	-
	山梨糖醇	-	292.2	576
	交聚维酮	40	40	-
	微结晶纤维素	-	-	100
	硬脂酸镁	8	-	5
	硬脂酰醇富马酸钠	-	8	-
	薄荷醇粉末	16	16	25
	葡萄柚香料	0.8	0.8	1
	含有口腔内消炎成分的部分的总质量 (mg)	800	800	1000
	含有口腔内消炎成分的部分的大小 (mm)	13	13.5	14
通过包衣压片机压制包衣后的总质量 (mg)		1000	1100	1400
通过包衣压片机压制包衣后的大小 (mm)		13	13.5	14
结果	含有口腔内杀菌成分的部分的崩解时间	65 秒	82 秒	75 秒
	含有口腔内消炎成分的部分的崩解时间	6 分 15 秒	8 分 10 秒	9 分 15 秒

实施例 1~3 的固体制剂的崩解时间为, 含有西吡氯铵等口腔内杀菌成分的部分均超过 3 分钟溶解。而含有氨甲环酸等口腔内消炎成分的部分均在 120 秒之内崩解。因此, 含有口腔内消炎成分的部分迅速崩解(或者溶解), 通过将其咽下而迅速发挥药效, 而残留的含有口腔内杀菌成分的部分缓缓崩解(或者溶解), 能够持续咽喉等的杀菌效果。即, 本发明的固体制剂为能够发挥迅速镇痛作用和对患处持续杀菌的

新型的固体制剂。而且，在口腔内的使用感也非常良好。

制造例 1

将西吡氯铵（和光纯药工业社制，商品名 cetylpyridinium chloride）（1.0g）、萘磺酸钠（ALPS 药品工业社制，商品名 sodium azulene sulfonate）（0.8g）、山梨糖醇（183.0g）和糖精钠（3.0g）混合，使用将羟丙基纤维素（8.0g）溶解于乙醇（40.0g）中所获得的混合液进行湿式造粒，将造粒物干燥后进行整粒，获得内核整粒粉末 195.8g。向获得的整粒粉末中混合硬脂酸镁（2.0g）和薄荷醇粉末（2.0g）、柑桔香料（0.2g），用旋转式压片机制造直径 8mm、质量 200mg 的无包衣内核片。混合氨甲环酸（第一制药社制，商品名 tranexamic acid）（250.0g）、核黄素（Roche Vitamins Japan 社制，商品名 Japanese Pharmacopeia riboflavin）（12.0g）、盐酸吡哆醇（武田药品工业社制，商品名 hydrochloric acid pyridoxine）（50.0g）、阿斯巴甜（30.0g）、甘草酸二钾（13.0g）、甘露醇（380.2g）、交联聚维酮（40.0g）、硬脂酸镁（8.0g）、薄荷醇粉末（16.0g）、葡萄柚香料（0.8g），用包衣压片机对获得的无包衣内核片以每片 800mg 压制包覆该混合粉末，获得直径 13mm、质量 1000mg 的固体制剂。

制造例 2

将西吡氯铵（和光纯药工业社制，商品名 cetylpyridinium chloride）（1.0g）、萘磺酸钠（ALPS 药品工业社制，商品名 sodium azulene sulfonate）（0.8g）、山梨糖醇（183.0g）和糖精钠（3.0g）混合，使用将羟丙基纤维素（8.0g）溶解于乙醇（40.0g）中所获得的混合液进行湿式造粒，将造粒物干燥后进行整粒。向获得的粉末中混合硬脂酸镁（2.0g）和薄荷醇粉末（2.0g）、柑桔香料（0.2g），获得对咽喉具有杀菌效果的成分的压片粉末 200g。另一方面，混合氨甲环酸（第一制药社制，商品名 tranexamic acid）（250.0g）、核黄素（Roche Vitamins Japan 社制，商品名 Japanese Pharmacopeia riboflavin）（12.0g）、盐酸吡哆醇（武田药品工业社制，商品名 hydrochloric acid pyridoxine）（50.0g）、阿斯巴甜（30.0g）、甘草酸二钾（13.0g）、甘露醇（380.2g）、交联聚维酮（40.0g）、硬脂酸镁（8.0g）、薄荷醇粉末（16.0g）、葡萄柚香料（0.8g），获得混合后含有咽喉消炎成分的压片粉末 800g。然后，用叠层压片机

