



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104136033 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 05

(21) 申请号 201380010222. 5

(22) 申请日 2013. 01. 31

(30) 优先权数据

61/594, 055 2012. 02. 02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 08. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/024078 2013. 01. 31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/116477 EN 2013. 08. 08

(71) 申请人 葛兰素史密斯克莱有限责任公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 M. S. 米拉拜耳 S. G. 沙

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉

(51) Int. Cl.

A61K 33/10 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

抗酸片剂

(57) 摘要

本发明的方面涉及口服的抗酸片剂,其包含至少约 60 % 重量的可直接压制的颗粒化碳酸钙和强烈调味剂。所述片剂可具有至少约 22Strong-Cobb 单位的硬度,且所述片剂可具有约 500mg 至约 1000mg 的质量。本发明的片剂减轻或消除胃灼热症状并清新口气。

1. 一种口服的抗酸片剂,其包含:
至少约 60%重量的可直接压制的颗粒化碳酸钙;和
强烈调味剂;
其中所述片剂具有至少约 22Strong-Cobb 单位的硬度;并且
其中所述片剂具有约 500mg 至约 1000mg 的质量。
2. 如权利要求 1 的片剂,其还包含抗氧化剂。
3. 如权利要求 2 的片剂,其中所述抗氧化剂是 α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚或它们的组合。
4. 如权利要求 1 的片剂,其中含有至少 70%重量的可直接压制的颗粒化碳酸钙。
5. 如权利要求 1 的片剂,其中所述质量为约 700mg 至约 800mg。
6. 如权利要求 1 的片剂,其还包含约 400mg 至约 600mg 的碳酸钙。
7. 如权利要求 1 的片剂,其中所述强烈调味剂以约 0.001%重量至约 5%重量的量存在。
8. 如权利要求 1 的片剂,其中所述强烈调味剂具有欧薄荷、绿薄荷、冬绿树、肉桂、水果香料或它们的组合的香味。
9. 如权利要求 1 的片剂,其中所述硬度为至少约 25Strong-Cobb 单位。
10. 如权利要求 1 的片剂,其中所述可直接压制的颗粒化碳酸钙包含至少约 75%重量的碳酸钙。
11. 一种通过摄入如权利要求 1 的片剂来减轻胃灼热并清新口气的方法。
12. 如权利要求 11 的方法,其中摄入权利要求 1 的片剂在饭后进行。

抗酸片剂

技术领域

[0001] 本发明的方面涉及抗酸片剂,特别是使口气清新的抗酸片剂。

背景技术

[0002] 碳酸钙是已知的抗酸剂,其通过中和个体胃中的酸来减轻或消除胃灼热症状。通常的碳酸钙片剂包含 500mg 至 750mg 的碳酸钙,尽管该片剂的尺寸要大得多。通常的碳酸钙片剂重约 2000mg,这使得该片剂中的有效成分(即碳酸钙)少于 50%。该片剂的尺寸导致需要大的容器来储存这些片剂,并造成在公共场合难以使用这些片剂。通常,人们不会在公共场合使用抗酸剂,因而为了避免食用大的抗酸片剂而吸引他人的注意力,他们不得不忍受胃灼热症状引起的不适。

[0003] 除了不适外,口臭通常与胃灼热症状相关。实际上,已知的引起消化不良或胃灼热的食物也会引起口臭。例如,脂肪食物、油炸食物、大蒜、洋葱及辛辣食物会导致胃刺激和口臭。

[0004] 胃灼热症状患者经常吃薄荷糖或者咀嚼口香糖来减轻口臭。但是,薄荷糖或口香糖不会减轻或消除多余的胃酸,也不会减轻或消除胃刺激。

[0005] 已经尝试过将薄荷调味剂添加至抗酸片剂中。虽然这些产品可以有效的减轻胃灼热症状,但是其仍有一些缺点。第一,如前文提到的,这些片剂非常大且在公共场合不方便携带。第二,尽管这些片剂有香味,但是它们缺乏传统薄荷糖那样强烈的香味,因此即使有的话,也只提供很轻微的清新口气作用。此外,这些片剂常常没有通常与薄荷糖相关的坚硬易碎质地。

