

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期： 案號 ， 有 無主張優先權
2001.07.09 09/901,942

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

五、發明說明 (1)

發明領域

本發明係關於含有經取代苯并咪唑質子幫浦抑制劑之醫藥製劑。

發明背景

歐米普瑞唑 (omeprazole) 為可抑制胃酸分泌之經取代苯并咪唑：5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亞磺醯基]-1H-苯并咪唑。歐米普瑞唑屬於抗分泌性化合物類，視為質子幫浦抑制劑 (“PPIs”)，不會展現抗膽鹼或 H₂ 組織胺拮抗劑特性。此類藥劑藉由在胃膜壁細胞之分泌表面專一性抑制 H⁺, K⁺-ATPase 酵素系統而壓抑胃酸分泌。

通常歐米普瑞唑、藍梭普瑞唑 (lansoprazole) 及其他質子幫浦抑制劑是配方為腸塗覆固體劑型 (延遲釋放之膠囊或錠劑) 或為注射溶液 (復原產物)，並為活動性十二指腸潰瘍、胃潰瘍、胃與食道回流症 (GERD)、嚴重腐蝕性食道炎、反應不足症候性 GERD、以及病態性過度分泌狀況如若林格艾利森症候群 (Zollinger Ellison syndrome) 的短期處方藥。這些狀況起因於酸與胃蛋白酶 (pepsin) 製造之間 (視為侵略性因子)，及黏液、碳酸氫鹽與前列腺素製造之間 (視為防禦性因子) 不平衡。以上所列狀況常出現於健康或嚴重病人，且可能伴隨顯著的上胃腸道出血。

通常投與 H₂-組織胺拮抗劑，制酸劑及硫糖鋁 (sucralfate) 以減少疼痛及這些狀況的相關併發症。這些

五、發明說明 (2)

藥使用時有其特定缺點。這些藥中一部分無法完全有效治療前述狀況及/或產生不良的副作用，例如心智混亂、便秘、腹瀉、以及血小板減少症。H₂-組織胺拮抗劑，例如芮尼太丁(ranitidine)及賽門太丁(cimetidine)為相當昂貴的治療方式，尤其於 NPO 病人常需要使用自動化輸入液幫浦以持續藥物的靜脈內輸入。

具有顯著生理壓力之病人處於壓力關聯性胃黏膜受損及隨後上胃腸道出血之危險中(Marrone and Silen, 急性胃黏膜損傷之致病, 診斷及治療, CLIN GASTROENTEROL 13:635-650(1984))。與壓力關聯性黏膜受損發生明確有關的危險因子為機械性給予氧氣、凝結病、大規模燒傷、頭部受傷、及器官移植(Zinner 等人, 加護病房病人胃腸道出血之預防, SURG. GYNECOL. OBSTET., 153:214-220(1981); Larson 等人, 嚴重頭部受傷之胃反應, AM. J. SURG., 147:97-105(1984); Czaja 等人, 熱傷害後之急性胃十二指腸疾病: 發生率及自然史之內視鏡評價, N ENGL. J. MED., 291:925-929(1974); Skillman 等人, 呼吸衰竭、低血壓、敗血症及黃疸: 急性壓力潰瘍之致死性出血關聯之臨床症狀, AM. J. SURG., 117:523-530(1969); 以及 Cook 等人, 嚴重 III 病人胃腸道出血之危險因子, N ENGL. J. MED., 330:377-381(1994))。這些因子之一或多項常發現於嚴重疾病的加護病房病人。最近世代研究質疑先前已鑑定之其他危險因子, 例如酸-鹼失調、多處創

五、發明說明 (3)

傷、顯著高血壓、重大手術、多項操作過程、急性腎衰竭、敗血症、及昏迷(Cook 等人，嚴重 III 病人胃腸道出血之危險因子，N ENGL. J. MED.，330:377-381(1994))。不論這些危險形態，壓力關聯性黏膜損傷造成明顯的病態及死亡率。明顯嚴重的出血發生於至少 20%具有一或多項這些危險因子而未治療之病人(Martin 等人，持續靜脈內賽門太丁減少未發展肺炎之壓力關聯性上胃腸道出血，CRIT. CARE MED.，21:19-39(1993))。出血者中約 10%需要手術(常為胃切除術)及 30%至 50%之報導死亡率(Czaja 等人，熱傷害後之急性胃十二指腸疾病：發生率及自然史之內視鏡評價，N ENGL. J. MED.，291:925-929(1974)；Peura and Johnson，賽門太丁於加護病房病人胃十二指腸黏膜損傷之預防及治療，ANN INTERN MED.，103:173-177(1985))。不需要手術者常需要多次輸血及延長住院治療。壓力關聯性上胃腸道出血之預防為重要的臨床目標。

