

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A01N 43/52 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03806317.4

[43] 公开日 2006 年 2 月 15 日

[11] 公开号 CN 1735344A

[22] 申请日 2003.1.17 [21] 申请号 03806317.4

[30] 优先权

[32] 2002.1.19 [33] US [31] 10/054,350

[86] 国际申请 PCT/US2003/001640 2003.1.17

[87] 国际公布 WO2003/061584 英 2003.7.31

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.17

[71] 申请人 密苏里大学董事会

地址 美国密苏里州

[72] 发明人 J·O·菲利普

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 郭建新

权利要求书 8 页 说明书 127 页 附图 7 页

[54] 发明名称

新型取代的苯并咪唑剂型及其应用方法

[57] 摘要

本文公开了用来处理胃酸障碍的方法、药盒、结合体和组合物，它们利用包含处于药物上可接受的载体中的一种质子泵抑制剂 (PPI) 和一种缓冲剂的药物组合物。

1. 一种增大治疗对象血清对质子泵抑制剂的吸收的方法，它包括：
提供一种对治疗对象给药的固体药物组合物，该组合物包含所述质子泵抑制剂和一种缓冲剂；以及

将所述药物组合物给予治疗对象，于是，该组合物接触胃的胃液并以比不存在所述缓冲剂时质子泵抑制剂的吸收更大的量增大血清对质子泵抑制剂的吸收；

其中，所述缓冲剂的量足以增大胃的胃液 pH 到抑制所述质子泵抑制剂在胃液中酸降解的 pH 从而在药物动力学试验时提供可检测的血清浓度。

2. 一种处理需要该处理的处理对象中酸相关的胃肠障碍的方法，它包括：

让处理对象口服一种包含一种质子泵抑制剂和一种缓冲剂的固体药物组合物；

其中，所述缓冲剂的量足以增大胃内含物 pH 到抑制所述质子泵抑制剂在胃中酸降解的 pH 并且能使吸收入处理对象血清中的所述质子泵抑制剂的量大于不存在所述缓冲剂时质子泵抑制剂的吸收量；而且其中，吸收入血清的质子泵抑制剂的量在处理所述障碍时是治疗上有效的。

3. 一种处理需要该处理的处理对象中酸相关的胃肠障碍的方法，它包括：

让处理对象口服一种呈供即时释放入具有高度酸性 pH 的吸收池的口服剂型的药物组合物，该组合物包含一种质子泵抑制剂和一种缓冲剂；

其中，所述缓冲剂的量足以增大处理对象的吸收池的 pH 到抑制所述质子泵抑制剂酸降解的 pH 并且能使所述质子泵抑制剂从处理对象的吸收池进入血清中的吸收量大于不存在所述缓冲剂时质子泵抑制剂的吸收量；以及

其中，所述质子泵抑制剂的量足以达到让处理对象口服后处理对象的血清中可检测的血清浓度。

4. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中，以一定的量给予所述组合物以至实现在摄入该组合物后约 15 分钟内质子泵抑制剂的可检测的血清浓度大于约 0.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

5. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中，以一定的量给予所述组合物以至实现在摄入该组合物后约 15 分钟到约 1 小时质子泵抑制剂的可检测的血清浓度大于约 0.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

6. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中，以一定的量给予所述组合物以至实现在摄入该组合物后约 15 分钟到约 1.5 小时质子泵抑制剂的可检测的血清浓度大于约 0.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

7. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中，以一定的量给予所述组合物以至实现在摄入该组合物后约 15 分钟内质子泵抑制剂的可检测的血清浓度大于约 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

8. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中，以一定的量给予所述组合物以至实现在摄入该组合物后约 15 分钟到约 1.5 小时质子泵抑制剂的可检测的血清浓度大于约 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

9. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中，通过选自经口、鼻胃和胃管的途径给予所述组合物。

10. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中，所述药物组合物呈选自下组的形式：片剂、胶囊、散剂、悬浮片、泡腾片或胶囊、粒剂和通过将上述任何剂型与含水介质混合而产生的液体。

11. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中，所述组合物进一步包含一种肠衣的质子泵抑制剂。

12. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中，吸收入血清中的质子泵抑制剂的量在处理选自下组的酸相关的胃肠状况时是治疗上有效的：十二指肠溃疡病、胃溃疡病、胃食管反流病、侵蚀性食管炎、不良应答症状的胃食管反流病、病理性胃肠分泌过多病、佐林格-埃利森综合征和酸性消化不良。

13. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中，所述质子泵抑制剂选自下组物质：奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、依美拉唑、泮托拉唑、pariprazole 和来明拉唑，或其对映体、异构体、衍生物、游离碱或盐。

14. 权利要求 1、2、3 或 13 的方法，其中，所述质子泵抑制剂的量是约 5 mg ~ 约 300 mg。

15. 权利要求 1、2、3 或 13 的方法，其中，所述质子泵抑制剂的量是约 10 mg ~ 约 100 mg。

16. 权利要求 1、2、3 或 13 的方法，其中，所述质子泵抑制剂的量是约 15 mg。

17. 权利要求 1、2、3 或 13 的方法，其中，所述质子泵抑制剂的量是约 20 mg。

18. 权利要求 1、2、3 或 13 的方法，其中，所述质子泵抑制剂的量是约 30 mg。

19. 权利要求 1、2、3 或 13 的方法，其中，所述质子泵抑制剂的量是约 40 mg。

20. 权利要求 1、2、3 或 13 的方法，其中，所述质子泵抑制剂的量是约 80 mg ~ 约 120 mg。

21. 权利要求 1、2、3 或 13 的方法，其中，所述缓冲剂的量是每 mg 质子泵抑制剂约 0.1 mEq ~ 约 2.5 mEq。

22. 权利要求 1、2、3 或 13 ~ 21 的方法，其中，所述缓冲剂的量是约 10 mEq ~ 约 70 mEq。

23. 权利要求 1、2、3 或 13 ~ 21 的方法，其中，所述缓冲剂的量是至少 10 mEq。

24. 权利要求 1、2、3 或 13 ~ 21 的方法，其中，所述缓冲剂的量是约 20 mEq ~ 约 40 mEq。

25. 权利要求 1、2、3 或 13 ~ 21 的方法，其中，所述缓冲剂包括碳酸钙和碳酸氢钠的组合。

26. 权利要求 1、2、3 或 13 ~ 21 的方法，其中，所述缓冲剂包括

IA 族金属的碳酸氢盐。

27. 权利要求 1、2、3 或 13 ~ 21 的方法，其中，所述缓冲剂包括下列物质的至少一种：氢氧化镁、乳酸镁、葡糖酸镁、氧化镁、碳酸镁或硅酸镁。

28. 权利要求 1、2、3 或 13 ~ 21 的方法，其中，所述缓冲剂包括下列物质的至少一种：乙酸钙、甘油磷酸钙、氯化钙、氢氧化钙、乳酸钙、碳酸钙、碳酸氢钙、葡糖酸钙或其它钙盐。

29. 权利要求 1、2、3 或 13 ~ 21 的方法，其中，所述缓冲剂包括碳酸氢钠。

30. 权利要求 29 的方法，其中，碳酸氢钠的量是约 250 mg ~ 约 4000 mg。

31. 权利要求 29 的方法，其中，碳酸氢钠的量是约 1000 mg ~ 约 1680 mg。

32. 权利要求 29 的方法，其中，碳酸氢钠的量是至少约 700 mg。

33. 权利要求 1、2、3 或 13 ~ 21 的方法，其中，所述缓冲剂包括碳酸钙。

34. 权利要求 33 的方法，其中，碳酸钙的量是约 250 mg ~ 约 4000 mg。

35. 权利要求 33 的方法，其中，碳酸钙的量是约 500 mg ~ 约 1000 mg。

36. 权利要求 33 的方法，其中，碳酸钙的量是至少约 700 mg。

37. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中，所述组合物呈选自下组的剂型：片剂、散剂、悬浮片、口嚼片、胶囊、泡腾粉、泡腾片、丸剂和粒剂。

38. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中，所述组合物进一步包含一种崩解剂、助流剂、润滑剂、辅剂、赋形剂、着色剂、稀释剂、润湿剂、防腐剂或药物上可配伍的载体。

39. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中，所述组合物进一步包含一种调味剂，它包括天冬甜素、巧克力、根啤酒、薄荷、留兰香或西瓜，

以及上述任何物质的组合。

40. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中，每天一次或两次给予所述组合物。

41. 一种制备口服药物组合物的方法，它包括：

将所述质子泵抑制剂与所述缓冲剂掺合；

其中，在让治疗对象口服时，所述缓冲剂的量足以增大治疗对象的吸收池的 pH 到抑制所述质子泵抑制剂酸降解的 pH 并且能使所述质子泵抑制剂从治疗对象的吸收池进入血清中的吸收量大于不存在所述缓冲剂时质子泵抑制剂的吸收量；以及

其中，所述质子泵抑制剂的量足以达到让治疗对象口服后治疗对象的血清中可检测的血清浓度。

42. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂的量实现了在给予所述组合物后约 15 分钟内质子泵抑制剂的可检测的血清浓度大于约 0.15 $\mu\text{g/ml}$ 。

43. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂的量实现了在给予所述组合物后约 15 分钟到约 1 小时质子泵抑制剂的可检测的血清浓度大于约 0.15 $\mu\text{g/ml}$ 。

44. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂的量实现了在给予所述组合物后约 15 分钟到约 1.5 小时质子泵抑制剂的可检测的血清浓度大于约 0.15 $\mu\text{g/ml}$ 。

45. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂的量实现了在给予所述组合物后约 15 分钟内质子泵抑制剂的可检测的血清浓度大于约 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 。

46. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂的量实现了在给予所述组合物后约 15 分钟到约 1.5 小时质子泵抑制剂的可检测的血清浓度大于约 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 。

47. 权利要求 41 的方法，其中，通过选自经口、鼻胃和胃管的途径给予所述组合物。

48. 权利要求 41 的方法，其中，所述药物组合物呈选自下组的形

式：片剂、胶囊、散剂、悬浮片、泡腾片或胶囊、粒剂和通过将上述任何剂型与含水介质混合而产生的液体。

49. 权利要求 41 的方法，其中，所述质子泵抑制剂是肠衣的。

50. 权利要求 41 的方法，其中，所述质子泵抑制剂是酸敏的。

51. 权利要求 41 的方法，其中，所述质子泵抑制剂选自下组物质：奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、依美拉唑、泮托拉唑、pariprazole 和来明拉唑，或其对映体、异构体、衍生物、游离碱或盐。

52. 权利要求 41 的方法，其中，所述质子泵抑制剂的量是约 5 mg ~ 约 300 mg。

53. 权利要求 41 的方法，其中，所述质子泵抑制剂的量是约 10 mg ~ 约 100 mg。

54. 权利要求 41 的方法，其中，所述质子泵抑制剂的量是约 15 mg。

55. 权利要求 41 的方法，其中，所述质子泵抑制剂的量是约 20 mg。

56. 权利要求 41 的方法，其中，所述质子泵抑制剂的量是约 30 mg。

57. 权利要求 41 的方法，其中，所述质子泵抑制剂的量是约 40 mg。

58. 权利要求 41 的方法，其中，所述质子泵抑制剂的量是约 80 mg ~ 约 120 mg。

59. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂的量是每 mg 质子泵抑制剂约 0.1 mEq ~ 约 2.5 mEq。

60. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂的量是约 10 mEq ~ 约 70 mEq。

61. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂的量是至少 10 mEq。

62. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂的量是约 20 mEq ~ 约 40 mEq。

63. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂包括碳酸钙和碳酸氢钠的组合。

64. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂包括 IA 族金属的碳酸氢盐。

65. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂包括下列物质的至少

一种：氢氧化镁、乳酸镁、葡糖酸镁、氧化镁、碳酸镁或硅酸镁。

66. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂包括下列物质的至少一种：乙酸钙、甘油磷酸钙、氯化钙、氢氧化钙、乳酸钙、碳酸钙、碳酸氢钙、葡糖酸钙或其它钙盐。

67. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂包括碳酸氢钠。

68. 权利要求 67 的方法，其中，碳酸氢钠的量是约 250 mg ~ 约 4000 mg。

69. 权利要求 67 的方法，其中，碳酸氢钠的量是约 1000 mg ~ 约 1680 mg。

70. 权利要求 67 的方法，其中，碳酸氢钠的量是至少约 800 mg。

71. 权利要求 41 的方法，其中，所述缓冲剂包括碳酸钙。

72. 权利要求 71 的方法，其中，碳酸钙的量是约 250 mg ~ 约 4000 mg。

73. 权利要求 71 的方法，其中，碳酸钙的量是约 500 mg ~ 约 1000 mg。

74. 权利要求 71 的方法，其中，碳酸钙的量是至少约 800 mg。

75. 权利要求 41 的方法，其中，所述组合物呈选自下组的剂型：片剂、散剂、悬浮片、口嚼片、胶囊、泡腾粉、泡腾片、丸剂和粒剂。

76. 权利要求 41 的方法，其中，所述组合物进一步包含一种崩解剂、助流剂、润滑剂、辅剂、赋形剂、着色剂、稀释剂、润湿剂、防腐剂或药物上可配伍的载体。

77. 权利要求 41 的方法，其中，所述治疗对象患有酸相关的胃肠障碍。

78. 权利要求 77 的方法，其中，所述障碍选自下组疾病：十二指肠溃疡病、胃溃疡病、胃食管反流病、侵蚀性食管炎、不良应答症状的胃食管反流病、病理性胃肠分泌过多病、佐林格-埃利森综合征和酸性消化不良。

79. 权利要求 41 的方法，其中，所述组合物进一步包含一种调味剂，它包括天冬甜素、巧克力、根啤酒、薄荷、留兰香或西瓜，以及

上述任何物质的组合。

80. 权利要求 41 的方法，其中，每天一次或两次给予所述组合物。

新型取代的苯并咪唑剂型及其应用方法

技术领域

本发明涉及包含取代的苯并咪唑质子泵抑制剂的药物制剂。

发明背景

奥美拉唑是一种取代的苯并咪唑，5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰]-1H-苯并咪唑，它抑制胃酸分泌。奥美拉唑属于一类被称为质子泵抑制剂(“PPIs”)的抗分泌化合物，这类化合物不表现抗胆碱能性质或H₂组胺拮抗性质。这类药物通过特异性抑制胃壁细胞的分泌表面的H⁺,K⁺-腺苷三磷酸酶体系(质子泵)而抑制胃酸分泌。

通常，奥美拉唑、兰索拉唑和其它质子泵抑制剂被配制成肠衣固态剂型(作为缓释胶囊或片剂)或者作为静脉溶液(作为用于复配的产品)，并且被处方用来短期治疗活动性十二指肠溃疡、胃溃疡、胃食管反流病(GERD)、严重的侵蚀性食管炎、不良应答症状的胃食管反流病和病理性分泌过多的状况例如佐林格-埃利森综合征。这些状况是由称为攻击性因子的酸和胃蛋白酶产生和称为防御性因子的粘液、碳酸氢盐和前列腺素产生之间的失衡引起的。上文列举的这些状况通常出现在健康或危重病患者中，并且可能伴随明显的上胃肠道出血。

通常给予H₂拮抗剂、抗酸剂和硫糖铝使与这些状况相关的疼痛和并发症最小化。这些药物的应用具有某些缺点。这些药物中的一些在治疗前述状况时不完全有效和/或产生不利的副作用，例如，精神错乱、便秘、腹泻和血小板减少。H₂拮抗剂，例如，雷尼替丁和西咪替丁，都是比较昂贵的治疗方式，特别是对于禁食的患者，他们常常需要利用自动输注泵来进行药物的连续静脉内输注。

具有明显生理应激的患者处于患应激相关的胃粘膜损伤和随后的上胃肠道出血的危险中(Marrone和Silen，急性胃粘膜损伤的发病机

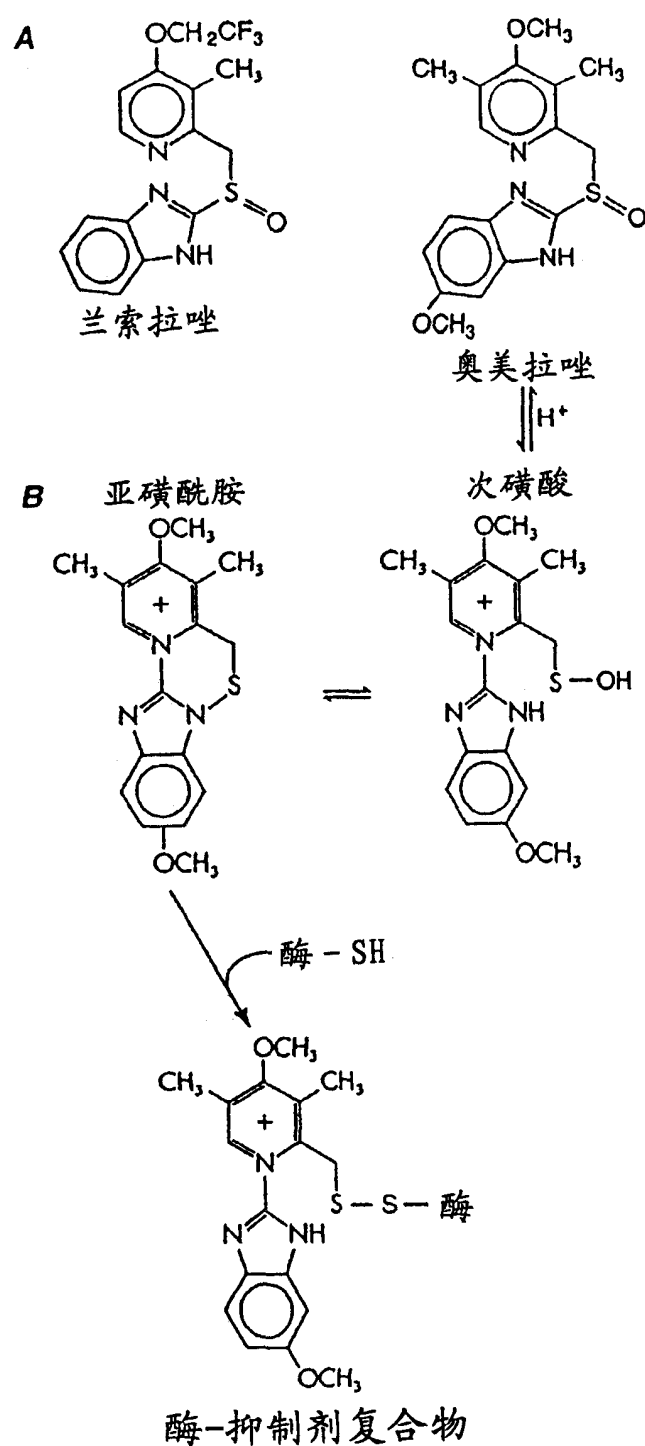
制、诊断和治疗, 临床胃肠病学 (CLIN GASTROENTEROL), 13: 635 ~ 650 (1984))。与发生应激相关的粘膜损伤明显关联的危险因素是: 机械换气、凝血病、大面积烧伤、头部损伤和器官移植 (Zinner 等, 特护病房中患者胃肠道出血的预防, 外科学、妇科学与产科学 (SURG. GYNECOL. OBSTET.), 153: 214 ~ 220 (1981); Larson 等, 胃对严重头部损伤的反应, 美国外科学杂志 (AM. J. SURG.) 147: 97 ~ 105 (1984); Czaja 等, 热损伤后的急性胃十二指肠病: 对发病率和天生病史的内镜检查评价, 新英格兰医学杂志 (N ENGL. J. MED.), 291: 925 ~ 929 (1974); Skillman 等, 呼吸衰竭、低血压、脓毒症和黄疸: 与急性应激溃疡引起的致死性出血相关的临床综合征, 美国外科学杂志, 117: 523 ~ 530 (1969); 以及 Cook 等, 危重患者胃肠道出血的危险因素, 新英格兰医学杂志, 330: 377 ~ 381 (1994))。这些因素的一个或多个通常见于危重病、重症监护室的患者。一份最近的群组研究挑战以前鉴定的其它危险因素, 例如, 酸碱障碍、多重创伤、明显的高血压、大手术、多次手术操作、急性肾衰竭、脓毒症和昏迷 (Cook 等, 病危患者胃肠道出血的危险因素, 新英格兰医学杂志, 330: 377 ~ 381 (1994))。不论是哪一类危险, 应激相关的粘膜损伤都导致明显的发病率和死亡率。在具有一个或多个危险因素的没有治疗的患者中, 至少有 20% 出现临床上明显的出血 (Martin 等, 连续的静脉内服用西咪替丁减少了应力相关的上胃肠道出血而没有促发肺炎, 危症护理医学 (CRIT. CARE MED.), 21: 19 ~ 39 (1993))。在出血的那些人中, 大约 10% 需要做手术 (通常是胃切除术), 报导的死亡率是 30 ~ 50% (Czaja 等, 热损伤后的急性胃十二指肠病: 对发病率和天生病史的内镜检查评价, 新英格兰医学杂志, 291: 925 ~ 929 (1974); Peura 和 Johnson, 用于预防和治疗特护病房中的患者胃十二指肠粘膜损伤的西咪替丁, 内科学纪事 (ANN INTERN MED.), 103: 173 ~ 177 (1985))。不需做手术的那些人常常需要多次输血和长时间入院治疗。应激相关的上胃肠道出血的预防是一个重要的临床目标。

奥美拉唑 (Prilosec®)、兰索拉唑 (Prevacid®) 和其它质子泵抑制

剂通过抑制壁细胞(胃酸分泌的最后公共通路)的 H^+, K^+ -腺苷三磷酸酶而减少胃酸生产(Fellenius 等, 取代的苯并咪唑通过阻断 H^+, K^+ -腺苷三磷酸酶而抑制胃酸分泌, 自然(NATURE), 290: 159 ~ 161 (1981); Wallmark 等, 胃酸分泌和胃 H^+, K^+ -腺苷三磷酸酶活性之间的关系, 生物化学杂志(J. BIOL. CHEM.), 260: 13681 ~ 13684 (1985); Fryklund 等, H^+, K^+ -腺苷三磷酸酶阻断后的壁细胞功能和结构, 美国生理学杂志(AM. J. PHYSIOL.), 254(3 PT 1): G399 ~ 407 (1988))。

如下所示, 质子泵抑制剂在取代苯并咪唑和吡啶环之间的桥中包含一个亚磺酰基。

原文 p4/2 - 行



在中性 pH 时，奥美拉唑、兰索拉唑和其它质子泵抑制剂都是化学稳定的、脂溶性的、没有抑制活性的弱碱。这些中性弱碱从血液到达

壁细胞后扩散入分泌小管，药物在这里变成质子化从而被捕获。所述质子化剂重排而形成次磺酸和亚磺酰胺。亚磺酰胺与跨膜 H^+, K^+ -腺苷三磷酸酶的胞外(腔的)域中关键位点处的巯基以共价作用(Hardman 等, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, p. 907(第9版, 1996))。因此, 奥美拉唑和兰索拉唑都是必须激活才有效的前体药物。质子泵抑制剂的作用的特异性还取决于: (a) H^+, K^+ -腺苷三磷酸酶的选择性分布; (b) 催化产生活性抑制剂的酸性条件的需要; 以及 (c) 在酸性小管内的质子化药物和阳离子亚磺酰胺的捕获和接近靶酶(Hardman 等, 1996)。

奥美拉唑和兰索拉唑都可作为明胶胶囊中的肠衣颗粒供口服。其它质子泵抑制剂例如雷贝拉唑和泮托拉唑都是作为肠衣剂型提供的。应用了现有技术的肠衣剂型是因为它们对酸不稳定; 所以, 重要的是, 这些药物在被吸收前不能暴露于低 pH 胃酸中。虽然这些药物在碱性 pH 下是稳定的, 但它们随着 pH 降低而迅速被毁坏(例如, 被胃酸毁坏)。因此, 如果微胶囊包装或肠包衣被破坏(例如, 研磨配成液体, 或者咀嚼胶囊), 现有技术的所述剂型将在胃中受到胃酸的降解作用。

在美国缺乏静脉内或口服液体剂型已经限制了奥美拉唑、兰索拉唑和雷贝拉唑在特护患者群体中的试验和应用。Barie 等, 奥美拉唑在难治的应激诱导的胃粘膜出血中的治疗应用, 危症护理医学, 20: 899 ~ 901(1992) 已经描述了通过鼻胃管给予的奥美拉唑肠衣丸来控制多个器官衰竭的特护患者胃肠道出血的应用。然而, 这种丸不理想, 因为它们能聚集并阻塞这样的管, 所以它们不适合不能吞咽这种丸的患者。美国保健系统药物杂志 (*AM J. HEALTH-SYST PHARM*) 56: 2327 ~ 30(1999)。

质子泵抑制剂例如奥美拉唑代表一类有利的备选物以替代 H_2 拮抗剂、抗酸剂和硫糖铝的应用作为涉及应激相关的粘膜损伤的并发症治疗药物。然而, 以它们目前的形式(包含肠衣颗粒胶囊或肠衣片), 质子泵抑制剂可能难于或不能给予对不愿或不能吞咽片剂或胶囊的患者, 例如危重病患者、儿童、老人和有吞咽困难的患者服用。因此,

希望配制这样的质子泵抑制剂溶液或悬浮液，它可经肠给药到患者从而提供质子泵抑制剂的益处但没有目前肠衣固体剂型的缺点。

奥美拉唑，第一个付诸应用的质子泵抑制剂，已经以很多不同的实施方案被配制，例如聚乙二醇、固体豚脂 (*adeps solidus*) 和十二烷基硫酸钠在可溶性碱性氨基酸中的混合物，从而获得旨在直肠中给药的制剂，例如，授予 Kim 的美国专利 No. 5, 219, 870 所讲授的。

授予 Berglund 的美国专利 No. 5, 395, 323 ('323) 公开了一种将药物从固体供料形式混合成肠胃外可接受的液体形式用于肠胃外给予患者的装置。该 '323 专利讲授了奥美拉唑片的应用，即，将该片放入所述装置中通过生理盐水溶解，对患者经肠胃外输注。肠胃外输注奥美拉唑的这种装置和方法没有提供作为经肠产品的奥美拉唑溶液，也不是对患病的或感染的部位 (即胃和上胃肠道) 直接给予该奥美拉唑溶液，该奥美拉唑制剂也不提供本发明制剂那样的即时抗酸效果。

授予 Lovgren 等的美国专利 No. 4, 786, 505 公开了一种药剂，它包含，作为片剂芯料的奥美拉唑和一种碱性反应化合物或者奥美拉唑的碱盐任选和一种碱性化合物。随后将所述芯料包覆肠溶包衣。可选自例如碳酸的钠盐这类物质的碱性物质的应用，被用于在每个奥美拉唑颗粒周围形成“微小 pH”而保护对酸性 pH 高度敏感的奥美拉唑。然后，将所述粉状混合物配成肠衣的小珠、丸、片并且可通过常规制药方法填充入胶囊。这种奥美拉唑制剂没有讲授一种非肠衣奥美拉唑剂型，该剂型能经肠给予可能不能和/或不愿吞咽胶囊、片剂或丸剂的患者，也没有讲授可用来制备奥美拉唑或其它质子泵抑制剂溶液或悬浮液的方便剂型。

已经公开了几种缓冲的奥美拉唑口服溶液/悬浮液。例如，Pilbrant 等，奥美拉唑口服剂型的开发，斯堪的纳维亚胃肠病学杂志 (SCAND. J. GASTROENT.) 20 (增刊 108): 113 ~ 120 (1985) 讲授了 60 mg 微粉化奥美拉唑在还含有 8 mmol 碳酸氢钠的 50 ml 水中的悬浮液。按下列方法给予该悬浮液：在禁食至少 10 小时后，给予患者 8 mmol 碳酸氢钠的 50 ml 水溶液。5 分钟后，患者服用奥美拉唑悬浮液，然后

用另一份 50 ml 碳酸氢钠溶液吞下。10、20 和 30 分钟后，又服用再一份 50 ml 碳酸氢钠溶液。

Andersson 等，奥美拉唑的各种单一静脉内和口服剂量的药物动力学，欧洲临床药理学杂志 (EUR J. CLIN. PHARMACOL.)，39:195 ~ 197(1990)公开了 10 mg、40 mg 和 90 mg 溶于 PEG 400、碳酸氢钠和水中的口服奥美拉唑。不能确定奥美拉唑的浓度，因为没有公开稀释剂的体积。尽管如此，从该文献明显可见，与奥美拉唑悬浮液一起或在它之后服用了多次剂量的碳酸氢钠。

Andersson 等，在健康对象中一次和重复口服奥美拉唑的药物动力学和生物利用度，英国临床药理学杂志 (BR J. CLIN. PHARMAC.)，29:557 ~ 63(1990)讲授了 20 mg 奥美拉唑的口服应用，将它溶于 20 g PEG 400(比重 = 1.14)并用 50 ml 含 8 mmol 碳酸氢钠的水稀释。为了保护奥美拉唑以防胃酸分解，以 48 mmol 碳酸氢钠溶于 300 ml 水给出缓冲溶液。

Regardh 等，奥美拉唑在人体中的药物动力学 单次静脉内和口服剂量的研究，治疗药物监测 (THER. DRUG MON.)，12:163 ~ 72(1990)公开了奥美拉唑的口服剂量，即，将该药物溶于 PEG 400、水和碳酸氢钠(8 mmol)后得 0.4 mg/ml 的浓度。伴随该奥美拉唑溶液一起服用含 16 mmol 碳酸氢钠 100 ml 水的溶液。接着用 50 ml 0.16 mol/L 碳酸氢钠溶液涮给药容器。在静脉内和口服试验中，在施药前 5 分钟以及施药后 10、20 和 30 分钟后服用了 50 ml 0.16 mol/L 碳酸氢钠溶液。

Landahl 等，在老龄健康志愿者中对奥美拉唑的药物动力学研究，临床药代学 (CLIN. PHARMACOKINETICS)，23(6):469 ~ 476(1992)讲授了 40 mg 奥美拉唑溶于 PEG 400、碳酸氢钠和水的口服剂量的应用。该文献没有公开应用的最终浓度。该文献又一次讲授了在奥美拉唑溶液以后多次服用碳酸氢钠(8 mmol/L 和 16 mmol/L)。

Andersson 等， $[^{14}\text{C}]$ 奥美拉唑在肝硬变患者中的药物动力学，临床药代学，24(1):71 ~ 78(1993)公开了，口服 40 mg 溶于 PEG 400、水和碳酸氢钠的奥美拉唑。该文献没有讲授服用的奥美拉唑溶液的最

终浓度，不过它强调了需要在给药前、与给药同时和给药后服用总计 48 mmol 碳酸氢钠以防药物的酸降解。

Nakagawa 等，兰索拉唑：兰索拉唑 (AG-1749) 抗溃疡剂的 I 期研究，临床治疗学和药物杂志 (J. CLIN. THERAPEUTICS & MED.) (1991) 讲授了，口服 30 mg 悬浮于 100 ml 碳酸氢钠溶液中的兰索拉唑，将它通过鼻胃管给予患者。

这些文献中描述的所有缓冲奥美拉唑溶液都是口服的，并且是给予能摄入口服剂量的健康对象。在所有这些研究中，将奥美拉唑悬浮于包含作为 pH 缓冲剂的碳酸氢钠溶液中，以便在服用期间保护酸敏性的奥美拉唑。在所有这些研究中，既在服用奥美拉唑之前、服用时又在服用后需要反复服用碳酸氢钠以防止口服途径给药的奥美拉唑的酸降解。在上述研究中，对口服单剂量的奥美拉唑必须摄入多达 48 mmol 溶于 300 ml 水中的碳酸氢钠。

上述现有技术的缓冲奥美拉唑溶液需要通过反复服用而摄入大量碳酸氢钠和大量的水。认为有必要这样以防奥美拉唑的酸降解。在上述研究中，给予基本健康的志愿者而不是患者稀的缓冲奥美拉唑，在服药前和服药后应用大量碳酸氢钠。

大量碳酸氢钠的服用可产生至少六个显著的副作用，它们可能大为减小奥美拉唑在患者中的功效和患者的总体健康。首先，这些给药方案的液体体积不适合必须接受多次奥美拉唑剂量的患者或危重患者。所述大体积将导致胃膨胀并增大危重病患者并发症(例如，胃内含物的吸出)的可能性。

其次，由于碳酸氢盐通常在胃中被中和或吸收，以致出现打嗝现象，患有胃食管反流的患者可能加重或恶化他们的反流病，因为打嗝可导致胃酸向上移动 (Brunton, 控制胃酸度和治疗消化性溃疡的药物, Goodman AG 等编辑, 治疗学的药理基础 (The Pharmacologic Basis of Therapeutics), (New York, p. 907 (1990)))。

第三，患有例如高血压或心力衰竭的病的患者一般被劝告避免摄取过多的钠，因为它能引起他们的高血压病加重或恶化 (Brunton, 上

文)。大量碳酸氢钠的摄取不符合该告戒。

第四，具有通常伴随危急疾病的多个病的患者应当避免摄入过多的碳酸氢钠，因为它能引起可导致患者病况严重恶化的代谢性碱中毒。

第五，过多的抗酸剂(例如，碳酸氢钠)摄入可导致产生严重的副作用的药物相互反应。例如，通过改变胃液和尿的 pH，抗酸剂可改变药物溶解和吸收的速率、生物利用度和肾消除(Brunton, 上文)。

第六，由于现有技术的缓冲奥美拉唑溶液需要长时间服用碳酸氢钠，它使患者难于顺应现有技术的治疗方案。例如，Pilbrant 等公开了一个经口服用奥美拉唑的治疗方案，要求对已经禁食至少 10 小时的治疗对象服用 8 mmol 碳酸氢钠溶于 50 ml 水的溶液。5 分钟后，治疗对象摄取 60 mg 奥美拉唑于 50 ml 水中的悬浮液，它还含有 8 mmol 碳酸氢钠。用另一份 50 ml 8 mmol 碳酸氢钠溶液将该悬浮液吞下。摄取该奥美拉唑剂量 10 分钟后，治疗对象摄取 50 ml 碳酸氢钠溶液(8 mmol)。在服用奥美拉唑 20 分钟和 30 分钟后重复该服法，导致治疗对象为了一次奥美拉唑剂量而总共摄取 48 mmol 碳酸氢钠和 300 ml 水。不但该治疗方案需要摄取过量的碳酸氢钠和水，这对某些患者可能是危险的，而且即使健康患者也不可能顺应该治疗方案。

