



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102933213 A

(43) 申请公布日 2013.02.13

(21) 申请号 201180029346.9

A61P 35/00(2006.01)

(22) 申请日 2011.04.14

(30) 优先权数据

2010901579 2010.04.14 AU

2010904970 2010.11.09 AU

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012.12.14

(86) PCT申请的申请数据

PCT/AU2011/000433 2011.04.14

(87) PCT申请的公布数据

W02011/127537 EN 2011.10.20

(71) 申请人 益友制药私人有限公司

地址 澳大利亚新南威尔士州

(72) 发明人 马尔文·伦纳德·欧蒂克

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司 32200

代理人 楼高潮

(51) Int. Cl.

A61K 31/4164(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 17 页

(54) 发明名称

放射增敏剂组合物

(57) 摘要

本发明提供一种缺氧放射增敏剂的口服液体组合物,包括浓度大于 5mg/ml 的放射增敏剂,以及一种治疗具有缺氧症状的对象的方法,包括向所述对象施用本发明组合物和放射的组合。

1. 一种缺氧放射增敏剂的口服液体组合物,其所包括浓度大于 5mg/ml 的放射增敏剂。
2. 根据权利要求 1 的口服液体组合物,其中所述缺氧放射增敏剂为硝基咪唑或其盐。
3. 根据权利要求 1 或 2 的口服液体组合物,其中所述放射增敏剂为尼莫拉唑或其盐,或者尼莫拉唑的功能性衍生物。
4. 根据权利要求 1 至 3 任一项的口服液体组合物,其中所述放射增敏剂选自由尼莫拉唑盐酸盐、尼莫拉唑马来酸盐、尼莫拉唑甲苯磺酸盐和尼莫拉唑延胡索酸盐构成的组中。
5. 根据权利要求 1 至 3 任一项的口服液体组合物,其中所述放射增敏剂选自由尼莫拉唑琥珀酸盐、尼莫拉唑硫酸盐和尼莫拉唑甲磺酸盐构成的组中。
6. 根据权利要求 1 至 3 任一项的口服液体组合物,其中所述放射增敏剂选自由尼莫拉唑安息香酸盐、尼莫拉唑己二酸盐、尼莫拉唑柠檬酸盐、尼莫拉唑龙胆酸盐、尼莫拉唑马尿酸盐、尼莫拉唑乳酸盐、尼莫拉唑磷酸盐和尼莫拉唑糖精盐构成的组中。
7. 根据权利要求 1 至 3 任一项的口服液体组合物,其中所述放射增敏剂选自由尼莫拉唑抗坏血酸盐、尼莫拉唑谷氨酸盐和尼莫拉唑萘二甲酸盐构成的组中。
8. 根据权利要求 1 至 7 任一项的口服液体组合物,其中所述口服液体组合物为水性口服液体组合物。
9. 根据权利要求 1 至 7 任一项的口服液体组合物,其中所述口服液体组合物为非水性口服液体组合物。
10. 根据权利要求 1 至 9 任一项的口服液体组合物,其中所述口服液体组合物包括一种或多种额外的药物活性成分。
11. 根据权利要求 1 至 10 任一项的口服液体组合物,其中所述口服液体组合物包括掩味剂、增溶剂和 / 或防腐剂。
12. 根据前述任一项权利要求的口服液体组合物,进一步包括至少一种对羟基苯甲酸酯。
13. 一种治疗罹患缺氧癌症病人的方法,包括口服施用缺氧放射增敏剂的液体组合物并放射治疗所述病人,其中所述液体组合物包括浓度大于 5mg/ml 的放射增敏剂。
14. 与放射治疗相结合以治疗缺氧癌症的浓度大于 5mg/ml 的缺氧放射增敏剂的口服液体组合物的用途。
15. 根据权利要求 14 的用途,其中所述缺氧放射增敏剂为硝基咪唑或其盐,或者尼莫拉唑的功能性衍生物。
16. 根据权利要求 15 的用途,其中所述放射增敏剂为选自由尼莫拉唑盐酸盐、尼莫拉唑马来酸盐、尼莫拉唑甲苯磺酸盐、尼莫拉唑延胡索酸盐、尼莫拉唑琥珀酸盐、尼莫拉唑硫酸盐和尼莫拉唑甲磺酸盐、尼莫拉唑安息香酸盐、尼莫拉唑己二酸盐、尼莫拉唑柠檬酸盐、尼莫拉唑龙胆酸盐、尼莫拉唑马尿酸盐、尼莫拉唑乳酸盐、尼莫拉唑磷酸盐、尼莫拉唑糖精盐、尼莫拉唑抗坏血酸盐、尼莫拉唑谷氨酸盐和尼莫拉唑萘二甲酸盐构成的组。
17. 根据权利要求 14 至 16 任一项的用途,其中所述口服液体组合物为水性口服液体组合物。
18. 根据权利要求 14 至 16 任一项的用途,其中所述口服液体组合物为非水性口服液体组合物。
19. 根据权利要求 14 至 18 任一项的用途,其中所述口服液体组合物包括一种或多种额

外的药物活性组分。

20. 根据权利要求 14 至 19 任一项的用途,其中所述口服液体组合物进一步包括至少一种对羟基苯甲酸酯。

放射增敏剂组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种放射增敏剂组合物以及施用这些组合物的方法。特别地,本发明涉及一种缺氧放射增敏剂的口服液体组合物,以及一种口服施用缺氧放射增敏剂的液体组合物的方法。

背景技术

[0002] 在许多恶性肿瘤中,癌症细胞会由于它们的快速生长所导致的血管形成较差而出现显著的氧可利用度降低,进而致使瘤内缺氧。瘤内缺氧降低了放射治疗的疗效,因为其降低了缺氧细胞的放射敏感性。据称(Rowinsky EK. *Oncology*, 1999:13(105))在无氧条件下,放射剂量可能需要提高 2.5 至 3 倍以获得与在富氧条件下相同程度的细胞毒性。

[0003] 缺氧是实体瘤的共有特征,并且通常在实体瘤发展成远离功能性血管超过 100-150 μm 的时候发生(Helmlinger G, 等. *Nat Med.* 1997 3:177-182)。缺氧不仅仅广泛地存在于原发性恶性肿瘤中,而且还存在于转移瘤中。这通常会导致瘤内氧压为 0-20mmHg,与之相比,正常人体组织的瘤内氧压为 24-66mmHg (Brizel DM, 等 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 32:1121125)。

[0004] 恶性肿瘤的回顾性研究已经确认低肿瘤氧合作用为放射治疗结果的最强的预后指标(Gatenby RA, 等. *Int. J Radiat Biol Phys*, 1988, 14:831-838;Hockel M 等 *Cancer Res*, 1996 56:4509-4515;Brizel DM, 等 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 38:285-289)。