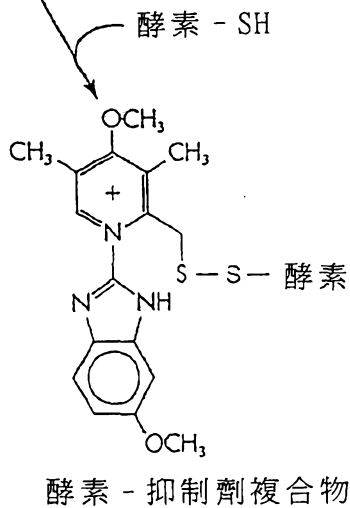
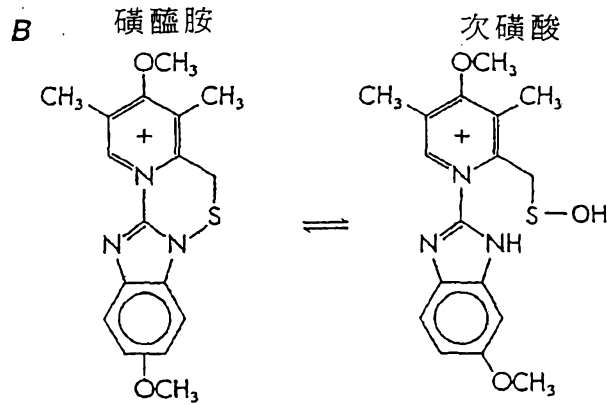
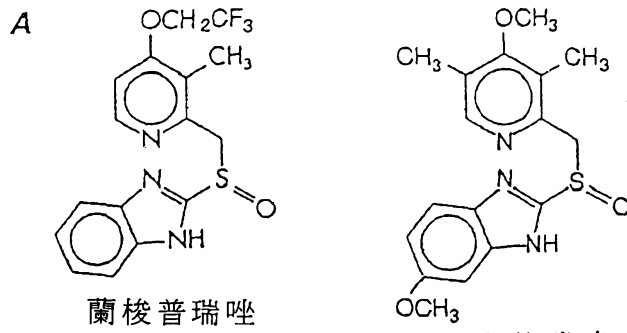
歐米普瑞啞 (Prilosec®)，藍梭普瑞啞 (Prevacid®) 及其他 PPIs 可經由抑制胃膜壁細胞之 H^+ ， K^+ -ATPase(胃酸分泌之共同最後路徑)而降低胃酸製造(Fellenius 等人，經取代苯并咪啞類經由阻斷 H^+ ， K^+ -ATPase 抑制胃酸分泌，NATURE，290:159-161(1981)；Wallmark 等人，胃酸分泌及胃 H^+ ， K^+ -ATPase 活性間之關聯性，J. BIOL. CHEM.，260:13681-13684(1985)；Frykloud 等人， H^+ ， K^+ -ATPase 阻斷後胃膜壁細胞之功能及結構，AM. J. PHYSIOL.

五、發明說明 (4)

， 254(3 PT 1) ; G399-407(1988) 。

PPIs 含有亞磺醯基於經取代苯并咪唑與吡啶環間之架橋

， 如下舉例說明 。



五、發明說明 (5)