文献中充分记载了，需要遵循复杂给药方案的患者是不顺应的，所以，现有技术的缓冲奥美拉唑溶液的功效由于不顺应而有望减小。发现了当要求患者偏离每天一次或两次(通常早上和晚上)药物剂量的方案时，顺应性显著减小了。现有技术缓冲奥美拉唑溶液的应用显然违背目前的药物顺应性理论和人类本性，该应用需要有数步、不同的药物(碳酸氢钠 + 奥美拉唑 + PEG 400 对单独的碳酸氢钠)，以及为了实现有效结果的总体奥美拉唑治疗方案每个阶段之间特定的时间分配的给药方案。

现有技术(Pilbrant 等, 1985)讲授了，缓冲奥美拉唑悬浮液可在冰箱温度下贮存一周和深度冷冻一年仍然保持它的初始效能的 99%。应当希望有这样的奥美拉唑或其它质子泵抑制剂溶液或悬浮液，它们可在室温下或冰箱中贮存超过现有技术贮存时间的的时间但是仍然保持

初始效能的 99%。另外，具有奥美拉唑和碳酸氢盐的形式是有利的，这种形式可用来即时配制呈固体形式提供的本发明的奥美拉唑溶液/悬浮液，该固体形式赋予下列优点：改良的室温贮存期限、更低的生产成本、更不昂贵的运输费用，以及它的贮存费用更少。

因此，应当希望拥有一种质子泵抑制剂的制剂，它提供成本-有效的治疗前述状况的方法而没有 H_2 受体拮抗剂、抗酸剂和硫糖铝的那样不良作用特征。此外，应当希望拥有一种质子泵抑制剂的制剂，它便于配制和对不能摄食固体剂型（例如片剂或胶囊）的患者服用，它被迅速吸收，而且可作为液体形式或固体形式经口或经肠送递。希望所述液体制剂不阻塞留置管（例如鼻胃管或其它类似的管），而且它在送递时立即起抗酸剂的作用。

还应当有利的是拥有质子泵抑制剂的药理活性的增效剂或增强剂。本申请人已经推理，只有当壁细胞具有活性时，质子泵抑制剂才能对 H^+, K^+ -腺苷三磷酸酶发挥它们的作用。所以，如下所讨论的，本申请人已经鉴定了给予用来协同增强了质子泵抑制剂活性的壁细胞激活剂。

另外，现有技术的质子泵抑制剂的静脉剂型通常以比口服剂型更大的剂量给予。例如，通常奥美拉唑的成人静脉剂量大于 100 mg/天，而成人口服剂量却是 20 ~ 40 mg/天。需要大静脉剂量以达到所需药理作用，因为现认为，壁细胞中有很多在对不经口摄取口服物质（禁食）的患者给予静脉剂量期间处于静息期（多半是不活泼），所以，没有多少活性（被插入分泌小管膜的） H^+, K^+ -ATP 酶抑制。由于静脉与口服剂量所需药物量的这种明显不同，拥有静脉给药的组合物和方法是非常有利的，此时需要明显更少的药物。

发明概述和优点

本发明实现了前述优点和目标。本发明提供了一种口服溶液/悬浮液，它包含一种质子泵抑制剂和至少一种缓冲剂。所述质子泵抑制剂可以是具有 H^+, K^+ -ATP 酶抑制活性并且对酸不稳定的任何取代苯并咪唑化合物。本发明组合物还可呈下列形式配制：散剂、片剂、悬浮片、

口嚼片、胶囊、两部分片或胶囊、泡腾粉、泡腾片、丸和粒剂。这样的剂型有利地避免任何肠衣或者延迟或缓慢释放的送递机制，而且包含一种质子泵抑制剂和至少一种保护该质子泵抑制剂以防酸降解的缓冲剂。液体剂型和干剂型都可进一步包含消泡剂、壁细胞激活剂和调味剂。

在另一个实施方案中，公开了包含肠衣的或缓释的质子泵抑制剂和抗酸剂的组合的口服剂型。这类剂型可任选包含无肠衣的质子泵抑制剂。

本文还公开了利用本发明的干剂型的药盒，供容易从干剂型配制液体组合物。

按本发明，还提供了一种治疗胃酸障碍的方法，该方法通过口服给予患者本文公开的药物组合物和/或剂型。

另外，本发明涉及一种增强静脉给予的质子泵抑制剂的药理活性的方法，其中，在静脉给予质子泵抑制剂以前、期间和/或以后口服给予患者至少一种壁细胞激活剂。

最后，本发明涉及一种最佳化各质子泵抑制剂所需的缓冲剂的类型和量的方法。

附图简述

将容易明白本发明的其它优点，参考下列详细描述当结合附图一起考虑时就更好理解这些优点，其中：

图 1 为显示本发明的奥美拉唑溶液对由应激相关的粘膜损伤引起的上胃肠道出血危险的患者胃 pH 的影响的图；

图 2 是阐释患者征入方案的流程图；

图 3 是阐释服用本发明的奥美拉唑溶液以前和之后的胃 pH 的条形图；

图 4 是阐释口服 ChocoBase 加兰索拉唑和单独的兰索拉唑两者后胃 pH 值的图；

图 5 是阐释胃食管反流病的 pH 探针证实的图；

图 6 是阐释胃食管反流病内镜检查证实的图；

图 7 是阐释过去经历了任意类别的反流治疗的患者百分数的图；
图 8 是阐释 Choco-Base 配方 1 的效果的图；以及
图 9 是阐释服用质子泵抑制剂/缓冲剂制剂后的环境 pH 值的图。

本发明的详细描述

I. 引言

本发明涉及用来处理、预防或减少需要这类作用的对象中发作胃肠障碍或疾病的或者关联或涉及胃肠障碍或疾病的症状的危险性的方法、药盒、结合体和组合物。

虽然本发明可能具体体现在很多不同形式，本文讨论的一些特定实施方案应理解为，只能将本公开内容看作列举本发明的原理而不想将本发明限制在所阐述的实施方案。例如，如果本文阐述的本发明具体参考奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、依美拉唑 (esomeprazole)、pariprazole 或来明拉唑，应懂得，如果需要的话，可用任何其它质子泵抑制剂全部或部分地替代本文所述方法、药盒、结合体和组合物中的奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、依美拉唑、pariprazole 或来明拉唑。

本发明提供了一种增大治疗对象的血清对质子泵抑制剂的吸收的方法。该方法包括，对治疗对象给予一种包含质子泵抑制剂和缓冲剂的固体药物组合物供治疗对象口服和摄取。在给药时所述组合物与胃的胃液接触，于是增大血清对质子泵抑制剂的吸收以至大于不存在缓冲剂时对质子泵抑制剂的吸收。所述组合物中存在的缓冲剂的量足以增大胃的胃液 pH 到防止或抑制质子泵抑制剂在胃的胃液中酸降解的 pH，并且能使可检测的血清浓度的质子泵抑制剂吸收入治疗对象的血清。质子泵抑制剂的浓度可应用本领域技术人员已知的药物动力学测试方法来确定。

本发明还提供了一种处理需要该处理的对象中胃肠障碍的方法，该方法通过对处理对象口服一种包含质子泵抑制剂和缓冲剂的固体药物组合物。当对处理对象口服该组合物时，所述缓冲剂的量足以增大处理对象胃内含物的 pH 到防止或抑制质子泵抑制剂在胃中酸降解的

pH, 并且能使质子泵抑制剂的血清吸收大于不存在缓冲剂时质子泵抑制剂的血清吸收。治疗上有效量的质子泵抑制剂就这样被吸收入处理对象的血清。

本发明还提供了一种处理需要该处理的对象中与酸相关的胃肠障碍的方法, 该方法通过对处理对象口服一种呈口服剂型的药物组合物供即时释放入处理对象的吸收池。在本发明的一个实施方案中, 所述吸收池具有高度酸性的 pH。所述组合物包含一种质子泵抑制剂和一种缓冲剂。当对处理对象口服所述组合物时, 所述缓冲剂的量足以增大处理对象吸收池的 pH 到防止或抑制质子泵抑制剂的酸降解的 pH, 并且能使从处理对象的吸收池吸收入血清的质子泵抑制剂的吸收大于不存在缓冲剂时对质子泵抑制剂的吸收。在口服所述组合物后, 质子泵抑制剂的量足以达到处理对象血清中可检测的质子泵抑制剂的血清浓度。

本发明还提供了一种制备药物组合物的方法, 所述组合物用于对治疗对象口服并将质子泵抑制剂和缓冲剂即时释放入治疗对象的吸收池。在本发明的一个实施方案中, 所述吸收池具有高度酸性的 pH。所述方法包括将质子泵抑制剂和缓冲剂掺合。当对治疗对象口服所述组合物时, 所述缓冲剂的量足以增大治疗对象吸收池的 pH 到防止或抑制质子泵抑制剂在吸收池中酸降解的 pH, 并且能使从治疗对象的吸收池吸收入血清的质子泵抑制剂的量大于不存在缓冲剂时对质子泵抑制剂的吸收量。在口服所述组合物后, 质子泵抑制剂的量足以达到治疗对象血清中可检测的质子泵抑制剂的血清浓度。

在本发明的一个实施方案中, 所述组合物的给予量可达到在给予该组合物后约 15 分钟内可检测的质子泵抑制剂血清浓度大于约 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

在本发明另一个实施方案中, 对治疗对象给予的组合物量可达到在给予该组合物后约 15 分钟 ~ 约 6 小时可检测的质子泵抑制剂血清浓度大于约 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

在本发明又一个实施方案中, 对治疗对象给予的组合物量可达到

在给予该组合物后约 15 分钟 ~ 约 1.5 小时可检测的质子泵抑制剂血清浓度大于约 0.15 $\mu\text{g/ml}$ 。

在本发明又一个实施方案中，对治疗对象给予的组合物量可达到在给予该组合物后约 15 分钟内可检测的质子泵抑制剂血清浓度大于约 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 。

除了适用于人的处理外，本发明还适用于宠物哺乳动物、野生动物和饲养动物(包括哺乳动物、啮齿动物等)的兽医处理。在一个实施方案中，哺乳动物包括马、狗或猫。

为本申请的目的，术语“质子泵抑制剂”或“PPI”应当表示具有作为 H^+ , K^+ -腺苷三磷酸酶抑制剂的药理活性的任何药剂。一类适用于本发明的方法、药盒、结合体和组合物中的质子泵抑制剂包括具有像 H^+ , K^+ -腺苷三磷酸酶抑制剂那样的药理活性的取代苯并咪唑化合物。在本发明一个实施方案中，所述质子泵抑制剂是酸敏的。在本发明另一方面，用于本发明的方法、药盒、结合体和组合物中的所述取代苯并咪唑化合物可包括，例如，奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、依美拉唑、pariprazole 或来明拉唑。如用于本文的“PPI”或“质子泵抑制剂”的定义还表示，具有像 H^+ , K^+ -腺苷三磷酸酶抑制剂那样的药理活性的该药剂如果需要的话可呈下列形式：盐、酯、酰胺、对映体、异构体、互变异构体、前体药物、衍生物等，条件是所述盐、酯、酰胺、对映体、异构体、互变异构体、前体药物或衍生物是药理上合适的，即，在本发明方法、结合体、药盒和组合物中有效。所述取代苯并咪唑化合物及其盐、酯、酰胺、对映体、异构体、互变异构体、前体药物和衍生物可利用合成有机化学领域技术人员已知的标准操作和如由 J. March 在 高等有机化学：反应、机理和结构 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure), 第 4 版 (New York: Wiley-Interscience, 1992) 中描述的来制备。

如本文进一步解释的那样，所述质子泵抑制剂通常以相同方式抑制腺苷三磷酸酶。作用开始和相对效能的差异大体是由于母体化合物

的酸不稳定性差异的缘故。

在一个实施方案中，本发明的治疗剂可作为单一药物组合物或作为单独的多种药物剂型配制。本发明的药物组合物包括，适合经口、经直肠、经颊（例如，舌下）、或者肠胃外（例如，静脉内）给药的那些，尽管在任何给定的情况下最合适的途径将取决于所治疾病的性质和严重程度，还取决于所用具体化合物的性质。这样的剂型包括，但不限于，片剂、散剂、悬浮片、口嚼片、胶囊、泡腾粉、泡腾片、丸剂或粒剂。

在本发明一个实施方案中，所述组合物包括质子泵抑制剂的干制剂、或者溶液和/或悬浮液。如本文应用的术语“悬浮液”和“溶液”是彼此可交换的，通常表示取代苯并咪唑在含水介质中的溶液和/或悬浮液。这样的干制剂、溶液和/或悬浮液还可能包含例如，悬浮剂（例如，树胶、黄原酸胶、纤维素和糖），湿润剂（例如，山梨糖醇），增溶剂（例如，乙醇、水、PEG和丙二醇），表面活性剂（例如，十二烷基硫酸钠、司盘类、吐温类和十六烷基吡啶），防腐剂，抗氧化剂（例如，对羟基苯甲酸酯、维生素E和C），抗结块剂，包衣剂，螯合剂（例如，EDTA），稳定剂，抗微生物剂，抗真菌剂或抗细菌剂（例如，对羟基苯甲酸酯、氯代丁醇、苯酚、山梨酸等），等渗剂（例如，糖、氯化钠），增稠剂（例如，甲基纤维素），调味剂（例如，巧克力、thalmantin、天冬甜素、根啤酒（root beer）或西瓜或者在pH 7 ~ 9下稳定的其它调味剂），消泡剂（例如，二甲硅油、Mylicon®），崩解剂，助流剂，润滑剂，辅剂，赋形剂，着色剂，稀释剂，增湿剂，防腐剂，药物上相容的载体，或者壁细胞激活剂。

在一个实施方案中，本发明涉及一种包含质子泵抑制剂、缓冲剂和任选的壁细胞激活剂的药物组合物。本发明的质子泵抑制剂可能是或可能不是肠衣的，或者缓释或迟释的，它取决于应用质子泵抑制剂的场合。在本发明一个实施方案中，所述质子泵抑制剂不是肠衣的，或者缓释或迟释的。而在本发明另一实施方案中，所述质子泵抑制剂是肠衣的，或者缓释或迟释的。在又一实施方案中，所述组合物可能

既包含肠衣的质子泵抑制剂又包含非肠衣的质子泵抑制剂。这种组合物是预期的，此时既需要即时将质子泵抑制剂释放入吸收池，又需要提供持续治疗效果的质子泵抑制剂的迟释。

在又一个实例中，通过将质子泵抑制剂的肠衣颗粒与一种或多种缓冲剂(例如奥美拉唑 20 mg 颗粒加 500 mg 碳酸氢钠和 500 mg 碳酸钙)混合而制备了一种呈固态剂型的药剂。口服时，缓冲剂使胃 pH 升高以至全部或部分肠衣溶于胃液(而不是例如，在十二指肠的更高 pH 环境中)，所以奥美拉唑在胃液中可即时释放被吸收入血流。这种制剂的很多变化形式(即，更高或更低量的抑制剂和/或缓冲剂)可应用于本发明。

给予治疗对象和吸收质子泵抑制剂(或静脉给予)以后，该药物经血清被送递到身体的各组织和细胞(包括壁细胞)。不想受任何理论的限制，研究结果启示了，当质子泵抑制剂呈弱碱形式和非离子化时，它自由地通过生理膜(包括壁细胞的细胞膜)。据信，非离子化质子泵抑制剂移动入壁细胞分泌酸的部分 - 分泌小管。一旦处于分泌小管的酸性环境中，质子泵抑制剂显然被质子化(离子化)并转化为药物的活性形式。通常，离子化质子泵抑制剂不能透过膜，并且与质子泵的 α 亚基中的半胱氨酸残基形成二硫共价键。这类活性形式包括于本文的“PPI”、“质子泵抑制剂”定义中。

根据良好的医疗实践并考虑下列因素配制和给予所述质子泵抑制剂：个体患者的临床状况、给药的部位和方法、给药方案和医疗实践者已知的其它因素。

为本申请的目的，术语“缓冲剂”或“缓冲液”将表示任何药物上合适的弱碱或强碱(及其混合物)，当与质子泵抑制剂一起配制或送递(例如，以前、过程中和/或之后)时，它们起实质上防止或抑制胃酸对质子泵抑制剂的酸降解，足以保持给予的质子泵抑制剂的生物利用度的作用。适用于本发明方法、药盒、结合体和组合物中的缓冲剂包括 IA 族金属的碳酸氢盐，例如氢氧化镁、乳酸镁、葡糖酸镁、氧化镁、碳酸镁或硅酸镁。其它缓冲剂包括，但不限于：碳酸氢钾、氢氧

化镁、乳酸镁、葡糖酸镁、其它镁盐、氢氧化铝、氢氧化铝/碳酸氢钠共沉淀物、氨基酸和缓冲剂的混合物、甘氨酸铝和缓冲剂的混合物、氨基酸的酸盐和缓冲剂的混合物、以及氨基酸的碱盐和缓冲剂的混合物。可用于本发明方法、药盒、结合体和组合物中的其它缓冲剂包括，但不限于：柠檬酸钠、酒石酸钠、乙酸钠、碳酸钠、多磷酸钠、多磷酸钾、焦磷酸钠、焦磷酸钾、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、磷酸三钠、磷酸三钾、乙酸钠、偏磷酸钾、氧化镁、氢氧化镁、碳酸镁、硅酸镁、乙酸钙、甘油磷酸钙、氯化钙、氢氧化钙、乳酸钙、碳酸钙、碳酸氢钙和其它钙盐。任何前述物质的混合物也可用于本发明的方法、药盒、结合体和组合物中。

以一定的量给予缓冲剂，所述量足以实质上防止或抑制胃酸对质子泵抑制剂的酸降解，足以保持给予的质子泵抑制剂的生物利用度，并且保持质子泵抑制剂发挥治疗效果。所以，当胃的生物流体存在时，本发明的缓冲剂必须仅仅升高这些生物流体的 pH 足以获得药物的适当生物利用度而实现治疗作用。

在一个实施方案中，所述缓冲剂以每 mg 质子泵抑制剂约 0.05 mEq ~ 约 5.0 mEq 的量存在于本发明的方法、药盒、结合体和组合物中。在本发明另一个实施方案中，所述缓冲剂以每 mg 质子泵抑制剂约 0.1 mEq ~ 约 2.5 mEq 的量存在。在本发明又一个实施方案中，所述缓冲剂以至少 10 mEq 的量存在。在本发明又一个实施方案中，所述缓冲剂以约 10 mEq ~ 约 70 mEq 的量存在。在又一个实施方案中，所述缓冲剂以约 20 mEq ~ 约 40 mEq 的量存在。在本发明又一个实施方案中，所述缓冲剂基于组合物的重量对重量比以比质子泵抑制剂的量大 20 倍左右的量存在。

在本发明一个实施方案中，所述缓冲剂是碳酸氢钠而且以至少 250 mg 的量存在于本发明的方法、药盒、结合体和组合物中。在另一个实施方案中，碳酸氢钠以至少 800 mg 的量存在。在又一个实施方案中，碳酸氢钠以约 250 mg ~ 约 4000 mg 的量存在。在又一个实施方案中，碳酸氢钠以约 1000 mg ~ 约 1680 mg 的量存在。

在本发明一个实施方案中，所述缓冲剂是碳酸钙而且以至少 250 mg 的量存在于本发明的方法、药盒、结合体和组合物中。在另一个实施方案中，碳酸钙以至少 800 mg 的量存在。在又一个实施方案中，碳酸钙以约 250 mg ~ 约 4000 mg 的量存在。在又一个实施方案中，碳酸钙以约 500 mg ~ 约 1000 mg 的量存在。

术语“有效量”表示，符合本领域已知的考虑因素，有效地达到药理作用或治疗作用(包括但不限于，胃 pH 的升高，胃肠出血的减少，输血需要减少，改善的存活率，更迅速的恢复，壁细胞激活和 H^+ , K^+ -腺苷三磷酸酶抑制或者症状的改善或消除，以及如由本领域技术人员选定为适当检测的其它指征)而没有过度的不利副作用的质子泵抑制剂或其它药物的量。

术语“可检测的血清浓度”表示给药后吸收入血流中的治疗剂的血清浓度(一般以每 ml、dl 或 l 血清中治疗剂的 mg、 μ g 或 ng 测定的)。比如说，对应于成年治疗对象可检测的血清浓度的本发明质子泵抑制剂的血清浓度大于约 5 ng/ml。在本发明另一个实施方案中，对应于成人可检测的血清浓度的质子泵抑制剂的血清浓度小于约 10.0 μ g/ml。在本发明又一个实施方案中，对应于成人可检测的血清浓度的质子泵抑制剂的血清浓度是约 0.01 μ g/ml ~ 约 5 μ g/ml。而在本发明又一个实施方案中，对应于成人可检测的血清浓度的质子泵抑制剂的血清浓度是约 0.25 μ g/ml ~ 约 2.5 μ g/ml。

在本发明一个实施方案中，以治疗上有效量给予治疗对象所述组合物，即，以实现质子泵抑制剂在治疗对象的血清中治疗上有效剂量的量给予所述组合物达获得所需治疗效果的一段时间。比如说，在禁食成人(一般禁食至少 10 小时)中，给予所述组合物以至在给予该组合物后约 5 分钟达到质子泵抑制剂在治疗对象的血清中治疗上有效的剂量。在本发明另一个实施方案中，质子泵抑制剂的治疗上有效剂量是在给予治疗对象所述组合物后约 10 分钟在治疗对象的血清中达到的。在本发明另一个实施方案中，质子泵抑制剂在治疗对象的血清中的治疗上有效剂量是在给予治疗对象所述组合物后约 20 分钟达到的。在本

发明又一个实施方案中，质子泵抑制剂在治疗对象的血清中的治疗上有效剂量是在给予治疗对象所述组合物后约 30 分钟达到的。在本发明又一个实施方案中，质子泵抑制剂在治疗对象的血清中的治疗上有效剂量是在给予治疗对象所述组合物后约 40 分钟达到的。在本发明一个实施方案中，质子泵抑制剂在治疗对象的血清中的治疗上有效剂量是在给予治疗对象所述组合物后约 20 分钟 ~ 约 12 小时达到的。在本发明另一个实施方案中，质子泵抑制剂在治疗对象的血清中的治疗上有效剂量是在给予治疗对象所述组合物后约 20 分钟 ~ 约 6 小时达到的。在本发明又一个实施方案中，质子泵抑制剂在治疗对象的血清中的治疗上有效剂量是在给予治疗对象所述组合物后约 20 分钟 ~ 约 2 小时达到的。在本发明又一个实施方案中，质子泵抑制剂在治疗对象的血清中的治疗上有效剂量是在给予治疗对象所述组合物后约 40 分钟 ~ 约 2 小时达到的。在本发明又一个实施方案中，质子泵抑制剂在治疗对象的血清中的治疗上有效剂量是在给予治疗对象所述组合物后约 40 分钟 ~ 约 1 小时达到的。

通常，以适合在给药后约 1 小时的时间在治疗对象中提供至少约 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的质子泵抑制剂平均血清浓度的剂量给予本发明的组合物。本发明预期的组合物在给药后约 5 分钟 ~ 约 24 小时的时间间隔内提供作为质子泵抑制剂疗法的治疗效果，如果需要的话，能一天给药一次或一天两次。在本发明一个实施方案中，以适合在给予治疗对象所述组合物后约 10、20、30 或 40 分钟在治疗对象中提供的质子泵抑制剂平均血清浓度至少是约 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的剂量给予所述组合物。

达到治疗效果所需治疗剂的量可通过试验测定，它基于例如，药剂向血清吸收的速率、药剂的生物利用度和药剂的蛋白质结合量。但是应懂得，本发明的治疗剂对于任何特定患者来说具体剂量水平取决于多种因素，包括应用的具体化合物的活性，治疗对象的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食（包括例如不论治疗对象处于禁食状态还是摄食状态），给药时间，排泄率，并用药物，以及被处理的具体障碍的严重度和给药形式。一般将研磨处理剂量以优化安全性和功效。通常，

初始时的体外和/或体内试验的剂量-效果关系可为对治疗对象给药的合适剂量提供有用的指导作用。对动物模型的研究通常可用来指导关于按本发明处理胃肠障碍或疾病的有效剂量。根据处理方案应懂得, 给药剂量将取决于几个因素, 包括给予的特定药剂、给药途径、特定治疗对象的状况等。一般说来, 人们希望给予一定量的化合物, 它有效地达到与发现在有效地获得治疗效果的一段时间内体外有效的浓度相应的血清水平。所以, 如果发现某化合物在例如 10 ng/ml 时显示体外活性, 人们将希望给予一定量的药物, 它有效地提供至少约 10 ng/ml 的体内浓度达获得所需如下治疗效果的一段时间, 例如胃 pH 的升高, 胃肠出血的减少, 输血需要减少, 改善的存活率, 更迅速的恢复, 壁细胞激活和 H^+ , K^+ -腺苷三磷酸酶抑制或者症状的改善或消除, 以及如由本领域技术人员选定为适当检测的其它指征。这些参数的测定完全属于本领域技术范围。这些考虑因素是本领域熟知的并且描述于标准教材中。

为了测量和确定送递给治疗对象的质子泵抑制剂的胃肠障碍或疾病的有效量, 可利用标准分析技术测定血清质子泵抑制剂浓度。

“治疗窗”表示血浆浓度的范围, 或是治疗上活性物质在作用位点的水平范围, 具有达到治疗效果的高度可能性。

应懂得, 给予治疗对象的质子泵抑制剂和/或缓冲剂的治疗上有效量尤其取决于治疗对象的体重。比如说, 如果该药剂是取代的苯并咪唑, 例如奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、依美拉唑、pariprazole 或来明拉唑, 而且治疗对象例如是一个儿童或一个小动物(例如一条狗), 在约 1 mg ~ 约 20 mg 剂量范围内的较低量的药剂有可能提供与治疗效果一致的血清浓度。如果治疗对象例如是一个成人或一个大动物(例如一匹马), 达到该药剂的血清浓度可能需要包含相对更大量的药剂的剂量单位。例如对一个成人来说, 本发明的方法、药盒、结合体和组合物所包含质子泵抑制剂(例如奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、依美拉唑、pariprazole 或来明拉唑)的剂量是约 5 mg ~ 约 1000 mg, 或者约 7.5 mg ~ 约 300 mg, 或者约 10 mg ~

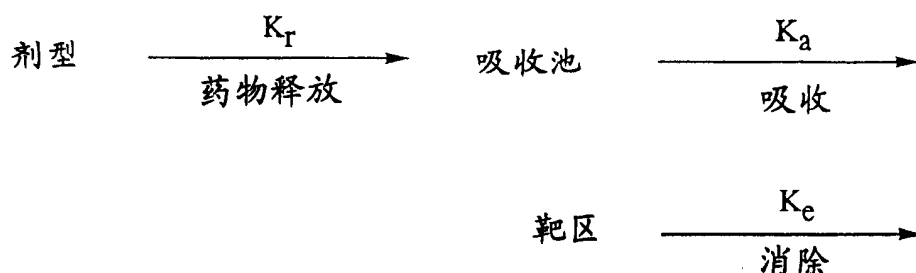
约 100 mg，或者约 15 mg ~ 约 80 mg。

本发明的固体组合物通常呈独立的单元剂量药品形式，例如片剂、散剂、悬浮片、口嚼片、胶囊、泡腾粉、泡腾片、丸剂或粒剂。这类单元剂量药品通常包含约 1 mg ~ 约 1000 mg 质子泵抑制剂，或者约 5 mg ~ 约 300 mg，或者约 10 mg ~ 约 100 mg，或者约 15 mg ~ 约 80 mg。比如说，这些单元剂量药品可能包含 5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、75 mg、80 mg 或 100 mg 剂量的质子泵抑制剂。在一个实施方案中，本发明组合物中存在的缓冲剂的量是每 mg 质子泵抑制剂约 0.05 mEq ~ 约 5.0 mEq，或者每 mg 质子泵抑制剂约 0.1 mEq ~ 约 2.5 mEq，或者每 mg 质子泵抑制剂约 0.5 mEq ~ 约 1.0 mEq。这些剂量单元可以一天至少一次或两次给予，或者按所需那样多的次数给予以达到治疗响应。可选定特定的单元剂型以适应用来达到特定的日剂量所需的给药频次。

用于本发明的质子泵抑制剂的药物制剂可以经口或经肠给予治疗对象。这可例如通过鼻胃 (ng) 管或置于胃肠道中的其它留置管给予溶液而实现。在本发明一个实施方案中，为了避免与给予大量碳酸氢钠相关的严重缺点，以单剂量给予本发明的质子泵抑制剂溶液，在给予该质子泵抑制剂溶液后，所述剂量不需任何另外给予碳酸氢盐或其它缓冲剂，也不需总计大量的碳酸氢盐或缓冲剂。也就是说，与前文概述的现有技术质子泵抑制剂溶液和给药方案不同，以单剂量给予本发明的制剂，在给予质子泵抑制剂以前或之后都不需给予碳酸氢盐。本发明不需之前或之后另外给予大量的水和碳酸氢钠。通过本发明的单剂量给药而给予碳酸氢盐的量少于前文引述的现有技术文献讲授的给予碳酸氢盐的量。

术语“即时释放”旨在表示这样的任何含质子泵抑制剂的制剂，其中，质子泵抑制剂的释放是即时的，即，对一种“即时释放”制剂来说，口服导致质子泵抑制剂即时释放入吸收池。也可参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版 (Easton, Pa: Mack Publishing Company, 1995)。如本文所讨论的，

即时和非即时释放(或控制释放)可参照如下方程进行动力学定义:



吸收池表示在特定吸收部位给予的药物的溶液, 而 K_r 、 K_a 和 K_e 分别是 (1) 药物从制剂的释放, (2) 吸收, 以及 (3) 消除的一级速率常数。就即时释放剂型来说, 药物释放的速率常数 K_r 通常等于或大于吸收速率常数 K_a 。对于控制释放制剂, 通常真正地相反, 即, $K_r \ll K_a$, 于是, 药物从剂型释放的速率是送递药物到靶区过程中的限速步骤。术语“控制释放”包括任何非即时释放制剂, 它包括但不限于肠衣制剂和缓释制剂, 延迟释放制剂和脉动释放制剂。术语“缓释”以其常规含义用来表示一种药剂, 它保证药物在延长的时间内逐渐释放, 而且有时(虽然不一定)可能导致药物在延长的时间内实质上恒定的血液水平。

“血浆浓度”表示血浆或血清中某物质的浓度。

“药物吸收”或“吸收”表示药物从给予位点向系统循环的运动过程。

“生物利用度”表示活性部分(药物或代谢物)被吸收入全身循环并在体内的药物作用位点可利用的程度。

“药物消除”或“消除”表示药物从身体消失的总过程。

“代谢”表示药物在体内的化学改变过程。

“药效动力学”表示决定相对于作用位点的药物浓度所观察到的生物应答的因素。

“药物动力学”表示决定在作用位点达到和保持药物的适当浓度的因素。

“半寿期”表示体内的血浆药物浓度或量从它的最大浓度减小

50%所需的时间。

本公开中应用的术语“高度酸性 pH”表示约 1~4 范围内的 pH。本公开中应用的术语“较小的酸性到碱性 pH”表示大于约 4 至多约 8.0 的 pH。

本公开中应用的术语“大约”表示“大致”，比如说应用的术语“大约”表示稍微超出引述的范围的剂量也可能是有效而安全的，所以这些剂量也包括于本发明权利要求的范围内。

在本文作形容词应用的术语“药物上可接受的”表示所修饰的名词适用于药物产品。药物上可接受的阳离子包括金属离子和有机离子。更优选的金属离子包括，但不限于，适当的碱金属盐、碱土金属盐和其它生理上可接受的金属离子。离子的实例包括呈它们的通常价态的铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌。优选的有机离子包括质子化叔胺和季铵阳离子，部分包括三甲胺、二乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯代普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、麦格鲁明(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因。药物上可接受的酸的实例包括但不限于，盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、乙酸、甲酸、酒石酸、马来酸、苹果酸、柠檬酸、异柠檬酸、琥珀酸、乳酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、丙酮酸草酰乙酸、富马酸、丙酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸等。

术语“胃肠障碍”或“胃肠疾病”一般表示由于酸和胃蛋白酶产生(称为攻击性因子)以及粘液、碳酸氢盐和前列腺素产生(称为防御性因子)之间的不平衡而在哺乳动物中发生的障碍或疾病。在哺乳动物中，这样的障碍或疾病包括，但不限于：十二指肠溃疡、胃溃疡、酸性消化不良、胃食管反流病(GERD)、严重的侵蚀性食管炎、不良应答症状的胃食管反流病、胃灼热、其它食管障碍和胃肠病理性分泌过多病(例如佐林格-埃利森综合征)。这些状况的处理是通过对处理对象给予治疗上有效量的本发明药物组合物而实现的。

如本文应用的术语“处理”表示与胃肠障碍相关的障碍或疾病的任何处理，而且包括，但不限于，防止容易感染所述障碍或疾病但还没有诊断为患有该障碍或疾病的哺乳动物发作所述障碍或疾病；抑制

所述障碍或疾病，例如，阻止该障碍或疾病的发展；减轻该障碍或疾病，例如，引起该障碍或疾病的消退；或者减轻由所述疾病或障碍引起的状况，例如停止该疾病或障碍的症状。

关于胃肠障碍或疾病的术语“防止”，如果没有胃肠障碍或疾病没有发生的话就表示没有胃肠障碍或疾病的发展，或者如果已经发展了胃肠障碍或疾病的话就表示没有进一步的胃肠障碍或疾病发展。

本发明还涉及容易混合和给药的给药盒。比如说，可将一个月供给量的散剂或片剂，例如，与分开的一个月供给量的稀释剂和可重复使用的塑料剂量杯一起包装。更具体地说，所述包装可包含三十(30)片悬浮片，每一片含有20 mg 奥美拉唑，1 L 碳酸氢钠的8.4%溶液，以及一个30 ml 剂量杯。用户将药片放入空剂量杯中，注入碳酸氢钠至30 ml 刻度，等候它溶解(可采取轻微搅拌或振荡)，然后摄食该悬浮液。本领域技术人员将懂得，这样的药盒可能包含上述组分的很多不同变化。例如，如果将片剂或散剂配制成包含质子泵抑制剂和缓冲剂，稀释剂可以是水、碳酸氢钠或其它相容的稀释剂，而且剂量杯的容量可能大于或小于30 ml。再者，这样的药盒可呈单元剂型包装，或者作为一周用量的、一月用量的或一年用量的药盒等。