[0005] 因此,在这些情况下,存在在放射治疗之前通过在实体瘤内增加肿瘤细胞的氧合作用水平,来增强放射剂量的疗效和 / 或减轻放射毒性扩散的可能。放射增敏剂通常通过模仿氧气的作用来增强组织对放射的应答,氧气诱导毒性 DNA 自由基的形成和稳定(Rowinsky EK. *Oncology*, 1999:13(105))。

[0006] 已经检验了针对这一点将放射增敏剂用于实体瘤,但是在许多情况下,放射增敏剂具有毒性(特别是神经毒性)或者缺乏疗效,或者由于需要较大的剂量,病人耐受性差,降低了放射增敏剂的疗效。剂量大小的问题为治疗的主要关注点,因为通常的药物日用量约为 1000mg (或更大)。这一大剂量通过片剂或者胶囊来给出。这种给药方式对病人的依从性带来了极大的障碍,因为许多病人会由于放射作用而罹患粘膜炎或者粘膜表面受损,由此限制了病人吞咽大固体剂量的能力。

[0007] 这种易受影响的恶性肿瘤包括头颈癌(包括喉癌、声门癌和食管癌)、胰腺腺癌、胃肠癌、乳腺癌、子宫癌和宫颈癌、肺癌、恶性胶质瘤、结肠直肠癌、前列腺癌、肾癌和膀胱癌、鳞状细胞癌、黑素瘤、成胶质细胞瘤和肿瘤内细胞相对于血管大于约 100 至 150 μm 而缺氧的实体瘤。

[0008] 放射增敏剂被定义为增加细胞对于电离辐射敏感性的试剂。缺氧放射增敏剂为增加细胞对于电离辐射敏感性的试剂,其中所治疗的癌症为缺氧癌症,如上所述,其为引起瘤内缺氧的癌症。

[0009] 放射增敏剂通过多种方式起作用,通过放射使得癌症细胞相对于周围正常细胞更易于死亡,并且多种这样的化合物已经被研究用于实体瘤的治疗(Lawrence TS, Oncology (Williston Park). 2003 12;17(12Suppl 13):23-8)。这样试剂的例子有硝基咪唑,例如甲氧甲基硝基咪唑乙醇、甲硝哒唑、磺甲硝咪唑、沙纳唑尼莫唑和依他硝唑,以及其它不相关的化合物,例如替拉扎明、钆德克萨卟啉(gadolinium texaphyrin)。

[0010] 特别感兴趣的一组作为放射增敏剂的化合物为硝基芳香化合物和氮杂环化合物。这些化合物最初通常主要用作驱肠虫剂,但是已经发现或者已经被验证了这些化合物作为放射增敏剂在治疗缺氧癌症中的应用,例如用于通常会致命的胰腺癌和头颈癌。

[0011] 放射增敏剂和放射治疗的合并使用还改善了对某些更加常规的化学治疗剂、例如顺铂不具有耐受性或者耐受性低的病人的效果。

[0012] 目前,放射增敏剂有时候会静脉注射施用或者更常用地作为片剂或者胶囊来口服施用,其依赖于它们的药物代谢动力学和溶解度以及必须施用的药物用量。在放射治疗之前,例如为甲氧甲基硝基咪唑乙醇和尼莫拉唑的传统的放射增敏剂需要每日 0.5g 至 2.5g 的大剂量来起作用。治疗通常持续 5 至 6 天,并且之后会继续一系列的其它多个放射周期。

[0013] 为了施用如此大剂量的增敏剂,不得不使用大实物的片剂或者胶囊,其对于病人的吞咽来说是困难的,并且有时是不可能的(J. Overgaard 等., J Radiotherapy and Oncology 46(1998)135-146)。许多缺氧癌症的放射,例如并且特别是身体上部的癌症,会导致唾液腺和黏膜损害,其不利地并且严重地(尤其是在治疗的后期)影响了吞咽能力,进一步恶化了施用片剂或胶囊的这些试剂的问题。

[0014] 此外,许多放射增敏剂溶解度有限,并且由此不能用于静脉注射施用。

[0015] 因此,至少能够克服某些上文提及的缺点或者提供有用的或有商业价值的选择的缺氧放射增敏剂的配方将会具有优势。

[0016] 发明概述

[0017] 在一个方面中,尽管其不需要是唯一的或者实际上是最宽泛的形式,本发明涉及一种缺氧放射增敏剂的口服液体组合物,其包括浓度大于 5mg/ml 的放射增敏剂。

[0018] 在另一个方面中,本发明涉及一种治疗罹患缺氧癌症病人的方法,包括口服施用缺氧放射增敏剂的液体组合物并且放射治疗所述病人,其中所述的液体组合物包括浓度大于 5mg/ml 的放射增敏剂。

[0019] 在再一个方面中,本发明涉及浓度大于 5mg/ml 的缺氧放射增敏剂的口服液体在与放射治疗相结合以治疗缺氧癌症中的用途。

[0020] 在再一个方面中,本发明提供一种试剂盒,其包括至少一种缺氧放射增敏剂的粉末配方或者固体混合物,或者至少一种放射增敏剂的浓缩溶液,以及稀释剂和 / 或赋形剂,其中所述试剂盒被用于组装缺氧放射增敏剂的口服液体组合物。这一试剂盒还可以包含用于口服施用所述增敏剂的支撑或者给药装置。

[0021] 优选地,所述的液体组合物为至少一种放射增敏剂的溶液,或者至少一种在药学上可接受载体中的放射增敏剂的悬浮液,其浓度大于 5mg/ml。

[0022] 优选的放射增敏剂为硝基芳香化合物和氮杂环化合物,特别是取代的 2-硝基咪唑、4-硝基咪唑和 5-硝基咪唑,包括:氮霉素、硫唑嘌呤、甲氧甲基硝基咪唑乙醇、甲硝哒唑、异甲硝哒唑、磺甲硝咪唑、哌莫硝唑、尼莫拉唑、塞克硝唑、迪美唑、特硝唑、1-

基-2-(对氟苯基)-5-硝基咪唑、氟硝唑、氯咪唑、罗硝唑、帕硝唑、奥硝唑、硝基咪唑噻二唑、苜硝唑、5-异丙基-1-甲基-2-硝基咪唑、2-甲基-5-硝基咪唑-1-乙醇甲磺酸盐、班硝唑、3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3-(1-甲基-5-硝基咪唑-2-基)-1, 2-苯异恶唑、卡硝唑、舒硝唑、吗硝唑、依他硝唑、多拉达唑、阿扎硝唑、奥硝唑、普罗硝唑、硝法唑、依他硝唑、沙纳唑、2-氨基-4-(2-乙炔基-1-甲基-5-硝基咪唑)-嘧啶、1, 4-二(1-甲基-5-硝基咪唑-(2-甲亚胺))吡硝唑、吡硝唑、微布洛芬(microprofen)、沙曲硝唑、3 α , 4, 5, 6, 7, 8, 9, 9 α -八氢-3-(1-甲基-5-硝基咪唑-2-基)环辛四烯并异恶唑、非昔硝唑、替伐硝唑、阿布硝唑和1-(2-氟乙基)-2-硝基咪唑、1-(2-苯氧乙基)-2-硝基咪唑、1-(4-碘苯氧丙基)-2-硝基咪唑。