[0006] 可以减轻或消除胃灼热症状和口臭,且没有与现有剂型相关的缺点的单一剂型将会是非常需要的。

发明内容

[0007] 本发明的方面涉及口服的抗酸片剂,其包含至少约 60%重量的可直接压制的颗粒化碳酸钙和强烈调味剂。所述片剂可具有至少约 22Strong-Cobb 单位的硬度,且所述片剂可具有约 500mg 至约 1000mg 的质量。

[0008] 本发明片剂还可包含抗氧化剂。合适的抗氧化剂可包括 α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚或它们的组合。

[0009] 在一些实施方案中,所述片剂可包含至少约 65%重量的可直接压制的颗粒化碳酸钙,或者至少约 70%重量的可直接压制的颗粒化碳酸钙。在一些实施方案中,所述片剂可具有约 650mg 至约 850mg,或约 700mg 至约 800mg 的质量,并可包含约 400mg 至约 600mg 的碳酸钙或约 450mg 至约 550mg 的碳酸钙。

[0010] 本发明的片剂还可包含约 0.001%重量至约 10%重量的强烈调味剂或约 0.001%至约 5%的强烈调味剂。所述强烈调味剂可以包含任何合适的调味剂,包括例如,欧薄荷、绿薄荷、冬绿树、肉桂、水果香料或它们的组合。

[0011] 在一些实施方案中,所述片剂的硬度可为至少约 25Strong-Cobb 单位或至少约 30Strong-Cobb 单位。

[0012] 本发明片剂可包含可直接压制的颗粒化碳酸钙,其颗粒包含至少约 75%重量的碳酸钙、或至少约 85%重量的碳酸钙、或至少约 95%重量的碳酸钙。

[0013] 本发明的另一方面涉及包括通过摄入本发明片剂来减轻胃灼热并清新口气的方法。在一些实施方案中,所述片剂在饭后摄入。

[0014] 发明详述

[0015] 本发明的方面涉及口服的抗酸片剂,其包含可直接压制的颗粒化碳酸钙和强烈调味剂。本发明的口服抗酸片剂包含抗酸剂和口气清新剂以减轻胃灼热症状和口臭。所述片剂解决了与共同治疗胃灼热症状和口臭有关的常规方法的诸多缺点。所述片剂比常规抗酸片剂小,使它们更分散并且易于在公共场合使用。此外,本发明的片剂具有薄荷糖的多种理想特性。例如,它们有强烈的口气清新气味和坚硬的质地,提供了与薄荷糖相似的口感。

[0016] 本文所述的术语“胃灼热症状”包括与消化不良有关的胃灼热、胃酸过多、肚子痛、伴随饮食偶发和同时发生的胃灼热,和与酸性胃内容物的胃食管逆流相关的胃灼热。

[0017] 本领域技术人员应理解,碳酸钙具有固有的可压性差,且通常认为不可以被直接压制。碳酸钙不能简单的与其他赋形剂、粘合剂和组分混合,并放入压片机。即便片剂可以用这种方法制成,它也将具有差的硬度以及其他差的机械性能。应理解,生产具有合适特性的碳酸钙片剂,首先应将碳酸钙颗粒化。常规的碳酸钙颗粒包含少于约 50%重量的碳酸钙,颗粒的剩余部分是填充剂和粘合剂。由于有大量的附加组分,这些颗粒不能被直接压制。使用这些颗粒制作碳酸钙片剂导致该片剂很大。令人惊讶的是,发现比常规颗粒含有更多碳酸钙和更少填充剂的碳酸钙颗粒可以被直接压制,并可被用于制作碳酸钙片剂而不会面临先前的机械性能问题。事实上,使用可直接压制的碳酸钙制备的本发明片剂提供了与薄荷糖相似的所需口感。本发明的可直接压制颗粒包含至少约 75%重量的碳酸钙,或至少约 85%重量的碳酸钙,或至少约 95%重量的碳酸钙。

[0018] 在一些实施方案中,所述碳酸钙颗粒可由来源于大理石的碳酸钙制成。该碳酸钙颗粒的大小可为约 2 至约 15 微米,优选约 4 至约 6 微米。

[0019] 所述制粒可以是湿法制粒。在一个实施方式中,所述颗粒具有以下粒子大小范围:约 5%或更少的粒子未通过 US#20 目;约 35%或更多的粒子未通过 US#60 目;和约 20%或更少的粒子通过 US#200 目。