在人的治疗中，重要的是提供这种剂型，它在体内送递所需治疗量的药物，而且以迅速的方式使药物可被生物利用。本发明的制剂满足了这些要求。

II. 口服液体的制备

如Phillips 美国专利 No. 5,840,737 中所述，本发明的液态口服药物组合物是通过将奥美拉唑肠衣颗粒(Prilosec® AstraZeneca)或奥美拉唑碱或其它质子泵抑制剂或其衍生物与包含至少一种缓冲剂(含有或不含如下文讨论的壁细胞激活剂)的溶液混合而制备的。在一个实施方案中，将可从散剂、胶囊和片剂获得的或者可从肠胃外给药的溶液获得的奥美拉唑或其它质子泵抑制剂与碳酸氢钠溶液混合而达到所需的最终奥美拉唑(或其它质子泵抑制剂)浓度。例如，溶液中的

奥美拉唑浓度可在约 0.4 mg/ml ~ 约 10.0 mg/ml 范围内。溶液中优选的奥美拉唑浓度在约 1.0 mg/ml ~ 约 4.0 mg/ml 范围内, 2.0 mg/ml 是标准浓度。对兰索拉唑 (Prevacid® TAP Pharmaceuticals, Inc.) 来说, 浓度可在约 0.3 mg/ml ~ 10 mg/ml 范围内, 优选的浓度约为 3 mg/ml。

口服液体的药物上可接受的载体可包含作为缓冲剂的 IA 族金属的碳酸氢盐, 而且可通过将 IA 族金属的碳酸氢盐 (优选是碳酸氢钠) 与水混合来制备。组合物中 IA 族金属的碳酸氢盐浓度通常在约 5.0% ~ 约 60.0% 范围内。在一个实施方案中, IA 族金属的碳酸氢盐含量在每个口服剂量约 3 mEq ~ 约 45 mEq 范围内。

在另一个实施方案中, 用于本发明溶液中的碳酸氢钠 8.4% 的量是约 1 mEq (或 mmol) / 2 mg 奥美拉唑, 范围是每 2 mg 奥美拉唑约 0.2 mEq (或 mmol) ~ 5 mEq (或 mmol)。

在本发明一个实施方案中, 肠衣的奥美拉唑颗粒得自缓释胶囊 (Prilosec® AstraZeneca)。也可应用奥美拉唑碱 (base) 粉末。将肠衣的奥美拉唑颗粒与碳酸氢钠 (NaHCO_3) 溶液 (8.4%) 混合, 它溶解肠衣而形成奥美拉唑溶液。

本发明的溶液和本发明的其它剂型与标准肠衣的和定时释放的质子泵抑制剂剂型相比具有药物动力学优势, 包括: (a) 更迅速的药物吸收时间 (约 10 ~ 60 分钟), 服用质子泵抑制剂溶液或干形式以后, 相比之下, 服用肠衣丸后约 1 ~ 3 小时; (b) 所述缓冲液保护质子泵抑制剂以防吸收前的酸降解; (c) 所述缓冲剂起抗酸剂的作用, 同时质子泵抑制剂被吸收产生快速抗酸缓解; 以及 (d) 所述溶液可通过现有留置管不阻塞, 例如, 鼻胃管或其它喂食管 (空肠的或十二指肠的), 包括小孔针状导管 (small bore needle catheter) 喂食管给予。

溶液、悬浮液和用于可复配给药系统的粉末包括载体例如悬浮剂 (例如, 树胶、黄原酸胶、纤维素和糖), 湿润剂 (例如, 山梨糖醇), 增溶剂 (例如, 乙醇、水、PEG 和丙二醇), 表面活性剂 (例如, 十二烷基硫酸钠、司盘类、吐温类和十六烷基吡啶), 防腐剂和抗氧化剂 (例

如, 对羟基苯甲酸酯、维生素 E 和 C、以及抗坏血酸), 抗结块剂, 包衣剂, 以及螯合剂(例如, EDTA)。

另外, 可将各种添加剂掺入本发明的溶液以增强它的稳定性、无细菌性和等渗性。可添加抗微生物防腐剂(例如 ambicin)、抗氧化剂、螯合剂和另外的缓冲剂。然而, 微生物学证据表明, 该制剂本来具有抗微生物和抗真菌活性。各种抗细菌剂和抗真菌剂, 例如, 对羟基苯甲酸酯、氯代丁醇、苯酚、山梨酸等可增强对微生物作用的预防。

在很多情况下, 应当希望包含等渗剂, 例如, 糖、氯化钠等。另外, 希望利用增稠剂(例如甲基纤维素)以便减少奥美拉唑或其它质子泵抑制剂或其衍生物从悬浮液中沉降。

液态口服溶液还可进一步包含调味剂(例如, 巧克力、thalmantin、天冬甜素、根啤酒或西瓜)或者在 pH 7 ~ 9 时稳定的其它调味剂, 消泡剂(例如, 二甲硅油 80 mg、Mylicon[®])以及壁细胞激活剂(下文将讨论)。

本发明进一步包括一种药物组合物, 它包含奥美拉唑或其它质子泵抑制剂及其衍生物和至少一种呈便于贮存的形式缓冲剂, 于是, 当将所述组合物加入水溶液中时, 该组合物溶解和/或分散而形成适合对治疗对象经肠给药的悬浮液。所述药物组合物在溶于或悬浮于水溶液以前呈固体形式。可通过本领域技术人员熟知的方法将奥美拉唑或其它质子泵抑制剂和缓冲剂加工成片剂、胶囊、丸剂或粒剂。

如下文实施例 X 中所示, 所得到的奥美拉唑溶液在室温下稳定达数周并抑制细菌或真菌的生长。确实, 如实施例 X III 中所证实, 该溶液保持大于它的效能的 90% 达 12 个月。通过提供包含呈固体形式的奥美拉唑或其它质子泵抑制剂与缓冲剂的药物组合物, 它可在以后溶于或悬浮于规定量的水溶液中而形成奥美拉唑和缓冲剂的所需浓度, 生产、运输和贮存费用大为减少了, 因为不需运输液体(减少了重量和成本), 而且不需冷藏所述组合物的固体形式或溶液。一旦混合后, 形成的溶液就可在一段时间为一名患者或者为数名患者提供剂量。

III. 片剂和其它固体剂型

如上所述, 并且如 Phillips 美国专利 No. 5, 840, 737 的一部分中所述, 本发明的制剂还可制成浓缩形式, 例如, 散剂、胶囊、片剂、悬浮片和泡腾片或散剂, 可将它们整个吞咽或者首先溶解以至在与水、胃分泌物或其它稀释剂反应时, 产生本发明的含水剂型。

最小振荡或搅拌, 本发明的药片或其它固体剂型就可在水性介质中迅速崩解而形成质子泵抑制剂和缓冲剂的水溶液。这类片利用通常可获得的原料并且达到这些和其它所需的目的。本发明的片剂或其它固体剂型提供可能在水中溶解度低的质子泵抑制剂的精确给药。它们可能特别适合以比吞咽或咀嚼片剂容易接受得多的方式医治儿童和老年人和其他人。生产的所述片剂脆性低, 使它们容易运输。

如本文应用的术语“悬浮片”表示这样的压制片, 它们在被放入水中后迅速崩解, 而且容易分散形成包含精确剂量的质子泵抑制剂的悬浮液。本发明的悬浮片包含, 组合, 治疗量的质子泵抑制剂、缓冲剂和崩解剂。更具体地说, 所述悬浮片包含约 20 mg 奥美拉唑和约 4 ~ 30 mEq 碳酸氢钠。

交联羧甲基纤维素钠是一种已知的片剂崩解剂, 而且可以商标名 Ac-Di-Sol® 得自 FMC Corporation, Philadelphia, Pa。通常将它单独地或与微晶纤维素组合掺入压片的制剂以实现片剂的迅速崩解。

单独的或与其它配料一起加工的微晶纤维素也是一种压制片剂的常规添加剂, 而且人们熟知它改良难于压制的片剂原料的可压性的能力。可以商标 Avicel® 将它商购。利用了两种不同的 Avicel® 产品, Avicel® PH, 它是一种微晶纤维素, 以及 Avicel® AC-815, 是微晶纤维素和藻酸钙-钠络合物(其中, 钙与钠的比率在约 0.40:1 ~ 约 2.5:1 范围内)一起加工喷雾干燥的残余物。虽然 AC-815 由 85% 微晶纤维素(MCC)和 15% 藻酸钙-钠络合物组成, 为本发明目的, 该比率可在约 75% MCC 比 25% 藻酸盐 ~ 约 95% MCC 比 5% 藻酸盐范围内变化。根据具体的制剂和活性成分而定, 这两种组分可呈大致相等的量或不等的量存在, 以及二者都可占片剂重量的约 10% ~ 约 50%。

所述悬浮片组合物, 除了上述成分以外, 还可包含其它常用于药

片中的配料，包括调味剂、甜味剂、助流剂、润滑剂或本领域技术人员明白的其它常规片剂佐剂。可应用其它崩解剂，例如，聚乙烯吡咯烷酮和羟基乙酸淀粉钠，尽管交联羧甲基纤维素钠是优选的。

除了悬浮片以外，本发明的固体制剂还可呈散剂、片剂、胶囊或其它合适的固体剂型（例如，丸剂形式或泡腾片，锭剂或散剂），它在稀释剂存在下或摄取时产生本发明的溶液。例如，胃分泌物中的水或用来吞咽固体剂型的水，可起水性稀释剂的作用。

压制片剂是通过将包含活性成分与被选定而有助于加工和改善产品性能的赋形剂的制剂压缩制备的固体剂型。术语“压制片剂”通常表示用于口服未包衣的素片，是通过一次压缩或者通过预压轻敲随后最后压缩而制备的。

干口服制剂可包含赋形剂例如粘合剂（例如，羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮（polyvinyl pyrrolidone）、其它纤维素物质和淀粉）、稀释剂（例如，乳糖和其它糖、淀粉、磷酸二钙和纤维素物质）、崩解剂（例如，淀粉聚合物和纤维素物质）以及润滑剂（例如，硬脂酸盐和滑石粉）。

可按本领域熟知的方法生产这类固体剂型。片剂可包含，例如，下列物质的一种或多种：乳糖、甘露糖醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、阿拉伯胶、明胶、胶态二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸、和其它赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂、调味剂、以及药物上可相容的载体。生产方法可包括下列四种既定的方法的一种或其组合：（1）干混合；（2）直接压制；（3）研磨；以及（4）非水制粒。Lachman 等，工业制药的理论和实践（1986）。这类片剂还可包含薄膜包衣，它优选在经口摄取时或与稀释剂接触时溶解。

可用于这类片剂中的缓冲剂的非限制性实例包括：碳酸氢钠、碱土金属盐例如碳酸钙、氢氧化钙、乳酸钙、甘油磷酸钙、乙酸钙、碳酸镁、氢氧化镁、硅酸镁、铝酸镁、氢氧化铝或氢氧化铝镁（aluminum magnesium hydroxide）。适用于制备抗酸片剂的具体的碱土金属盐是

碳酸钙。

一个适用于制备本发明的粒剂的低密度碱土金属盐的实例是，可得自 Specialty Minerals Inc., Adams, Me 的超轻质碳酸钙。在按本发明加工前，超轻质碳酸钙的密度是约 0.37 g/ml。在本申请中提供了其它合适的缓冲剂。

用来制备本发明一个实施方案的片剂的颗粒是通过将原料喷雾干燥或者预压而制备的。在通过任一方法加工成颗粒以前，适用于本发明的碱土金属盐的密度在约 0.3 g/ml ~ 约 0.55 g/ml 范围内，优选是约 0.35 g/ml ~ 约 0.45 g/ml，更优选是约 0.37 g/ml ~ 约 0.42 g/ml。

另外，本发明可通过利用微粉化化合物代替颗粒或粉末来生产。微粉化是将固体药物颗粒尺寸减小的过程。由于溶出度与固体的表面积成正比，所以减小颗粒尺寸增大了表面积，减小颗粒尺寸增大了溶出度。虽然微粉化导致增大的表面积可能引起颗粒聚集，它可能抵销微粉化的益处而且是费用高的生产步骤，但它确实具有增大相对水不溶的药物(例如奥美拉唑和其它质子泵抑制剂)的溶出度的显著优点。

虽然本发明的片剂主要旨在作为悬浮剂型，但是用于形成片剂的颗粒也可用来形成迅速崩解的口嚼片、锭剂、含片或可吞咽的片。因此，中间制剂和制备它们的方法提供了本发明另外的新方面。

还按本发明制备了泡腾片和散剂。应用了泡腾盐使药物分散于水中供口服。泡腾盐是呈干混合物形式的包含药剂的颗粒或粗粉，通常包括碳酸氢钠、柠檬酸和酒石酸。当将这些盐加入水中时，所述酸与碱反应而释放二氧化碳气体，于是引起“泡腾”。

泡腾颗粒的配料的选择既取决于生产工艺的要求，又取决于制备在水中易溶解的制剂的需要。两类需要的配料是至少一种酸和至少一种碱。所述碱在和所述酸反应时释放二氧化碳。这类酸的实例包括，但不限于，酒石酸和柠檬酸。优选的是，所述酸是酒石酸和柠檬酸的组合。碱的实例包括，但不限于，碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸氢钠。优选地，该碱是碳酸氢钠，而且泡腾组合体具有约 6.0 或更高的 pH。

泡腾盐优选包括实际上产生泡腾现象的下列组分：碳酸氢钠、柠檬酸和酒石酸。当加到水中时，这些酸与碱反应释放二氧化碳，导致泡腾现象。应注意，导致二氧化碳的释放的任意酸碱组合体都可用来代替碳酸氢钠与柠檬酸和酒石酸组合体，只要这些组分适合药用并且导致约 6.0 或更高的 pH 即可。

应注意，需要 3 分子 NaHCO_3 中和 1 分子柠檬酸和 2 分子 NaHCO_3 中和 1 分子酒石酸。要求这些组分的近似比率如下：

柠檬酸：酒石酸：碳酸氢钠 = 1: 2: 3.44 (重量比)。可改变该比率并且继续引起二氧化碳的有效释放。例如，约 1: 0: 3 或 0: 1: 2 的比率也有效。

制备本发明的泡腾粒剂的方法应用三个基本操作：湿法和干法制粒，以及熔化。应用熔化方法来制备大部分商品化泡腾散剂。应注意，虽然这些方法旨在制备粒剂，但还可按照人们熟知的关于片剂制备的现有技术将本发明的泡腾盐制剂制备成片剂。

湿法制粒是制粒的最古老方法。片剂的湿法制粒工艺中的各步骤包括：配料的研磨和筛分；干粉混合；湿法块化；制粒；以及最后的研磨。

干法制粒包括，在重型旋转式压片机上将粉末混合物压制成毛坯片或“预压片”。然后通过研磨操作将预压片粉碎成粒状颗粒（通常使原料通过振动制粒机）。各步骤包括：粉末的混合；压制（预压）；以及研磨（预压片磨碎或制粒）。在这些步骤的任何一步中都没有涉及湿粘合剂或水分。

熔化法是制备本发明颗粒的最优选的方法。在该方法中，取消干法制粒中的压制（预压）步骤。代替它的是，用烘箱或其它合适的热源加热粉末。

IV. 与壁细胞激活剂服用的质子泵抑制剂

申请人意外地发现了，某些化合物，例如巧克力、碳酸氢钙和碳酸氢钠和其它碱性物质，刺激壁细胞并增强服用的质子泵抑制剂的药理活性。为本申请的目的，“壁细胞激活剂”或“激活剂”应表示具有这种刺激作用的任意化合物或化合物的混合物，这类化合物包括，

但不限于：巧克力，碳酸氢钠，钙化合物（例如，碳酸钙、葡萄糖酸钙、氢氧化钙、乙酸钙和甘油磷酸钙），薄荷油，留兰香油，咖啡，茶和可乐茶素类（colas）（即使是去咖啡因的也可），咖啡因，茶叶碱，可可碱，以及氨基酸（特别是芳族氨基酸，例如苯丙氨酸和色氨酸）及其组合，以及它们的盐。

以足够产生所需的刺激效果而不对患者引起不良副作用的量服用这类壁细胞激活剂。例如，巧克力（以生可可）服用的量是每 20 mg 奥美拉唑剂量（或者其它质子泵抑制剂的相当药物剂量）约 5 mg ~ 2.5 g。在本发明的含义中，对哺乳动物（特别是人）服用的激活剂的剂量应当足以在适当的期限产生治疗响应（即，质子泵抑制剂的增强效果）。该剂量应通过服用的特定组合物的浓度和受治人的状况，以及受治疗的人体重来确定。剂量的大小还应当由可能伴随特定组合物的服用产生的任何不利副作用的存在、性质和程度来决定。

对于每 20 mg 剂量的奥美拉唑（或相当剂量的其它质子泵抑制剂）来说，各种壁细胞激活剂的近似有效范围是：

巧克力（生可可） - 5 mg ~ 2.5 g

碳酸氢钠 - 7 mEq ~ 25 mEq

碳酸钙 - 1 mg ~ 1.5 g

葡萄糖酸钙 - 1 mg ~ 1.5 g

乳酸钙 - 1 mg ~ 1.5 g

氢氧化钙 - 1 mg ~ 1.5 g

乙酸钙 - 0.5 mg ~ 1.5 g

甘油磷酸钙 - 0.5 mg ~ 1.5 g

薄荷油 - （粉状形式）1 mg ~ 1 g

留兰香油 - （粉状形式）1 mg ~ 1 g

咖啡 - 20 ml ~ 240 ml

茶 - 20 ml ~ 240 ml

可乐茶素 - 20 ml ~ 240 ml

咖啡因 - 0.5 mg ~ 1.5 g

茶碱- 0.5 mg ~ 1.5 g

可可碱- 0.5 mg ~ 1.5 g

苯丙氨酸- 0.5 mg ~ 1.5 g

色氨酸- 0.5 mg ~ 1.5 g

药物上可接受的载体是本领域技术人员熟知的。载体的选择将部分地由特定的组合物和用来服用该组合物的特定方法决定。因此，本发明药物组合物的合适的配方变化范围宽。

V. 实施例

通过下列配方(不应当认为它们以任何方式限制本发明)进一步阐述了本发明。除非另外说明，本发明的实施将应用属于本领域技术的常规药理学和制药学方法。

实施例 1

A. 奥美拉唑的快速崩解悬浮片

按下列方法调制快速崩解悬浮片：将交联羧甲基纤维素钠 300 g 加到盛有 3.0 kg 去离子水的、快速搅拌形成旋涡的烧杯中。将该浆料混合 10 分钟。将奥美拉唑 90 g (粉状) 加入 Hobart 混合器的料斗中。混合后，将交联羧甲基纤维素钠的浆料缓慢地加到混合器料斗内的奥美拉唑中，形成颗粒，接着将它放入浅盘中并在 70℃ 下干燥三小时。然后将干颗粒置于混料机内，往其中添加 1,500 g Avicel® AC-815 (与 15 % 藻酸钙、藻酸钠复合物一起加工的 85 % 微晶纤维素) 和 1,500 g Avicel® PH-302 (微晶纤维素)。将该混合物充分掺合后，添加 35 g 硬脂酸镁并混合 5 分钟。在标准压片机 (Hata HS) 上将形成的混合物压制成片。这些片具有约 0.75 g 的平均重量，而且包含约 20 mg 奥美拉唑。这些片剂脆性小、崩解时间迅速。将该制剂溶于含缓冲剂的水溶液供立即口服。

可代替地，所述悬浮片可用缓冲剂溶液整片吞服。在上述两种情况下，优选的溶液是 8.4 % 碳酸氢钠。作为又一备选方案，将碳酸氢钠粉末 (每 20 mg 剂量的奥美拉唑 (或等效量的其它质子泵抑制剂) 约 975 mg) 直接掺合入所述片剂。然后将这种片溶于水或 8.4 % 碳酸氢钠，

或者用含水稀释剂整片吞服。

B1. 10 mg 片剂配方

奥美拉唑

10 mg (或者等效量的兰索拉唑或泮托拉唑或其它质子泵抑制剂)

乳酸钙	175 mg
甘油磷酸钙	175 mg
碳酸氢钠	250 mg
天冬甜素钙 (Aspartame calcium) (苯丙氨酸)	0.5 mg
胶态二氧化硅	12 mg
玉米淀粉	15 mg
交联羧甲纤维素钠	12 mg
右旋糖	10 mg
薄荷	3 mg
麦芽糖糊精	3 mg
甘露糖醇	3 mg
预糊化淀粉	3 mg

B2. 10 mg 片剂配方

质子泵抑制剂：下列物质之一：

奥美拉唑	10 mg
兰索拉唑	15 mg
泮托拉唑钠	20 mg
雷贝拉唑钠	10 mg
等效量的其它质子泵抑制剂	
乳酸钙	375 mg
甘油磷酸钙	375 mg
天冬甜素钙 (苯丙氨酸)	0.5 mg

胶态二氧化硅	12 mg
玉米淀粉	15 mg
交联羧甲纤维素钠	12 mg
右旋糖	10 mg
薄荷	3 mg
麦芽糖糊精	20 mg
甘露糖醇	30 mg
预糊化淀粉	30 mg

B3. 10 mg 片剂配方

质子泵抑制剂：下列物质之一：

奥美拉唑	10 mg
兰索拉唑	15 mg
泮托拉唑钠	20 mg
雷贝拉唑钠	10 mg
等效量的其它质子泵抑制剂	
碳酸氢钠	750 mg
天冬甜素钠(苯丙氨酸)	0.5 mg
胶态二氧化硅	12 mg
玉米淀粉	15 mg
交联羧甲纤维素钠	12 mg
右旋糖	10 mg
薄荷	3 mg
麦芽糖糊精	20 mg
甘露糖醇	30 mg
预糊化淀粉	30 mg

C1. 20 mg 片剂配方

奥美拉唑	20 mg (或者等效量的兰索拉唑或泮托拉唑或其它质子泵抑制剂)
乳酸钙	175 mg
甘油磷酸钙	175 mg
碳酸氢钠	250 mg
天冬甜素钙(苯丙氨酸)	0.5 mg
胶态二氧化硅	12 mg
玉米淀粉	15 mg
交联羧甲纤维素钠	12 mg
右旋糖	10 mg
氢氧化钙	10 mg
薄荷	3 mg
麦芽糖糊精	3 mg
甘露糖醇	3 mg
预糊化淀粉	3 mg

C2. 20 mg 片剂配方

质子泵抑制剂：下列物质之一：

奥美拉唑	20 mg
兰索拉唑	30 mg
泮托拉唑	40 mg
等效量的其它质子泵抑制剂	
乳酸钙	375 mg
甘油磷酸钙	375 mg
天冬甜素钙(苯丙氨酸)	0.5 mg
胶态二氧化硅	12 mg
玉米淀粉	15 mg
交联羧甲纤维素钠	12 mg

右旋糖	10 mg
薄荷	3 mg
麦芽糖糊精	20 mg
甘露糖醇	30 mg
预糊化淀粉	30 mg

C3. 20 mg 片剂配方

质子泵抑制剂：下列物质之一：

奥美拉唑	20 mg
兰索拉唑	30 mg
泮托拉唑	40 mg
等效量的其它质子泵抑制剂	
碳酸氢钠	750 mg
天冬甜素钠(苯丙氨酸)	0.5 mg
胶态二氧化硅	12 mg
玉米淀粉	15 mg
交联羧甲纤维素钠	12 mg
右旋糖	10 mg
薄荷	3 mg
麦芽糖糊精	20 mg
甘露糖醇	30 mg
预糊化淀粉	30 mg

D1. 快速溶解片剂

奥美拉唑	20 mg (或者等效量的兰索拉唑或泮托拉唑或其它质子泵抑制剂)
乳酸钙	175 mg

甘油磷酸钙	175 mg
碳酸氢钠	500 mg
氢氧化钙	50 mg
交联羧甲纤维素钠	12 mg

D2. 快速溶解片剂

质子泵抑制剂：下列物质之一：

奥美拉唑	20 mg
兰索拉唑	30 mg
泮托拉唑	40 mg
雷贝拉唑钠	20 mg
依美拉唑镁	20 mg

等效量的其它质子泵抑制剂

乳酸钙	300 mg
甘油磷酸钙	300 mg
氢氧化钙	50 mg
交联羧甲纤维素钠	12 mg

D3. 快速溶解片剂

质子泵抑制剂：下列物质之一：

奥美拉唑	20 mg
兰索拉唑	30 mg
泮托拉唑	40 mg
雷贝拉唑钠	20 mg
依美拉唑镁	20 mg

等效量的其它质子泵抑制剂

碳酸氢钠	700 mg
磷酸三钠十二水合物	100 mg
交联羧甲纤维素钠	12 mg

E1. 经口服用(或者经鼻胃管)的复配粉剂

奥美拉唑	20 mg(或者等效量的兰索拉唑或泮托拉唑或其它质子泵抑制剂)
乳酸钙	175 mg
甘油磷酸钙	175 mg
碳酸氢钠	500 mg
氢氧化钙	50 mg
甘油	200 mg

E2. 经口服用(或者经鼻胃管)的复配粉剂

质子泵抑制剂: 下列物质之一:

奥美拉唑	20 mg
兰索拉唑	30 mg
泮托拉唑	40 mg
雷贝拉唑钠	20 mg
依美拉唑镁	20 mg

等效量的其它质子泵抑制剂

乳酸钙	300 mg
甘油磷酸钙	300 mg
氢氧化钙	50 mg
甘油	200 mg

E3. 经口服用(或者经鼻胃管)的复配粉剂

质子泵抑制剂: 下列物质之一:

奥美拉唑	20 mg
兰索拉唑	30 mg
泮托拉唑	40 mg
雷贝拉唑钠	20 mg
依美拉唑镁	20 mg

等效量的其它质子泵抑制剂

碳酸氢钠	850 mg
磷酸三钠	50 mg

F1. 10 mg 片剂配方

奥美拉唑	10 mg (或者等效量的兰索拉唑或泮托拉唑或其它质子泵抑制剂)
乳酸钙	175 mg
甘油磷酸钙	175 mg
碳酸氢钠	250 mg
聚乙二醇	20 mg
交联羧甲纤维素钠	12 mg
薄荷	3 mg
硅酸镁	1 mg
硬脂酸镁	1 mg

F2. 10 mg 片剂配方

质子泵抑制剂: 下列物质之一:

奥美拉唑	10 mg
兰索拉唑	15 mg
泮托拉唑钠	20 mg
雷贝拉唑钠	10 mg
依美拉唑镁	10 mg

等效量的其它质子泵抑制剂

乳酸钙	475 mg
甘油磷酸钙	250 mg
聚乙二醇	20 mg
交联羧甲纤维素钠	12 mg
薄荷	3 mg
硅酸镁	10 mg
硬脂酸镁	10 mg

F3. 10 mg 片剂配方

质子泵抑制剂：下列物质之一：

奥美拉唑	10 mg
兰索拉唑	15 mg
泮托拉唑钠	20 mg
雷贝拉唑钠	10 mg
依美拉唑镁	10 mg

等效量的其它质子泵抑制剂

碳酸氢钠	700 mg
聚乙二醇	20 mg
交联羧甲纤维素钠	12 mg
薄荷	3 mg

硅酸镁	10 mg
硬脂酸镁	10 mg

G1. 10 mg 片剂配方

奥美拉唑	10 mg (或者等效量的兰索拉唑或泮托拉唑或其它质子泵抑制剂)
乳酸钙	200 mg
甘油磷酸钙	200 mg
碳酸氢钠	400 mg
交联羧甲纤维素钠	12 mg
预糊化淀粉	3 mg

G2. 10 mg 片剂配方

质子泵抑制剂：下列物质之一：

奥美拉唑	10 mg
兰索拉唑	15 mg
泮托拉唑钠	20 mg
雷贝拉唑钠	10 mg
依美拉唑镁	10 mg

等效量的其它质子泵抑制剂

乳酸钙	400 mg
甘油磷酸钙	400 mg
交联羧甲纤维素钠	12 mg
预糊化淀粉	3 mg

G3. 10 mg 片剂配方

质子泵抑制剂：下列物质之一：

奥美拉唑	10 mg
兰索拉唑	15 mg
泮托拉唑钠	20 mg
雷贝拉唑钠	10 mg
依美拉唑镁	10 mg

等效量的其它质子泵抑制剂

碳酸氢钠	750 mg
交联羧甲基纤维素钠	12 mg
预糊化淀粉	3 mg

该实施例的全部片剂或粉剂都可整个被吞服、咀嚼或者在给予前与含水介质混合。

实施例 II

质子泵抑制剂和缓冲剂的标准片剂

利用标准压片法制备了十(10)片，每一片包含约 20 mg 奥美拉唑和约 975 mg 均匀分散在该片中的碳酸氢钠。为了测试这些片剂的崩解速率，将每一片加到 60 ml 水中。利用事先制备的液体奥美拉唑/碳酸氢钠溶液作为目视对比物，观察到每一片在三(3)分钟内完全分散了。

另一份研究应用按照该实施例配制的片剂评价了这些片剂对五(5)名成人特护患者的生物活性。利用少量水对每一位治疗对象经鼻胃管服用一片，利用试纸测定法监测鼻胃管吸出物的 pH。评价每一位患者的 pH 达 6 小时，都保持在 4 以上，所以在这些患者中证明了这些片的治疗益处。

还通过用刀挖出碳酸氢钠 USP 975 mg 片的芯而制备了片剂。然后将取出的大部分碳酸氢钠粉末与 20 mg Prilosec[®]胶囊的内含物研磨，再将形成的混合物填入所述片剂的孔中并用甘油密封。

实施例 III

质子泵抑制剂中芯片

按两步操作制备了片剂。首先，将约 20 mg 奥美拉唑加工成如本领域已知的用作中芯的片。其次，用约 975 mg 碳酸氢钠 USP 均匀地包覆所述中芯而形成一层碳酸氢钠外部保护性包覆层。所述中芯和外包覆层都是利用标准粘合剂和其它赋形剂制备的，从而形成药物上可接受的成品片。可以用一杯水将这些片剂整个吞服。

实施例 IV

泡腾片和泡腾粒剂

将 20 mg Prilosec® 胶囊的颗粒倒入研钵中，用研杵研磨成细粉。然后用约 958 mg 碳酸氢钠 USP、约 832 mg 柠檬酸 USP 和约 312 mg 碳酸钾 USP 等比(geometrically)稀释上述奥美拉唑粉末而形成泡腾奥美拉唑粉末的均匀混合物。再将该粉末加到约 60 ml 水中，于是该粉末与水反应而产生泡腾现象。由奥美拉唑和主要由抗酸剂柠檬酸钠和柠檬酸钾产生的冒泡溶液。然后让成年男性治疗对象口服该溶液，利用 pH 试纸(pHyrion paper)测试胃 pH。结果如下：

<u>时间间隔</u>	<u>测得的 pH</u>
就在给药前	2
给药后 1 小时	7
给药后 2 小时	6
给药后 4 小时	6
给药后 6 小时	5
给药后 8 小时	4

配药领域技术人员应懂得，可利用前述比率的配料来生产整装粉剂，接着可利用标准粘合剂和赋形剂将该粉剂压制成片。然后将这样的片与水混合而活化所述泡腾剂并形成所需的溶液。此外，可利用 30 mg 兰索拉唑(或等效剂量的其它质子泵抑制剂)来代替奥美拉唑。

泡腾粉剂和泡腾片还可通过应用上述混合物但另外添加 200 mg 碳酸氢钠 USP(以便形成具有更高 pH 的所得溶液)来配制。此外，可利用

100 mg 甘油磷酸钙或 100 mg 乳酸钙来代替过量的 200 mg 碳酸氢钠。还可添加上述两种物质的组合物。

实施例 V

壁细胞激活剂 “Choco-Base™” 制剂和功效

患有胃食管反流病 (GERD) 的儿童具有非典型的表现。很多这些非典型的症状难用传统药物 (例如, H_2 -拮抗剂、西沙必利或硫糖铝) 控制。质子泵抑制剂在控制胃 pH 和胃食管反流病的症状方面比其它药物更有效。然而, 不能以容易对幼儿给药的剂型获得质子泵抑制剂。为了着手解决这个问题, 申请人将缓冲巧克力悬浮液 (Choco-Base) 中的奥美拉唑或兰索拉唑用于具有胃食管反流病表现的儿童。

申请人对 Missouri-Columbia 大学, 在 1995 ~ 1998 年间收治的患有胃食管反流病的儿童进行了回顾性评估, 这些儿童接受按下述配方 1 配制的试验性奥美拉唑或兰索拉唑 Choco-Base 悬浮液治疗。数据包括随访信息足以对治疗前/后 (通常 > 6 个月) 得出结论的所有患者。有 25 名符合该评估标准的患者。年龄段是数周到 5 岁以上。大部分患者经历了多次改善胃食管反流病的效果不成功的尝试。医疗史表明了各种药物的很多试验。

主要研究人员就数据采集的一致性检查了所有图表。如果在该大学图表中得不到足够的数据, 就试图调查地方初级治疗医师办公室的图表以补充数据。如果信息仍然不能够检查, 就试图接触家庭来补充数据。如果还是得不到数据, 就将患者看成不可评估的。

详细审查了患者的图表。记录的数据是治疗开始的日期、治疗终止的日期和治疗反应外的任何终止原因。还记录了患者人数统计, 以及任何其它医学疾病。将医学疾病大体分为与胃食管反流病相关的或加重胃食管反流病的疾病和不相关的疾病。

检查患者图表作为对治疗的响应的证据。由于这基本是一个治疗安排的群体, 和一个回顾性的评价, 所以基于记分、办公室访问和 ED 看望的症状学的量化是困难的。因此, 申请人检查了图表以获得患者症状的总体变化的数据。检查并记录了表明改善、减退或没有变化的

任何数据。

结果

在 Missouri- Columbia 大学迄今用前述悬浮液治疗了总计 33 名儿科患者。在这 33 名患者中，有 9 名从该研究中排除了，他们都基于没有足够的关于用质子泵抑制剂疗法治疗的开始时、治疗期间或治疗结果的数据。余下的 24 名患者具有归纳结果的足够数据。