将含有对咽喉具有杀菌效果的成分和含有咽喉消炎成分的压片粉末进行压制成型，获得直径 13mm、质量 1000mg 的固体制剂。

制造例 3

混合山梨糖醇 (1384.7g) 和糖精钠 (22.0g)，使用将西吡氯铵 (和光纯药工业社制，商品名 cetylpyridinium chloride) (1.0g)、萘磺酸钠 (ALPS 药品工业社制，商品名 sodium azulene sulfonate) (0.8g)、羟丙基纤维素 (60.0g) 溶解于乙醇 (300.0g) 中获得的混合液，进行湿式造粒，将造粒物干燥后进行整粒，混合硬脂酸镁 (15.0g) 和薄荷醇粉末 (15.0g)、柑桔香料 (1.5g) 之后，用旋转式压片机，使用环式 21mm Φ 的冲模，制造质量 1500mg 的环型固体制剂。另一方面，将氨甲环酸 (第一制药社制，商品名 tranexamic acid) (80.0g)、核黄素 (Roche Vitamins Japan 社制，商品名 Japanese Pharmacopeia riboflavin) (4.0g)、盐酸吡哆醇 (武田药品工业社制，商品名 hydrochloric acid pyridoxine) (16.0g)、阿斯巴甜 (8.0g)、甘草酸二钾 (3.0g)、甘露醇 (64.8g)、羟丙基纤维素 (8.0g) 溶解于乙醇 (40.0g) 中获得混合液，使用该混合液进行湿式造粒，将造粒物干燥后进行整粒，制造混合有交联聚维酮 (10.0g)、硬脂酸镁 (2.0g)、薄荷醇粉末 (4.0g)、葡萄柚香料 (0.2g) 的混合粉末，将该混合粉末以每片 200mg 充填于上述获得的环型固体制剂的内侧 (孔) 部分中，用压片机进行压片，获得直径 21mm、质量 1700mg 的固体制剂。

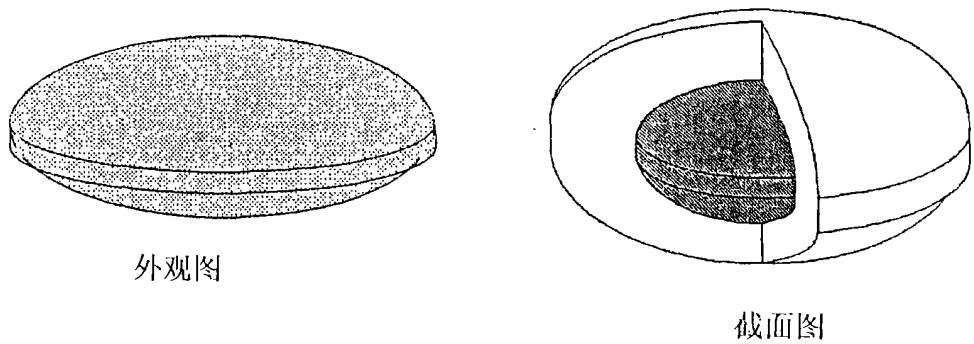


图1



图2

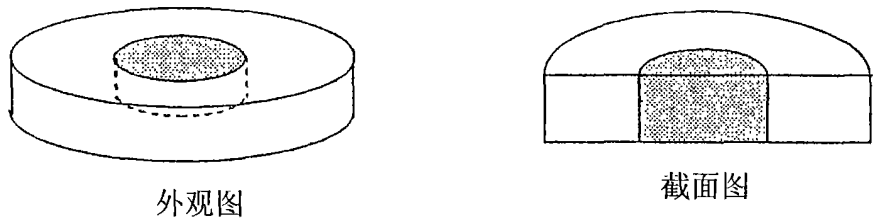


图3