[0020] 本发明的片剂可包含至少约 60%重量的可直接压制的颗粒化碳酸钙,或至少约 65%重量的可直接压制的颗粒化碳酸钙,至少约 70%重量的可直接压制的碳酸钙。

[0021] 使用较大量的含有较大量碳酸钙的可直接压制的碳酸钙颗粒导致最终的剂型比常规碳酸钙片剂包含更高百分比的碳酸钙。例如,最终的剂型可包含至少约 50%重量的碳酸钙,或,例如,至少约 65%重量的碳酸钙,或,例如,至少约 80%重量的碳酸钙。这使得片剂包含约 400mg 至约 600mg 的碳酸钙,或约 450mg 至约 550mg 的碳酸钙,或约 500mg 的碳酸钙,但是片剂的整体尺寸会更小。

[0022] 本发明片剂提供了比更大的常规碳酸钙片剂更合适的胃酸中和效果。例如,本发明的片剂可具有大于约 8.5mEq/片,或大于约 10mEq/片,或大于约 15mEq/片的胃酸中和能力 (ANC)。

[0023] 本发明剂型的优点是其具有比常规抗酸片剂更小的尺寸。该更小的尺寸允许使用者可以比常规片剂更分散的方式使用所述片剂。这导致在社会环境中的使用增加并改善了胃灼热症状的治疗。该片剂可具有约 500mg 至约 1000mg, 或约 650mg 至约 850mg, 或约 700mg 至 800mg 的质量。在一些实施方案中, 所述片剂具有约 750mg 的质量。

[0024] 所述片剂可具有各种形状, 例如, 圆形、圆柱形、环形、星形及其他。在一些实施方案中, 所述片剂是椭圆形圆柱体, 其主体长度约 0.7 英寸至约 0.4 英寸, 主体宽度约 0.2 英寸至约 0.4 英寸, 厚度约 0.2 英寸至约 0.4 英寸。

[0025] 本发明相较于常规碳酸钙剂型的另一改进是所述片剂的硬度。常规碳酸钙片剂是软的以便于咀嚼或能够在舌头上溶解。本发明的片剂更硬, 提供了薄荷糖的口感。增加的硬度提供令使用者更满意的触觉体验。在一些实施方案中, 所述片剂具有至少约 22Strong-Cobb 单位 (SCU), 或至少约 25SCU, 或至少约 30SCU 的硬度。

[0026] 本发明片剂不仅能够治疗胃灼热症状, 还可以清新使用者的口气。通常, 与引起胃灼热相关的食物, 即洋葱、大蒜、高脂肪食品、辛辣食品等, 也与引起口臭相关。既能缓解胃灼热也能清新口气的片剂将是非常理想的。的确, 在现有技术中, 添加调味剂的抗酸剂不足以清新口气。先前的添加调味剂的碳酸钙片剂只是旨在简单地遮盖碳酸钙和各种添加剂的味道, 使得该片剂更好吃。它们不能清新口气。

[0027] 本发明的片剂包含强烈调味剂。这些强烈调味剂提供了多个优点。第一, 他们提供了很强烈的味道, 使得该片剂清新使用者的口气。此外, 所述强烈调味剂使得可以使用小剂量的调味剂, 这与缩小片剂尺寸的愿望是一致的。在一些实施方案中, 所述强烈调味剂具有在常规 15 点量表中大于约 5 味道强度单位 (fiu) 的全口腔效果 (total in-mouth impact)。在其他实施方案中, 所述强烈调味剂可具有在常规 15 点量表中大于约 6 味道强度单位 (fiu) 的全口腔效果。此外, 本发明片剂在溶解后仍能继续提供显著效果。例如, 所述片剂在溶解 30 秒后可具有大于约 5fiu 的全味道强度效果, 且在溶解 5 分钟后仍有大于约 3.5fiu 的全味道强度效果。

[0028] 所述强烈调味剂可以包含其他物质、调味剂和冷却剂。合适的冷却剂包括, 例如, 薄荷醇和薄荷醇衍生物。合适的调味剂包括, 例如, 欧薄荷、绿薄荷、冬绿树、肉桂、葡萄柚、巧克力、樱桃、覆盆子、柠檬、酸柚、草莓、草莓香蕉、橘子、菠萝、大果西番莲、混合水果、柑橘浆果、融合浆果、混合浆果、彩虹果子露或它们的组合。强烈调味剂在制剂中的量可以为组合物的约 0.0015% 重量至约 10% 重量, 或为组合物的约 0.1% 重量至约 5.0% 重量。