[0023] 还优选为前述物质的衍生物, 包括环代衍生物, 例如低级烷基取代物(合适的例子包括甲基、乙基、丙基、丁基及其异构体), 芳基取代物(未取代的或者通过低级烷基、卤素、羟基、低级烷氧基、硝基、氨基、单烷基或者二烷基氨基等基团取代的苯基或者杂环结构), 并且还包含硫醇、二醇、二酮、金属络合物、氮丙啶衍生物、例如为氟代、碘代和溴代结构的卤代衍生物。

[0024] 还优选的为前述物质的药学上可接受的盐, 例如盐酸盐、延胡索酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磺酸盐、己二酸盐、安息香酸盐、柠檬酸盐、龙胆酸盐、戊二酸盐、乙醇酸盐、马尿酸盐、乳酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、昔萘酸盐、烟酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、抗坏血酸盐、丙酮化合物和糖精盐。

[0025] 还包括前述每一种或任意一种物质的水合物、晶体晶型、单一异构体、对映异构体, 及其混合物。

[0026] 缺氧放射增敏剂的浓度优选大于 5mg/ml。所述浓度还可以大于 6mg/ml, 大于 10mg/ml, 大于 20mg/ml, 大于 50mg/ml, 大于 100mg/ml, 大于 200mg/ml, 大于 500mg/ml, 大于 1000mg/ml, 或者大于 1500mg/ml。

[0027] 发明详述

[0028] 参考如上所概括的本发明的各方面, 本发明的口服液体组合物可以以任何可实施的方式来制得。本发明还可以采用适用于口服施用本发明液体组合物的任意可实施的形式。举例来说, 组合物可以是至少一种放射增敏剂的溶液, 或者是至少一种在合适载体中的放射增敏剂的悬浮液。

[0029] 用于本发明的口服液体组合物的赋形剂或者稀释剂可以是任意药学上可接受的赋形剂, 例如水、油脂、类脂结构、药学上可接受的油、或其混合物, 例如包括对羟基苯甲酸酯、乙二醇、纤维素衍生物。

[0030] 本发明口服液体组合物中的缺氧放射增敏剂的浓度通常为从 5mg/ml 至 1500mg/ml。

[0031] 缺氧放射增敏剂可以使用允许其被制备成口服施用的液体组合物的任意结晶形式或者粉末形式。缺氧放射增敏剂还可以被微粉化为适合于更有效地溶解或者悬浮的大小, 和/或通过其它的加工来改善微粒的性能。通常, 微粉化将微粒大小减小至 1 μ m 至 15 μ m 之间, 并且更特别地约 80% 的微粒介于 1 μ m 至 15 μ m 之间, 或者约 50% 的微粒介于 1 μ m 至 10 μ m 之间, 或者约 25% 的微粒介于 1 μ m 至 5 μ m 之间。化合物晶体的有效的微粉化降低了微粒在给药和吞咽时的擦伤, 并且使本发明的悬浮液易于通过喉咙。

[0032] 在本发明的口服液体溶液的制备过程中,缺氧放射增敏剂微粒的性能在溶解度、味道和 / 或生物利用度上有所改善。这可以通过例如将微粒络合、包封、封装或者与载体结合而实现。这些改进可以通过使用本领域已知的化合物和方法来实现,所述化合物例如包括 α , β 或 γ 环糊精以及其多种衍生物,例如甲基化的 β 环糊精、羟丙基 β 环糊精和磺基丁基酯 β 环糊精以及这一类化合物的任意混合物。通常,环糊精或者环糊精衍生物在使用时,放射增敏剂与所使用的环糊精的摩尔比为 1 : 0.01 至 1 : 100,优选为 1 : 0.1 至 1 : 25。除了环糊精,微粒还可以利用例如几丁质、亲脂性试剂来封装或者络合,例如硬脂酸盐、油酸盐及其酯、以及磷脂,像卵磷脂酰乙醇胺和聚醋酸乙烯酯,更加复杂的“嵌段”类型的聚合物,例如聚乙二醇和聚乳酸以及泊洛沙姆,泊洛沙姆为聚环氧乙烷和聚环氧丙烷类型聚合物的组合。

[0033] 微粒放射增敏剂的溶解度和 / 或悬浮性能上的改进还可以使用透明质酸、类脂微泡、脂质体和 / 或纤维素来实现。

[0034] 本发明的溶液还可以是用于进一步稀释和 / 或改进的“预制溶液”的形式,例如通过络合、包封、封装或者结合。

[0035] 本发明口服液体溶液向下经过病人的喉咙可以通过添加表面活性剂或者加脂剂或者凝胶至溶液而变得容易,例如去垢剂,如聚山梨醇酯、羧甲基纤维素及其衍生物,例如羟丙基羧甲基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、十二烷基硫酸钠或磷脂。

[0036] 本发明悬浮液经过喉咙也可以通过对缺氧放射增敏剂微粒进行涂覆而变得容易。涂层可以是前述的任意合适的物质,例如类脂微泡、脂质体和 / 或纤维素。微粒还可以被封装,例如利用几丁质、亲脂性试剂,如硬脂酸盐、油酸盐及其酯、甲基丙烯酸酯或 PVP 或 PVA。还可以通过将加脂剂或者凝胶加入至悬浮液中来使其经过喉咙变得容易,例如羧甲基纤维素或者 PVP (聚乙烯吡咯烷酮) 或者磷脂。如果病人的喉咙不允许吞咽的话,包含如上所述的添加剂也有助于使用胃管直接将悬浮液施用至消化道。

[0037] 本发明口服液体组合物经过喉咙还可以通过使用苯甲醇作为保护剂来进行帮助,因为这一分子还具有轻度的去垢剂和麻醉剂性能。

[0038] 上述改进化合物的混合物和方法还可以用于改善本发明溶液的缺氧放射增敏剂的溶解度,例如通过使用环糊精作为主要的增溶剂和味觉掩蔽剂。但是通过添加其它的聚合物和 / 或羟基酸和 / 或流变剂来增加其效力,例如水溶性纤维素衍生物、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、苹果酸和酒石酸。

[0039] 铵盐、例如氢氧化铵以及其它的离子改性剂也可以用于增强络合效率。

[0040] 因为许多病人在放射周期的过程中会罹患粘膜炎,致使他们的粘膜严重损坏,由此当摄取高 pH 值或低 pH 值的口服液体的时候会由于它们的暴露而产生疼痛和灼烧感,因此也可以进行 pH 改性以确保所需要的制备的电离度以及病人的舒适性和依从性。