在 24 名余下的患者中，18 人是男性，6 人是女性。实施质子泵抑制剂疗法时的年龄在 2 周到 9 岁的范围内。开始治疗时的中间年龄是 26.5 个月 [平均 37 个月]。初期，通常通过内镜检查记载和通过 pH 探针证实了反流。最后，通常在另一次手术（最常 T 形管或腺样体切除术）时，抽出 pH 探针，内镜检查是记载反流的唯一方法。七名患者由 pH 探针证实了胃食管反流病，而 18 名患者由内镜检查证实了反流，包括经历了 pH 探查的所有 8 人（见图 5 和 6）。反流是利用内镜检查最常通过器官壁的鹅卵石状，和发现于少数患者中的呈鹅卵石状喉部和咽部进行诊断的。6 名患者既没有胃食管反流病的 pH 记录又没有内镜检查记录，都是仅基于症状学而尝试质子泵抑制剂疗法。

在每幅图表中都鉴定了过去的医疗史。10 名患者具有反流相关的诊断。这些人最常是大脑麻痹、早熟和比埃洛宾结果。其它诊断是：进行性神经病性肌萎缩、腭帆心脏面部综合征、唐氏综合征和 De George's 综合征。还鉴定并分别记录了无反流医疗史（见下表 2）。

患者通常都是从当地家庭执业诊所、儿科医师或其它儿科保健职业机构转来的患者。据初级治疗医师报导，大多数患者是因为医疗难治的上气道问题、鼻窦炎、或复发性/慢性中耳炎而转到 ENT 的。记录并标记了最常见于这些患者中的症状和体征。将全部体征和症状分成 6 大类：(1) 鼻的；(2) 耳科的；(3) 呼吸的；(4) 胃肠的；(5) 睡觉相关的；以及 (6) 其它。最常见的问题属于前 3 类中的一类或全部（见下表 1）。

大部分患者已经用下列形式的治疗：抗生素、类固醇、哮喘药物和其它与诊断相应的治疗形式的医疗处理过。此外，有 9 名患者在过

去一直进行了反流治疗，最常以保守疗法的形式，例如，床头升高 30°，避免晚上吃零食，避免喝掺有咖啡因的饮料以及服用西沙必利和雷尼替丁(见图 7)。

用于这组患者中的质子泵抑制剂悬浮液是兰索拉唑或奥美拉唑的 Choco-Base 悬浮液。剂量很一致，患者接受 10 或 20 mg 奥美拉唑和 23 mg 兰索拉唑的剂量。最初，于 1996 年 4 月首先开始治疗时，服用了 10 mg 奥美拉唑。该早期阶段有 3 名患者开始是用每日口服 10 mg 奥美拉唑来治疗的。随后 3 名患者全部提高到每日口服 20 mg 奥美拉唑或 23 mg 兰索拉唑。对其余所有患者每日服用 20 mg 奥美拉唑或 23 mg 兰索拉唑，除了一个病例服用了 30 mg 兰索拉唑。要求患者每天一次服用他们的剂量，大多数情况下优选在晚上服药。悬浮液都是通过 Green Meadows 的 Missouri 大学药房灌注的。这就能通过再灌注数据进行应用跟踪。

大多数患者良好地响应并耐受一天一次服用的 Choco-Base 质子泵抑制剂悬浮液。记录了两名患者具有与质子泵抑制剂悬浮液的服用相关的不利效果。一名患者的母亲报告了打嗝次数的增多和消化不良，认为这与治疗失败有关。另一名患者的母亲反映有少量血色粪便，该患者的粪便从没有检验过，因为停止治疗后他的血粪便就迅速消退了，没有进一步的后发病。其他 23 名患者没有不利效果的记录。

根据临床记录和图表检查将患者分成下列几大类：(1)改善的；(2)没有改变的；(3)失败的；以及(4)无确定结果的。在具有足够的随访数据的 24 名患者中，18 人在开始质子泵抑制剂治疗后显示症状的改善[72%]。对没有响应的 7 人进行了分析和分组。在治疗时三人没有显示症状和临床检查结果的变化，有一人抱怨在治疗时症状恶化，一名患者以该疗法作为手术的预防，而有两人在刚开始后就停止了治疗(见图 8)。撇开得出结论前停止了治疗的病例和纯粹为了预防而经历质子泵抑制剂治疗的病例，余下(17/21)81%响应 Choco-Base 悬浮液的患者。这说明 19%(4/21)的患者没有从质子泵抑制剂疗法明显获益。在所有这些患者中，只有 4%抱怨症状恶化，出现副作用的占 4

% (1/21)，该副作用是在停止治疗后就完全消退了的轻度血色粪便。

讨论

在儿科群体中胃食管反流病是较常见的，影响几乎 50% 的新生儿。尽管大部分婴儿长大后不再有生理性反流，但病理性反流仍然影响童年时代的所有儿童的大约 5%。最近有相当多的数据表明，反流是食管外部位的一种病原因子。一直认为胃食管反流病是由鼻窦炎、龋齿、中耳炎、哮喘、窒息、唤醒、肺炎、支气管炎和咳嗽等等引起的。尽管反流的共有性质，但在反流的治疗方面一直没有什么进展，特别是非手术治疗。

治疗儿科群体的胃食管反流病的治疗标准已经从保守疗法的进步到促运动剂与 H-2 阻滞剂治疗结合。然而，有很多患者用该治疗方案失败而成为手术对象。在成人中，质子泵抑制剂疗法对治疗的胃食管反流病患者的 90% 有效。作为 H-2 阻滞剂医疗替代药，质子泵抑制剂在儿科群体中还没有被广泛研究。该数据的缺乏部分原因可能与没有适合该特别年轻的群体（基本在 2 岁以内，他们不能吞咽胶囊或片剂）适当制剂有关。应当希望有一种具有良好可口性的纯粹液体制剂（溶液或悬浮液），例如适用于口服抗生素、减充血剂、抗组胺、H-2 阻滞剂、西沙必利、甲氧氯普胺等。兰索拉唑颗粒（从明胶胶囊中取出的）撒在苹果酱上的应用作为对成人（但不用于小孩）用药的备选方法已经获得了美国食品与药物管理局的批准。公开的数据缺乏关于兰索拉唑撒布法对儿童的效果。已经研究了奥美拉唑作为用于成人散剂的生物等效性，与标准胶囊相比似乎产生可比的血清浓度。也没有用于儿童的奥美拉唑散剂的数据。奥美拉唑的另一个缺点是它的奎宁样口味。甚至在悬浮于果汁、苹果沙司等时，即使只咀嚼一颗也容易品尝出该药物的苦味。为此，申请人最终改进为应用呈 Choco-Base 的兰索拉唑。泮托拉唑和雷贝拉唑都只能以肠衣片获得。现在，没有一种在美国可获得的质子泵抑制剂被批准用于儿科。关于对这组患者来说适当剂量应当是多少存在某些争论。Israel D. 等的最近综述建议，有效的质子泵抑制剂剂量应当高于最初报导的剂量，即，0.7 mg/kg ~ 2 或 3 mg/kg

奥美拉唑。由于即使 $> 50 \text{ mg/kg}$ 也未见关于质子泵抑制剂的毒性，所以与该更高剂量相关的危险性似乎很小。基于 Missouri 大学的观察结果和该综述的观察结果一致，本申请人确定了每天 10 ml Choco-Base 悬浮液的简单固定的剂量方案。该 10 ml 剂量提供 20 mg 奥美拉唑或 23 mg 兰索拉唑。

在 ICU 病房中，Missouri-Columbia 大学对应激性预防一直应用没有调味的质子泵抑制剂悬浮液，每天一次通过各种管子(鼻胃管、胃管(g-tube)、空肠喂食管、十二指肠管(duo tube)等)施药。似乎只有这样才合理：如果可将该治疗变成可口的形式，它具有很多用于儿科群体理想的药物特性。首先，它应当是液体，所以可在较早年时施药。其次，如果制得有香味的，它就有助于减小不顺应性。第三，它应当可提供一天一次施药，也有助于减小不顺应性。在该方法中，本申请人发现了，施药应标准化，它几乎消除了施药复杂性。

Choco-Base 是一种这样的产品，它保护对酸不稳定的药物(例如，质子泵抑制剂)以防酸降解。最早几个患有反流病被开 Choco-Base 处方的儿科患者都是病得更厉害的患者。他们一直依靠以前的治疗并且通过 pH 探针和内镜检查诊断。在前几个月，本申请人用 10 mg 奥美拉唑/每天(1 mg/kg)治疗患者并发现它在一定程度上无效，随后迅速增大到 20 mg(2 mg/kg)奥美拉唑的剂量。在整个研究过程的大约中途，本申请人开始应用每天经口服用兰索拉唑 23 mg。然后本申请人的标准疗法就是每天一次 20 mg 奥美拉唑或 23 mg 兰索拉唑。额外的 3 mg 兰索拉唑只与下面事实相关：最终浓度是 2.25 mg/ml ，而且本申请人希望保持施药简单，所以他应用 10 ml 悬浮液。

接受治疗的患者代表第三级医疗中心群体，所以他们本身病情更严重而且用过去的疗法难治。总计 72% 的成功率稍微低于在成人人群中质子泵抑制剂的 90% 成功率，但是这可能是他们的疾病难治性的缘故，大部分在以前的非质子泵抑制剂治疗中没有治好。该研究中的群体不代表一般实施群体。

结论

质子泵抑制剂疗法是治疗儿科群体内与反流相关的症状治疗的一个有益的治疗选择。它的每天一次施药和标准施药方案与可口的制剂结合使它成为一种理想的药剂。

表 1

症状	患者数
经鼻:	35
鼻窦炎	7
其它	4
耳的:	26
中耳炎	17
耳溢液	9
喘气	11
呼吸窘迫的:	5
肺炎	2
其它	6
反流/呕吐	4
其它	4
睡眠障碍:	11
其它	2

表 2

反流相关的:	12
早产儿	5
比埃-洛宾综合征	2
脑麻痹	2
腭帆心脏面部综合征	1
其它医疗史	12
腭裂	3
哮喘	3
糖尿病	1
声门下狭窄	1
气管造口术依赖的	1

所述 Choco-Base 产品配制如下

配方 1	
A 部分的成分	量 (mg)
奥美拉唑	200
蔗糖	26000
碳酸氢钠	9400
可可	1800
玉米糖浆干粉	6000
酪蛋白酸钠	1000
大豆卵磷脂	150
氯化钠	35
磷酸三钙	20
磷酸氢二钾	12
二氧化硅	5
硬脂酰乳酸钠	5
B 部分的成分	量 (ml)
蒸馏水	100
配制说明	
将 B 部分加到 A 部分中，形成总体积约 130 ml，奥美拉唑浓度约 1.5 mg/ml。	

配方 2	
A 部分的成分 (mg)	量 (mg)
蔗糖	26000
可可	1800
玉米糖浆干粉	6000
酪蛋白酸钠	1000
大豆卵磷脂	150
氯化钠	35
磷酸三钙	20
磷酸氢二钾	12
二氧化硅	5
硬脂酰乳酸钠	5
B 部分的成分	量
蒸馏水	100 ml
碳酸氢钠	8400 mg
奥美拉唑	200 mg
配制说明	
将 B 部分的各组分充分混合后加到 A 部分中。这导致总体积约 130 ml，奥美拉唑浓度约 1.5 mg/ml。	

配方 3	
A 部分的成分 (mg)	量 (mg)
蔗糖	26000
碳酸氢钠	9400
可可	1800
玉米糖浆干粉	6000
酪蛋白酸钠	1000
大豆卵磷脂	150
氯化钠	35
磷酸三钙	20
磷酸氢二钾	12
二氧化硅	5
硬脂酰乳酸钠	5
B 部分的成分	量
蒸馏水	100 ml
奥美拉唑	200 mg
配制说明	
该配方在应用时由药剂师复配。先将 B 部分混合再与 A 部分的各组分均匀地混合。导致最终体积约 130 ml，奥美拉唑浓度约 1.5 mg/ml。	

配方 4	
A 部分的成分 (mg)	量 (mg)
蔗糖	26000
可可	1800
玉米糖浆干粉	6000
酪蛋白酸钠	1000
大豆卵磷脂	150
氯化钠	35
磷酸三钙	20
磷酸氢二钾	12
二氧化硅	5
硬脂酰乳酸钠	5
B 部分的成分	量
蒸馏水	100 ml
碳酸氢钠	8400 mg
奥美拉唑	200 mg
配制说明	
该配方在应用时由药剂师复配。先将 B 部分混合再与 A 部分的各组分均匀地混合。导致最终体积约 130 ml，奥美拉唑浓度约 1.5 mg/ml。	

在上述全部四个配方中，可用等效量的兰索拉唑或其它质子泵抑制剂代替奥美拉唑。例如，可用 300 mg 兰索拉唑代替 200 mg 奥美拉唑。另外，可用天冬甜素代替蔗糖，而且下列其它成分可用作载体、佐剂和赋形剂：麦芽糖糊精，香子兰，角叉菜聚糖，单酸甘油酯和甘油二酯，以及乳酸单甘油酯。本领域技术人员将懂得，并不是所有这

些成分对于形成安全而有效的 Choco-Base 制剂是必须的。

在每个配方中可应用奥美拉唑粉末或肠衣颗粒。如果应用了肠衣颗粒，可通过含水稀释剂溶解包衣或者在配制过程中通过研磨灭活。

本申请人另外用 pH 计 (Fisher Scientific) 在一名成年患者中分析了兰索拉唑 Choco-Base 制剂对胃 pH 的作用 (与单独的兰索拉唑相比)。先对患者服用 30 mg 兰索拉唑 (Prevacid®) 口服胶囊，在服药后第 0、4、8、12 和 16 小时测定患者的胃 pH。结果如图 4 中所示。

按上文的配方 1 配制所述 ChocoBase 产品，不同的是用 300 mg 兰索拉唑代替奥美拉唑。在给予单一兰索拉唑后 18 小时口服给予 30 mg 兰索拉唑 Choco-Base 的剂量。在服用单一兰索拉唑剂量后第 18、19、24、28、32、36、40、48、52 和 56 小时用 pH 计测定胃 pH。

图 4 阐明了导致在 19 ~ 56 小时比在 4 ~ 18 小时单独的兰索拉唑更高 pH_i 的兰索拉唑/可可组合。因此，兰索拉唑与巧克力的组合增强了兰索拉唑的药理活性。这些结果证实了，碳酸氢钠与巧克力调味剂和钙都能刺激质子泵的活化，可能是由于释放胃泌素的缘故。质子泵抑制剂通过在功能上抑制质子泵和有效地阻滞活化质子泵 (主要是插入分泌小管膜的那些) 而起作用。通过进一步给予质子泵抑制剂加这些激活剂或增强剂之一，存在质子泵的活化以及吸收和随后质子泵抑制剂的壁细胞浓度。如图 4 中所示，这种组合导致比给予单一质子泵抑制剂长得多的药理作用。

实施例 VI

送递大丸剂和定时释放剂量的质子泵抑制剂组合片

利用已知方法配制了片剂，即，通过将 750 mg 碳酸氢钠混合的 10 mg 奥美拉唑粉末形成内芯，以及与已知粘合剂和赋形剂混合的 10 mg 奥美拉唑肠衣颗粒形成外芯。在整个片剂的摄入后，片剂溶解，所述内芯分散于胃中而被吸收达到即时的治疗效果。所述肠衣颗粒随后在十二指肠中被吸收，在给药周期的后期使症状减轻。该片剂特别适用于在常规剂量之间 (例如，在睡觉时或者在早晨) 经历穿透性胃炎 (breakthrough gastritis) 的患者。

实施例VII

治疗应用

患者如果符合下列标准就可评价：具有两个或更多个 SRMD 危险因子(机械换气、头部损伤、严重的烧伤、脓毒症、多重创伤、成人呼吸窘迫综合征、大手术、急性肾衰竭、多次手术操作、凝血治疗、显著低血压(hypotension)、酸碱障碍和肝衰竭)，进入研究前胃 pH ≤ 4 ，以及没有 SRMD 的伴随预防。

通过将 10 ml 8.4% 碳酸氢钠与 20 mg 奥美拉唑胶囊(Merck & Co. Inc., West Point, PA)的内含物混合，形成最终奥美拉唑浓度为 2 mg/ml 的溶液来制备了奥美拉唑溶液。

将鼻胃(ng)管置于患者体内，执行缓冲的 40 mg 奥美拉唑溶液(2 mg 奥美拉唑/1 ml NaHCO₃ - 8.4%)的奥美拉唑剂量方案，随后在 8 小时内给予 40 mg 相同的缓冲奥美拉唑溶液，然后每天给予 20 mg 相同的缓冲奥美拉唑溶液，连续 5 天。每次给予缓冲奥美拉唑溶液后，停止鼻胃抽吸三十分钟。

有 11 名患者是可评价的。对全部患者机械地换气。在最初 40 mg 剂量的缓冲奥美拉唑溶液后 2 小时，所有患者的胃 pH 增大到大于 8(如图 1 中所示)。11 名患者中有 10 人在被给予 20 mg 奥美拉唑溶液时保持大于或等于 4 的胃 pH。一名患者每天需要 40 mg 奥美拉唑溶液(封闭性头损伤，共计 5 个 SRMD 危险因子)。两名患者在接受常规静脉内 H₂-拮抗剂时发展临床上显著的上胃肠道出血后，改用奥美拉唑溶液。在 24 小时后两病例中的出血消退。在其他 9 名患者中没有发生临床上显著的上胃肠道出血。总死亡率是 27%，由于上胃肠道出血引起的死亡率是 0%。一名患者在开始奥美拉唑疗法后发作肺炎，另一名患者在开始奥美拉唑疗法后也出现肺炎。预防的平均持续时间是 5 天。

药物经济学分析揭示了关于 SRMD 预防的总医疗费用的差异：

雷尼替丁(Zantac®)连续静脉内输注(150 mg/24 小时) × 5 天 \$ 125.50;

西咪替丁(Tagamet®)连续静脉内输注(900 mg/24 小时) × 5 天 \$

109.61;

硫糖铝 1 g 浆料一天四次经 (ng) 管 $\times$ 5 天 \$ 73.00; 以及

缓冲奥美拉唑溶液治疗方案经 (ng) 管 $\times$ 5 天 \$ 65.70。

该实施例说明了, 本发明的缓冲奥美拉唑溶液基于胃 pH 的增大的效率, 作为 SRMD 预防方法缓冲奥美拉唑溶液的安全性和费用。

实施例VIII

对 pH 的影响

进行了试验以便测定通过鼻胃管给予的奥美拉唑溶液 (2 mg 奥美拉唑/1 ml NaHCO_3 - 8.4%) 对后续 pH 测量准确性的影响。

按如实施例VII中的方法配制了共计 40 mg 缓冲奥美拉唑溶液后, 通常通过鼻胃 (ng) 管将剂量给予胃中。采集 9 个不同单位的鼻胃管用于评价。按 USP 制备了人造胃液 (gf)。利用 6007 型 Microcomputer Portable pH 计 (Jenco Electronics Ltd., Taipei, Taiwan) 进行一式三份 pH 记录。

首先, 将鼻胃管末端 (tp) 置于盛有胃液的玻璃烧杯中。通过每条管吸出 5 ml 等分胃液并记录 pH; 这就是所谓的“奥美拉唑溶液/悬浮液前的测量值”。其次, 从盛有胃液的烧杯中取出每条鼻胃管末端 (tp), 放入空烧杯中。经由每条鼻胃管送递二十 (20) mg 奥美拉唑溶液并用 10 ml 自来水冲洗。将每条鼻胃管的末端 (tp) 放回胃液中保温 1 小时后, 通过每条管吸出 5 ml 等分胃液并记录 pH; 这就是所谓的“第一次给予 SOS [简化奥美拉唑溶液] 后的测量值”。第三, 过了又一小时后, 重复第二步; 这就是所谓的“第二次给予 SOS [简化奥美拉唑溶液] 后的测量值”。除了给予奥美拉唑前的测量值以外, 在第二和第三步以后还检测胃 pH 一式三份。认为 ± 0.3 单位的 pH 测量值的变化是显著的。利用 Friedman 检验来比较所得结果。Friedman 检验是一种双向方差分析, 当考虑两个以上相关的样品时 (如重复测量) 利用该方法。

将这些试验的结果归纳于表 3 中。

表 3

	ng1	ng2	ng3	ng4	ng5	ng6	ng7	ng8	ng9
[1]gf	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
给予 SOS 前									
[2]gfp	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
第一次给药									
1.3↑gf pH 的检验									
[3]gfp	1.3	1.3	1.4	1.4	1.4	1.3	1.4	1.3	1.3
第二次给药									
1.3↑gf pH 的检验									
								SOS pH = 9.0	

表 3 阐释了在试验过程中进行的 pH 测定的结果。这些结果阐明了，给予（经由鼻胃管）奥美拉唑溶液对后续通过相同的鼻胃管获得的 pH 测量值准确度没有统计上显著的潜伏效应。

实施例 IX

缓冲奥美拉唑溶液在换气的患者中的功效

进行了试验以便测定缓冲奥美拉唑溶液在机械换气的病危患者（他们具有至少一个另外的应激相关的粘膜损伤危险因子）中的功效、安全性和费用。

患者：75 名成年、机械换气的患者，他们具有至少一个另外的应激相关的粘膜损伤危险因子。

措施：患者最初接受 20 ml 奥美拉唑溶液（按实施例 VII 配制的，含有 40 mg 奥美拉唑），随后在 6 ~ 8 小时后接受第二次 20 ml 剂量，然后每天 10 ml (20 mg)。通过鼻胃管给予按照本发明的奥美拉唑溶液，接着给予 5 ~ 10 ml 自来水。每次给药后夹紧鼻胃管 1 ~ 2 小时。

测量和主要结果：原发结果测量是临床上显著的胃肠道出血，它通过内镜评估、鼻胃吸出物检查或血红素阳性咖啡状物质测定，该咖啡状物质不用灌洗清除，与血细胞比容下降 5% 有关。继发功效测量是第一次给予奥美拉唑后 4 小时测定的胃 pH、开始应用奥美拉唑后的平均胃 pH，以及在奥美拉唑治疗期间最低胃 pH。涉及安全性的结果包

括,不良事件的发生率和肺炎的发生率。没有患者在接受奥美拉唑悬浮液以后经历了临床上显著的上胃肠道出血。应用奥美拉唑后4小时胃pH是7.1(平均值),开始应用奥美拉唑后的平均胃pH是6.8(平均值),以及开始应用奥美拉唑后最低pH是5.6(平均值)。肺炎的发生率是12%。该高危群体中没有患者经历了因应用奥美拉唑而引起的不良事件或药物相互作用。

结论: 奥美拉唑溶液防止了机械换气的特护患者出现临床上显著的上胃肠道出血并保持5.5以上的胃pH,没有产生毒性。

材料和方法:

该研究方案获得了 Institutional Review Board for the University of Missouri at Columbia 批准。

研究群体: 被收入 Missouri 大学医院的手术加强护理和烧伤单元、具有完整的胃、装有鼻胃管、以及预料在加强护理单元留置至少48小时的所有成年(>18岁)患者都被考虑包括于本研究中。包括的患者还必须具有<4的胃pH,必须被机械换气并且在最初接受奥美拉唑悬浮液后最少24小时具有下列另外的危险因子之一:改变了意识水平的头损伤,深度烧伤(>20%体表面积),急性肾衰竭,酸碱障碍,多重创伤,凝血病,多次手术操作,昏迷,持续一小时以上的低血压或脓毒症(见表4)。脓毒症被定义为,在血液或组织中存在侵入性病原生物或它们的毒素导致包括下列现象中两个或更多个的全身反应:体温大于38℃或小于36℃,心率大于90次/分钟,呼吸率大于20次/分钟(或者 P_{O_2} 低于75 mmHg),以及白细胞计数大于12,000或小于4,000个细胞/ mm^3 或者大于10%带[Bone, Let's Agree on Terminology: Definitions of Sepsis, 危症护理医学, 19:27(1991)]。还包括这样的患者:用 H_2 -拮抗剂治疗已经失败或者在接受 H_2 -拮抗剂治疗时经历了不良事件。

将下列患者排除在本研究以外:如果他们通过鼻胃管接受了吡咯抗真菌剂;可能吞咽出血(例如,面部破裂和/或窦道破裂,口腔撕裂);患有严重的血小板减少症(血小板计数少于30,000个细胞/ mm^3);经由

鼻胃管的接受肠内喂食；或者具有迷走神经切断术、幽门成形术或胃成形术的医疗史。此外，进入 ICU(没有预防)后 48 小时胃 pH 大于 4 的患者不适合参与本研究。发作消化道内出血，该出血粘膜损伤(例如，内镜检查证实静脉曲张出血或 Mallory-Weiss 撕裂伤，口腔损伤，由于安装鼻胃管引起的鼻撕裂伤)与应激无关的患者应从功效评价中排除并将他们分类为具有非应激相关的粘膜损伤出血。将这排除在外的原因是，非应激相关的粘膜损伤出血对功效相关的结果的混淆作用，例如，应用鼻胃吸出物检查来确定临床上显著的上胃肠道出血。

研究药物给予：由患者的护士应用如下指示就在给药前配制奥美拉唑溶液：将一颗或两颗 20 mg 奥美拉唑胶囊的内含物倒入取出了冲头的、空的 10 ml 注射器(安装了 20 号的针头)。(奥美拉唑缓释胶囊，Merck & Co., Inc., West Point, PA)；重新装上冲头，取下针头的盖子；抽吸 10 ml 8.4 % 碳酸氢钠溶液或 20 ml - 如果施药 40 mg (Abbott Laboratories, North Chicago IL)，导致每 ml 8.4 % 碳酸氢钠 2 mg 奥美拉唑的浓度；并使奥美拉唑的肠衣丸完全分解，30 分钟(搅拌有利于分解)。所得制剂中的奥美拉唑部分地溶解和部分地悬浮。该制剂应当具有乳白色外观和细小的沉积物，而且应当在服用前振荡。该溶液不与酸性物质一起服用。进行了高压液相色谱研究，证实了该简化奥美拉唑悬浮液制剂在室温下保持 > 90 % 效价达 7 天。在室温下贮存时，该制剂保持没有细菌和真菌污染达 30 天(见表 7)。

奥美拉唑溶液的最初剂量是 40 mg，6 ~ 8 小时后接着第二次 40 mg 剂量，然后每天上午 8:00 服用的剂量是 20 mg。每次剂量都是经由鼻胃管服用的。随后用 5 ~ 10 ml 自来水冲洗鼻胃管并夹紧至少一小时。继续奥美拉唑治疗直到不再需要应激性溃疡预防(通常在取出鼻胃管后患者经口摄取水/食物，或者患者脱离机械换气后)。

初级结果测定：该研究中的初级结果测定是临床上显著的应激相关性粘膜出血，该粘膜出血定义为应激相关性粘膜出血的内镜检查证据或者经鼻胃管检测到鲜红色血液，在 5 分钟灌洗后不清除或者持续的潜血筛选试剂 (SmithKline Diagnostics, Sunnyville, CA) 阳性咖

啡细状物质达连续 4 小时，不用灌洗(至少 100 ml)清除并且引起血细胞比容减小 5%。

次级结果测定：次级功效测定是服用奥美拉唑后 4 小时测定的胃 pH，开始服用奥美拉唑后的平均胃 pH 和服用奥美拉唑期间的最低胃 pH。胃 pH 是通过鼻胃管抽吸胃内含物后立即测定的。利用 pH 试纸 (pHydrion 改良的 pH 试纸，Microessential Laboratory, Brooklyn, NY) 来测定胃吸出物的 pH。试纸条的 pH 范围是 1 ~ 11，增额是一个 pH 单位。在开始奥美拉唑溶液治疗以前、就在每次剂量前、以及剂量之间每 4 小时测定胃 pH。

其它次级结果测定是不良事件(包括药物相互作用)和肺炎的发生率。记录了该研究中发生的任何不良事件。采用 Centers for Disease Prevention and Control 的医院肺炎定义 (Garner 等，1988) 的指征确定肺炎。根据这些标准，患有肺炎的患者是这种患者，他接受胸部体检的叩诊时具有罗音或浊音或者具有显示新的或进行性的渗入物、实变、成洞、或者胸膜渗漏的胸部的放射照片并且具有至少两个下列现象：新的脓痰或者痰的性质改变，从血液培养物分离出有机体，发热或白细胞增多，或者从保护性样品刷或支气管肺泡灌洗感染的证据。符合所述关于肺炎的标准并接受治疗肺炎的抗微生物剂的患者包括于肺炎发病率图中。这些标准还用作服用研究药物首次剂量之前的初始筛选以确定是否在开始服用奥美拉唑悬浮液以前存在肺炎。

医疗成本分析：进行了利用奥美拉唑溶液的应激性溃疡预防的药物经济学评价。该评价包括，总药物费用(获得和服用)，与不良事件(例如，精神病学会诊为精神错乱)相关的实际费用，与临床上显著的上胃肠道出血相关的费用。通过将奥美拉唑 20 mg 胶囊、50 ml 碳酸氢钠小瓶，以及 10 ml 带针头的注射器的平均规定成本；护理时间(给药，pH 监测)；配药时间(药物配制)；以及处理费用加合而计算总药物成本。与临床上显著的上胃肠道出血相关的费用包括，内镜检查费用和伴随的会诊费用，止血所需的操作(例如，手术，止血剂，内镜检查操作)，延长的住院时间(由参与医生评估)，以及用来治疗胃肠道出血的

药物费用。

统计分析：利用配对 t-检验(两侧(two-tailed))来比较服用奥美拉唑溶液以前和之后的胃 pH 并将服用奥美拉唑溶液以前的胃 pH 与开始服用奥美拉唑后测定的平均和最低胃 pH 进行比较。

结果：

77 名患者符合纳入和除外的标准并接受奥美拉唑溶液(见图 2)。两名患者因为没有再用奥美拉唑服用方案而被排除在功效评价以外。在一病例中，在服用头两次剂量以前奥美拉唑肠衣丸没有完全裂解，它对胃 pH 产生不稳定的影响作用。刚给患者服用一次剂量的奥美拉唑溶液(其中，已经使奥美拉唑肠衣丸完全裂解)，胃 pH 就增大到 6 以上。

第二个排除在外的原因是，在服用奥美拉唑剂量后没有关闭鼻胃管抽吸。这导致对胃 pH 瞬时的影响。关闭抽吸后继续奥美拉唑剂量，从而实现胃 pH 的控制。两名患者被认为失效，是由于用标准的奥美拉唑 20 mg/天维持剂量控制不能保持适当的胃 pH。当奥美拉唑剂量增大到 40 mg/天(40 mg 一次/天或 20 mg 两次/天)时，两名患者的胃 pH 保持在 4 以上。将这两名患者包括于安全性和功效评价中，包括胃 pH 分析。宣布这两名患者失败后，不再观察他们的 pH 值。

其余 75 名患者的年龄在 18 ~ 87 岁范围内；42 名患者是男性，而 33 人是女性。所有患者在研究期间都被机械换气。表 4 示出了本研究中患者表现的应激相关的出血的危险因子频率。该群体中最常见的危险因子是机械换气和大手术。对于任何给定的患者来说，危险因子的范围是 2 ~ 10，具有平均 3(±1)(标准差)。参与本研究的 5 名患者在接受连续的雷尼替丁(150 mg/24 hr)或西咪替丁(900 mg/24 hr)输注时出现临床上显著的出血。在所有这 5 病例中，开始奥美拉唑治疗后 36 小时内，出血消除了，而且胃 pH 升高到 5 以上。有 3 名患者在接受 H₂-拮抗剂(按前文概述的剂量)时发生连续两次胃 pH 值低于 3 以后被征入。在所有这 3 病例中，开始奥美拉唑治疗后 4 小时内胃 pH 升高到 5 以上。其他 4 名患者是在 H₂-抗原疗法期间经历了精神错乱(n = 2)或血小板减少症(n = 2)后被征入该研究的。在转换疗法后 36 小

时内，这些不良事件都消除了。

应激相关粘膜出血和死亡率：接受了缓冲奥美拉唑溶液作为他们的最初预防抗应激相关粘膜出血的 65 名患者，没有一个发生明显的或临床上显著的上胃肠道出血。在进入研究前发作了上胃肠道出血的 5 名患者中的 4 人中，在开始奥美拉唑溶液后 18 小时内出血现象消退到只存在潜血(潜血筛选试剂-阳性)；所有患者在 36 小时内都停止出血了。该组病危患者中的总死亡率是 11%。没有人是因上胃肠道出血或应用奥美拉唑溶液而死亡。

胃 pH：服用奥美拉唑前的平均($\pm$ 标准偏差)胃 pH 是 3.5 ± 1.9 。在服用奥美拉唑 4 小时内，胃 pH 升高到 7.1 ± 1.1 (见图 3)；该差异是显著的($p < 0.001$)。服用奥美拉唑前的胃 pH 与服用奥美拉唑过程中的平均和最低 pH 测量值(分别是 6.8 ± 0.6 和 5.6 ± 1.3)的差异也是统计上显著的($p < 0.001$)。

安全性：该组病危患者中，奥美拉唑溶液被良好地耐受。只有一名脓毒症患者经历了一个不良事件，它可能是药物相关的血小板减少症。然而，在停止奥美拉唑后血小板计数继续减少。尽管再建立奥美拉唑治疗，血小板计数又回到正常。值得注意的是，一名依赖喷气通气机的患者不断地将导入她胃中的所有液体从口中排出了，所以不能继续奥美拉唑疗法。在研究期间没有发现临床上明显与奥美拉唑的药物相互作用。如前所述，代谢性碱中毒是接受碳酸氢钠的患者中一个潜在的忧虑。不过，奥美拉唑溶液中的碳酸氢钠的量少(12 mEq/10 ml)，没有发现电解质异常。

肺炎：接受奥美拉唑溶液的 9 名患者(12%)发作了肺炎。开始奥美拉唑治疗以前有另外 5 名患者患有肺炎。

药物经济学评价：平均治疗时间是 9 天。护理费用数据列于表 5 和 6 中。药物获得、配制、以及给药某些用于预防应激相关的上胃肠道出血的传统药剂的费用列于表 5 中。没有来自与奥美拉唑溶液的相关的毒性增加费用。由于 75 名患者中有 2 人每天需要 40 mg 奥美拉唑溶液以适当地控制胃 pH，所述获得/配制费用应当反映这一点。额外