[0029] 与添加调味剂的抗酸片剂相关的问题是当其暴露于高温和高湿度中, 香味强度随着时间下降。抗酸片剂的这一问题已被特别关注, 因为它们稳定性已经按照 International Conference on Harmonization (ICH) 的药品稳定性测试指导 (40°C /75% RH) 进行测试。已发现将氧化剂直接添加至强烈调味剂或至片剂制剂, 大大降低香味强度的下降。

[0030] 用于本发明制剂的合适的抗氧化剂包括, 例如, α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚、丁羟甲苯 (BHT)、叔丁对甲氧酚 (BHA)、抗坏血酸、富马酸、苹果酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丙基没食子酸、抗坏血酸钠、偏重亚硫酸钠或它们的组合。在一些实施方案中, 抗氧化剂包括 α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚或它们的组合。在一些实施例中, 制剂中的抗氧化剂的量可为组合物的约 0.01% 重量至约 0.5% 重量, 或者约 0.02%

重量至约 0.15% 重量。

[0031] 此外,其它常规稀释剂或赋形剂也可以按需要包含在片剂之中。合适的可用赋形剂包括,例如,崩解剂、填充剂、粘合剂、润滑剂、压缩助剂和湿润剂。

[0032] 本发明的片剂可任选包含合适的崩解剂,例如羧甲基淀粉钠 [Explotab®]、交联聚乙烯吡咯烷酮、玉米淀粉、阿拉伯胶、交联羧甲基纤维素钠 [Ac-di-sol®]、羧甲基纤维素钠、硅酸镁铝或藻酸盐。崩解剂的量可为组合物的约 1% 重量至约 10.0% 重量。

[0033] 所述片剂还可包含其它的稀释剂或填充剂,例如,多种等级的微晶纤维素,例如,Avicel PH101, Avicel PH102 和 Avicel PH200;玉米淀粉;或 Starch1500。制剂中的稀释剂和填充剂的量可为组合物的约 1% 重量至约 90.0% 重量。所述剂型还可任选包含合适的润滑剂或湿润剂,例如但不限于,硬脂酸镁、硬脂酸及其药学上可接受的碱金属盐、硬脂酸钙、硬脂酸钠、Cab-O-Sil、Syloid、月桂基硫酸钠、氯化钠、月桂基硫酸镁或滑石。优选地,合适的润滑剂是硬脂酸镁或硬脂酸。优选地,合适的湿润剂是表面活性剂,例如月桂基硫酸钠。制剂中的润滑剂的量可为组合物的约 0.1% 重量至约 10.0% 重量,而湿润剂的量可为约 0.1-20% 重量。

[0034] 所述片剂还可包含其它的粘合剂,例如,聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 或 Providone29K132。制剂中的粘合剂的量可为组合物的约 0.1% 重量至约 30.0% 重量。所述片剂还可包含着色剂或色素,例如批准的色淀和染料 FD&C 或 D&C、三氧化二铁和二氧化钛。着色剂或色素的量可为组合物的约 0.1% 重量至约 5.0% 重量。

[0035] 在一些实施方案中,本发明的片剂可包含约 65% 重量至 75% 重量的可直接压制的颗粒化碳酸钙,约 20% 重量至 30% 重量的山梨糖醇粉末,约 1.5% 重量至 3% 重量的强烈欧薄荷调味剂,约 0.05% 重量至 0.2% 重量的三氯蔗糖和约 0.5% 重量至 2% 重量的硬脂酸钙。本发明片剂是用本领域技术人员熟知的标准压片工艺制成的。

[0036] 本发明的片剂可以在胃灼热症状发作时使用,或者可以在胃灼热症状出现前作为预防措施使用。所述片剂可由人浸软直至整个片剂被消耗掉,也可以在人口中溶解。

[0037] 所述片剂可在饭后使用以缓解胃灼热症状并 / 或清新口气。例如,所述片剂可在饭后 10 分钟内服用,或例如饭后 30 分钟内,或例如饭后 60 分钟内。然而,预想的是所述片剂可以在一天中任何人们想要缓解胃灼热症状时使用。所述片剂可一次摄入一片或多片。例如,可一次使用 2、3 或 4 片。