[0041] 如果病人的喉咙因为粘膜炎而难于吞咽或者过于疼痛而无法吞咽的话,包含上述添加剂还有助于使用胃管直接将本发明的口服组合物施用至消化道。在放射治疗之前需要及早地出现药峰浓度(C-max)时,一些额外组分还可以帮助胃或肠道迅速吸收。举例来说,与环糊精或者环糊精衍生物络合使得快速 Cmax 迅速解吸,或者药物吸收时间延长,有效地提供缓释系统。

[0042] 本发明的口服液体组合物还可以包括药学上适用的稳定剂和促溶剂或者还包括

可以改善味觉和生物利用度的试剂,例如琼脂、藻酸盐、羧甲基纤维素及其衍生物(羟丙基甲基纤维素)、葡萄糖结合剂、胶质、聚乙二醇、取代的聚乙二醇,例如二辛酰基癸酸酯、甘油三酯、甘油酯(单亚油酸酯和单油酸酯)。还可以包括润滑剂和表面活性剂,例如聚乙烯醇、蓖麻油或其酯、聚山梨醇酯、葡聚糖和泊洛沙姆。还可以包括胶凝剂,例如卡波姆聚合物。此外,还可以包括分散剂,例如明胶和卵磷脂,以及稳定剂和抗氧化剂,例如硫酸氢钠、抗坏血酸和乙二胺四乙酸盐。本发明的液体组合物还可以包括渗透剂,例如甘露醇和氯化钠。

[0043] 此外,本领域技术人员已知,如果缺氧放射增敏剂与所期望的产品稳定性是生物相容的,那么任意的聚合物、糖、多元醇、盐、盐的组合、水性溶剂和混合的水性溶剂以及非水性溶剂等,都可以用作本发明液体组合物的促溶剂。

[0044] 本发明的口服液体组合物还可以包括舒适性增强试剂,例如用以调节最终组合物至 pH6-7 的口腔 pH 值的酸或者碱,或者调节组合物并保持在嘴部或口腔 pH 值的缓冲溶液。这些试剂还可以用于维持增敏剂在液体组合物中的稳定性。pH 调节剂、缓冲液和稳定剂的非限制性的例子包括柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、谷氨酸、抗坏血酸、乳酸、乙酸、苹果酸、马来酸、磷酸及其钠盐、氢氧化钠或氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、例如为盐酸和硫酸的无机酸、三羟甲基氨基甲烷缓冲液、葡甲胺、氨基酸及其盐、以及它们的混合物。pH 调节剂和稳定剂保持所需的溶液 pH 值介于 2 至 10 之间,或者介于 2.5 至 10 之间。

[0045] 如果需要的话,本发明的口服液体组合物还可以包括药学上适用的调味剂和增甜剂以遮掩或者改善缺氧放射增敏剂的味道和感官特性。这有助于口服溶液的服用和吞咽,并且改善了病人的依从性。这样的调味剂的例子为香草味、橘子味和柠檬味、薄荷味、薄荷油、巧克力味、咖啡调味剂、樱桃味、草莓味等,和增甜剂例如糖、三氯蔗糖、果糖、糖精、阿斯巴甜、环磺酸盐、乙酰氨基磺酸钾、木糖醇、山梨(糖)醇,和延迟增甜剂例如甘草酸单铵盐,以及其它的糖和增甜试剂,和增味剂和改性剂以及掩蔽剂,例如柠檬酸和丁香油。

[0046] 本发明的口服液体组合物可以配制为单剂量、多剂量或者可以提供在试剂盒中,其包括络合的缺氧放射增敏剂的容器、例如小袋,以及包含赋形剂的混合容器,任选地包括如上所述的添加剂。单剂量可以以任何可实施的形式来提供,包括预混合小袋,或者可原位混合的试剂盒,其包括如上所述的任选的添加剂。

[0047] 当本发明的口服液体组合物被配制为多剂量配方的时候,药学上适用的防腐剂或者防腐剂混合物可以被加入至溶液中,例如安息香酸盐、山梨酸盐、苯甲醇、羟苯酸盐(对羟基苯甲酸酯)、苯氧乙醇、季铵盐例如苯扎氯胺、硫酸氢钠和乙醇。

[0048] 除了缺氧放射增敏剂,本发明的口服液体组合物可以任选地包括用于所指出目的的如下种类的药物。这些药物的任意一种或者任意组合增强了本发明口服组合物的有效性和/或改善了病人的服用体验:

[0049] • 消炎药,例如苯达明、布洛芬、扑热息痛和其它的非甾体消炎药(NSAID)及其衍生物;

[0050] • 阻止喉部感染的药物,例如双氯苯双胍己烷、鲸蜡醇;和乙醇;

[0051] • 局部麻醉剂,例如利诺卡因(利多卡因)、奥昔卡因、丁哌卡因、罗哌卡因、甲哌卡因和达克罗宁;

[0052] • 能够使病人镇静的药物,例如抗焦虑药和镇静剂,或者诱导病人某种程度上的清醒镇静的药物,例如咪达唑仑和其它的苯二氮卓类和艾替伏辛;

- [0053] • 可以减轻恶心的药物,例如甲氧氯普胺、昂丹司琼、格拉司琼、氟哌利多和右旋美托咪啶;
- [0054] • 非 NSAID 疼痛缓解药物,例如芬太尼及其衍生物、阿片样物质例如吗啡、羟考酮、二氢吗啡酮、环丁甲羟氢吗啡和可待因以及其它的疼痛缓解物质,例如奈福泮;
- [0055] • 可以减轻抑郁状态的药物,包括 SSRI' s 和 MAO 抑制剂,例如阿米替林;
- [0056] • 局部作用的皮质类固醇药物,例如氢化可的松、曲安奈德或者肤轻松;和 / 或
- [0057] • 可以通过缩短放射增敏剂半衰期来降低毒性的药物,例如苯妥英和苯巴比妥。
- [0058] 本发明口服液体组合中的缺氧放射增敏剂可以是任意的缺氧放射增敏剂。通常其为结晶形式,但是也可以是适用于微粉化和溶解的形式。优选地,缺氧放射增敏剂为硝基咪唑盐,如在上文中所示例性地示出的。

具体实施例

[0059] 下文提供了本发明详细的、非限制性的实施例。

[0060] A. 本发明悬浮液的实施例

[0061] 实施例 1 :掩味的水基悬浮液

[0062] 本发明缺氧放射增敏剂的一种口服悬浮液制备如下:

[0063]