的有赋形剂的 20 mg 奥美拉唑使护理费用每天增加 7 分。因此，奥美拉唑溶液在应激相关的粘膜出血的预防中的日护理费用是 \$ 12.60 (见表 6)。

奥美拉唑溶液是预防特护患者中临床上显著的应激相关的粘膜出血的安全而有效的治疗药物。许多危险因子对应激相关的粘膜损伤的贡献近来受到了挑战。该研究中的所有患者具有至少一个显然与应激相关的粘膜损伤相关的危险因子-机械换气。来自最近公开的研究的以前的试验和数据表明，应激性溃疡对病危患者来说是一个被证实的好处，所以，认为在该研究中包括一个安慰剂组是不伦理道德的。在奥美拉唑溶液治疗期间没有发生临床上显著的上胃肠道出血。75 名患者中有 73 人接受奥美拉唑 20 mg/天时胃 pH 保持在 4 以上。没有遇到和奥美拉唑相关的不良事件或药物相互作用。

表 4

机械换气	大手术	多重创伤	头损伤	低血压	肾衰竭	脓毒症	多次手术	酸/碱	昏迷	肝衰竭	烧伤
75	61	35	16	14	14	14	12	10	4	2	2

机械换气	大手术	多重创伤	头损伤	低血压	肾衰竭	脓毒症	多次手术	酸/碱	昏迷	肝衰竭	烧伤
75	61	35	16	14	14	14	12	10	4	2	2

该研究的患者 (n = 75) 中存在的危险因子

表 5

		每天
<u>雷尼替丁 (1-9 天)</u>		
雷尼替丁	150 mg/24 hr	6.15
辅助产品 (1)	自动分段控制的 (piggyback) (60%)	0.75
辅助产品 (2)	微型管 (等)	2.00
辅助产品 (3)	滤器	0.40
是否要求无菌配制	是的	
R. N. 时间 (\$24/hr)	20 分钟/天 (包括 pH 监测)	8.00
R. Ph. 时间, 保持换气	3 分钟 (\$40/hr)	2.00
泵吸费用	\$29/24 hrs x 50%)	14.50
9 天总计		304.20
每天雷尼替丁费用		33.80
<u>西咪替丁 (1-9 天)</u>		
西咪替丁	900 mg/24 hr	3.96
辅助产品 (1)	自动分段控制的	1.25
辅助产品 (2)	微型管 (等)	2.00
辅助产品 (3)	滤器	0.40
是否要求无菌配制	是的	8.00
R. N. 时间 (\$24/hr)	20 分钟/天 (包括 pH 监测)	
R. Ph. 时间, 保持换气	3 分钟 (\$40/hr)	2.00
泵吸费用	\$29/24 hrs x 50%)	14.50
9 天总计		288.99
每天雷尼替丁费用		32.11
<u>硫糖铝 (1-9 天)</u>		
硫糖铝	1 g x 4	2.40
辅助产品 (1)	注射器	0.20
是否要求无菌配制	不	
R. N. 时间 (\$24/hr)	30 分钟/天 (包括 pH 监测)	12.00
9 天总计		131.40
每天硫糖铝费用		14.60

备注:

不包括失败和/或不良事件的费用。

传统药物的获得、配制和送递费用。

表 6

治疗的平均时间是 9 天。护理费用都是从这些数据计算的 每天 总计

奥美拉唑(第1天)

产品获得费用	40 mg 负荷 x 2 (5.66/剂量)	11.32	11.32
辅助产品	配制溶液的原料	0.41	0.41
辅助产品	注射器 w/ 针头	0.20	0.40
是否要求无菌配制	不		
SOS 配制时间 (R. N.)	6 分钟	2.40	4.80
R. N. 时间 (\$24/hr)	21 分钟/天 (包括 pH 监测)	8.40	8.40

奥美拉唑(第 2-9 天)

产品获得费用	每天 20 mg	2.80	22.65
辅助产品	配制溶液的原料	0.41	0.82
辅助产品	注射器 w/ 针头	0.20	1.60
是否要求无菌配制	不		
SOS 配制时间 (R. N.)	6 分钟	2.40	4.80
R. N. 时间 (\$24/hr)	18 分钟/天 (包括 pH 监测)	8.40	57.60

2/75 患者每天需要 40 mg 简化奥美拉唑溶液 (第 2-9 天)

没有关于不利事件或失败的另外费用

总计

每天简化奥美拉唑溶液费用

奥美拉唑护理费用的药物经济学评价

表 7

时间	对比	1小时	24小时	2天	7天	14天
浓度 (mg/ml)	2.01	2.07	1.94	1.96	1.97	1.98

简化奥美拉唑溶液在室温 (25℃) 下的稳定性。数值都是三个样品的平均值。

实施例 X

奥美拉唑溶液的抑细菌和抑真菌效果

本申请人分析了奥美拉唑溶液的抗微生物的或抑菌的效果。将按本发明配制的奥美拉唑溶液 (2 mg/ml 8.4 % 碳酸氢钠) 在室温下贮存四周, 然后分析真菌和细菌的生长。在室温下贮存四周后, 没有检测到细菌或真菌的生长。

将按本发明配制的奥美拉唑溶液 (2 mg/ml 8.4 % 碳酸氢钠) 在室温下贮存十二周, 然后分析真菌和细菌的生长。在室温下培育十二周后, 没有检测到细菌或真菌的生长。

这些试验的结果阐明了本发明的奥美拉唑溶液的抑细菌和抑真菌特性。

实施例 XI

A. 生物等效研究。

大于 18 岁的健康男性和女性研究参与者将随机接受呈下列形式的奥美拉唑:

(A) 20 mg 液体制剂: 约 20 mg 奥美拉唑于 4.8 mEq 碳酸氢钠中, 用足量水稀释到 10 ml;

(B) 20 mg 液体制剂: 约 2 mg 奥美拉唑/1 ml 8.4 % 碳酸氢钠;

(C) Prilosec® (奥美拉唑) 20 mg 胶囊;

(D) 通过下列方法制备的胶囊: 将非肠衣的奥美拉唑 20 mg 填入 #4 空明胶胶囊 (Lilly) 均匀地分散在 240 mg 碳酸氢钠粉末 USP 中而形成囊芯。然后将该囊芯与 600 mg 碳酸氢钠 USP 和 110 mg 预糊化淀粉 NF 一起填入 #00 空明胶胶囊 (Lilly)。

在适当筛查和知情同意后, 健康志愿者将随机接受下列四个通过

拉丁方随机分配的方案中的一个。每一位受试者将根据随机序列与每个方案进行交叉直到全部受试者接受了所有四个方案(每个方案相隔一周)。

方案 A(20 mg 奥美拉唑于 4.8 mEq 碳酸氢钠中, 体积是 10 ml); 方案 B(20 mg 奥美拉唑于 10 ml 8.4% 碳酸氢钠中, 体积是 10 ml); 方案 C(完整的 20 mg 奥美拉唑胶囊); 方案 D(胶囊中的胶囊制剂, 见上文)。对于每个剂量/周, 受试者将具有一个为了取血样而放置的静脉内盐水锁(saline lock)。对于每个方案, 将在 24 小时中取血样共计 16 次(最后的两个样品是在服药后 12 和 24 小时获得的)。

B. 患者合格性

同意 4 名健康女性和 4 名健康男性参加该研究。

C. 纳入标准

签署知情同意书。

D. 排除标准

1. 当前正服用 H_2 -受体拮抗剂, 抗酸剂, 或硫糖铝。
2. 最近(7 天内)用兰索拉唑、奥美拉唑或其它质子泵抑制剂治疗。
3. 最近(7 天内)用华法林治疗。
4. 静脉曲张出血的病史。
5. 消化性溃疡病的病史或目前活动性胃肠道出血。
6. 迷走神经切断术或幽门成形术的病史。
7. 在 30 天内接受了研究用药物的患者。
8. 用酮康唑或伊曲康唑治疗。
9. 对奥美拉唑过敏的患者。

E. 药物动力学评价和统计分析

在采集的 2 小时内将血样离心, 然后分离血浆并在 -10°C (或更低温度) 冷冻直到检测。药物动力学变量应包括: 达到峰浓度时间, 平均峰浓度, AUC (0-t) 和 (0-无穷大), 用方差分析检测统计学差异。生物利用度将通过两个单侧检验的 90% 置信区间对 AUC 的自然对数来估测。

F. HPLC 分析

将应用奥美拉唑和内标(H168/24)。奥美拉唑和内标将通过 Amantea 和 Narang 所述方法的改良方法来测定。(Amantea MA, Narang PK, Improved Procedure for Quantification of Omeprazole and Metabolites Using Reversed-Phased High Performance Liquid Chromatography. J. CHROMATOGRAPHY 426; 216 ~ 222(1988))。简单地说,将 20 μ l 奥美拉唑 2 mg/ml NaHCO_3 或 Choco-Base 奥美拉唑悬浮液和 100 μ l 内标与 150 μ l 碳酸盐缓冲液($\text{pH} = 9.8$)、5 ml 二氯甲烷、5 ml 己烷和 980 μ l 无菌水一起涡动。将样品离心后,提取有机层并在氮气流中干燥。用 150 μ l 流动相(40% 甲醇, 52% 0.025 磷酸盐缓冲液, 8% 乙腈, $\text{pH} = 7.4$)复配每片离心片。从复配样品中,取 75 μ l 注射到用相同的流动相以 1.1 ml/min 平衡过的 C_{18} 5U 柱上。在这些条件下,奥美拉唑在约 5 分钟洗出,而内标在约 7.5 分钟。标准曲线在 0 ~ 3 mg/ml 的浓度范围内呈线性(以前的工作用 SOS),而且在所有浓度下的日间方差系数 $< 8\%$ 。以前用 SOS 的工作中,标准曲线的典型平均 R^2 一直是 0.98(奥美拉唑 2 mg/ml NaHCO_3 8.4%)。

本申请人预计,上述试验将说明制剂(a)、(b)和(d)与制剂(c)的肠衣颗粒相比更快吸收。另外,本申请人预计,虽然剂型(a)~(d)之间的吸收速率存在差异,但制剂(a)~(d)之间吸收的程度(通过曲线下面积(AUC)测定的)应当相似。

实施例XII

静脉内质子泵抑制剂与口服壁细胞激活剂组合

十六(16)名年龄在 18 岁以上的正常、健康的男性和女性研究对象将随机接受如下泮托拉唑:

(a) 40 mg 静脉内给药 15 ~ 30 分钟,组合 20 ml 口服剂量的 8.4 % 碳酸氢钠; 以及

(b) 40 mg 静脉内给药 15 ~ 30 分钟,组合 20 ml 口服剂量的水。

受试者将接受一次剂量的上述(a)或(b),再以随机方式交叉(a)和(b)。将采集服药后泮托拉唑随时间的血清浓度数据,以及用内置

pH 探针测定的胃 pH 控制。

此外，设想了类似的研究，其中，用巧克力或其它壁细胞激活剂代替壁细胞激活剂碳酸氢钠，并用其它质子泵抑制剂代替泮托拉唑。可在质子泵抑制剂的静脉内给药前约 5 分钟内、给药期间或给药后约 5 分钟内服用所述壁细胞激活剂。

本申请人预计，这些研究将证实，当与口服壁细胞激活剂组合给药时，达到治疗效果需要显著更少的静脉内质子泵抑制剂。

此外，为了容易服用，优化包装和运输产品，可用多种形式包装静脉内质子泵抑制剂和口服壁细胞激活剂的药盒。这样的药盒可呈单元剂量或多剂量形式。

实施例 X III

奥美拉唑悬浮液的六(6)个月稳定性

通过将 8.4% 碳酸氢钠与奥美拉唑混合产生 2 mg/ml 的最终浓度而配制了一种悬浮液以测定 6 个月后奥美拉唑溶液的稳定性。将所得制剂在室温下贮存在透明的玻璃制品内，然后冷藏和冷冻。在规定的时间内充分振荡后从贮存的制剂中取样。然后将样品在 70℃ 下贮存。冷冻的样品保持冷冻直到它们被分析。采集过程完毕时，连夜用干冰将样品运送到实验室去分析。将样品振荡 30 秒，按熟知方法一式三份通过 HPLC 分析等分样。奥美拉唑和内标是通过 Amantea 和 Narang 所述方法的改良方法来测定。(Amantea MA, Narang PK, Improved Procedure For Quantitation Of Omeprazole and Metabolites Using Reverse- Phased High-Performance Liquid Chromatography, J. CHROMATOGRAPHY 426: 216 ~ 222 (1988))。将二十(20) μ l 奥美拉唑 2 mg/ml NaHCO_3 溶液和 100 μ l 内标与 150 μ l 碳酸盐缓冲液(pH = 9.8)、5 ml 二氯甲烷、5 ml 己烷和 980 μ l 无菌水一起涡动。将样品离心后，萃取有机层并在氮气流中干燥。用 150 μ l 流动相(40% 甲醇，52% 0.025 磷酸盐缓冲液，8% 乙腈，pH = 7.4)复配每片离心片。从复配样品中，取 75 μ l 注射到用相同的流动相以 1.1 ml/min 平衡的 C185 μ 柱上。奥美拉唑在约 5 min 洗出，而内标在约 7.5 min。标准曲线在 0

~ 3 mg/ml 的浓度范围内呈线性，而且在所有浓度下日间方差系数是 < 8 %。标准曲线的平均 R^2 是 0.980。

6 个月的样品显示，稳定性大于 2 mg/ml 的原始浓度的 90 %。(即，1.88 mg/ml, 1.94 mg/ml, 1.92 mg/ml)。

实施例 XIV

对处于应激性溃疡危险的患者经由十二指肠或空肠给予奥美拉唑悬浮液与经鼻胃给药相比的药物动力学和药效动力学研究

对处于应激相关的胃肠出血危险的患者，以随机、交叉方式比较了经由十二指肠或空肠途径给予奥美拉唑悬浮液和经鼻胃给药。纳入研究的合格人选都是成年患者(>18 岁)，它们是最近经历了大手术而获准入手术重症监护室的患者或是外伤后具有>18 的急性生理和慢性健康评估(APACHE II)分的患者。如要纳入该研究中，患者除了具有下列危险因子之一外还要求被机械换气：改变了意识水平的头损伤；深度烧伤(>20 %体表面积)；急性肾衰竭；酸碱障碍；多重创伤；凝血病；多次手术操作；昏迷；>1 h 的低血压；或脓毒症综合征。患者如果具有任何下列特征就不能参与该研究：胃酸过少；“不复苏”的状态；具有迷走神经切断术，幽门成形术或胃成形术的医疗史；对质子泵抑制剂过敏；活性胃肠道出血(包括静脉曲张的出血)；血小板减少症(< 30,000/mm³血小板数)；上一年中被治疗过的活性消化道溃疡病；可能处于吞咽出血(即，严重的面部创伤，口腔撕裂，咯血)危险中的；现在或在研究期间接受酮康唑或伊曲康唑或肠管喂食；或者已经在 30 天内接受了研究药物，在 5 天内接受了奥美拉唑或其它质子泵抑制剂，或者在 24 小时内接受了华法林或包括阿司匹林在内的非胆固醇抗炎药(NSAIDs)。直到已经记录到患者的胃 pH < 4.0 才开始给予研究药物。如果 48 h 过后胃 pH 不是 < 4.0，患者就被排除在研究参与以外。以前接受酸减少治疗< 24 h 的患者在停止他们的药疗法并且胃酸度达到该研究要求的 pH 范围(胃 pH < 4.0)后被允许参与。不允许受试者在研究过程中接受抗分泌剂(例如 H₂RA)。该研究方案获得了 the

Institutional Review Board for the University of Missouri at Columbia 批准并且得到了每一位受试验者在纳入研究前的知情同意。

配制了奥美拉唑悬浮液并贮存在 4℃ 下的安瓿瓶中。通过将两颗 20 mg 胶囊 (Prilosec®, Astra-Zeneca, Wayne, PA) 的内含物在保证适当混合的轻轻振荡下溶于 20 ml 8.4 % 碳酸氢钠 (Abbott Laboratories, North Chicago, IL) 而制备了奥美拉唑悬浮液。碳酸氢钠溶解肠衣珠粒而留下呈悬浮态的“游离奥美拉唑”。

在开始研究前放置一条鼻胃管和针形空肠造口导管或十二指肠管。由 X 射线证实了鼻胃管的留置, 抽吸胃内含物进行 pH 测定。空肠造口管或十二指肠管是通过标准外科技术放置的并由 X 射线确定位置。在研究的第一天, 当胃 pH 降到 < 4 时, 让患者随机接受通过鼻胃管或空肠/十二指肠管给予的一次 40 mg 奥美拉唑悬浮液剂量。当胃 pH 随后再次降到 < 4 (所有患者都 > 24 h) 时, 每位患者交换到另一给药途径接着给予一次 40 mg 奥美拉唑悬浮液剂量。在第一天后 72 h 和 pH 降到 < 4 以后, 全部患者接受了交叉剂量。在给予奥美拉唑以后, 用 10 ml 水冲洗鼻胃管或十二指肠/空肠管随后夹紧 1 ~ 2 h。应用了拉丁方交叉设计。

在 24 h 期间分成 2.5 ml 等分采集总计 60 ml 血液以确定通过不同肠途径给予的奥美拉唑的吸收参数和药物动力学参数。就在每次药物剂量前和给药后 3、5、10、20、30、60、120、240、480、720、960 和 1440 min 采集血样。将所有样品收集在红顶管 (Vacutainer®, Becton-Dickinson, Franklin, Lakes, NJ) 内, 使它们在室温下凝固 30 min, 再在 1000 g 下离心 10 分钟。除去形成的血清并立即在 -70℃ 下冷冻直到分析。该研究对每位患者进行了大约 4 天。

对接受了奥美拉唑悬浮液的所有患者继续监测整个研究期间的胃酸度 (pH)。用 Zinetics 探针 (Zinetics Medical, Salt Lake City, UT) 测定了连续胃 pH 读数。

通过以前公开的高效液相色谱分析的改良方法测定了奥美拉唑血浆浓度。该分析的线性度范围是 25 ~ 1000 ng/ml 血清。检测下限是

10 ng/ml。对整个研究来说,在标准曲线浓度范围内奥美拉唑分析的偏差系数(R^2) > 0.99。在包括在线性度范围内的浓度下偏差的分析内和分析间(intra- and interassay)系数始终< 8.5%。

利用 WinNonlin 软件, Standard Edition, 1.5 版 (Scientific Consulting, Cary, NC) 分析了血清奥美拉唑浓度-时间数据。应用非间断血管外剂量模型估测了第一次剂量药物动力学参数, 该参数包括半寿期($T_{1/2}$)、最大血清浓度(C_{max})、达到最大血清浓度的时间(T_{max})、药物清除率(Cl_{ss}/F)。通过梯形规则测定了血清-浓度时间曲线下方的面积(AUC)并利用最终血浆浓度时间曲线的拟合值外推到 24 h(AUC_{0-24})和无穷($AUC_{0-\infty}$)。

以平均值 $\pm$ SD 和(合适的话)各自值的范围报告了人口统计的、pH 和药物动力学的参数。将包括清除率(Cl 和 AUC)的各药物动力学参数之间的药效动力学关系与关于各给药途径测得的平均 pH 值进行了比较并通过线性回归进行了分析。利用 Prism 软件(GraphPad, Chicago, IL)进行了奥美拉唑浓度-时间数据、图解表示和统计分析。对于所有统计分析来说认为< 0.05 的 p 值是显著的。

对 9 名危重手术患者(5 名男人和 4 名女人)进行了奥美拉唑吸收和药物动力学分析。给药被良好耐受而没有任何明显的不良事件。这些患者的平均($\pm$ SD)年龄、体重和肌酐清除率分别是 33 ± 11 岁(范围, 23 ~ 56 岁)、 78 ± 19 kg(范围, 59 ~ 124 kg)和 95 ± 24.0 ml/min(范围, 35 ~ 120 ml/min)。患者都没有由肝功能不良的临床或试验证据证明肝病。所有 9 名患者都通过鼻胃管给药接受奥美拉唑, 相比之下, 也随机接受该药物的 7 名和 2 名患者分别经空肠或十二指肠途径给药。两组的药物动力学参数示于表 8 中。经鼻胃管和空肠/十二指肠途径给予 40 mg 奥美拉唑悬浮液后的平均血浆浓度-时间曲线形成双相曲线, 空肠/十二指肠给药组比鼻胃管给药组产生更高的峰值血清浓度(1.833 ± 0.416 μ g/ml 比 0.970 ± 0.436 μ g/ml, $p = 0.006$)。通过对比达到最大浓度的时间(T_{max}), 经鼻胃管给药时奥美拉唑的吸收也比经由空肠/十二指肠给药时慢得多(108.3 ± 42.0 比 12.1 ± 7.9 min,

$p < 0.0001$)。两组之间的其它平均药物动力学参数($t_{1/2}$ 、 Cl_{ss} 、 AUC_{0-24} 、 $AUC_{0-\infty}$)没有统计差异,不过对于经空肠/十二指肠途径接受药物的患者倾向于更短的半寿期。

空肠/十二指肠组的平均基线 pH 是 1.63 ± 0.89 , 而鼻胃组的则是 2.12 ± 0.67 ($p = 0.26$)。两组在给予奥美拉唑后 1 h 平均胃内 pH 值升高到 >4 并且在整个 24 h 研究期间保持 >4 。当比较平均 pH 数据(鼻胃(6.32 ± 1.04)比空肠/十二指肠(5.57 ± 1.15), $p = 0.015$)时,总体说来,鼻胃给药在研究期间保持更高的胃 pH 值, pH 值 < 4.0 的几率更小。

表 8. 奥美拉唑悬浮液的药物动力学参数

变量	鼻胃的 (N=9)	空肠/十二指肠 (N=9)	p 值
AUC_{0-24}	373.3 ± 256.2	375.3 ± 340.1	0.99
$AUC_{0-\infty}$	415.1 ± 291.8	396.7 ± 388.1	0.91
$T_{max}(\text{min})$	108.3 ± 42.0	12.1 ± 7.9	< 0.001
$T_{1/2}(\text{min})$	250.7 ± 100.0	162.9 ± 138.9	0.14
Cl/F	0.144 ± 0.098	0.199 ± 0.137	0.34
$C_{max}(\mu\text{g/ml})$	0.970 ± 0.436	1.833 ± 0.416	0.0006

数据都以平均值 $\pm$ SD 表示。认为 $p < 0.05$ 是统计显著的。

AUC_{0-24} = 0 ~ 24 h 的曲线下方面积; $AUC_{0-\infty}$ = 0 h ~ ∞ 的曲线下方面积; T_{max} = 达到最大血清浓度的时间; $T_{1/2}$ = 半寿期; Cl/F = 药物清除率; C_{max} = 最大血清浓度。

总之, SOS 的鼻胃给药导致比空肠/十二指肠给药更低的最大平均值 $\pm$ SD 血清浓度(0.970 ± 0.436 比 $1.833 \pm 0.416 \mu\text{g/ml}$, $p = 0.006$)。当经由鼻胃管给药时 SOS 吸收慢得多(108.3 ± 42.0 比 $12.1 \pm 7.9 \text{ min}$, $p < 0.001$)。然而, 所有给药途径导致血清浓度-时间曲线下方相似的 SOS 面积($AUC_{0-\infty}$)(415.1 ± 291.8 比 $396.7 \pm 388.1 \mu\text{g h/ml}$, $p =$

0.91)。不论给药途径如何，在给予 SOS 后 1 h 平均胃内 pH 值保持>4 并且在整个 24 h 研究期间保持>4(鼻胃 (6.32 ± 1.04) 比空肠/十二指肠 (5.57 ± 1.15), $p = 0.015$)。

实施例 XV

对处于应激相关的粘膜损伤 (SRMD) 危险中的患者的简化奥美拉唑悬浮液 (SOS) 药物动力学/药效动力学研究

A. 方案

将处于应激相关的粘膜损伤 (SRMD) 危险中的住院患者纳入该研究以评估伴随于 20 mEq 碳酸氢钠悬浮液中的一次剂量奥美拉唑 40 mg 的血清浓度对时间曲线和胃内 pH 变化。认为处于 SRMD 危险中的患者是合格人选，而且他们在以前没有接受用奥美拉唑的处理 (5 天内)。获得了知情同意。通过标准方法将一条鼻胃管 (具有一个 pH 探头 - 嵌入端头-GraphProbe ZineticsMedical) 置于胃中。患者在胃 pH 降到 4 以下后接受一次剂量的 SOS (40 mg 奥美拉唑于 20 mL 8.4% 碳酸氢钠中)。在下列时间得出奥美拉唑的血清浓度：

0 min	3 min	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
45 min	1 hr	2 hrs	4 hrs	8 hrs	12 hrs	24 hrs

利用来自 Sandhill scientific 的 ZineticsMedical GraphProbe 和 DataLogger 进行了胃 pH 跟踪。

将血清超速离心后贮存在 -70°C 并作为一批送到 Georgetown University Medical Center 的 David Flockhart MD 博士那里进行 HPLC (高压液相色谱) 分析。

B. 结果

下列表 12、13、14 和 15 提供了 17 名治疗对象的奥美拉唑血浆浓度。下文还归纳了药物动力学和药效动力学的测定值。

1. 药物动力学

吸收：由很多治疗对象在 <10 分钟内血清中奥美拉唑的出现说明了吸收是迅速的。

T_{max}：与肠衣颗粒相比也迅速达到了 C_{max} (最大血清浓度)。在 1

小时 (T_{max}) 前几乎每一名患者中都出现了 C_{max}。

AUC: 由曲线下方的面积 (AUC) 测得, 与肠衣形式的奥美拉唑相比奥美拉唑的吸收似乎没有显著减小。

2. 药效动力学

对第一次奥美拉唑剂量来说, 胃 pH 控制似乎非常迅速并保持在异常高的 pH。

表 9. 第 1 ~ 5 号患者的奥美拉唑浓度与时间关系 (μg/ml)

时间	患者 # 1 [奥美拉唑] μg/ml 血浆	患者 # 2 [奥美拉唑] μg/ml 血浆	患者 # 3 [奥美拉唑] μg/ml 血浆	患者 # 4 [奥美拉唑] μg/ml 血浆	患者 # 5 [奥美拉唑] μg/ml 血浆
1 min.	ND	ND	ND	ND	ND
3 min.	ND	0.155	0.149	0.02	ND
5 min.	0.201	0.44	0.165	0.148	0.1
10 min.	0.322	0.551	0.233	0.34	0.278
15 min.	ND	0.587	0.261	0.44	0.413
20 min.	0.381	1.01	0.382	0.554	0.537
30 min.	0.445	1.33	0.386	0.718	0.628
45 min.	0.658	1.46	0.445	0.89	0.68
1 hr.	0.755	1.24	0.501	0.893	0.749
2 hrs.	0.911	0.894	0.715	0.695	0.763
4 hrs.	0.976	0.13	0.463	ND	0.622
8 hrs.	0.78	0.05	0.305	ND	0.319
12 hrs.	0.303	ND	0.293	ND	0.133
18 hrs.	ND	ND	ND	ND	ND
24 hrs.	0.218	ND	0.215	ND	ND

表 10. 第 6 ~ 10 号患者的奥美拉唑浓度与时间关系 ($\mu\text{g/ml}$)

时间	患者 # 6 [奥美拉唑] $\mu\text{g/ml}$ 血浆	患者 # 7 [奥美拉唑] $\mu\text{g/ml}$ 血浆	患者 # 8 [奥美拉唑] $\mu\text{g/ml}$ 血浆	患者 # 9 [奥美拉唑] $\mu\text{g/ml}$ 血浆	患者 # 10 [奥美拉唑] $\mu\text{g/ml}$ 血浆
1 min.	ND	ND	ND	ND	ND
3 min.	ND	ND	ND	ND	0.041
5 min.	ND	0.756	0.291	0.044	0.058
10 min.	0.067	1.15	0.316	0.0525	0.117
15 min.	0.072	0.95	0.34	0.073	0.192
20 min.	0.05	ND	0.44	0.096	0.213
30 min.	0.0925	ND	0.66	0.152	0.237
45 min.	0.095	ND	0.437	0.186	0.234
1 hr.	0.058	0.623	0.386	0.24	0.263
1 hr. 15 min.	ND	0.61	ND	ND	ND
2 hrs.	0.012	0.177	0.153	0.406	0.221
4 hrs.	ND	0.107	0.044	0.865	0.391
8 hrs.	ND	ND	ND	0.303	0.164
12 hrs.	ND	ND	ND	0.168	0.055
18 hrs.	ND	ND	ND	ND	ND
24 hrs.	ND	ND	ND	0.108	ND

表 11. 第 11 ~ 15 号患者的奥美拉唑浓度与时间关系 ($\mu\text{g/ml}$)

时间	患者 # 11 [奥美拉唑] $\mu\text{g/ml}$ 血浆	患者 # 12 [奥美拉唑] $\mu\text{g/ml}$ 血浆	患者 # 13 [奥美拉唑] $\mu\text{g/ml}$ 血浆	患者 # 14 [奥美拉唑] $\mu\text{g/ml}$ 血浆	患者 # 15 [奥美拉唑] $\mu\text{g/ml}$ 血浆
1 min.	ND	ND	ND	ND	ND
3 min.	0.0275	ND	ND	ND	ND
5 min.	0.0735	ND	ND	ND	0.1075 (或 20 min.)
10 min.	0.131	ND	1.12	0.131	0.155
15 min.	0.154	ND	1.08	0.161	0.176
17 min.	ND	ND	ND	ND	ND
20 min.	0.177	0.012	1.04	0.187	ND (或 5 min.)
30 min.	0.388	0.025	0.865	0.224	0.184
45 min.	0.526	0.046	0.841	0.269	0.196
1 hr.	0.486	0.077	0.896	0.276	0.155
2 hrs.	0.458	0.128	0.504	0.343	0.17
4 hrs.	0.466	0.17	0.278	0.435	0.139
8 hrs.	0.232	0.148	0.145	0.204	ND
12 hrs.	0.093	0.052	ND	0.131	ND
18 hrs.	ND	ND	ND	ND	ND
24 hrs	ND	ND	ND	ND	ND

表 12. 第 16 ~ 17 号患者的奥美拉唑浓度与时间关系 ($\mu\text{g/ml}$)

时间	患者 # 16 [奥美拉唑] $\mu\text{g/ml}$ 血浆	患者 # 17 [奥美拉唑] $\mu\text{g/ml}$ 血浆
1 min.	ND	ND
3 min.	ND	ND
5 min.	ND	ND
10 min.	ND	0.504
15 min.	ND	0.6932
20 min.	ND	0.765
30 min.	0.076	0.777
45 min.	0.186	0.645
1 hr.	0.242	0.547
2 hrs.	0.193	0.508
4 hrs.	ND	ND
8 hrs.	ND	ND
12 hrs.	ND	ND
18 hrs.	ND	ND
24 hrs.	ND	ND

实施例 XVI

对禁食患者经口送递奥美拉唑和不同剂量抗酸剂的药物动力学与药效动力学对比

A. 试验品的给予

按下列方案对每一名研究对象给予试验品:

第 1 阶段: 在禁食状态用 60 mL (2 盎司) 水给予 1 片抗酸剂片 (30 mEq 1 份碳酸氢钠比 3 份碳酸钙) 加 40 mg 奥美拉唑粉末。

第 2 阶段: 给予研究对象奥美拉唑 40 mg 和 20 mEq 碳酸氢钠的溶液/悬浮液 (总体积 20 mL 于安瓿瓶中)。在给药后立即 (30 秒内) 用少量水冲洗瓶子, 也将冲洗液给予研究对象。重复该冲洗步骤以至在给予 20 mL 奥美拉唑/碳酸氢钠溶液/悬浮液后给予研究对象总计 100 mL 水。

第 3 阶段: 在禁食状态给予 1 颗 Prilosec 胶囊 (40 mg 单独的肠衣奥美拉唑) 与 120 mL 水。

第 5 阶段: 在禁食状态用 120 mL 水给予 1 片抗酸剂片 (30 mEq 1 份碳酸氢钠比 1 份碳酸钙) 加 40 mg 奥美拉唑粉末。

B. 处理期间

临床只需 1 天(第 1 天)。在开始 pH 监测前,患者在临床通宵禁食至少 10 小时,让他们随意饮水直到给予剂量前 1 小时时为止。

接受 40 mg 奥美拉唑粉末的每一名研究对象都是通过现场医生直接对舌背中部给予药品。此后研究对象立即服用一片或两片抗酸剂口嚼片并开始咀嚼。每一名研究对象继续咀嚼该片剂,同时使它与奥美拉唑粉末混合,小心避免立刻吞咽该粉末。开始咀嚼一分钟后(而且在完全吞咽试验药品以后),每一名研究对象在吞咽前饮水 60 ~ 120 mL 冲洗口腔。直到投药后 6 小时测定 pH 和抽取血样以前不让另外饮水。可随意饮水。至于药物动力学/药效动力学取样,零时刻是开始咀嚼时的时刻。

C. 纳入标准

研究对象如果符合所有下列条件就纳入该试验

1. 是年龄为 18 ~ 45 岁的非亚洲男性。
2. 在理想体重的约 20% 范围内。
3. 基于医疗史、体检和检验值处于良好的健康状态。
4. 最近一年来没有用过任何形式的烟草(例如吸烟、咀嚼品)。
5. 能耐装配鼻胃 pH 探针至少 5 分钟。
6. 每次试验访问时具有小于 2.5 的基础胃 pH。

D. 排除标准

研究对象如果符合下列条件的任一项就从该试验排除

1. 具有显著的胃肠疾病或状态的历史/或并发症,例如 GERD、胃灼热、回流性食管炎、消化性溃疡病(胃的或十二指肠的)或者消化性溃疡病的家族史、胃手术(例如迷走神经切断术、幽门成形术)。
2. 具有下列疾病的任何显著的医疗史或并发症,例如呼吸的、过敏性的、精神病的、神经病的、肾的、肝的、心血管的、代谢的、或内分泌的病情,或是研究人员或医疗监护人认为足够严重地干扰试验的进行、完成或结果的或者对研究对象构成不可接受的危险的任何其它医疗病情。