在中性 pH，歐米普瑞唑，藍梭普瑞唑及其他 PPIs 為化學穩定、脂溶性、弱鹼而缺乏抑制的活性。這些中性弱鹼物從血液到達胃膜壁細胞並擴散到分泌小管，於此處藥劑變成質子化並藉此被捕捉。質子化試劑重組以形成次磺酸及磺醯胺。磺醯胺與越膜 H^+ ， K^+ -ATPase 細胞外(管腔)區域中關鍵位置之氫硫基共價反應(Hardman 等人，Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics，p. 907(9th ed. 1996))。因此歐米普瑞唑及藍梭普瑞唑為前藥必須活化方有效用。PPIs 的專一性功效也依賴：(a) H^+ ， K^+ -ATPase 的選擇性分布；(b) 需要酸性條件以催化反應性抑制劑產生；以及(c) 捕捉質子化藥劑及酸性管腔內且鄰近目標酵素之陽離子磺醯胺(Hardman 等人，1996)。

歐米普瑞唑及藍梭普瑞唑可為腸塗覆細粒於明膠膠囊用於口服投與。其他質子幫浦抑制劑，例如瑞比普瑞唑(rabeprazole)及片托普瑞唑(pantoprazole)以腸塗覆劑量劑型供應。習知技藝之腸劑量劑型已被使用，但為酸不穩定，因此非常重要是這些藥劑在吸收之前不能暴露到低 pH 胃酸。雖然這些藥劑在鹼性 pH 穩定，但 pH 下降時(例如經由胃酸)他們即被快速破壞。因此，若微膠囊化或腸塗覆被瓦解(例如化合物研碎為脂肪，或咀嚼膠囊)，則習知技藝之劑量劑型暴露於胃中經由胃酸降解。

在美國因缺乏靜脈內或口服液體劑量劑型，限制歐米普

五、發明說明 (6)

瑞啞、藍梭普瑞啞及瑞比普瑞啞測試或用於危急性照料之病人。Barie 等人：治療性使用歐米普瑞啞於難治之壓力誘發性胃黏膜出血，CRIT. CARE MED., 20:899-901(1992)，敘述使用歐米普瑞啞腸塗覆藥丸，透過鼻胃管投藥於多器官衰竭之危急性照料病人控制胃腸道出血。但此等藥丸並不理想，因為他們會聚集及阻塞管子，且他們不適用於無法吞嚥藥丸的病人。AMJ. HEALTH-SYST PHATM 56:2327-30(1999)。

質子幫浦抑制劑如歐米普瑞啞，代表另一有利選擇於使用 H₂-組織胺拮抗劑、制酸劑及硫糖鋁治療壓力關聯性黏膜受損之相關併發症。但於他們目前之劑型(含有腸塗覆細粒之膠囊或腸塗覆錠劑)，質子幫浦抑制劑很難或不可能投與勉強或無法吞嚥錠劑或膠囊之病人(例如危急性疾病之病人，兒童，年長者，及患有吞嚥困難病人)。因此，寄望配方一質子幫浦抑制劑溶液或懸浮液，能腸道運送於病人藉此提供質子幫浦抑制劑之優點而無目前腸塗覆固體劑型的缺點。

歐米普瑞啞為第一個採用的質子幫浦抑制劑，已配方為許多不同的具體物，例如 Kim 教示之美國專利第 5,219,870 號：聚乙二醇、動物脂肪(adeps solidus)、及月桂基硫酸鈉於可溶鹼性胺基酸之混合物，使設計之配方可於直腸投與。

Berglund 之美國專利第 5,395,323 號揭示混合固體供應

五、發明說明 (7)

之醫藥為非經腸可接受液體劑型之裝置，用於非經腸投與到病人。第 5,395,323 號專利教示歐米普瑞啞錠劑之用途，歐米普瑞啞錠劑係置於該裝置可經中和性的生理食鹽水溶解，並可非經腸注入到病人。此裝置及歐米普瑞啞非經腸注入之方法，不是提供歐米普瑞啞溶液作為腸產物，亦非提供歐米普瑞啞溶液直接投與到疾病或受影響區域（亦即胃及上胃腸道），而此歐米普瑞啞配方未提供此配方立即之抗酸效力。

Lovgren 等人之美國專利第 4,786,505 號揭示含有歐米普瑞啞共同與鹼性反應化合物，或歐米普瑞啞鹼性鹽選擇性共同與鹼性化合物作為核心物質於錠劑配方之醫藥製劑。然後此核心經腸塗覆。使用之鹼性物質，可選自作為碳酸鈉鹽之物質，用於形成“微-pH”環繞每一歐米普瑞啞細粒以保護對酸性 pH 高度敏感之歐米普瑞啞。然後此粉末混合物配方為腸塗覆之小珠、藥丸、錠劑且可以傳統醫藥程序載入膠囊內。此歐米普瑞啞配方未教示非腸塗覆歐米普瑞啞劑量劑型，其可投與到無法及 / 或勉強吞嚥膠囊、錠劑或藥丸之病人，也未教示便利的劑型用於製造歐米普瑞啞或其他質子幫浦抑制劑溶液或懸浮液。