尼莫拉唑 (250mg/ml)	25g
果糖 (500mg/ml)	50g
三氯蔗糖 (5mg/ml)	0.5g
橙油 (2mg/ml)	0.2g
丁香油 (1mg/ml)	0.1g
苯甲酸钠 (1mg/ml)	0.1g
加水至 100ml	

[0064] • 苯甲酸钠在热 (60°C -80°C) 的纯净水中,溶解 30 分钟;

[0065] • 在持续搅拌下缓慢地加入果糖和三氯蔗糖,直至溶解(约 60 分钟);

[0066] • 添加橙油和丁香油,并进一步搅拌该混合物 30 分钟;

[0067] • 将混合物冷却至 20°C -25°C ;

[0068] • 加入尼莫拉唑,并且进一步搅拌该悬浮液 60 分钟或者直至均一化;

[0069] • 使用柠檬酸将 pH 值调节至约 3.5-4.0,并且在搅拌下补充体积至 100ml。

[0070] 实施例 2 :掩味的、含有润滑剂和增粘剂的水基悬浮液

[0071] 本发明缺氧放射增敏剂的第二种口服悬浮液制备如下:

[0072]

尼莫拉唑 (250mg/ml)	25g
羟丙基甲基纤维素 (HPMC) (5mg/ml)	0.5g
果糖 (500mg/ml)	50g
三氯蔗糖 (5mg/ml)	0.5g
橙油 (2mg/ml)	0.2g
丁香油 (1mg/ml)	0.1g
苯甲酸钠 (1mg/ml)	0.1g

加水至 100ml

- [0073] • 通过缓慢地将 HPMC 添加至 80℃ 的水中并搅拌 60 分钟来令其溶解；
- [0074] • 通过将苯甲酸钠添加至加热 (60℃ -80℃) 的混合物中并搅拌 30 分钟来令其溶解；
- [0075] • 在持续搅拌下缓慢地加入果糖和三氯蔗糖,直至溶解(约 60 分钟)；
- [0076] • 添加橙油和丁香油,并进一步搅拌该混合物 30 分钟；
- [0077] • 将混合物冷却至 20℃ -25℃；
- [0078] • 加入尼莫拉唑,并且进一步搅拌该悬浮液 60 分钟或者直至均一化；
- [0079] • 使用柠檬酸将 pH 值调节至约 3.5-4.0,并且在搅拌下补充体积至 100ml。
- [0080] 实施例 3:掩味的并且含有乳化剂 / 表面活性剂的水基悬浮液
- [0081] 本发明缺氧放射增敏剂的第三种口服悬浮液制备如下：
- [0082]

尼莫拉唑 (250mg/ml)	25g
聚山梨酸酯 20 (吐温 20) (0.5mg/ml)	0.5g
果糖 (500mg/ml)	50g
三氯蔗糖 (5mg/ml)	0.5g
橙油 (2mg/ml)	0.2g
丁香油 (1mg/ml)	0.1g
苯甲酸钠 (1mg/ml)	0.1g

加水至 100ml

- [0083] • 通过缓慢地将聚山梨酸酯 20 添加至 80℃ 的水中并搅拌 60 分钟来令其溶解；
- [0084] • 通过将苯甲酸钠添加在加热 (60℃ -80℃) 的混合物中并搅拌 30 分钟来令其溶解；
- [0085] • 在持续搅拌下缓慢地加入果糖和三氯蔗糖,直至溶解(约 60 分钟)；
- [0086] • 添加橙油和丁香油,并进一步搅拌该混合物 30 分钟；
- [0087] • 将混合物冷却至 20℃ -25℃；
- [0088] • 加入尼莫拉唑,并且进一步搅拌该悬浮液 60 分钟或者直至均一化；

[0089] • 使用柠檬酸将 pH 值调节至约 3.5-4.0, 并且在搅拌下补充体积至 100ml。

[0090] 聚山梨酸酯 20 可以利用聚山梨酸酯 80 来取代, 并且通过改变聚山梨酸酯的浓度来改变悬浮液的水平。

[0091] 实施例 4 : 掩味的并且含有乳化剂 / 表面活性剂的水基悬浮液

[0092] 本发明缺氧放射增敏剂的第四种口服悬浮液制备如下 :

[0093]

尼莫拉唑 (250mg/ml) 25g

聚山梨酸酯 20 (吐温 20) (0.5mg/ml) 0.5g

[0094]

泊洛沙姆 407 (1.5mg/ml) 1.5g

果糖 (500mg/ml) 50g

三氯蔗糖 (5mg/ml) 0.5g

橙油 (2mg/ml) 0.2g

丁香油 (1mg/ml) 0.1g

苯甲酸钠 (1mg/ml) 0.1g

加水至 100ml

[0095] • 通过缓慢地将聚山梨酸酯 20 添加至 80°C 的水中并搅拌 60 分钟来令其溶解 ;

[0096] • 通过将苯甲酸钠添加在加热 (60°C -80°C) 的混合物中并搅拌 30 分钟来令其溶解 ;

[0097] • 在搅拌下缓慢地将泊洛沙姆 407 添加至该混合物以令其溶解 ;

[0098] • 在持续搅拌下缓慢地加入果糖和三氯蔗糖, 直至溶解 (约 60 分钟) ;

[0099] • 添加橙油和丁香油, 并进一步搅拌该混合物 30 分钟 ;

[0100] • 将混合物冷却至 20°C -25°C ;

[0101] • 加入尼莫拉唑, 并且进一步搅拌该悬浮液 60 分钟或者直至均一化 ;

[0102] • 使用柠檬酸将 pH 值调节至约 3.5-4.0, 并且在搅拌下补充体积至 100ml。

[0103] 聚山梨酸酯 20 可以利用聚山梨酸酯 80 来取代, 并且通过改变聚山梨酸酯的浓度来改变悬浮液的水平。

[0104] 泊洛沙姆为聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物类型的表面活性剂, 通常用于医药领域。优选地, 泊洛沙姆为泊洛沙姆 407- 一种聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物, 其中聚氧丙烯部分的平均分子量为约 4000 并且聚氧乙烯部分的用量为 70wt%。其它的悬浮剂、例如聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 可以用于替代 HPMC 或者聚山梨酸酯。

[0105] 在这些水基配方中, 防腐剂苯甲酸钠可以替换为羟基苯甲酸酯 (对羟基苯甲酸酯), 其适用于获得防护效果并提高 pH 值使口腔更加容易接受 (介于 6 至 7 之间)。调节 pH 可以使用氢氧化钠或者氢氧化钾。

[0106] 悬浮液的调味添加剂可以根据需要变化, 可以是薄荷味、香草味、巧克力味、柠檬味或者其它天然的或者合成的调味剂。可以添加柠檬酸以获得清新的味觉效果并降低苦味。