3. 具有显著的药物过敏史。
4. 对试验药品的任何组分具有已知的超敏反应。
5. 在任何试验访问时具有对酒精或其它药物的阳性尿检验。
6. 在第1阶段以前14天内或在试验期间服用过任何胃抗分泌药物, 例如H₂拮抗剂或PPIs, 或者抗酸剂(包括OTC药物)。
7. 在进入每个试验阶段的临床48小时内摄食过含黄嘌呤的食物或饮料(例如咖啡、茶、巧克力)。
8. 在任何试验阶段给予剂量的7天内摄食过葡萄柚汁。
9. 在进入该试验的90天内献过血。
10. 在进入该试验前90天内用任何研究药物或疗法处理过或者参加过临床试验。
11. 具有可能会干扰评价、在对研究对象给予试验药物时构成另外的危险或阻止试验的完成的任何状态, 包括不顺应性、酒精中毒或滥用药物的历史。
12. 具有偏离由当地实验室确定的、研究人员判断为可能的临床显著性的正常参考范围20%以上的任何实验室检验结果。
13. 感染人免疫缺陷病毒的证据。
14. 乙型肝炎表面抗原的已知带菌者。
15. 丙型肝炎抗体的已知携带者。

E. 奥美拉唑药物动力学

在每次投药前30分钟内, 以及在投药后5、10、15、30、45、60、90、120、180、240、300和360分钟(6小时)采集用来测定血浆奥美拉唑的血样(10 mL)。这些样品是在记录胃pH的同时采集的。利用以前获准的LC-MSMS分析法测定血浆奥美拉唑。零时刻是受试者首次咀嚼片剂、吞咽胶囊或首次吞咽试验药品的液体制剂的时刻。

F. 试验药品评价(第1天)

在第1天, 禁食多于或少于10小时后, 在早上投药前1小时开始胃液的pH记录。pH监测连续到投药后6小时。

G. 奥美拉唑的药物动力学分析

评价了下列药物动力学参数:

- 每个采样时间的奥美拉唑血浆浓度。
- 没有内插而直接从数据获得的峰值奥美拉唑血浆浓度 (C_{max}) 和达到峰值血浆浓度的时间 (T_{max})。
- 从最终血浆奥美拉唑浓度的 $\log$ 线性回归分析测定的最终消除速率常数 (k_{el})。
- 作为 $0.693/k_{el}$ 计算的最终消除半寿期 ($t_{1/2}$)。
- 利用梯形规则计算的从零时间到“ t ”时间奥美拉唑血浆浓度-时间曲线下方的面积 (AUC_{0-t})，“ t ”时间的血浆浓度是最后可测浓度。
- 作为 $AUC_{0-t} + C_t/k_{el}$ 计算的从零时间到无限长时间奥美拉唑血浆浓度-时间曲线下方的面积 (AUC_{0-inf})，其中， C_t 是最后可测血浆浓度，而 k_{el} 则是上文定义的最终消除速率常数。

H. 开始、持续时间和效果的大小

作用的开始定义为采用活性物处理时的值显著不同于相应的基线值的最早时间。对每位研究对象的基线值是十二个 5 分钟的基线阶段的平均值。

作用的持续时间是采用活性物处理时的值显著不同于相应的基线值的最晚时间。

效果的大小是关于每个 5 分钟投药后间隔和关于投药后间隔 0 ~ 360 分钟评价的。

I. 描述

抗酸剂咀嚼片是 Murty Pharmaceuticals, Inc. (518 Codell Drive, Lexington, KY 40509-1016) 生产的并且包含碳酸氢钠和碳酸钙以及常规赋形剂。口服的另外制剂除了含奥美拉唑以外还可能包含呈片剂或液体的碳酸氢钠和/或碳酸钙。USP 级散装奥美拉唑是从 Esteve Quimica, S. A. (Barcelona, Spain) 购买的。

在试验现场，药剂师们将奥美拉唑粉末与粉状薄荷调味剂和 Equal® 甜味剂 (含有天冬甜素) 混合 [1 份奥美拉唑: 2 份薄荷调味剂: 1.8 份 Equal®]。至于每个单元剂量，在每个时间段中给予剂量的 1 ~ 2 小时内用分析天平称量 120 mg (含 40 mg 奥美拉唑粉末)。在控制的湿度和温度条件下贮存该混合物。

J. 结果

在下表 13 中提供了 10 名研究对象的奥美拉唑血浆浓度

表 13. 奥美拉唑浓度 (ng/ml)

对象 时间 编号	取样时间(小时)												
	0.00	0.08	0.17	0.25	0.50	0.75	1.00	1.50	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00
1 1	0.00	16.4	321	738	968	783	605	357	211	97.9	40.1	16.9	11.4
1 2	0.00	79.3	312	388	441	454	292	200	128	43.4	21.0	9.44	4.32
1 3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	39.4	120	366	406	161	109
1 5	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
2 1	0.00	6.82	234	326	582	875	615	322	220	84.2	38.1	14.7	6.39
2 2	0.00	47.6	84.3	168	1040	717	484	265	162	67.6	26.2	11.6	4.02
2 3	0.00	0.00	0.00	0.00	1.57	51.3	98.6	363	379	429	204	99.0	51.2
2 5	0.00	22.9	315	661	983	797	582	375	306	124	57.8	25.3	12.2
3 1	0.00	203	1230	1450	1000	693	525	306	191	79.3	32.2	14.8	7.22
3 2	0.00	20.6	302	583	831	740	573	336	203	82.0	37.6	17.6	9.38
3 3	0.00	0.00	0.00	0.00	9.85	57.7	179	683	681	345	158	85.4	45.9
3 5	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
4 1	0.00	4.57	164	516	1230	780	495	254	153	55.0	20.8	8.52	3.93
4 2	0.00	9.53	61.6	471	881	566	388	182	107	36.5	17.9	6.17	2.63
4 3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	18.6	386	454	233	126	81.3	51.7
4 5	0.00	196	1240	1740	994	644	493	305	207	101	44.3	18.9	8.16
5 1	0.00	107	984	1080	662	409	250	118	60.3	19.7	7.44	2.95	1.47
5 2	0.00	385	1400	1380	693	394	278	144	78.1	21.8	7.20	2.16	BQL
5 3	0.00	0.00	0.00	BQL	9.25	44.0	319	340	252	95.5	38.8	14.6	8.16
5 5	0.00	88.9	1210	1120	677	430	325	173	97.8	35.1	13.4	5.04	2.06
6 1	0.00	32.8	349	552	648	425	267	133	68.4	24.7	9.90	4.21	2.72
6 2	0.00	13.0	68.8	101	469	349	241	212	104	31.8	9.31	3.17	1.16
6 3	0.00	0.00	0.00	0.00	24.0	234	588	351	162	85.0	29.0	14.4	5.59
6 5	0.00	5.72	26.6	50.2	190	514	398	177	108	51.3	22.0	7.75	3.45
7 1	0.00	5.24	97.4	269	638	543	431	255	164	63.6	29.0	11.9	5.79
7 2	0.00	84.0	960	1170	899	543	433	231	140	54.1	24.0	12.0	5.54
7 3	0.00	0.00	0.00	5.42	31.0	992	1110	515	310	115	47.0	21.8	9.32
7 5	0.00	5.35	72.9	165	363	302	221	268	256	150	71.1	29.4	11.4
8 1	0.00	49.9	358	746	1090	784	609	367	243	104	51.1	23.1	12.1
8 2	0.00	38.6	262	1280	846	563	434	237	148	66.9	29.5	15.7	6.15
8 3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.84	80.6	401	313	476	225	108	47.1
8 5	0.00	19.7	148	582	1130	822	688	461	264	132	64.5	31.8	15.8
9 1	0.00	16.0	139	309	462	355	330	605	317	111	47.2	21.9	10.2
9 2	0.00	277	1550	1740	1150	744	522	305	178	79.2	36.6	14.1	6.96
9 3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.62	47.7	551	566	287	153	98.0	52.5
9 5	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
10 1	0.00	15.8	130	202	311	233	456	378	187	61.6	21.2	9.90	4.20
10 2	0.00	250	1010	1100	634	421	310	136	80.7	28.5	11.6	4.85	1.87
10 3	0.00	0.00	0.00	0.00	5.80	114	148	366	390	174	79.4	29.2	10.5
10 5	0.00	103	994	1190	702	562	353	198	110	36.7	14.3	5.40	2.28

NS = 没有样品

LOQ = 测定的极限: 1.00 ng/ml

BQL = 低于测定极限

VI. 质子泵抑制剂组合物和优化将与质子泵抑制剂组合服用的缓冲剂的方法

A. 前言

设计本发明的组合物以致迅速释放活性药物到送递部位(通常是胃)不需肠包衣或缓释剂型,同时防止药物酸降解。例如,可将酸不稳定的质子泵抑制剂与一种或多种足以在任意环境中保护该质子泵抑制剂的缓冲剂配制或一起服用,最终目的是通过液体、粉末或固体剂型将质子泵抑制剂送递到胃部(或其它环境),导致活性药物立即释放到送递部位以致所述质子泵抑制剂能被迅速吸收。因此,本申请人发现了,与一定的质子泵抑制剂一起服用或混合的一定量的缓冲剂在下列条件下可防止质子泵抑制剂的酸降解,即,当所述缓冲剂在胃中或其它环境中产生的pH等于质子泵抑制剂的pKa加足以保护质子泵抑制剂以免受酸解的量并在服用后向血液提供未降解的和生物活性的质子泵抑制剂(例如,质子泵抑制剂的pKa的最终pH + 0.7 log值将使降解减少到约10%)。这样的缓冲剂与氢离子的反应速率应当超过氢离子与质子泵抑制剂的相互作用。所以,缓冲剂和质子泵抑制剂的溶解度是重要的考虑因素,因为溶解度是H⁺离子与其它化合物的反应速率的关键决定因素。

通常,本发明的质子泵抑制剂制剂包含两种主要组分:一种质子泵抑制剂和一种必需缓冲剂。必需缓冲剂可能包括,与HCl(或处于有意义的环境中的其它酸)反应的速率比质子泵抑制剂与同样酸反应的速率更快的一种缓冲剂或几种缓冲剂的组合。当处于液相(通常在水中)时,必需缓冲剂产生并保持至少质子泵抑制剂的pKa的pH。在一个实施方案中,通过将环境的pH升高到等于质子泵抑制剂的pKa加约0.7 log值(或更大),可将预计的降解(离子化)从约50%减小到约10%。

如本文应用的,“必需 pH”是最小化或消除酸引起的质子泵抑制剂降解所需有意义环境的最低 pH。应用的缓冲剂可使环境的 pH 升高到必需 pH,以致 30%、40%或 50%的质子泵抑制剂未被降解,或者以足够实质上保护(即,大于 50%稳定性)质子泵抑制剂的量存在。

在另一个实施方案中,必需 pH 是质子泵抑制剂的 pKa。在进一步的实施方案中,必需 pH 是质子泵抑制剂的 pKa 加 $\log 0.7$ 的和。约 0.7 的 $\log$ 值与 pKa 相加,它表示质子泵抑制剂的稳定性从 pKa 加 1 $\log$ 值减小约 5.01187%,于是导致约 90%的稳定性,这是药物产品所需的广泛接受的值。在一些情况下,可能准许接受小于 $\log 0.7$ 的值。

本发明一方面提供了,还有可提供中和容量(必需缓冲容量(“EBC”))足量缓冲剂以保持质子泵抑制剂从环境进入血液的整个停留时间内环境(通常是胃)的高 pH。

B. 必需缓冲剂

必需缓冲剂分成两组:主要必需缓冲剂和次要必需缓冲剂。每种制剂或直接或间接地组合了至少一种主要必需缓冲剂。当单独用或组合用时,主要必需缓冲剂提供的缓冲活性低于导致组织刺激或损伤的值但高于质子泵抑制剂的必需 pH 下限。并不是每种制剂都需要次要必需缓冲剂,但它可与主要必需缓冲剂组合而为制剂产生更高 pH 和增大的中和容量。

确定缓冲剂的类别和剂量以保护酸不稳定的取代苯并咪唑质子泵抑制剂(和其它药物)适用于有效的质子泵抑制剂递送到和作用于壁细胞质子泵,特别是当质子泵抑制剂作为旨在胃中崩解的立即释放产品服用而不是作为旨在除胃以外的更高 pH 环境(例如十二指肠)中崩解的常规缓释产品服用时。本发明的组合物和方法应用了,对利用的缓冲剂的性质的确定,以及确定必需 pH、缓冲容量的计算,还有基于它们各自的溶解度和 pKa 值的单个质子泵抑制剂剂量的容积测量。这样创造性方法适用于测定保护处于一系列环境(例如,口、食管、胃、十二指肠、空肠、直肠穹隆、鼻胃管,或者给药前贮存的粉末、片剂、胶囊、液体等)中的质子泵抑制剂所需的缓冲剂的类别和量。贮存的剂

型可暴露于各种环境，不过通常的一组贮存条件包括在室温下(65 ~ 80°F)贮存，并且如本领域已知的最小程度地暴露于或者不暴露于热、冷、光或潮湿。

本方法包括所有取代的苯并咪唑质子泵抑制剂，它们的盐、酯、酰胺、对映体、外消旋物、前体药物、衍生物等，而且不限于用来举例说明下列计算的那些质子泵抑制剂。

必需缓冲容量(“EBC”)是质子泵抑制剂/缓冲剂制剂抗它的环境降解的容量。质子泵抑制剂/缓冲剂制剂的缓冲容量主要来自具有结合环境中的酸(H^+ 离子)的能力的制剂组分。该EBC有助于酸的中和(抗酸效果)和保持环境 $pH > pK_a + 0.7$ 以在整个停留时间保护质子泵抑制剂以免受酸降解。主要必需缓冲剂目的是在所需时间范围内将胃内含物(或其它环境)的 pH 保持在一定程度的恒定水平，以至于可从胃或其它环境中吸收质子泵抑制剂。因此，必需缓冲剂与 HCl (或其它酸)络合通常比服用的质子泵抑制剂更迅速，于是必需缓冲剂能保护质子泵抑制剂。

任何弱碱、强碱或其组合都可能是合适的必需缓冲剂。必需缓冲剂包括但不限于，包含阳离子钠、钾、钙、镁或铋的电解质。此外，氨基酸、蛋白质或蛋白质水解物由于它们迅速中和酸的能力也可作为必需缓冲剂。当质子泵抑制剂与必需缓冲剂混合时，质子泵抑制剂可呈下列形式：游离碱的形式，例如，奥美拉唑或兰索拉唑；呈钠盐的形式，例如依美拉唑钠，奥美拉唑钠，雷贝拉唑钠，泮托拉唑钠等；或者呈镁盐形式，例如依美拉唑镁或奥美拉唑镁或者钙盐形式；或者其它盐形式。必需缓冲剂或独自或与次要必需缓冲剂组合而提供必需缓冲容量。

磷酸三钠和碳酸钠是用于调节任何主要必需缓冲剂 pH 的次要必需缓冲剂实例。次要必需缓冲剂可能有助于在研究时间产生所需的 pH ，次要必需缓冲剂与主要必需缓冲剂相似地中和 HCl (或环境中的其它酸)；然而，它们产生的 pH 值太高而不能单独用，因为它们会导致胃肠粘膜刺激。它们与主要必需缓冲剂组合用于增大 pH 和提供额外的

缓冲容量。

次要必需缓冲剂在保护质子泵抑制剂以防早期酸引起的降解时不起主要作用。由于它们不迅速地起作用，它们在整个停留时间内在质子泵抑制剂保护方面不起主要作用。可将其它缓冲剂（“非必需缓冲剂”）加到主要必需缓冲剂和/或次要必需缓冲剂中以提供必需缓冲剂抗酸作用之外的潜伏的抗酸作用。

可单独或组合利用很多另外的缓冲剂，从而为质子泵抑制剂或酸不稳定的药物达到有效的缓冲容量。缓冲剂的所需特性包括为考虑的药物迅速中和酸环境到大于 $pK_a + 0.7$ 。

主要和次要必需缓冲剂的非限制性实例列于下表 8 和 9 中。

表 8

主要必需缓冲剂实例			
必需缓冲剂	溶解度‡	pH §	MW
碳酸氢钠	9.96 g/100 mL	8 - 8.4	84
倍半碳酸钠	6.3 g/100 mL	9.9- 10	174
磷酸氢二钠	10 g/100 mL	8.6 - 9.3	142
三磷酸钠	6 gm/100 mL	9.7- 10	368
焦磷酸四钠	5 g/100 mL	9.8 - 10.3	266
柠檬酸钠	72 g/100 mL	5	294
柠檬酸钙	10 mg/100 mL	6.8	498
碳酸钙	1.5 mg/100 mL	6.1 - 7.1	100
氧化镁	0.62 mg/100 mL	9.5 - 10.5	40
葡糖酸钠	60 g/100 mL	6-8	218
乳酸钠	40 g/100 mL	7	112
乙酸钠	119 g/100 mL	8.9	82
磷酸氢二钾	150 g/100 mL	9.3	174
焦磷酸四钾	185 g/100 mL	10.4	330
碳酸氢钾	36 g/100 mL	8.2	100
乳酸钙	6 g/100 mL	7	218
甘油磷酸钙	6 g/100 mL	7	210
葡糖酸钙	3 g/100 mL	7.4	430
乳酸镁	10 g/100 mL	5.5-7.5	269
葡糖酸镁	16 g/100 mL	7.3	414

‡ 溶解度随温度而改变

§ pH 随浓度和温度而改变

备注：水合的和无水的形式都是可接受的，只要它们符合主要必需缓冲剂的标准。

表 9

次要必需缓冲剂实例			
这些缓冲剂太苛性而不能单独用但适合以少量加到表 8 的主要必需缓冲剂中			
必需缓冲剂	溶解度‡	pH §	MW
碳酸钠	45.5 g/100 mL	10.6 - 11.4	106
碳酸钾		11.5	138
磷酸钠(三元的)	8 g/100 mL	10.7 - 12.1	163
氢氧化钙	185 mg/100 mL	12	74
氢氧化钠		11.4 - 13.2	40

‡ 溶解度随温度而改变

§ pH 随浓度和温度而改变

备注：水合的和无水的形式都是可接受的，只要它们符合次要必需缓冲剂的标准。

氨基酸也可用作主要必需缓冲剂或次要必需缓冲剂，它们的剂量可根据下列信息计算。

表 10

一个字母符号	三个字母符号	氨基酸	MW	pH	溶解度(g/100g H ₂ O, 25℃)
A	Ala	丙氨酸	89	6	16.65
C	Cys	半胱氨酸	121	5.02	很大
D	Asp	天冬氨酸	133	2.77	0.778
E	Glu	谷氨酸	147	3.22	0.864
F	Phe	苯丙氨酸	165	5.48	2.965
G	Gly	甘氨酸	75	5.97	24.99
H	His	组氨酸	155	7.47	4.19
I	Ile	异亮氨酸	133	5.94	4.117
K	Lys	赖氨酸	146	9.59	很大
L	Leu	亮氨酸	131	5.98	2.426
M	Met	甲硫氨酸	149	5.74	3.381
N	Asn	天冬酰胺	132	5.41	3.53
P	Pro	脯氨酸	115	6.30	162.3
Q	Gln	谷氨酰胺	146	5.65	2.5
R	Arg	精氨酸	174	11.15	15
S	Ser	丝氨酸	105	5.68	5.023
T	Thr	苏氨酸	119	5.64	很大
V	Val	缬氨酸	117	5.96	8.85
W	Trp	色氨酸	204	5.89	1.136
Y	Tyr	酪氨酸	181	5.66	0.0453

参考文献:

IUPAC-IUB 生物化学命名委员会(CBN), 天然肽的命名合成改性规则 (Rules for Naming Synthetic Modifications of Natural Peptides), (1966); 生物化学与生物物理学文献集 (ARCH. BIOCHEM. BIOPHYS.), 121: 6-8 (1967); 生物化学杂志 (BIOCHEM. J.), 104: 17-19 (1967), 修正的 135: 9 (1973); 生物化学 (BIOCHEMISTRY), 6: 362-364 (1967); 生物化学与生物物理学学报 (BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA), 133: 1-5 (1967); BULL. SOC. CHIM. BIOL., 49: 325-330 (1967) (法国); 欧洲生物化学杂志 (EUR. J. BIOCHEM.), 1: 379-381 (1967), 修正的 45: 3 (1974); Hoppe-Seyler's, Z., 生理化学 (PHYSIOL. CHEM.), 348: 262-265 (1967) (德国); 生物化学杂志 (J. BIOL. CHEM.), 242 555-557 (1967); 分子生物学 (MOL. BIOL.), 2: 466- 469 (1968) (俄国); 理论与应用化学 (PURE APPL. CHEM.), 31: 647-653 (1972); IUPAC 有机化学命名委员会 (CNOC), 有机化学的命名, STEREOCHEM. REC. E: (1974), 理论与应用化学, 45: 11-30 (1976)。还参见“生物化学命名和相关的文献” (Biochemical Nomenclature and Related Documents), PORTLAND PRESS. 2: 1-18 (1992)。

C. 必需 pH (pH_E)

取代苯并咪唑在酸性条件下都不稳定。必须保护口服的质子泵抑制剂以免受胃的强酸条件, 无论是来自胃酸还是通过管子喂食或其它源引入的酸的酸性。通常, 胃环境的 pH 愈高, 质子泵抑制剂的稳定性就愈大, 所以, 它它有更长时间进行吸收入血液并且到达和作用于胃壁细胞的质子泵。

如前所述, “必需 pH” 是在环境中的停留时间内最小化或消除酸引起的质子泵抑制剂降解所需的目的环境的最低 pH。本文通常将它表示成 pH 范围。这样的 pH 是质子泵抑制剂/缓冲剂制剂所在环境中的 pH。例如, 该环境可能是贮存容器或胃。该环境为质子泵抑制剂/缓冲剂提供了一组条件, 例如, 温度、pH 和水的存在与否。所述停留时间是质子泵抑制剂在特定环境 (即, 它进入不同环境也就是血清以前的胃

肠道)中停留的时间。贮存寿命是停留时间的另一个实例,此时,特定环境可能是一个干粉制剂的容器。如本文应用的“所得 pH”是将质子泵抑制剂/缓冲剂制剂加到目的环境中之后达到的 pH。“制剂 pH”是呈液体形式的质子泵抑制剂/缓冲剂制剂的 pH。

在它的计算 pH_E 范围内的质子泵抑制剂剂量旨在用来保证防止酸降解的充分质子泵抑制剂保护以致发生送递到并作用于质子泵。在一个所希望的实施方案中, pH_E 是给定的质子泵抑制剂的 pK_a 加约 0.7 的和。 pK_a 被定义为化学品的 50% 呈离子化形式时的 pH。当环境 pH 等于质子泵抑制剂的 pK_a 时,就发生质子泵抑制剂的 50% 离子化(降解)。然而,通过添加 0.7 的因子,该离子化被减小到 90%。

稳定性范围因子是(“SRF”)是 pH 升高的范围,其中,下限是给定的质子泵抑制剂的 $pK_a + 0.7$ log 的和,而上限是出现酸降解的消除而不产生极度碱性的组织刺激时的 pH。SRF 是基于下列因素计算的:所需贮存寿命(或停留时间),环境 pH 和预计遇到的酸的量,还有预计的药物被服用后和药物到达血液以前的暴露时间(即,停留时间)的认识。

SRF 的上限是胃肠道粘膜对碱性物质耐受性的函数,它是通过制剂 pH 和给出的碱性物质的浓度测定的。实际上, $pH = 10.9$ 描绘了 SRF 的上限。人们认识到,缓冲剂的量是碱性物质组织破坏潜能的一个重要方面。因此,任何给定的质子泵抑制剂的 SRF 始于质子泵抑制剂的 $pK_a + 0.7$ 的和,向上延伸到约 10.9 的 pH。

使用的具有 SRF 的必需 pH 为 H^+ 离子(或其它酸性成分)对质子泵抑制剂/缓冲剂制剂的作用稳定性确定了所要求的范围。足够的缓冲容量维持如下文描述为“必需缓冲容量”的必需 pH。

pH_E 计算和特定质子泵抑制剂的 SRF 的实例如下:

质子泵抑制剂的 $pH_E = \text{质子泵抑制剂的 } pK_a + 0.7$

SRF = 范围: pH_E 至 10.9

奥美拉唑的 SRF = (pK_a 奥美拉唑 + 0.7) 至 10.9 = (3.9 + 0.7)
= 4.6 至 10.9。

兰索拉唑的 $\text{SRF} = (\text{pKa 兰索拉唑} + 0.7) \text{ 至 } 10.9 = (4.1 + 0.7) = 4.8 \text{ 至 } 10.9$ 。

雷贝拉唑的 $\text{SRF} = (\text{pKa 雷贝拉唑} + 0.7) \text{ 至 } 10.9 = (4.9 + 0.7) = 5.6 \text{ 至 } 10.9$ 。

泮托拉唑的 $\text{SRF} = (\text{pKa 泮托拉唑} + 0.7) \text{ 至 } 10.9 = (3 + 0.7) = 3.7 \text{ 至 } 10.9$ 。

在大多数情况下，上述各范围的下限增大一个 pH 单位而将胃内任何可能产生会引起质子泵抑制剂降解的更低 pH 的部位的局部效应最小化(减小到十分之一)。这一观察结果也支持了+1 log 值的值，即，弱碱最有效地中和酸始于 pKa 以上+1 log 值。

例如，我们预料到成人禁食的胃中约 100 ~ 150 ml 的 0.11 ~ 0.16N HCl，它等于约 12 ~ 24 mEq 的 HCl。因此，等量的碱将中和该酸。如果以约 12 ~ 24 mEq 的碳酸氢钠为缓冲剂，产生的 pH 将为碳酸氢钠的共轭酸(碳酸)的 pKa，它是约 6.14 或更大。该值大于奥美拉唑的 pH_e 下限 4.6。所以，当遇到 12 ~ 24 mEq 的 HCl 时，与奥美拉唑一起给予 12 ~ 24 mEq 的碳酸氢钠保护了大于 95% 的药物。由于碳酸氢钠以超过奥美拉唑的反应速率的速率与 HCl 络合，认为它是一种合适的缓冲剂。

应注意，根据年龄和疾病，遇到的酸量可能显著大于或小于 12 ~ 24 mEq 的范围，但通常是从约 4 mEq 至约 30 mEq。

应用 12 ~ 24 mEq 量的氧化镁或氢氧化镁也提供了足够的中和容量，使 pH 约为 7(通过镁的最少水解只能轻微降低)。然而，氢氧化镁产生作用不快，所以应当注意保证不发生质子泵抑制剂的早期降解。可通过制备包括两层的片剂来避免早期降解：质子泵抑制剂和碳酸氢钠的内层，以及氢氧化镁干凝胶或氧化镁与合适的崩解剂的外层，以便氧化镁将会在胃中迅速地崩解。备选地，内层可包含所述镁缓冲剂，而外层含有质子泵抑制剂和碳酸氢钠。

另外，可利用更慢起作用的缓冲剂的微粉化来增强它与酸的结合能力。碳酸钙(和很多其它钙缓冲剂)是一种类似的更慢起作用(与碳酸

氢钠相比)但作用强的缓冲剂。因此,如果使用的话,它最好适合在片剂的外层,内层包含快速起作用的缓冲剂和质子泵抑制剂(反过来也一样)。备选地,可将缓冲剂的混合物用于外层。如果开发液体制剂或供复配的散剂,可利用快速起作用的缓冲剂和更慢起作用的缓冲剂的混合物(例如,分别是碳酸氢钠和氧化镁)。

对制剂的修改可能需要用包括但不限于本申请所述的化学品的碱性或酸性化学品调节产品的 pH。基于 pH_b 的缓冲剂 pH 的改变可在或不在特定情况下进行,这取决于人种、年龄、疾病和患者之间的其它差别。

D. 质子泵抑制剂的 pK_a 和溶解度

如前所述,就酸降解而言,给定质子泵抑制剂的 pK_a 表示它内在稳定性; pK_a 愈低,该质子泵抑制剂就更稳定。质子泵抑制剂的溶解度也将阐明质子泵抑制剂与酸络合或被酸降解的速率。在环境中的酸存在下,质子泵抑制剂的这两个物理化学性质(pK_a 和溶解度)与缓冲剂的物理化学性质(pH、缓冲容量和缓冲作用速率)相互作用而决定质子泵抑制剂随时间的降解。质子泵抑制剂在水中溶解度愈小,处于酸性环境中时初始降解就愈低。下表 11 详细说明了几种质子泵抑制剂的药物降解 50% 的时间($t_{1/2}$), pK_a 和在水中的溶解度。

表 11

pH	泮托拉唑钠	奥美拉唑	兰索拉唑	雷贝拉唑钠
1.2	4.6 min	2.8 min	2.0 min	1.3 min
5	2.8 hr	1.0 hr	1.1 hr	
5.1	4.7 hr	1.4 hr	1.5 hr	7.2 min
6	21 hr	7.3 hr	6.4 hr	
7	73 hr	39 hr	35 hr	
PKa	3	3.9	4.1	4.9
溶解度	极易溶	微溶	极微溶	极易溶

Kromer W, 等, Differences in pH-Dependent Activation Rates of Substituted Benzimidazoles and Biological in vitro Correlates, PHARMACOLOGY, 1998; 56: 57 ~ 70.

虽然泮托拉唑钠(pKa 为 3)本身在酸性环境中比其它质子泵抑制剂更稳定,它还极易溶于水,但在 pH 为 1.2 的酸性胃中不到 5 分钟可经历 50% 的降解。因此,对与泮托拉唑钠一起应用的缓冲剂来说重要的是,与 H^+ 离子(或其它酸性物质)的反应比泮托拉唑钠与这类酸的反应更迅速并在停留时间内保持迅速的络合;否则,就可能需要额外给予缓冲剂。从溶液中的质子泵抑制剂与胃酸接触时间开始持续整个停留时间,胃内含物的总 pH 应当保持在至少 $pK_a + 0.7$ (即, 3.7)。泮托拉唑钠液体制剂的必需缓冲剂包括那些缓冲剂,即,它们的共轭酸具有 $pK_a > 3.7$ 而且它们是极易溶的(例如,碳酸氢钾和碳酸氢钠)。口服固体制剂同样应当需要这样的缓冲剂,即,它们的共轭酸具有 $pK_a > 3.7$ 和迅速的络合潜能。大多数镁、钙和铝的盐不适合,除非将泮托拉唑钠和这类抗酸剂置于(包含或不含另外的缓冲剂)片剂或胶囊内部,并且用快速起作用的缓冲剂与快速崩解剂包覆。泮托拉唑的另一种配制方法是减小它的溶解度,例如,通过选择溶解度更小的盐形式的或非盐形式的泮托拉唑。

雷贝拉唑钠也极易溶于水并且可在 pH 为 1.2 的酸性胃中不到 1.5 分钟经历 50% 降解。由于它的 4.9 的更高 pK_a ,它对酸降解很不稳定。

雷贝拉唑钠的适当缓冲剂与 H^+ 离子(或其它酸性物质)的反应比雷贝拉唑钠与这类酸的反应更迅速以防早期降解, 而且应当具有高中和容量而使雷贝拉唑在停留时间内存在。碳酸氢钠或钾应当是该情况的良好选择。

雷贝拉唑钠(以及质子泵抑制剂的任意钠盐, 它应当倾向于比碱形式更易溶)的另一个选择是, 减小雷贝拉唑钠(当呈水性形式时)的溶解度, 例如, 利用溶解度更小的盐形式或利用非盐形式。这减少了早期降解, 因为雷贝拉唑在被酸降解前必须首先经历在水中的溶解。在该实施方案中, 雷贝拉唑钠的适当缓冲剂应当具有高中和容量而使雷贝拉唑在停留时间内存在。

对于具有高 pK_a 的质子泵抑制剂(例如雷贝拉唑钠)来说, 可利用两部分的液体制剂。所述液体部分含有质子泵抑制剂和高 pH , 但具有低的 mEq 缓冲容量。将该液体部分加到具有更低 pH 但更高 mEq 缓冲容量的第二部分中。当在给药前这两部分加在一起时, 产生了更低 pH 和更高缓冲容量的制剂, 它将中和胃酸但对组织腐蚀性不太大。下文提供了这类制剂的实例。

对于高度易溶的质子泵抑制剂来说, 可呈固体剂型生产制剂, 例如, 包含缓冲剂的片剂、胶囊或散剂, 这些缓冲剂以超过质子泵抑制剂的速率崩解和到达溶液, 从而在质子泵抑制剂溶解并与环境中的酸反应以前提供保护它的必需 pH 。另外, 可将片剂或胶囊制作成具有含缓冲剂的外部 and 包含质子泵抑制剂或者质子泵抑制剂和缓冲剂的混合物的内部。另外的方法包括, 制作较小颗粒大小(例如, 微粉化)的缓冲剂和更大颗粒大小的质子泵抑制剂, 这导致在质子泵抑制剂成分的崩解以前缓冲剂成分的崩解。所有这些制作方法旨在为质子泵抑制剂在停留时间内创造稳定的环境。

剂型可能影响用于制剂中的缓冲剂的适合性。例如, 制作成片剂时, 氧化镁是具有高缓冲容量和起作用慢的缓冲剂。然而, 当制作成散剂或低压制的片剂或者含片剂崩解剂(例如, 预糊化淀粉)时, 它更迅速地崩解。

奥美拉唑碱仅仅微溶于水，所以，该药物的更少部分经历早期的和继续的降解。奥美拉唑的可溶部分在胃环境中易于早期降解。残余不溶性部分有望在遇到胃分泌物中的水的数分钟内发生溶解。假如在送递药物时或在产品配制时应用了较少量的水，该溶解时间为抗早期降解提供了一定的保护作用。在胃环境中数分钟后，在完全溶解时，奥美拉唑将在不到 3 分钟经历 50% 降解。奥美拉唑是中等程度稳定的（由于它的 pK_a 为 3.9）。奥美拉唑的适当缓冲剂是快速起作用并且具有至少中等中和容量而使奥美拉唑在停留时间内存在。

如本文应用的缓冲剂上下文中的“快速起作用”表示这样的缓冲剂，即，它在足以防止质子泵抑制剂的显著降解的时间内升高环境的 pH 到大于或等于特定质子泵抑制剂的 pH_E 。在一个实施方案中，快速起作用的缓冲剂在 10 分钟内升高 pH 到至少质子泵抑制剂的 pK_a 加 0.7 log 值。