數個經緩衝歐米普瑞啞口服溶液 / 懸浮液已被揭示。例如，Pilbrant 等人：歐米普瑞啞口服配方之發展，SCAND. J. GASTROENT. 20(Suppl. 108):113-120(1985)教示微化 60 mg 歐米普瑞啞於 50 ml 水及含 8 mmoles 碳酸氫鈉之懸

五、發明說明 (8)

浮液。此懸浮液如下投與：禁食至少 10 小時後，給與病人 8 mmoles 碳酸氫鈉於 50 ml 水之溶液。病人攝取歐米普瑞啞懸浮液 5 分鐘之後，以另 50 ml 碳酸氫鈉溶液清洗。10、20、及 30 分鐘之後，另投與 50 ml 碳酸氫鈉溶液。

Andersson 等人：歐米普瑞啞之各種單靜脈內及口服劑量之藥物動力學，EUR J. CLIN. PHARMACOL. 39:195-197(1990)揭示 10 mg、40 mg、及 90 mg 口服歐米普瑞啞溶解於 PEG 400、碳酸氫鈉、及水。歐米普瑞啞的濃度無法測定，因為未揭示稀釋劑體積。儘管如此，從此參考文獻顯見在歐米普瑞啞懸浮液之後投與多劑量的碳酸氫鈉。

Andersson 等人：健康受試者單一及重複口服投與歐米普瑞啞後之藥物動力學及生物利用率，BR. J. CLIN. PHARMAC. 29:557-63(1990)教示口服使用 20 mg 歐米普瑞啞，其係溶解於 20 g 之 PEG 400(重力速度=1.14)及稀釋以 50 ml 含有 8 mmoles 碳酸氫鈉之水。為防護歐米普瑞啞避免胃酸，給予 48 mmoles 碳酸氫鈉於 300 ml 水之緩衝劑。

Regardh 等人：歐米普瑞啞於人類之藥物動力學-單靜脈內及口服劑量之研究，THER. DRUG MON. 12:163-72(1990)揭示 0.4 mg/ml 濃度之口服劑量在溶解於 PEG 400、水及碳酸氫鈉(8 mmoles)之後。含有 16 mmoles 碳酸氫鈉於 100 ml 水之溶液持續與歐米普瑞啞溶液給予。隨後使用

五、發明說明 (9)

50 ml 之 0.16 mol/L 碳酸氫鈉溶液清洗管子。在 IV 及口服實驗中，50 ml 之 0.16 mol/L 碳酸氫鈉是在投與前 5 分鐘投與，以及 10、20、及 30 分鐘劑量後。

Landahl 等人：歐米普瑞啞於年長健康自願者之藥物動力學研究，CLIN. PHARMACOKINETICS 23(6):469-476(1992)教示使用 40 mg 口服劑量之歐米普瑞啞溶解於 PEG 400、碳酸氫鈉及水。此參考文獻未揭示所用之終濃度。再次，此參考文獻教示歐米普瑞啞溶液之後多次投與碳酸氫鈉(8 mmol/L 及 16 mmol/L)。

Andersson 等人：[¹⁴C]歐米普瑞啞於肝硬化病人之藥物動力學，CLIN. PHARMACOKINETICS 24(1):71-78(1993)揭示 40 mg 歐米普瑞啞之口服投與，其係溶解於 PEG 400、水、及碳酸氫鈉。此參考文獻未教示投與之歐米普瑞啞溶液的終濃度，雖然該文獻強調需要服用全部 48 mmoles 碳酸氫鈉於投與前、持續及後，以保護藥劑免於酸降解。

Nakagawa 等人：藍梭普瑞啞(AG-1749)抗潰瘍劑之階段 I 研究，J. CLIN. THERAPEUTICS & MED.(1991)教示口服投與之 30 mg 藍梭普瑞啞懸浮於 100 ml 碳酸氫鈉，其係透過鼻胃管投與病人。