[0107] 甜味可以通过加入人工增甜剂和延迟增甜剂来获得,增甜剂例如为阿斯巴特、糖精、环磺酸盐、乙酰氨基磺酸钾或者天然的糖,例如蔗糖、葡萄糖、果糖、山梨糖醇、木糖醇、麦芽糊精,延迟增甜剂例如为甘草酸单铵盐。

[0108] 其它的活性药物成分可以被加入至上述的配方中,例如:

[0109] • 局部麻醉剂,例如苯达明(0.15w/v%),或者

[0110] • 利诺卡因 0.33w/v% 至 2w/v%,或者

[0111] • 达克罗宁,苯甲醇 0.9w/v% ;

[0112] • 消炎剂,例如氟比洛芬或者酮洛芬或者布洛芬;

[0113] • 消毒剂,例如氯化十六烷基吡啶 0.1w/v%。

[0114] 实施例 5 :掩味的丙二醇(PG)基悬浮液

[0115] 本发明缺氧放射增敏剂的第五种口服悬浮液制备如下:

[0116]

尼莫拉唑 (250mg/ml)	25g
乙醇	2-30g
大豆磷脂	2-7g
丙二醇	10-30g
果糖 (500mg/ml)	50g
三氯蔗糖 (5mg/ml)	0.5g
橙油 (2mg/ml)	0.2g
丁香油 (1mg/ml)	0.1g
苯甲酸钠 (1mg/ml)	0.1g

[0117]

加水至 100ml

[0118] • 将乙醇和大豆磷脂混合在一起,并在搅拌和加温的条件下缓慢地添加;

[0119] • 将苯甲酸钠加入至该加热的混合物中;

[0120] • 在搅拌下将 PG 加入至所述混合物中;

[0121] • 在持续搅拌下缓慢地加入果糖和三氯蔗糖;

[0122] • 添加橙油和丁香油,并进一步搅拌该混合物 30 分钟;

[0123] • 将混合物冷却至 20°C -25°C ;

[0124] • 加入尼莫拉唑,并且进一步搅拌该悬浮液 60 分钟或者直至均一化;

[0125] • 使用柠檬酸将 pH 值调节至约 3.5-4.0,并且在搅拌下补充体积至 100ml。

[0126] 实施例 6 :掩味的非水性悬浮液

[0127] 本发明缺氧放射增敏剂的第六种口服悬浮液制备如下:

[0128]

尼莫拉唑 (250mg/ml)	25g
2,6 二异丙苯酚 (10mg/ml)	1g
丙三醇 (22mg/ml)	22g
卵磷脂 (12mg/ml)	12g
果糖 (500mg/ml)	50g
三氯蔗糖 (5mg/ml)	0.5g
橙油 (2mg/ml)	0.2g
丁香油 (1mg/ml)	0.1g
苯甲酸钠 (1mg/ml)	0.1g

加豆油至 100ml

- [0129] • 在搅拌下,通过缓慢地添加将丙三醇溶解在 30ml 的豆油中;
- [0130] • 在搅拌下将卵磷脂加入至所述混合物中;
- [0131] • 将苯甲酸钠溶解在加热的二异丙苯酚中(60°C -80°C);
- [0132] • 在搅拌下将该混合物加入至丙三醇混合物中;
- [0133] • 在持续搅拌下缓慢地加入果糖和三氯蔗糖;
- [0134] • 添加橙油和丁香油,并进一步搅拌该混合物 30 分钟;
- [0135] • 将混合物冷却至 20°C -25°C;
- [0136] • 加入尼莫拉唑,并且进一步搅拌该悬浮液 60 分钟或者直至均一化;
- [0137] • 使用柠檬酸将 pH 值调节至约 3.5-4.0,并且在搅拌下补充体积至 100ml。

[0138] B. 本发明溶液的实施例

[0139] 实施例获得的本发明的溶液为糖浆,其浓度范围为 1mg/ml 至 5000mg/ml。下文为每 100ml 的配方。颜色可以根据需要来添加,例如 3mg/100ml 的食用红色六号。

[0140] 实施例 7

[0141]

尼莫拉唑 (5mg/ml)	0.5g
对羟基苯甲酸甲酯	100mg
对羟基苯甲酸丙酯	50mg
薄荷油	0.5ml
山梨糖醇粉末 (最终浓度为 70%)	70g
水	至 100ml

[0142] 方法:

- [0143] • 将尼莫拉唑溶解在加热至 60°C 的 80ml 水中并搅拌。如果需要的话,添加对羟基苯甲酸酯,并通过温和地加热溶解;
- [0144] • 将组合物冷却至室温;

- [0145] • 在搅拌下加入山梨糖醇粉末(如果需要的话加热)；
- [0146] • 将组合物冷却并加入薄荷油；
- [0147] • 补充体积至 100ml。
- [0148] pH 值可以被调节至 4-5,其仅低于尼莫拉唑(pH5.2)的 pKa,并且低于约 6.5 的口腔 pH 值,其使得病人更加舒适。
- [0149] 实施例 8

[0150]

尼莫拉唑 (5mg/ml)	0.5g
对羟基苯甲酸甲酯	100mg
对羟基苯甲酸丙酯	50mg
丙三醇 USP	10ml
聚山梨醇酯 80	1ml
柠檬酸 USP	0.2g
糖精钠 USP 一水合物	0.15g
覆盆子调味剂	3.0ml
水	至 100ml

[0151] 方法：

- [0152] • 对羟基苯甲酸酯溶解在加热至 60°C 的 80ml 水中并搅拌。添加柠檬酸和聚山梨醇酯 80 并溶解；
- [0153] • 加入糖精并搅拌使之溶解；
- [0154] • 加入尼莫拉唑并通过温和地加热使之溶解；
- [0155] • 将组合物冷却至室温；
- [0156] • 加入丙三醇,并且随后加入覆盆子调味剂；
- [0157] • 在搅拌下补充体积至 100ml；
- [0158] • 注意 pH 值可以被调节至 4-5,其仅低于尼莫拉唑(pH5.2)的 pKa,并且低于约 6.5 的口腔 pH 值。
- [0159] 糖精可以替换为 0.5g/100ml 的三氯蔗糖。
- [0160] 对羟基苯甲酸酯可以替换为 0.2g/100ml 的苯甲酸钠。当使用苯甲酸钠的时候,pH 值必须调节至低于 pH4.5,优选为 pH3-4。
- [0161] 实施例 9 :高浓度糖浆
- [0162] 通过与取代的环糊精相络合,尼莫拉唑的溶解度显著增加。这大量地存在,但是在本配方中使用羟丙基 β 环糊精(HP β CD)。HP β CD 还帮助遮掩药物的味道。
- [0163] 溶解度增加达到 10 倍以上,并且尼莫拉唑在室温下的溶解度可以增加至 100mg/ml 的更多剂量的合适水平。
- [0164] HP β CD 与尼莫拉唑络合的摩尔比范围是十分宽泛的,在本实施例中,使用 1 :0.1 的较低比例,因此使用 226g 的尼莫拉唑以及 1400g 的 HP β CD。