实施例

[0038] 实施例 1——清新口气的抗酸片剂

[0039] 750mg 抗酸片剂由以下成分组成:

[0040]

成分	%w/w
可直接压制的颗粒化碳酸钙(Nutri Granulations)	68%至 72%
山梨糖醇粉末(NF)	23%至 27%
强烈欧薄荷调味剂(包含 0.04%至 0.06% w/w 的生育酚片) (Takasago Int. Corp)	2%至 2.2%
三氯蔗糖(NF)	0.06%至 0.1%
硬脂酸钙(NF)	0.8 至 1.2%
糖球(NF Blue 35-40 目大小)	1.8%至 2.2%

[0041] 将一部分含生育酚的强烈欧薄荷调味剂与三氯蔗糖在一个容器中混合以形成同质预混合物。

[0042] 然后装运物用以下进行装料：可直接压制的颗粒化碳酸钙（用 8 目或等同物过筛）；含生育酚的强烈欧薄荷调味剂和三氯蔗糖的预混合物（用 20 目过筛）；剩下的含生育酚的强烈欧薄荷调味剂；糖球（用 8 目或等同物过筛）；山梨糖醇（用 8 目或等同物过筛）；硬脂酸钙（预先用 20 目过筛）。

[0043] 将该混合物混合以形成同质的最终混合物。所述最终混合物用压片机压制以形成具有约 28SCU 硬度的椭圆形片剂，所述压片机包括 -0.3355" x 0.5235" 的椭圆形冲和 -0.3370" x 0.5250" 的模具。

[0044] 实施例 2——烤胡椒香肠披萨研究

[0045] 进行了实施例 1 中所述片剂的清新口气实验，以评估所述片剂是否适用于抵抗烤胡椒香肠披萨带来的口臭。

[0046] 100 人参与并完成了该研究。使用者向研究站报告在此前 2 小时内他们没有进行口腔清洁。给予使用者食用两片烤胡椒香肠披萨。然后，让他们咀嚼本发明的抗酸片剂。使用者分别对他们刚到达时的口气、吃完烤胡椒香肠披萨 5 分钟后的口气、刚使用本发明抗酸片剂后的口气以及使用后 5 分钟的口气进行评分。

[0047] 使用 -15（“可想象的最坏口气”）到 +15（“可以想象的最清新口气”）的两极范围。唯一的其他标记点是 0（“中性”）。刚到达研究点时，口气评分的众数和中位数是 0。30 人给他们的口气评分为清新；其中有 7 人评分大于等于 +10。47 人给他们的口气评分为“不清新”；其中 10 人评分小于等于 -10。

[0048] 食用烤胡椒香肠披萨五分钟后，大多数人的口气被评分为不清新（评分 < 0）。88 个评分为不清新，其中位数为 -9。只有一人把其口气评分为“中性”。

[0049] 刚咀嚼完两片本发明的抗酸片剂后，大多人的口气变得更加清新。96 个评分为清新（评分 > 0），其中位数为 +11。62 个评分大于等于 +10。

[0050] 咀嚼两片本发明片剂 5 分钟后，大多数人的口气仍是清新的。93 个评分为清新，其中位数为 +10。59 个评分大于等于 +10。

[0051] 从开始评估到吃过披萨后的口气清新度评分显示吃过披萨后口气变得显著不清新， $p < 0.0001$ 。88 人在吃过披萨后评分下降；评分中位数变化是向口气更不清新方向下降

7 个单位。

[0052] 从吃过披萨后到第一次吃完本发明抗酸片剂的口气清新度评分显示咀嚼本发明抗酸片剂后口气变得显著清新, $p < 0.0001$ 。95 人在咀嚼过本发明抗酸片剂后评分上升 ; 评分中位数变化是向口气更清新方向上升 19 个单位。

[0053] 从吃过披萨后到第二次吃完本发明抗酸片剂的口气清新度评分显示咀嚼本发明抗酸片剂后 5 分钟后口气仍然清新, $p < 0.0001$ 。97 人在咀嚼过本发明抗酸片剂 5 分钟后评分为仍然更清新 ; 等级的中位数变化是向口气更清新方向上升 18.5 个单位。