优选的缓冲剂产生这样的环境，其中，环境的所得 pH 等于或大于必需 pH，于是：(1) pH 等于或大于 $pH_E + 0.7$ 的变化的起始点在出现酸引起的质子泵抑制剂降解以前就开始了，以及 (2) 等于或大于 $pH_E + 0.7$ 的所得 pH 在停留时间（在成人空胃的情况下它通常最少是 30 分钟）持续保持。希望缓冲剂迅速起作用而将早期酸引起的降解减到最小。最快速起作用的缓冲剂是水溶性（或溶于环境）的。但是，高溶解度不是绝对必要，因为氧化镁和碳酸钙（这二者仅仅是微溶的）能以更低速率和胃酸显著复合。如果应用于制剂（例如片剂），可减小缓冲剂的颗粒大小以增大溶出度，同时可增大质子泵抑制剂的颗粒大小。可添加崩解剂以增大溶解性差的缓冲剂的利用度。

兰索拉唑碱极微溶于水，这样，更少的药物经历早期降解。可溶部分易于早期降解。残余不溶性部分有望在遇到胃分泌物中的水的数分钟内发生溶解。假如在送递药物时或在产品配制时应用了较少量的水，该溶解时间为抗早期降解提供了一定的保护作用。数分钟后，在完全溶解时，兰索拉唑应当在 2 分钟以内经历 50% 降解。兰索拉唑是中等程度稳定的（由于它的 pK_a 为 4.1）。兰索拉唑的适当缓冲剂应当

快速起作用，并且应当具有中度到高的中和容量而使兰索拉唑在停留时间内存在。从溶液中的质子泵抑制剂与胃酸接触开始持续整个停留时间，胃内含物(或其它环境)的 pH 应当保持在大于约 4.8。

E. 计算缓冲剂的酸中和容量

可溶性缓冲剂的酸中和容量(“ANC”)可用来辅助选定提供 EBC 所需的缓冲剂的量。ANC 利用化学式量(FWt.)和化合价来确定缓冲容量。

一个关于碳酸氢钠的 ANC 计算实例如下：

碳酸氢钠， $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$ ，FWt. = 84，化合价=1。从当量到克的转化方程是：

(当量(“EW”))(1/1000 mmol)(1 mmol/1 mEq) = NaHCO_3 的克数

$$\text{EW} = (\text{FWt.}) / (\text{化合价}) = 84 / 1 = 84 \text{ g/mol}$$

$$(84\text{g/mol})(1\text{mol}/1000\text{mmol})(1\text{mmol}/1\text{mEq})(4\text{mEq}) = 0.34\text{g}$$

4mEq 缓冲容量所需的 NaHCO_3

因此，对于 10 mEq，需要 0.840 g NaHCO_3 ，而对于 30 mEq，则需要 2.52 g。应用了 4 ~ 30 mEq 的范围，因为它是在大多数患者中遇到的酸的 mEq 范围。

相似地计算了其它缓冲剂的 ANC。ANC 测定来自 Drake 和 Hollander, Neutralizing Capacity And Cost Effectiveness Of Antacids, ANN INTERN.MED., 109:215 ~ 17(1981)。通常，本发明的制剂需要约 4 ~ 约 30 mEq 缓冲容量，尽管在某些患者中可应用更高的量。

溶液中的碳酸氢钠具有大于奥美拉唑的 pH_E 的 pH 并迅速地中和酸性环境。如前所述，与 HCl 迅速络合是必需缓冲剂的所需特性。理想地，(但不一定)要求如包含片中片的制剂所示，必需缓冲剂与酸以比希望保护的质子泵抑制剂更迅速的速率络合。

在选定必需缓冲剂时，对缓冲容量的认识也是有用的，因为它们在不同浓度下具有不同的 pHs。缓冲剂对 pH 变化的抗性大小被称为缓

冲容量(β)。它是由 Koppel、Spiro 和 Van Slyke 定义的, 定义为强酸(或碱)的增量对通过添加酸引起的 pH 变化的比率。利用下式来测定缓冲容量: 缓冲容量 = 添加到缓冲溶液而产生 pH 变化(用绝对数测定的变化)的强酸的增量(以每升克当量表示), 或者缓冲容量 = 酸的变化/pH 的变化。已经完成了式中的改进用来改进精确度, 而这些构成考虑缓冲剂的数学比较的基础。参见: Koppel, BioChem, Z. (65) 409 ~ 439 (1914), Van Slyke, 生物化学杂志 (J. BIOL. CHEM.), 52: 525 (1922)。

当将质子泵抑制剂/缓冲剂制剂置于环境中时, 质子泵抑制剂经历该环境中的酸降解。如图 9 中所示, 质子泵抑制剂溶解度、质子泵抑制剂的 pKa 以及环境中遇到的酸(H^+ 离子)的量和浓度都是可用来测定作为必需缓冲剂的适当备选物的变量。当质子泵抑制剂的可溶部分(该部分可与 H^+ 离子立即作用)经历 H^+ 离子的水解时, 就发生早期降解。质子泵抑制剂的溶解度不同, 所以, 更易溶的那些具有这一潜能, 即, 质子泵抑制剂通过与 H^+ 离子的早期作用而降解的部分更多。质子泵抑制剂的 pKa 和添加质子泵抑制剂/缓冲剂制剂后胃环境(或其它目的部位)的 pH(所得 pH)可用来测定所需的必需缓冲剂。通过测定所得 pH 随时间的变化, 可将 pH 数据对时间描点(如图 9 中所见)。pH 对时间的图就可用来评价各种缓冲剂。

可利用 Rossett-Rice 试验为潜在的缓冲剂或缓冲剂组合绘制这种图 (Rosset NE, Marion L: An In Vitro Evaluation Of The Efficacy Of The More Frequently Used Antacids With Particular Attention To Tablets, 抗酸剂 (ANTACIDS) 26: 490 ~ 95 (1954), 用连续添加模拟胃液进行改良。参见 USP XXIII, 美国药典, 第 23 版, United States Pharmacopeia Convention, Inc.。简单地说, 该试验应用了 150 mL 模拟胃液, 该胃液由 2Gm 氯化钠和 3.2 Gm 胃蛋白酶组成, 将它们溶于 7 mL 1 N HCl, 用足量蒸馏水稀释到 1000 mL。模拟胃液的 pH 是 1.2。用磁力搅拌器以 300 rpm $\pm$ 30 rpm 的速率搅拌 150 mL 该液体的容器并保持在 37.1 $^{\circ}$ C。将一个 pH 电极保持在溶液的上部区内。将测试缓冲剂或试验的制剂加到该容器中开始评价。在 10 分钟时, 以 1.6

ml/min 的速率将模拟胃液连续滴加到实验容器中而模拟胃分泌。从实验容器中取出约 1.6 mL/min 以保持实验容器中的体积恒定。评价持续至少 90 分钟。

该方法能用于在被设计用来模拟禁食的人胃的模型中动态评价缓冲容量。下列文献部分地描述了用于评价抗酸剂的方法, Beneyto JE 等, Evaluation of a New Antacid, Almagate, ARZNEIM-FORSCH/DRUG RES 1984; 34(10A):1350 ~ 4; Kerkhof NJ 等, pH-Stat Titration of Aluminum Hydroxide Gel, 药物科学杂志 (J. PHARM. SCI.), 1977; 66:1528 ~ 32。

应用该方法, 可开发评价缓冲剂和终产品的 pH 跟踪。此外, 可在试验期间采集检测溶液的样品而评价不同时间质子泵抑制剂降解的程度。具有如图 9 中列举的适当分布曲线的、能保持 pH 大于或等于 pH_b 达 30 分钟或更久的那些缓冲剂, 被认为是合适的必需缓冲剂。在一个实施方案中(如图 9 中所描绘的), pH 是在 10 秒钟间隔记录的。

一些缓冲剂可能适用作必需缓冲剂。所以, 一旦选定了一种必需缓冲剂, 就要计算提供 EBC 所需的量。如用于本文的“EBC”是缓冲容量, 或碱性缓冲剂的量[包含于剂量中和计算以保持必需 pH 范围从而保护胃(或其它)环境中的任何取代苯并咪唑]。在需要继续服用质子泵抑制剂(例如每天)的患者中, 首次剂量或前几次剂量比后续剂量可能需要更大的缓冲容量, 因为初始剂量的质子泵抑制剂可能遇到更多的酸。后续剂量将需要更小的缓冲容量, 因为初始的质子泵抑制剂剂量将减少了胃酸的产生。所以在后续剂量中 EBC 应当减小。产品的缓冲容量可根据需要配制, 例如, 根据患者年龄、性别或人种。

来自成人治疗对象的实验数据表明, 奥美拉唑首次剂量的有效 EBC 范围是约 4 ~ 约 20 mEq (“EBC-0 范围”)碳酸氢钠, 约 12 ~ 约 25 mEq 的范围适合大多数情况。奥美拉唑的后续剂量需要更小的 EBC, 约 4 ~ 15 mEq 碳酸氢钠的范围。在一个实施方案中, 证实后一个 EBC 范围最适宜对具有不同胃肠运送和酸输出程度的患者服用的奥美拉唑悬浮液, 基于分别是 2 和 25 mEq/小时的基本和最大的酸输出这一认识。

下列文献报导了这些研究结果: Phillips J.O. 等, 危症护理医学 (CRIT. CARE MED.), 1996; Lasky 等, 创伤杂志 (J. TRAUMA), 1998。

基于 EBC-0 范围, 可利用上述 ANC 计算。另外, 预计在禁食的胃中遇到约 100 ~ 150 mL 0.1 N HCl (等于约 12 ~ 24 mEq 的酸)。在环境中遇到的酸的变化将影响所需的必需缓冲容量。上述 EBC 范围涉及成年患者。然而, 儿童与成人相比每单位时间产生更少的酸。因此, 可根据患者群体来改变所需必需缓冲容量的量。

可利用很多文献来帮助本领域的技术人员鉴定与质子泵抑制剂使用的适当缓冲剂以确定本文阐述的所需特性。参见例如, Holbert 等, A Study of Antacid Buffers: I. The Time Factor in Neutralization of Gastric Acidity, J. AMER. PHARM. ASSN. 36: 149 ~ 51 (1947); Lin 等, Evaluation of Buffering Capacity and Acid Neutralizing pH Time Profile of Antacids, J. FORMOSA MED. ASSN., 97 (10), 704 ~ 710 (1998); Physical Pharmacy, pp 169 ~ 189; Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000)。

F. 所需体积

质子泵抑制剂剂量的所需体积 (“DV”) 可能影响质子泵抑制剂递送到和作用于壁细胞质子泵。剂量的 DV 部分地基于 EBC。对液体制剂来说, 所需体积应当递送足量缓冲剂而起抗酸剂作用以中和相当量的胃酸或其它酸。对固体制剂 (例如片剂) 来说, 将吸收额定量的水或其它液体来帮助吞咽片剂。本发明的液体制剂应用小到约 2 ml 或超过约 60 ml 的体积。少于约 2 ml 和大于 60 ml 的体积都是可想到的, 而且可根据所需使用适合个体患者, 例如, 年老的或很年轻的或不同物种的那些。很大的体积可能导致更高量的难溶性质子泵抑制剂 (例如, 奥美拉唑、兰索拉唑碱形式) 进入溶液, 它可能导致容易早期降解。

例如, 小于约 2 ml 的体积可用于新生儿或早产婴儿, 或者小动物, 是由于他们的胃尺寸更小。再者, 为了达到 EBC, 用稀缓冲剂浓度配制的剂量可能需要大 DV。下文部分地示出了 EBC 和 DV 之间的关系:

如果 $EBC(\text{mg 缓冲剂}) = \text{缓冲剂浓度}(\text{mg/ml}) \times DV(\text{ml})$,

那么, $DV(m1) = EBC(mg) / \text{缓冲剂浓度}(mg/ml)$ 。

也可用 mEq 代替式中的 mg。

G. 制剂的次要成分

次要成分不是所需的但可用来增强药理作用或作为药物助剂。次要成分可能包括, 但不限于, 壁细胞激活剂和其它组分。如前所述, 壁细胞激活剂是引起质子泵活性增大的化合物, 以致质子泵从壁细胞的贮存部位(即, 管状囊)重新位于分泌小管处 H^+ 、 K^+ 交换的部位。壁细胞激活剂还可起其它作用。例如, 碳酸氢钠是一种必需缓冲剂也是一种壁细胞激活剂, 巧克力是一种壁细胞激活剂和调味剂, 还有天冬甜素(它包含苯丙氨酸)是一种甜味剂也是一种壁细胞激活剂。

壁细胞激活剂可分成四类: 1) 快速起作用的缓冲剂, 它们是引起快速有效的弱碱、强碱或其组合(缓冲剂消耗以后, pH 很突然地下降; 这些缓冲剂通常引起胃的 pH 升高到 5 以上); 2) 氨基酸, 蛋白质水解物和蛋白质; 3) 含钙的化合物, 例如, 氯化钙或碳酸钙; 以及 4) 组合物例如咖啡, 可可, 咖啡因和薄荷。

其它组分包括制剂中对于主要组分来说是次要的组分。其它组分包括, 但不限于, 增稠剂, 调味剂, 甜味剂, 消泡剂(例如二甲硅油), 防腐剂, 抗细菌剂和抗微生物剂(例如, 头孢唑林、阿莫西林、磺胺甲噁唑、磺胺异噁唑、红霉素和其它大环内酯类, 例如, 克拉霉素或阿奇霉素), 以及次要必需缓冲剂。

可将所需调味剂加到剂型中, 并且可能或可能不需要缓冲到 pH_E 。pH 值本来适合质子泵抑制剂的 pH_E 值范围的调味剂包括, 但不限于: 苹果、焦糖、肉、巧克力、根啤酒、槭树、樱桃、咖啡、薄荷、甘草、坚果、奶油、咸味奶油硬糖和花生酱调味剂, 它们单独用或以任意组合。同样, 包括于任意质子泵抑制剂产品的制剂中的所有物质, 包括但不限于: 激活剂、消泡剂、增强剂、抗氧化剂、抗微生物剂、螯合剂、甜味剂、增稠剂、防腐剂或其它添加剂或可被缓冲到 pH_E 的物质。

H. 利用所述计算的实例

质子泵抑制剂剂量的 pH_E 、EBC 和 DV 可影响质子泵抑制剂递送到

和作用于壁细胞质子泵。下列计算使用于任意取代苯并咪唑质子泵抑制剂的必需缓冲剂剂量适合促进经口施药时的质子泵抑制剂效率。

实施例 1: 要送递含于碳酸氢钠中的 20 mg 剂量的奥美拉唑 ($pK_a = 3.9$):

步骤 1: 奥美拉唑的 $pH_E = \text{奥美拉唑的 } pK_a + 0.7 = 4.6$ 。奥美拉唑的 $SRF = pH_E \sim 10.9 = 4.6 \sim 10.9$ 。在 pH 是 $4.6 \sim 10.9$ 的制剂中, 碳酸氢钠的共轭碱(碳酸)具有 6.14 的 pK_a 。所以, 等于将会遇到的酸量一定量的碳酸氢钠将产生 6.14 的 pH , 它属于 $4.6 \sim 10.9$ 的 SRF 范围。碳酸氢钠将成为作为缓冲剂的合适选择。

步骤 2: $EBC = 4 \sim 30 \text{ mEq}$ 缓冲容量当量

步骤 3: 为了测定与奥美拉唑一起服用的碳酸氢钠的量, 计算了碳酸氢钠的 ANC 。碳酸氢钠 ($MW=84$ 对于 $4 \sim 30 \text{ mEq}$) 的 $ANC = (EW) (1/1000 \text{ mmol}) (1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq}) (EBC)$ 。

$EW = MW/(\text{化合价}) = 84/1 = 84 \text{ g/mol}$ 。

$(84 \text{ g/mol}) (1 \text{ mol}/1000 \text{ mmol}) (1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq}) (4 \sim 30 \text{ mEq}) = 0.34 \text{ g} \sim 2.52 \text{ g}$ 。

步骤 4: 对于液体制剂, 如果 $DV = 20 \text{ ml}$, 那么, $DV = \text{必需缓冲剂 (EB) (mg)}/\text{缓冲剂浓度 (mg/ml)}$ 。

$\text{缓冲剂浓度} = EB/DV = 340 \text{ mg} \sim 2520 \text{ mg}/20 \text{ ml} = 17 \text{ mg/ml} \sim 126 \text{ mg/ml}$ 。

因此, 对于 20 mg 将在 20 ml 溶液中被足够缓冲的奥美拉唑来说, 碳酸氢钠的浓度应当是 $17 \sim 126 \text{ mg/ml}$ 。

实施例 2: 要送递含于磷酸氢二钠中的 20 mg 剂量的奥美拉唑 ($pK_a = 3.9$):

步骤 1: 奥美拉唑的 $pH_E = \text{奥美拉唑的 } pK_a + 0.7$ 。奥美拉唑的 $SRF = (3.9 + 0.7) \sim 10.9 = 4.6 \sim 10.9$ 。

步骤 2: $EBC = 4 \sim 30 \text{ mEq}$ 缓冲容量当量

步骤 3: 为了测定与奥美拉唑一起服用的磷酸氢二钠的量, 计算了磷酸氢二钠的 ANC 。磷酸氢二钠 ($MW=142$) 的 $ANC = (EW) (1/1000$

mmol) (1 mmol/1 mEq) (EBC)。

$$EW = MW/(\text{化合价}) = 142/2 = 71 \text{ g/mol}.$$

$$(71 \text{ g/mol}) (1 \text{ mol}/1000 \text{ mmol}) (1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq}) (4 \sim 30 \text{ mEq}) = 0.28 \text{ g} \sim 2.13 \text{ g}.$$

步骤 4: 对于液体制剂, 如果 $DV = 20 \text{ ml}$, 那么, $DV = EB(\text{mg}) / \text{缓冲剂浓度}(\text{mg/ml})$

$$\text{缓冲剂浓度} = EB/DV = 280 \text{ mg} \sim 2130 \text{ mg}/20 \text{ ml} = 14 \text{ mg/ml} \sim 107 \text{ mg/ml}.$$

因此, 对于 20 mg 将在 20 ml 溶液中被足够地缓冲的奥美拉唑来说, 磷酸氢二钠的浓度应当是 14 ~ 107 mg/ml。磷酸氢二钠的 pK_a 是 7.21。所以, 等于将会遇到的酸量一定量的磷酸氢二钠应当产生约 7.2 的 pH。于是, 磷酸氢二钠应当符合作为缓冲剂的合适选择。

实施例 3: 要送递含于碳酸氢钠中的 30 mg 剂量的兰索拉唑 ($pK_a = 4.1$):

步骤 1: 兰索拉唑的 $pH_s = \text{兰索拉唑的 } pK_a + 0.7$ 。兰索拉唑的 $SRF = (4.1 + 0.7) \sim 10.9 = 4.8 \sim 10.9$ 。

步骤 2: $EBC = 4 \sim 30 \text{ mEq}$ 缓冲容量当量

步骤 3: 为了测定与兰索拉唑一起服用的碳酸氢钠的量, 计算了碳酸氢钠的 ANC。碳酸氢钠 ($MW=84$) 的 $ANC = (EW) (1/1000 \text{ mmol}) (1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq}) (EBC)$

$$EW = MW/(\text{化合价}) = 84/1 \text{ g/mol}.$$

$$(84 \text{ g/mol}) (1 \text{ mol}/1000 \text{ mmol}) (1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq}) (4 \sim 30 \text{ mEq}) = 0.34 \text{ g} \sim 2.52 \text{ g}$$

步骤 4: 对于液体制剂, 如果 $DV = 20 \text{ ml}$, 那么, $DV = EB(\text{mg}) / \text{缓冲剂浓度}(\text{mg/ml})$

$$\text{缓冲剂浓度} = EB/DV = 340 \text{ mg} \sim 2520 \text{ mg}/20 \text{ ml} = 17 \text{ mg/ml} \sim 126 \text{ mg/ml}.$$

因此, 对于 30 mg 将在 20 ml 溶液中被足够地缓冲的兰索拉唑来说, 碳酸氢钠的浓度应当是约 17 ~ 约 126 mg/ml。

实施例 4: 要送递含于碳酸氢钠中的 40 mg 剂量的泮托拉唑 ($pK_a = 3$):

步骤 1: 泮托拉唑的 $pH_E = \text{泮托拉唑的 } pK_a + 0.7$ 。泮托拉唑的 $SRF = (3 + 0.7) \sim 10.9 = 3.7 \sim 10.9$ 。

步骤 2: $EBC = 4 \sim 30 \text{ mEq}$ 缓冲容量当量

步骤 3: 为了测定与泮托拉唑一起服用的碳酸氢钠的量, 计算了碳酸氢钠的 ANC。碳酸氢钠 ($MW=84$) 的 $ANC = (EW) (1/1000 \text{ mmol}) (1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq}) (EBC)$

$$EW = MW/(\text{化合价}) = 84/1 \text{ g/mol}$$

$$(84 \text{ g/mol}) (1 \text{ mol}/1000 \text{ mmol}) (1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq}) (4 \sim 30 \text{ mEq}) = 0.34 \text{ g} \sim 2.52 \text{ g}$$

步骤 4: 对于液体制剂, 如果 $DV = 20 \text{ ml}$, 那么, $DV = EB(\text{mg}) / \text{缓冲剂浓度}(\text{mg}/\text{ml})$

$$\text{缓冲剂浓度} = EB/DV = 340 \text{ mg} \sim 2520 \text{ mg}/20 \text{ ml} = 17 \text{ mg}/\text{ml} \sim 126 \text{ mg}/\text{ml}.$$

因此, 对于 40 mg 将在 20 ml 溶液中被足够地缓冲的泮托拉唑来说, 碳酸氢钠的浓度应当是 $17 \sim 126 \text{ mg}/\text{ml}$ 。

实施例 5: 要送递含于磷酸氢二钠中的 20 mg 剂量的雷贝拉唑 ($pK_a = 5$):

步骤 1: 雷贝拉唑的 $pH_E = \text{雷贝拉唑的 } pK_a + 0.7$ 。雷贝拉唑的 $SRF = (4.9 + 0.7) \sim 10.9 = 5.6 \sim 10.9$ 。

步骤 2: $EBC = 4 \sim 30 \text{ mEq}$ 缓冲容量当量。

步骤 3: 因此, 为了测定与雷贝拉唑一起服用的磷酸氢二钠的量, 计算了二元钾钠 (potassium sodium dibasic) 的 ANC。磷酸氢二钠 (二水合物) ($MW=174$) 的 $ANC = (EW) (1/1000 \text{ mmol}) (1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq}) (EBC)$

$$EW = MW/(\text{化合价}) = 178/1 \text{ g/mol}.$$

$$(178 \text{ g/mol}) (1 \text{ mol}/1000 \text{ mmol}) (1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq}) (4 \sim 20 \text{ mEq}) = 0.712 \text{ g} \sim 5.34 \text{ g 磷酸氢二钠}.$$

步骤 4: 对于液体制剂, 如果 $DV = 20 \text{ ml}$, 那么, $DV = EB(\text{mg}) /$

缓冲剂浓度 (mg/ml)。

缓冲剂浓度 = $EB/DV = 0.712 \text{ g} \sim 2 \text{ g}/20 \text{ ml} = 35.6 \text{ mg/ml} \sim 100 \text{ mg/ml}$ 。在该情况下,磷酸氢二钠的溶解度会限制可溶于 20 ml 中的量。显然,这将超过磷酸氢二钠的溶解度。因此,对于 20 mg 将在 20 ml 溶液中被足够地缓冲的雷贝拉唑来说,在约 6.9 ~ 10.9 的 pH 范围内,磷酸氢二钠的浓度应当是约 35.6 mg/ml ~ 100 mg/ml。磷酸氢二钠的 pKa 是 7.21。所以,等于将会遇到的酸量的一定量的磷酸氢二钠应当产生约 7.2 的 pH。因此,磷酸氢二钠应当符合作为缓冲剂的适当选择。

应注意,缓冲剂的合适性涉及它们的在混合后立即应用。为了提高贮存寿命,对于给定的质子泵抑制剂来说,将想到在可接受的 pH_B 范围内的更高 pH 值。例如,评价了包含各种缓冲剂的雷贝拉唑悬浮液的颜色变化,因为质子泵抑制剂降解导致颜色变成棕色或黑色。所有缓冲剂悬浮液始于白色。2 周后,记录了下列观察结果:

作为悬浮液贮存在冷藏条件下的不同缓冲剂中的 20 mg 雷贝拉唑			
缓冲剂	原始颜色	14 天的颜色	14 天的 pH
碳酸氢钠 800 mg/10 mL	白色	棕色	8.3
磷酸氢二钠 800 mg/10 mL	白色	白色	10.3
磷酸氢二钠 700 mg; 磷酸三钠 100 mg/10 mL	白色	白色	10.5

可对包括,但不限于,上文列举的那些任何取代苯并咪唑质子泵抑制剂和适当的缓冲剂进行类似的计算。本领域技术人员将懂得,上述步骤的顺序对本发明并不是关键性的。上述计算可适用于包含一种或多种质子泵抑制剂和一种或多种缓冲剂的制剂。

I. 兽医制剂

马在全天连续地产生胃酸。它是没有喂食时从胃中分泌的基本的酸,它引起胃中鳞状粘膜的侵蚀和溃疡。牧场上的马通常分泌一种连续供应唾液,它缓冲胃酸。当马被有规律地驾御、为了演出而被训练或者准备出售时,常常大半天地将它们关在马厩中。在这些情况下,天然的唾液缓冲机制被破坏了,通常导致胃酸过多症。

对一匹马来说，几乎 40 ~ 约 100 mEq 缓冲容量将提供约 2.5 小时的中和。奥美拉唑的常规剂量在 0.7 ~ 1.5 mg/kg/天(可能需要多达 4 mg/kg/天的剂量)而一匹马的一般重量是 500 kg。对于雷贝拉唑和兰索拉唑预计相似的剂量。

狗也可患溃疡，它们的剂量约为 1 mg/kg/天。设计了适用于马的下列制剂，但更少的量可用于狗(EBC 为 10 ~ 20 mEq)。

制剂 5: 奥美拉唑的兽医制剂	
该制剂特别适合动物而不适合人，因为质子泵抑制剂的剂量高。	
EBC = 75 mEq	
必需 pH(奥美拉唑 pKa = 3.9 + 0.7 ≥ 4.6)	
质子泵抑制剂: 奥美拉唑粉末	500 mg (350 ~ 700 mg 的范围)
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠	5 g (59.5 mEq)
磷酸氢二钠(无水的)	2 g (14 mEq)
任选的次要必需缓冲剂:	
磷酸三钠	200 mg (1.2 mEq)

(* 可添加更高或更低量的任何次要必需缓冲剂为所要求的稳定性和附加的抗酸剂或缓冲效果而调节 pH。)

如本领域已知的那样混合上述化合物的粉末而形成均匀的混合物，添加了增稠剂例如瓜耳树胶 350 mg、人造槭香精粉末 100 mg、奇异果甜蛋白粉 10 mg(为了掩饰奥美拉唑的苦味)，以及蔗糖 25 g，用足量蒸馏水调节到 100 mL 而达到 5 mg/mL 的最终奥美拉唑浓度。可添加不同体积的水以达到约 0.8 ~ 约 20 mg/mL 范围内的奥美拉唑浓度。

备选地，可将该制剂分为两部分。在应用时可用液体部分复配干部分。

制剂 6: 兰索拉唑的兽医制剂	
必需 pH(兰索拉唑 $pK_a = 4.1 + 0.7 \geq 4.8$)	
EBC = 71.4 mEq	
质子泵抑制剂: 兰索拉唑粉末	750 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠	6 g (71.4 mEq)

(* 可添加更高或更低量的任何次要必需缓冲剂为所要求的稳定性和附加的抗酸剂或缓冲效果而调节 pH。)

如本领域已知的那样混合上述化合物的粉末而形成均匀的混合物, 添加了增稠剂例如黄原酸胶 300 mg、人造花生酱调味粉 100 mg、以及蔗糖 35 g, 用足量蒸馏水调节到 100 mL 而达到 7.5 mg/mL 的最终兰索拉唑浓度。悬浮液在复配后应当冷藏。可添加不同体积的水以达到 0.8 ~ 20 mg/mL 范围内的兰索拉唑浓度。

备选地, 可将该制剂分为两部分。在应用时可用液体部分复配干部分。

制剂 7: 兰索拉唑的兽医制剂	
必需 pH(兰索拉唑 $pK_a = 4.1 + 0.7 \geq 4.8$)	
EBC = 63.3 mEq	
质子泵抑制剂:	
兰索拉唑粉末	750 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠	5 g (59.5 mEq)
次要必需缓冲剂:	
碳酸钠	400 mg* (3.8 mEq)

(* 可添加更高或更低量的任何次要必需缓冲剂为所要求的稳定性和附加的抗酸剂或缓冲效果而调节 pH。)

如本领域已知的那样混合上述化合物的粉末而形成均匀的混合物, 添加了增稠剂例如羟丙基甲基纤维素 300 mg、人造槭香精 100 mg,

以及蔗糖 35 g，用足量蒸馏水调节到 100 mL 而达到 7.5 mg/mL 的最终兰索拉唑浓度。可添加不同体积的水以达到 0.3 ~ 20 mg/mL 范围内的兰索拉唑浓度。

备选地，可将该制剂分为两部分。在应用时可用液体部分复配干部分。

制剂 8: 依美拉唑镁的兽医制剂	
必需 pH (依美拉唑 $pK_a = 3.9 + 0.7 \geq 4.6$)	
EBC = 53.2 mEq	
质子泵抑制剂:	
依美拉唑镁粉末	500 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠	5 g (47.6 mEq)
磷酸氢二钠	800 mg (5.6 mEq)

(* 可添加更高或更低量的任何次要必需缓冲剂为所要求的稳定性和附加的抗酸剂或缓冲容量而调节 pH。)

如本领域已知的那样混合上述化合物的粉末而形成均匀的混合物，添加了增稠剂例如羟丙基纤维素 300 mg，人造咸味奶油硬糖调味剂 100 mg，奇异果甜蛋白粉 5 mg，以及蔗糖 30 g，用足量蒸馏水调节到 100 mL 而达到 7.5 mg/mL 的最终依美拉唑浓度。可添加不同体积的水以达到 0.8 ~ 20 mg/mL 范围内的依美拉唑浓度。

制剂 9: 泮托拉唑钠或泮托拉唑碱粉末的兽医制剂	
必需 pH (泮托拉唑钠 $pK_a = 3 + 0.7 \geq 3.7$)	
EBC = 53.8 mEq	
泮托拉唑钠或泮托拉唑粉末	1000 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠	4 g (47.6 mEq)
次要必需缓冲剂:	
磷酸三钠	1000 mg* (6.2 mEq)

(* 可添加更高或更低量的任何次要必需缓冲剂为所要求的稳定性和

附加的抗酸剂或缓冲容量而调节 pH。))

如本领域已知的那样混合上述化合物的粉末而形成均匀的混合物，添加了增稠剂例如羟丙基纤维素 300 mg，人造咸味奶油硬糖调味剂 100 mg，奇异果甜蛋白粉 5 mg，以及蔗糖 30 g，用足量蒸馏水调节到 100 mL 而达到 10 mg/mL 的最终泮托拉唑浓度。可添加不同体积的水以达到 0.2 ~ 20 mg/mL 范围内的依美拉唑浓度。

制剂 10: 兽医制剂: 不含质子泵抑制剂的缓冲剂碱	
EBC = 71.4 mEq	
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠	6 g 71.4 mEq
任选的次要必需缓冲剂:	
磷酸三钠	1000 mg*

(* 可添加更高或更低量的任何次要必需缓冲剂为所要求的稳定性和附加的抗酸剂或缓冲容量而调节 pH。))

如本领域已知的那样混合上述化合物的粉末而形成均匀的混合物，添加了增稠剂例如羟丙基纤维素 300 mg，人造咸味奶油硬糖调味剂 100 mg，奇异果甜蛋白粉 5 mg，以及蔗糖 30 g，用足量蒸馏水调节到 100 mL。可由配药药师添加一种选自可获得的质子泵抑制剂或酸不稳定性药物(来自散剂或肠衣口服固体剂型)的质子泵抑制剂或其它酸不稳定性药物。可添加不同体积的水以达到 0.8 ~ 20 mg/mL 范围内的质子泵抑制剂浓度。如果应用其它酸不稳定性药物，浓度范围应当如用 1 mL ~ 30 mL 的可接受体积递送正常剂量所需浓度。保护考虑中药物所需缓冲剂的量也将决定最小适宜的体积。该制剂例如可呈一部分产品(液体或干的)或者两部分产品(液体和干的)形式。在两部分实例中，将要加到制剂中的药物可被添加到干制剂中然后在应用时添加液体部分，或者可将药物加到将被缓冲到一定 pH 的液体部分中，所述 pH 高于肠衣药剂的崩解所需的 pH(通常是 6.8 或更大的 pH)。

对本文公开的全部兽医的和人口服的剂型来说，还可添加甜味剂、壁细胞激活剂、增稠剂、防腐剂和调味剂。甜味剂包括但不限于玉米

糖浆、单糖浆、糖、奇异果甜蛋白和天冬甜素。增稠剂包括但不限于甲基纤维素、黄原酸胶、角叉菜聚糖和瓜耳树胶。可添加防腐剂以阻滞腐败，防腐剂包括但不限于苯甲酸钠、羟苯甲酸甲酯和羟苯甲酸丙酯。这些制剂中的调味剂包括但不限于苹果、焦糖、槭树、花生酱、肉等。

J. 其它制剂

对本文所有制剂来说，必需缓冲剂的总量可在每次剂量约 4 mEq ~ 约 30 mEq 范围内。

制剂 11: 不含质子泵抑制剂的口服缓冲剂络合物 (通常用来保护酸不稳定性药物) 多剂量组合物	
主要必需缓冲剂:	
磷酸氢二钠或碳酸氢钠	10 g (范围是 2 g ~ 10 g)
任选的次要缓冲剂:	200 mg
磷酸三钠或碳酸钠	
其它配料:	
蔗糖	26 g
麦芽糖糊精	2 g
用碱加工过的可可	1800 mg
玉米糖浆干粉	6000 mg
酪蛋白酸钠	100 mg
大豆卵磷脂	80 mg
(* 可添加更高或更低量的任何次要必需缓冲剂为所要求的稳定性和附加的抗酸剂或缓冲容量而调节 pH。)	