[0165] 所以在 100mg/ml 尼莫拉唑的糖浆中, HPbCD 的络合用量将会是 579mg, 或者在 100ml 的溶液中, 10g 的尼莫拉唑需要使用 57.9g 的 HPbCD。

[0166] 下述的配方可以成比例地放大到 5000mg/ml, 加入适当的尼莫拉唑 /HPbCD 混合物至组分中。成比例地放大仅应用于摩尔比为 1:1 的粉末制备中的增加。其它的组分没有变化。在 100mg/ml 的水平, 其将包括尼莫拉唑 100g/100ml, 以及 579g 的 HPbCD。

[0167]

HPb 环糊精	57.9g	
尼莫拉唑	10g	粉末络合物 A
对羟基苯甲酸甲酯	100mg	
对羟基苯甲酸丙酯	50mg	
薄荷油	0.5ml	
山梨糖醇 70%溶液	90ml	
水	至 100ml	

[0168] 粉末络合物 A 的制备:

[0169] 优选方法: 捏合制备

[0170] 这是优选的方法, 因为摄取最终产品糖浆时, 药物在人体中的溶解度增加。

[0171] • 取少量的乙醇和水 (1:1) 中的尼莫拉唑, 约 5-10ml;

[0172] • 可以利用稀释的柠檬酸调节 pH 值至 4-5, 低于尼莫拉唑 pKa 5.2, 其;

[0173] • 在合适的膏状物搅拌机、捏合机或者高切造粒机 / 搅拌机或者研钵和杵中, 将混合物与 HPbCD 共混 1-2 小时至膏状;

[0174] • 一旦混合完成, 将膏状物在 45°C 下干燥并且研磨成适合于与溶液 B 相混合的粉末。

[0175] 如上所述获得的粉末或者以下文中所示的任意方法获得的粉末应含有 10%-12% 的水含量。在使用溶液 B 之前, 测定水含量并且调节粉末络合物 A 的添加, 从而调节水含量, 来获得 100mg/ml 的最终混合溶液。作为这一方法的替代, 还具有不同的方式来络合尼莫拉唑和 HPbCD, 包括:

[0176] (i) 尼莫拉唑与 HPbCD 的共蒸发, 取在 10ml 的无水乙醇中或者 50% 的乙醇和水中 (如上地进行 pH 调节) 中的尼莫拉唑, 并将其加入至 HPbCD 的水溶液 (约 10ml)。搅拌该混合物 2-6 小时, 之后蒸发溶剂并且干燥并研磨粉末, 将粉末加入至溶液 B 中。

[0177] (ii) 尼莫拉唑与 HPbCD 的旋转蒸发, 通过将 10g 的尼莫拉唑和 57.9g 的 HPbCD 加入至 100ml 的水中 (如上地进行 pH 调节) 并在 60°C 下搅拌 2 小时。在旋转蒸发器中混合并在 45°C 真空干燥下过夜。

[0178] (iii) 球磨研磨, 通过将约等于 300g 用量的尼莫拉唑和 HPbCD (即 40g 的尼莫拉唑和 231.6g 的 HPbCD) 加入至球磨机中, 并混合 1 小时 (500g 容量的具有 13mm 球的球磨机, 27rpm)。

[0179] (iv) 可替换的捏合方法, 逐渐地加入一重量份的水至三重量份的 HPbCD (57.9g), 同时对其进行混合。对水进行如上的 pH 调节。混合一直持续到获得均一粘度的膏状物。如

果混合器功率不够,那么就需要添加更多的水从而获得一致粘度的膏状物。一旦添加了所有的药物,就逐步地添加尼莫拉唑(10g)并在 20°C 或者室温下混合 10-60 分钟。使用自动装置进行混合需要 10 分钟,手动混合需要 60 分钟。如果混合器具有加热器的话,那么所获得的共混物可以在该混合器中干燥,或者在烘箱中干燥,在 20°C -50°C 下干燥 2-10 小时,优选在 40°C 下进行干燥,接下来如果需要的话,对所获得的粉末进行研磨和筛分。所获得的产品应当在干燥器中存储,除非其将会在 1 小时内使用。

[0180] 溶液 B 的制备:

[0181] 将对羟基苯甲酸酯溶解在 90ml 的山梨糖醇溶液中,如果需要的话,温和地加热,并使之冷却。(对羟基苯甲酸酯可以替换为 10mg 的苯扎氯胺或者 0.1g 的苯甲醇)。

[0182] 粉末络合物 A 和溶液 B 的混合:

[0183] 将粉末络合物 A 与 90ml 的溶液 B 混合 30 分钟。

[0184] 加入薄荷油并且充分搅拌该溶液,并补充至 100ml。

[0185] pH 值可以被调节为 4-5,其仅低于尼莫拉唑的 pKa (pH5.2) 并且低于约为 6.5 的口腔 pH 值。

[0186] 实施例 10

[0187] 本实施例使用如上所述的粉末络合物 A,确保测定了水分含量,并且相对于水分含量调节加入量以获得 100mg/ml 的最终药物浓度。

[0188]

HPb 环糊精	57.9g	
尼莫拉唑	10g	粉末络合物 A
对羟基苯甲酸甲酯	100mg	
对羟基苯甲酸丙酯	50mg	
三氯蔗糖	0.5g	
薄荷油	0.5ml	
水	至 100ml	

[0189] 溶液 B

[0190] 将对羟基苯甲酸酯溶解在 90ml 的水中,如果需要的话,温和地加热。添加乙酰舒泛和三氯蔗糖并且令该混合物冷却。粉末络合物 A 在 90ml 的溶液 B 中搅拌 30 分钟。添加薄荷油并且充分搅拌该混合物,并补充至 100ml。

[0191] 注意到 pH 值可以被调节至 4-5,其仅低于尼莫拉唑的 pKa (pH5.2) 并且低于约为 6.5 的口腔 pH 值。

[0192] 实施例 11

[0193] 本实施例使用如上所述的粉末络合物 A,确保测定了水含量,并且相对于所述的水含量调节加入量以获得 100mg/ml 的最终药物浓度。

[0194]

尼莫拉唑 (100mg/ml)	10g
果糖 (500mg/ml)	50g
三氯蔗糖 (5mg/ml)	0.5g
橙油 (2mg/ml)	0.2g
丁香油 (1mg/ml)	0.1g
对羟基苯甲酸甲酯	100mg
对羟基苯甲酸丙酯	50mg
水	至 100ml