将所述粉末充分掺合，然后贮存于一个避光和防潮的容器中，例如在箔袋中。可添加防腐剂以阻滞腐败，防腐剂包括但不限于苯甲酸钠、羟苯甲酸甲酯和羟苯甲酸丙酯。可添加增稠剂例如黄原酸胶、瓜耳树胶或羟甲基丙基纤维素。这些制剂中的调味剂可包括巧克力、焦糖、槭树、奶油、美洲山核桃(pecan)和前文概述的其它调味剂。可添加不同体积的水以达到 0.8 ~ 20 mg/mL 范围内的质子泵抑制剂浓度。

称量出约 60 g 该制剂。通常以相当于 10 剂量(范围是 1 剂量 ~ 30 剂量)的质子泵抑制剂(或其它酸不稳定性药物)。

用足量蒸馏水稀释到 100 mL。

制剂 12: 一般用来保护酸不稳定性药物的不含质子泵抑制剂的口服缓冲剂络合物; 不含蛋白质, 多剂量实例	
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠	5 g (2 g ~ 10 g 的范围) (59.5 mEq)
任选的: 次要必需缓冲剂	
无*	
(* 可添加更高或更低量的任何次要必需缓冲剂为所要求的稳定性和附加的抗酸剂或缓冲容量而调节 pH。)	
其它配料	
蔗糖	26 g
麦芽糖糊精	2 g
用碱加工过的可可	1800 mg
玉米糖浆干粉	6000 mg
大豆卵磷脂	80 mg

应注意, 可可是壁细胞激活剂

将上述粉末充分掺合, 然后贮存于一个避光和防潮的容器中, 例如在箔袋中。称量出约 60 g 该制剂。通常以相当于 10 剂量(范围 = 1 剂量 ~ 30 剂量)量的质子泵抑制剂(或其它酸不稳定性药物)。

用足量蒸馏水稀释到 100 mL。可添加不同体积的水以达到 0.8 ~ 20 mg/mL 范围内的质子泵抑制剂浓度。

制剂 13: 一般用来保护酸不稳定性药物的不含质子泵抑制剂的口服缓冲剂络合物; 不含蛋白质, 不含乳糖, 多剂量实例	
质子泵抑制剂:	
无(将在以后添加, 例如由调配药师)	
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠	8 g (2 g ~ 10 g 的范围)
其它配料:	
蔗糖	26 g
麦芽糖糊精	2 g
玉米糖浆干粉	6000 mg
部分地氢化的豆油	400 mg
磷酸氢二钾	300 mg
焦糖调味剂	270 mg
大豆卵磷脂	80 mg
硅酸铝钠	20 mg
二氧化钛	10 mg

将上述粉末充分掺合, 然后贮存在一个避光和防潮容器中, 例如在箔袋中。

任选的次要必需缓冲剂:

磷酸三钠 1000 mg

称量出约 60 g 该制剂。通常以相当于 10 剂量(范围 = 1 剂量 ~ 30 剂量)的质子泵抑制剂(或其它酸不稳定性药物)。用足量蒸馏水稀释到 100 mL。可添加不同体积的水以达到 0.3 ~ 20 mg/mL 范围内的质子泵抑制剂浓度。

制剂 14: 一般用来保护酸不稳定性药物的不含质子泵抑制剂的缓冲剂络合物; 不含蛋白质, 多剂量实例	
质子泵抑制剂:	
无(将在以后添加, 例如由调配药师)	
主要必需缓冲剂:	
磷酸氢二钠	8 g (2 g ~ 10 g 的范围)
其它配料	
蔗糖	26 g
麦芽糖糊精	2 g
咸味奶油硬糖调味剂	270 mg
玉米糖浆干粉	6000 mg

将上述粉末充分掺合, 然后贮存于一个避光和防潮的容器中, 例如在箔袋中。

称量出约 60 g 该制剂。通常以相当于 10 剂量(范围 = 1 剂量 ~ 30 剂量)的质子泵抑制剂(或其它酸不稳定性药物)。用足量蒸馏水稀释到 100 mL。可添加不同体积的水以达到 0.8 ~ 20 mg/mL 范围内的质子泵抑制剂浓度。

制剂 15: 一般用来保护酸不稳定性药物的不含质子泵抑制剂的缓冲剂络合物; 不含蛋白质, 多剂量实例	
质子泵抑制剂:	
无(将在以后添加, 例如由调配药师)	
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠	8 g (1 g ~ 10 g 的范围)
次要必需缓冲剂:	
磷酸三钠	1.5 g (0 g ~ 5 g 的范围)
其它配料	
蔗糖	26 g
麦芽糖糊精	2 g
咸味奶油硬糖调味剂	270 mg
玉米糖浆干粉	6000 mg

将上述粉末充分掺合，然后贮存于一个避光和防潮的容器中，例如在箔袋中。称量出约 60 g 该制剂。通常以相当于 10 剂量(范围 = 1 剂量 ~ 30 剂量)的质子泵抑制剂(或其它酸不稳定性药物)。用足量蒸馏水稀释到 100 mL。可添加不同体积的水以达到 0.8 ~ 20 mg/mL 范围内的质子泵抑制剂浓度。

制剂 16: 一相兰索拉唑 30 mg 片剂	
兰索拉唑具有 4.1 的 pKa; 所以, 必需 $\text{pH} = 4.1 + 0.7 \geq 4.8$	
形成 pH 4.8 或更大的溶液并导致必需缓冲容量的缓冲剂实例包括, 但不限于, 碳酸氢钠、碳酸钠、磷酸氢二钠和磷酸氢二钾	
称量制备 11 片的足量粉末:	
质子泵抑制剂:	
兰索拉唑粉末	330 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠 USP	5500 mg
磷酸氢二钠	2200 mg

将所得粉末充分混合。然后将 720 mg 均匀混合物倾入一个压片机贮料罐(1/2 英寸直径), 通过本领域已知的压机的全负荷运动压制。所得的片包含:

兰索拉唑	30 mg
碳酸氢钠 USP	500 mg
磷酸氢二钠	200 mg

该片剂包含 6 mEq 碳酸氢钠和 1.4 mEq 磷酸氢二钠。该片剂的变化可能包括包含全部磷酸氢二钠或全部碳酸氢钠或来自列出的必需缓冲剂的其它缓冲剂的片剂。每片的有效缓冲容量的量可能少到约 4 mEq 到多达约 30 mEq 范围内变化。

可添加另外的片剂崩解剂, 例如, 交联羧甲纤维素钠、预糊化淀粉或聚维酮(providone), 以及片剂粘合剂, 例如, 木薯淀粉、明胶或 PVP。此外, 可在片剂上包覆薄膜包衣以减少光的渗入和促进容易吞咽。

制剂 17: 一相奥美拉唑 20 mg 片剂	
奥美拉唑具有 3.9 的 pKa; 所以, 必需 $\text{pH} = 3.9 + 0.7 \geq 4.6$	
在 pH 4.6 或更大时可溶的缓冲剂实例包括, 但不限于, 碳酸氢钠、碳酸钠、磷酸氢二钠和磷酸氢二钾	
称量制备 11 片的足量粉末:	
质子泵抑制剂:	
奥美拉唑粉末 USP	220 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠 USP	6500 mg
氧化镁粉末	1650 mg
交联羧甲纤维素钠	300 mg

将所得粉末充分混合。然后将 788 mg 均匀混合物倾入一个压片机贮料罐(1/2 英寸直径), 通过本领域已知的压机的全负荷运动压制。所得的片包含:

奥美拉唑 USP	20 mg
碳酸氢钠 USP	590 mg
氧化镁	150 mg
交联羧甲纤维素钠	27.27 mg

该片剂包含 7 mEq 碳酸氢钠和 3.75 mEq 氧化镁。有效缓冲容量的量可能少到约 4 mEq 到多达约 30 mEq 范围内变化。还可添加片剂赋形剂、片剂粘合剂和制剂 16 的薄膜包衣。

制剂 18: 一相奥美拉唑 40 mg 片剂	
称量制备 11 片的足量粉末:	
质子泵抑制剂:	
奥美拉唑粉末 USP	440 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠 USP	6500 mg
氧化镁	1650 mg
预糊化淀粉	500 mg

将所得粉末充分混合。然后将 826 mg 均匀混合物倾入一个压片机贮料罐(1/2 英寸直径)，通过本领域已知的压机的全负荷运动压制。

所得的片包含：

奥美拉唑 USP	40 mg
碳酸氢钠 USP	590 mg
氧化镁	150 mg
交联羧甲纤维素钠	45.45 mg

该片剂包含 7 mEq 碳酸氢钠和 3.75 mEq 氧化镁。有效缓冲容量的量可能从少到约 4 mEq 到多达 30 mEq。还可添加片剂赋形剂、片剂粘合剂和制剂 16 的薄膜包衣。

可用依美拉唑镁或其它低溶解度(例如碱形式)的质子泵抑制剂来代替上文制剂中的奥美拉唑或兰索拉唑。还可添加片剂赋形剂、片剂粘合剂和制剂 16 的薄膜包衣。另外，本文公开的任何制剂的散剂可通过如制作片剂那样将粉末充分混合并且省去压片来制备。用防止制剂接触空气水份和光线的合适的容器(例如箔包或囊)包装所述散剂。当加到一定体积的水(例如 3 ~ 20 mL)中时，可口服或者喂给或经鼻胃管等给予该制剂。可应用调味剂(例如，上述制剂中概述的那些)，例如，焦糖调味剂(carmel flavor) 0.1 % w/w。因为质子泵抑制剂(例如泮托拉唑、奥美拉唑、依美拉唑和雷贝拉唑)呈苦味，又用 5 ~ 10 ppm 量的奇异果甜蛋白掩饰该苦味。还可应用甜味剂例如蔗糖或天冬甜素。另外还可应用片剂崩解剂例如交联羧甲纤维素钠和助流剂例如硬脂酸镁。

制剂 19: 奥美拉唑散剂(单剂量)	
质子泵抑制剂:	
奥美拉唑粉 USP(或依美拉唑镁)	20 mg 或 40 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠 USP 粉末(60 微米)	1000 mg
氧化镁 USP 粉末	500 mg
任选的次要必需缓冲剂:	
磷酸三钠	200 mg*
其它配料:	
葡萄糖	60 mg
黄原酸胶(Rhodigel 超细)	15 mg
奇异果甜蛋白(风味增强剂)	5 ~ 10 ppm

将上述粉末充分掺合, 用 5 ml ~ 20 ml 蒸馏水复配所有这些粉末, 然后对患者经肠服用悬浮液。

制剂 20: 没有调味的奥美拉唑散剂(单剂量)	
奥美拉唑粉 USP	20 mg 或 40 mg
碳酸氢钠 USP	1500 mg
壁细胞激活剂:	
氯化钙	200 mg
其它配料:	
葡萄糖	60 mg
黄原酸胶(Rhodigel 超细)	15 mg
奇异果甜蛋白(风味增强剂)	5 ~ 10 ppm

将上述粉末充分掺合, 用 5 mL ~ 20 mL 蒸馏水复配所有这些粉末, 然后对患者经肠服用悬浮液。

制剂 21: 调味的奥美拉唑散剂(单剂量)	
奥美拉唑粉 USP	20 mg
磷酸氢二钠二水合物	2000 mg
碳酸氢钠 USP	840 mg ~ 1680 mg
蔗糖	2.6 g
麦芽糖糊精	200 mg
用碱加工过的可可*	180 mg
玉米糖浆干粉	600 mg
黄原酸胶	15 mg
天冬甜素	15 mg
奇异果甜蛋白	2 mg
大豆卵磷脂	10 mg

* 壁细胞激活剂

将上述粉末充分掺合，在应用时用 10 mL ~ 20 mL 蒸馏水复配所有这些粉末。

制剂 22: 没有调味的兰索拉唑散剂(单剂量)	
兰索拉唑粉 USP	15 mg 或 30 mg
碳酸氢钠 USP	400 mg ~ 1500 mg

任选：为了更长久的稳定性和增大的缓冲容量而用磷酸三钠调节 pH(也可利用其它必需缓冲剂)

将上述粉末充分掺合，在应用时用 5 mL ~ 20 mL 蒸馏水复配所有这些粉末。

制剂 23: 调味的兰索拉唑散剂(单剂量)	
质子泵抑制剂:	
兰索拉唑粉末 USP	30 mg
主要必需缓冲剂:	
磷酸氢二钠 USP 或碳酸氢钠 USP	1500 mg
蔗糖	26 g
麦芽糖糊精	2 g
用碱加工过的可可*	18 mg
玉米糖浆干粉	600 mg
大豆卵磷脂	80 mg

*壁细胞激活剂

将上述粉末充分掺合，在应用时用 5 mL ~ 20 mL 蒸馏水复配所有这些粉末。

制剂 24: 没有调味的雷贝拉唑散剂(单剂量)	
质子泵抑制剂:	
雷贝拉唑钠粉末 USP	20 mg
主要必需缓冲剂:	
磷酸氢二钠二水合物 USP	2000 mg
任选的次要必需缓冲剂:	
磷酸三钠	100 mg

将上述粉末充分掺合，在给药前用蒸馏水复配。任选地，可添加如本申请所述的增稠剂和调味剂。该散剂的预期体积将是每个剂量 20 mL。该制剂旨在通过利用常规离子效应(借助于钠引起雷贝拉唑钠的“盐析”)来增强雷贝拉唑的稳定性。这导致雷贝拉唑钠保持不溶，于是增大了它的稳定性。

制剂 25: 没有调味的雷贝拉唑散剂(单剂量)	
质子泵抑制剂:	
雷贝拉唑钠粉末 USP	20 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠 USP	1200 mg
次要必需缓冲剂:	
磷酸三钠 USP	300 mg
任选的次要必需缓冲剂:	
可以更高或更低的量添加氢氧化钠或磷酸三钾 (Tribasic potassium) 而为所需稳定性和附加的抗酸剂或缓冲容量调节 pH	

将上述粉末充分掺合, 在应用时用 15 mL 蒸馏水复配。

也可利用两部分产品, 它包含约 5 ~ 约 15 mL 蒸馏水和低浓度次要必需缓冲剂 (例如, 磷酸三钠 (100 mg) 或氢氧化钠 (50 mg)) 的第一部分, 该部分用来溶解雷贝拉唑的肠衣片于是产生稳定的溶液/悬浮液。可以将该高度碱性的含有低中和容量和雷贝拉唑钠的悬浮液与包含具有显著中和容量的主要必需缓冲剂的第二部分一起添加。咀嚼如果需要可将其它次要必需缓冲剂与主要必需缓冲剂一起包括在内。该制剂旨在能应用可商购的雷贝拉唑肠衣片作为质子泵抑制剂来源。该片剂需要在服用前崩解作为液体制剂。部分 1 (低浓度的次要必需缓冲剂) 使该缓释片迅速溶解并导致呈液体形式的雷贝拉唑钠的长久稳定性。这能使在服用前配制该制剂并在应用前只需加到主要必需缓冲剂 (部分 2) 中。

制剂 26: 没有调味的雷贝拉唑散剂(单剂量)	
质子泵抑制剂:	
雷贝拉唑钠粉 USP	20 mg
主要必需缓冲剂:	
乳酸钙 USP	700 mg
甘油磷酸钙	700 mg
次要必需缓冲剂:	
氢氧化钙 USP	15 mg

(可以更高或更低的量添加含有钠或钾阳离子的其它次要必需缓冲剂而为所需稳定性调节 pH)

将上述粉末充分掺合，在应用时用包含 10 mL 甘油和 10 mL 蒸馏水的液体部分复配该粉末。复配所用液体也可只有水(例如蒸馏水)并包含一些缓冲剂。复配所用液体可作为用于溶解雷贝拉唑钠缓释片(如果用作雷贝拉唑钠来源)的缓冲产品(缓冲到 pH 9 ~ 11)供应。

制剂 27: 没有调味的依美拉唑散剂(单剂量)	
质子泵抑制剂:	
依美拉唑镁粉 USP	20 mg
主要必需缓冲剂:	
乳酸钙 USP	800 mg
甘油磷酸钙	800 mg
次要必需缓冲剂:	
氢氧化钙 USP	15 mg

(可以更高或更低的量添加含有钙或镁阳离子的其它次要必需缓冲剂而为所需稳定性调节 pH)

将上述粉末充分掺合，在应用时用包含 10 mL 蒸馏水的液体部分复配该粉末。复配所用液体可作为用于溶解依美拉唑镁缓释颗粒(如果用作依美拉唑镁来源)的缓冲产品(缓冲到 pH 8 ~ 11)供应。

制剂 28: 奥美拉唑两部分片剂	
两部分片剂包含外部缓冲剂相和内部缓冲剂/质子泵抑制剂芯。称量足够 6 片的量	
内芯:	
质子泵抑制剂:	
奥美拉唑粉 USP (或者依美拉唑镁或奥美拉唑钠)	120 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠 USP	1200 mg
外相:	
碳酸氢钠 USP	3960 mg

(可以加入次要必需缓冲剂如磷酸三钠、磷酸三钾或碳酸钠或其它用来增强中和容量)

充分掺合作用作内芯的粉末, 然后称量约 220 mg 所得掺合物并加到一个 3/8" 直径的模子中。接着通过常规制药方法将该粉末混合物制成小片。重复操作制作另外 5 片, 将这些小内芯片放在一边。

包覆质子泵抑制剂片的外层用作 pH 缓冲区。称量足以制作 6 片的碳酸氢钠, 每片约 280 mg, 总计 1680 mg 碳酸氢钠 USP。然后称量约 280 mg 所得掺合物并加到一个 1/2" 直径的模中。通过压机的全负荷运动将粉末压成片。将这些片放回 1/2 英寸的模中, 然后再将更小的 3/8" 片(内芯片)放在 1/2" 片顶部并放在中央。在 1/2" 片和 3/8" 片顶部添加约 380 mg 碳酸氢钠。通过全负荷运动将原料压成一片。每一片的大致重量是 815 mg ~ 890 mg, 包含 20 mg 奥美拉唑。可添加粘合剂例如木薯淀粉或 PVP 和崩解剂例如预糊化淀粉。外层还可包含药物上可接受的片剂赋形剂。还可应用任选的包衣, 例如本领域已知的轻薄膜衣和抗紫外线的包衣。

可利用氧化镁或氢氧化镁代替外相的碳酸氢钠。称量对 6 片来说足量的氧化镁, 每片约 280 mg, 总计 1680 mg 氧化镁 USP。然后称量约 280 mg 所得掺合物并加到一个 1/2" 直径的模中。通过压机的全负荷运动将粉末压成片。将这些片放回 1/2 英寸的模中, 再将更小的 3/8" 片(内芯片)放在 1/2" 片顶部并放在中央。在 1/2" 片和 3/8" 片顶部添加约 380 mg 氧化镁。通过全负荷运动将原料压成一片。每一片的大致重量是 815 mg ~ 890 mg, 包含 20 mg 奥美拉唑。可添加粘合剂例如木薯淀粉或 PVP 和崩解剂例如预糊化淀粉、交联羧甲纤维素钠或微晶纤维素(MCC)和胶态二氧化硅(CSD)。外层还可包含药物上可接受的片剂赋形剂。还可应用任选的包衣, 例如本领域已知的轻薄膜衣和抗紫外线的包衣。

外相也可包含碳酸氢钠和氧化镁的组合。

制剂 29: 兰索拉唑两部分片剂 称量足够 6 片的量	
内芯:	
质子泵抑制剂:	
兰索拉唑粉 USP	180 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠 USP	1200 mg
外相:	
碳酸氢钠 USP	3960 mg

充分掺合作为内芯的粉末，然后称量约 230 mg 所得掺合物并加到一个 3/8" 直径的模中。然后按制剂 28 中所述那样加工成型内层和外层片。每一片的大致重量是 825 mg ~ 900 mg。可添加粘合剂例如木薯淀粉或 PVP 和崩解剂例如预糊化淀粉。

制剂 30: 泮托拉唑两部分片剂 称量足够 6 片的量	
内芯:	
质子泵抑制剂:	
泮托拉唑粉末 USP (或泮托拉唑钠)	240 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠 USP	1200 mg
外相:	
碳酸氢钠 USP	3960 mg

充分掺合作为内芯的粉末，然后称量约 220 mg 所得掺合物并加到一个 3/8" 直径的模中。然后按制剂 28 中所述那样加工成型内层和外层片。每一片的大致重量是 835 mg ~ 910 mg。可添加粘合剂例如木薯淀粉或 PVP 和崩解剂例如预糊化淀粉或交联羧甲纤维素钠。

制剂 31: 奥美拉唑或依美拉唑两部分片剂 称量足够 6 片的量	
内芯:	
质子泵抑制剂:	
奥美拉唑粉 USP (或者依美拉唑或奥美拉唑钠)	120 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠	1200 mg
外相:	
碳酸氢钠	3960 mg

充分掺合作为内芯的粉末, 然后称量约 220 mg 所得掺合物并加到一个 3/8" 直径的模中。然后按制剂 28 中所述那样加工成型内层和外层片。每一片的大致重量是 815 mg ~ 890 mg。可添加粘合剂例如木薯淀粉或 PVP 和前文提及的崩解剂。可添加次要必需缓冲剂例如磷酸三钠、磷酸三钾或碳酸钠或其它物质以增强中和容量。

制剂 32: 兰索拉唑两部分片剂 称量足够 6 片的量	
内芯:	
质子泵抑制剂:	
兰索拉唑粉末 USP	180 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠	1200 mg
外相:	
碳酸氢钠	3960 mg

充分掺合作为内芯的粉末, 然后称量约 230 mg 所得掺合物并加到一个 3/8" 直径的模中。然后按制剂 28 中所述那样加工成型内层和外层片。每一片的大致重量是 825 mg ~ 900 mg。可添加粘合剂例如木薯淀粉或 PVP 和前文提及的崩解剂。可添加次要必需缓冲剂例如磷酸三钠、磷酸三钾或碳酸钠或其它物质以增强中和容量。

制剂 33: 泮托拉唑两部分片剂	
称量足够 6 片的量	
内芯:	
质子泵抑制剂:	
泮托拉唑钠粉末 USP	240 mg
主要必需缓冲剂:	
碳酸氢钠	1200 mg
外相:	
碳酸氢钠	3960 mg

充分掺合用作内芯的粉末，然后称量约 220 mg 所得掺合物并加到一个 3/8" 直径的模中。然后按制剂 28 中所述那样加工成型内层和外层片。每一片的大致重量是 835 mg ~ 910 mg。可添加粘合剂例如木薯淀粉或 PVP 和崩解剂。可添加次要必需缓冲剂，例如磷酸三钠、磷酸三钾、碳酸钠或其它物质，以增强中和容量。

制剂 34: 奥美拉唑 20 mg 两部分片剂	
内芯:	
质子泵抑制剂:	
奥美拉唑肠衣颗粒(碱, 或钠盐或者依美拉唑钠或镁)	20 mg
外相:	
碳酸氢钠粉 USP	1000 mg

按本领域已知那样形成内芯以致颗粒上的肠衣保持基本完整。再按制剂 28 中所述那样将外相粘附到内芯上。该片剂的其它变化包括包覆质子泵抑制剂内芯的均匀的肠衣代替分开的肠衣颗粒。

制剂 35: 兰索拉唑 30 mg 两部分片剂	
内芯:	
质子泵抑制剂:	
兰索拉唑肠衣颗粒	30 mg
外相:	
碳酸氢钠粉 USP	1000 mg

该两部分片剂是按制剂 34 那样配制的。

制剂 36: 雷贝拉唑 20 mg 两部分片剂	
内芯:	
质子泵抑制剂:	
雷贝拉唑肠衣颗粒	20 mg
外相:	
碳酸氢钠粉 USP	1000 mg

该两部分片剂是按制剂 34 那样调制的。

制剂 37: 奥美拉唑两部分片剂	
称量足够 6 片的量	
内芯:	
奥美拉唑	120 mg
碳酸氢钠粉 USP	1200 mg
外相:	
氧化镁	1500 mg
任选的-碳酸钙	3000 mg

将内芯的奥美拉唑和碳酸氢钠均匀地混合并按制剂 28 那样加工成型。再按制剂 28 中那样将外相与内芯结合。

制剂 38: 结合抗酸剂和肠衣的剂型	
奥美拉唑肠衣颗粒或肠衣片	20 mg (或相当剂量的另一种质子泵抑制剂)
碳酸钙	1000 mg

小心地将上述组分结合尽量保证肠溶包衣不被破裂或发生其它改变。然后, 按药物技术中已知的方法将所得结合物形成压制片或置入胶囊。如果应用肠衣颗粒, 它们通常, 但不必须, 分散在片剂或胶囊中。如果替换用肠衣片, 它形成被碳酸钙均匀地包覆的中芯, 呈压制的片或更大胶囊形式。在另一个实施方案中, 可将包含质子泵抑制剂的肠衣颗粒的胶囊置于包含碳酸钙的更大胶囊中。

应懂得, 可利用其它缓冲剂代替碳酸钙或与碳酸钙组合。应用的

缓冲剂呈每剂量组合物至少约 5 mEq 的量给出,优选的范围是 7.5 ~ 15 mEq。例如,碳酸氢钠可能优于碳酸钙和其它抗酸剂(例如镁盐或铝盐),因为在很多情况下,碳酸氢钠更迅速地降低胃 pH。

制剂 39: 结合快速释放和缓释的质子泵抑制剂和抗酸剂	
内芯: 奥美拉唑肠衣颗粒或肠衣片	10 或 20 mg (或相当剂量的另一种质子泵抑制剂)
外相:	
奥美拉唑粉	10 或 20 mg (或相当剂量的另一种质子泵抑制剂)
碳酸钙粉	1000 mg

将外相的组分均匀地混合。按本领域已知那样形成内芯以致颗粒或片剂上的肠衣保持基本完整。再按本文描述的和本领域已知的那样将外相粘附到内芯上。

制剂 40: 软口嚼质子泵抑制剂-缓冲剂剂型

将奥美拉唑 10 或 20 mg (或相当剂量的另一种质子泵抑制剂)与软口嚼抗酸剂片剂(例如,Viactiv®)组分复合,所述片剂包含碳酸钙 500 或 1000 mg、玉米糖浆、蔗糖、巧克力脱脂乳、可可脂、盐、大豆卵磷脂、硬脂酸甘油酯、调味剂(如,焦糖)、角叉菜聚糖和磷酸钠。还可添加维生素 D3 和/或 K1。每天 1 ~ 3 次对患者服用制好的口嚼片用于胃酸相关的疾病。

对于本文所有制剂,可以如本领域已知的那样按比例配制多剂量。已经以举例说明的方式描述了本发明,应懂得,使用的术语应该是描述性的而不是限制性的。本文引述的全部专利和其它文献都以其全文并入本文作参考。显然,根据前述讲授本发明的很多修饰、等同物和改变是可能的。因此,应懂得,在附后权利要求书的范围内,可以具体描述以外的方式实施本发明。

图1

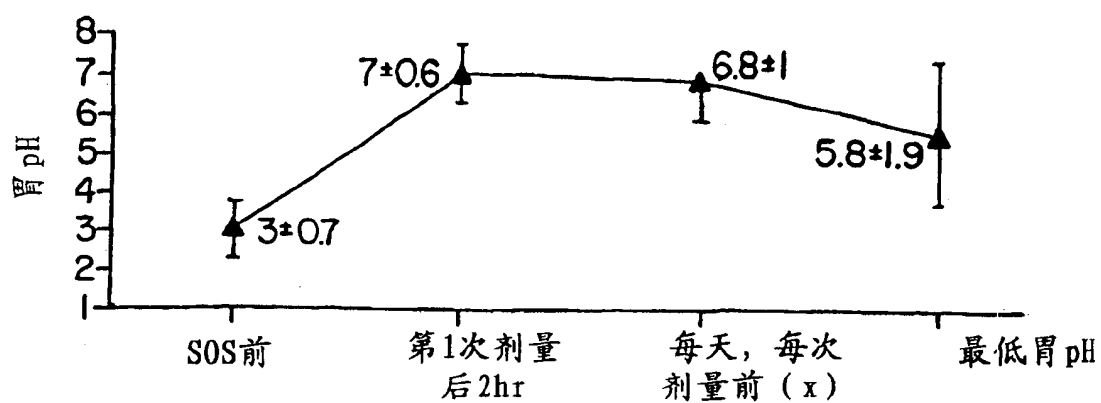


图2

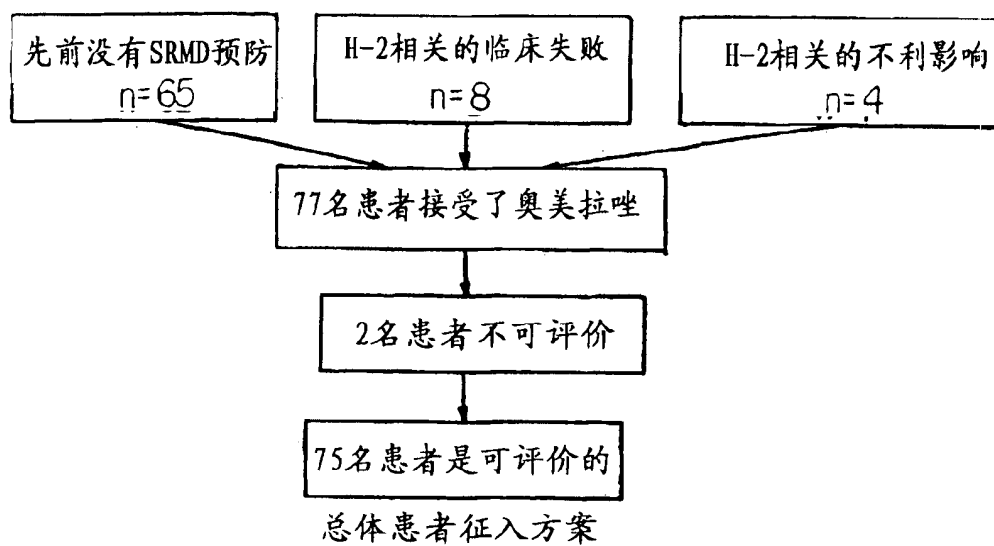


图3

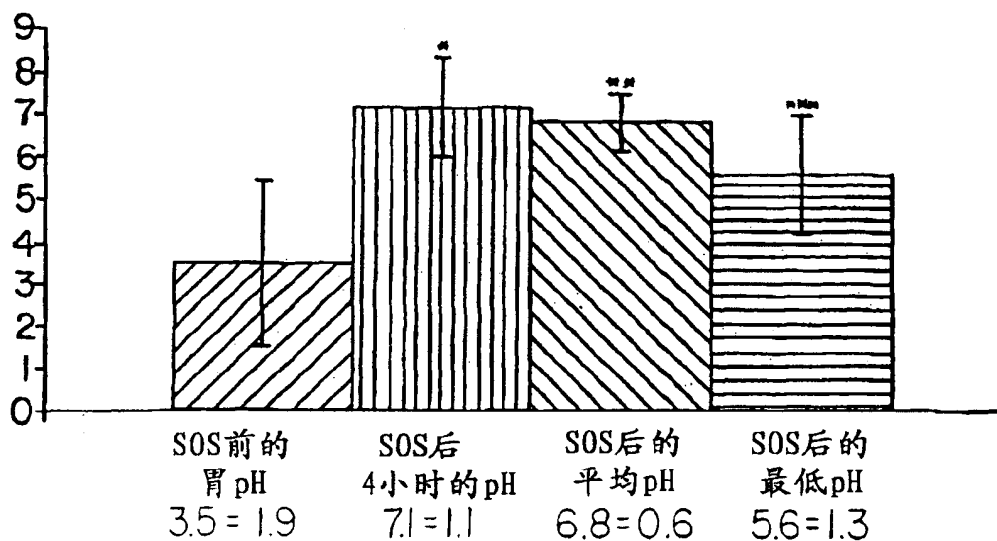


图4

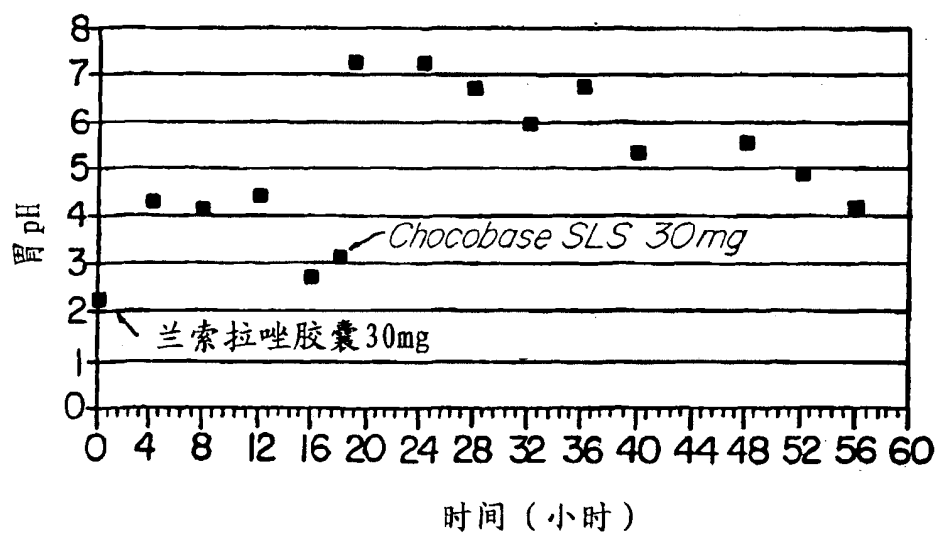


图 5

图解1

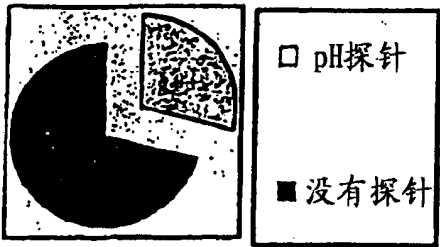


图6

图解2

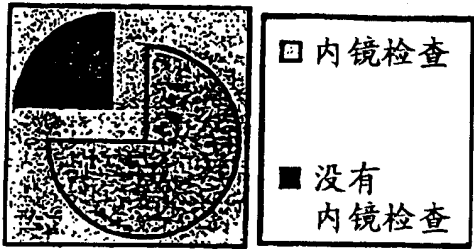


图7

图解3

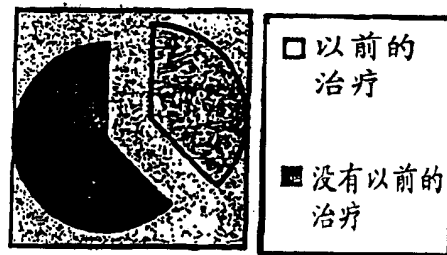


图 8

图解4



图9