[0195] 方法：

[0196] • 将对羟基苯甲酸酯溶解在 80ml 加热 (60°C) 的纯净水中, 搅拌 30 分钟；

[0197] • 缓慢加入果糖和三氯蔗糖, 持续地搅拌直至溶解 (约 60 分钟)；

[0198] • 添加尼莫拉唑 (粉末络合物 A), 并且进一步搅拌所获得的溶液 60 分钟或者直至药物络合物溶解。可能需要加热至 60°C；

[0199] • 添加橙油和丁香油, 并且进一步搅拌该混合物 30 分钟；

[0200] • 利用柠檬酸将 pH 值调节至约 4-5, 并且在搅拌下补充体积至 100ml。

[0201] 实施例 12 : 掩味的丙二醇 (PG) 基溶液

[0202]

尼莫拉唑 (100mg/ml)	10g
乙醇	2-30g

[0203]

大豆磷脂	2-7g
丙二醇	10-30g
果糖 (500mg/ml)	50g
三氯蔗糖 (5mg/ml)	0.5g
橙油 (2mg/ml)	0.2g
丁香油 (1mg/ml)	0.1g
对羟基苯甲酸甲酯	100mg
对羟基苯甲酸丙酯	50mg
水	至 100ml

[0204] 方法：

[0205] • 通过在搅拌和加热下缓慢地添加, 将乙醇和大豆磷脂混合在一起；

[0206] • 将对羟基苯甲酸酯加入至该加热的混合物中并搅拌至溶解；

[0207] • 在搅拌下将 PG 加入至该混合物中；

- [0208] • 缓慢地加入果糖和三氯蔗糖并持续地搅拌；
- [0209] • 添加橙油和丁香油，并且进一步搅拌该混合物 30 分钟，以及冷却该混合物至 20°C -25°C；
- [0210] • 添加尼莫拉唑，并且进一步搅拌所获得的溶液 60 分钟或者直至均一化。可能需要温和地加热至 60°C；
- [0211] • 利用柠檬酸将 pH 值调节至约 4-5，并且在搅拌下补充体积至 100ml。

[0212] 实施例 13 :掩味的非水性溶液

[0213]

尼莫拉唑 (100mg/ml)	10g
2,6 二异丙苯酚 (10mg/ml)	1g
丙三醇 (22mg/ml)	22g
卵磷脂 (12mg/ml)	12g
果糖 (500mg/ml)	50g
三氯蔗糖 (5mg/ml)	0.5g

[0214]

橙油 (2mg/ml)	0.2g
丁香油 (1mg/ml)	0.1g
对羟基苯甲酸甲酯	100mg
对羟基苯甲酸丙酯	50mg
加豆油至 100ml	

[0215] 方法：

- [0216] • 在搅拌下，通过缓慢地添加将丙三醇溶解在 30ml 的豆油中；
- [0217] • 在搅拌下将卵磷脂加入至该混合物中；
- [0218] • 将对羟基苯甲酸酯溶解在加热的二异丙苯酚中(60°C -80°C)；
- [0219] • 在搅拌下将该混合物加入至丙三醇混合物中；
- [0220] • 在持续搅拌下缓慢地加入果糖和三氯蔗糖；
- [0221] • 添加橙油和丁香油，并进一步搅拌该混合物 30 分钟；
- [0222] • 加入尼莫拉唑，并且进一步搅拌该悬浮液 60 分钟或者直至均一化，可能需要将其温和地加热至 60°C；
- [0223] • 使用柠檬酸将 pH 值调节至约 4-5，并且将该混合物冷却至 20°C -25°C；
- [0224] • 在搅拌下补充体积至 100ml。

[0225] 实施例 14 :未进行掩味的水性盐溶液

[0226] 本实施例为本发明作为糖浆的未进行掩味的溶液，其浓度范围为 1mg/ml 至 5000mg/ml。下述的为每 100ml 的配方。颜色可以根据需要来添加，例如 3mg/100ml 的食用红色六号。

[0227]

尼莫拉唑盐酸盐 (100mg/ml)	10.0g
对羟基苯甲酸甲酯	100mg
对羟基苯甲酸丙酯	50mg
薄荷油	0.5ml
山梨糖醇粉末 (最终 70%)	70g

[0228]

水 至 100ml

[0229] 方法：

- [0230] • 在搅拌下将尼莫拉唑盐酸盐溶解在 80ml 的水中；
- [0231] • 加入对羟基苯甲酸酯,并溶解,如果需要的话,温和地加热；
- [0232] • 在室温下搅拌该组合物 20 分钟；
- [0233] • 在搅拌下添加山梨糖醇粉末(并且如果需要的话进行加热)；
- [0234] • 冷却该组合物并添加薄荷油；
- [0235] • 补充体积至 100ml。

[0236] pH 值可以被调节至 3-4,其低于口腔 pH 值。

[0237] 实施例 15 :掩味的水性盐溶液

[0238] 本实施例为本发明为作为糖浆的掩味的溶液,其浓度范围为 1mg/ml 至 5000mg/ml。下述的为每 100ml 的配方。颜色可以根据需要来添加,例如 3mg/100ml 的食用红色六号。

[0239]

尼莫拉唑盐酸盐 (100mg/ml)	10.0g
对羟基苯甲酸甲酯	100mg
对羟基苯甲酸丙酯	50mg
三氯蔗糖	500mg
聚山梨酸酯 80NF	1.0ml
丙三醇 USP	10ml
柠檬酸	200mg
覆盆子调味剂	3ml
水	至 100ml

[0240] 方法：

- [0241] • 在搅拌下将尼莫拉唑盐酸盐溶解在 80ml 的水中；
- [0242] • 在温和地加热下将对羟基苯甲酸酯加入至该溶液并搅拌以使之溶解,以及之后令其冷却；
- [0243] • 添加柠檬酸并搅拌该溶液；
- [0244] • 在搅拌下加入丙三醇；

- [0245] • 加入聚山梨酸酯 80 并搅拌该溶液；
- [0246] • 加入三氯蔗糖并搅拌该溶液；
- [0247] • 加入覆盆子调味剂并搅拌该溶液 20 分钟；
- [0248] • 补充体积增至 100ml。

[0249] pH 值可以被调节至 3-4, 其低于口腔 pH 值。

[0250] 根据前述的内容可以清楚地得知, 本发明的口服液体组合物提供了一种改进的组合物以及在进行放射治疗的时候将放射增敏剂向病人施用的方法。本发明的口服液体组合物克服了许多施用片剂或者胶囊的大剂量放射增敏剂的问题。本发明的口服液体组合物还增加了病人的舒适性和依从性。

[0251] 贯穿全文, 本发明的目的已经通过优选的实施方式进行了描述, 其不用于将本发明限制在任意的一种实施方式中或者特定技术特征的组合中。

[0252] 贯穿全文, 除非需要进行另外的说明, 术语“包括”以及其变形将被理解为意味着包含所指出的整数或者整数或步骤的组, 但是不排除任意其它的整数或者整数的组。