這些參考文獻所述全部之經緩衝歐米普瑞啞溶液為口服投與，且給予能嚥下口服劑量之健康受試者。全部這些研究中，歐米普瑞啞懸浮於含有碳酸氫鈉(作為 pH 緩衝劑，投與期間保護酸敏感性之歐米普瑞啞)之溶液中。全部這

五、發明說明 (10)

些研究中，經由口服路徑投與歐米普瑞啞之前、期間、及隨後皆需要反覆投與碳酸氫鈉，以防止歐米普瑞啞的酸降解。以上引證之研究中，多至 48 mmoles 碳酸氫鈉於 300 ml 水必須於單劑量口服投與歐米普瑞啞時攝取。

以上引證文獻之經緩衝歐米普瑞啞溶液需要經由重複投與攝取大量碳酸氫鈉及大量體積水。此視為防止歐米普瑞啞酸降解所必須。以上之引證研究中，根本上健康的自願者而非生病病人，經利用前劑量及後劑量給予稀釋之經緩衝歐米普瑞啞與大量體積碳酸氫鈉。

大量投與碳酸氫鈉能產生至少六項明顯的不良影響，而極度降低歐米普瑞啞於病人之效能以及降低病人的整體健康。第一，這些劑量配方之液體體積不適合生病或危急性疾病之病人，他們必須接受多劑量的歐米普瑞啞。大體積將造成胃擴張及增加危急性疾病之可能併發症，例如胃內容物之肺部吸入。

第二，由於碳酸氫鈉常於胃中中和或被吸收而導致打嗝，胃與食道回流症之病人可能加重或惡化回流症，因為打嗝可引起胃酸往上移動 (Brunton, 控制胃酸及治療消化性潰瘍之試劑 IN, Goodman AG 等人; The Pharmacologic Basis of Therapeutics. (New York, p. 907(1990))。

第三，具有狀況如高血壓或心衰竭之病人，一般建議避免攝取過多鈉，因會引起高血壓狀況的惡化或加重 (Brunton, 如上)。大量攝取碳酸氫鈉與此建議互相矛盾

五、發明說明 (11)

第四，具有各種狀況典型如伴隨危急性疾病之病人，應避免攝取過多碳酸氫鈉，因會引起代謝性鹼血症而造成嚴重惡化病人的狀況。

第五，攝取過多抗酸劑(例如碳酸氫鈉)可導致藥劑交互作用產生嚴重的不良影響。例如，經由改變胃及尿液 pH，抗酸劑會改變藥劑溶解及吸收之速率，生物利用率及腎排除作用(Brunton，如上)。

第六，由於習知技藝之經緩衝歐米普瑞啞溶液需要延長投與碳酸氫鈉，使得病人很難符合習知技藝之療程。例如，Pilbrant 等人揭示口服投與方式需要對禁食至少 10 小時之受試者投與 8 mmoles 碳酸氫鈉於 50 ml 水之溶液。5 分鐘之後，受試者攝取 60 mg 歐米普瑞啞於 50 ml 水且含 8 mmoles 碳酸氫鈉之懸浮液。此另以 50 ml 之 8 mmoles 碳酸氫鈉溶液清洗。攝取歐米普瑞啞劑量 10 分鐘後，受試者攝取 50 ml 之碳酸氫鈉溶液(8 mmoles)。如此重複於服用歐米普瑞啞 20 分鐘及 30 分鐘後，得到由受試者攝取單一歐米普瑞啞劑量造成之全部 48 mmoles 碳酸氫鈉及 300 ml 水。此療程不僅需要攝取過多量的碳酸氫鈉及水，可能傷害某些病人，甚至連健康的病人也不可能符合此療程。

已經證明需要採用藥劑投與複合時間表的病人是非順從性的，於是習知技藝經緩衝歐米普瑞啞溶液之功效，因非

五、發明說明 (12)

順從性而預期應降低。以發現當病人被要求脫離每日藥物治療之一或二(通常為早上及晚上)劑量時間表時，順從性將明顯降低。習知技藝之經緩衝歐米普瑞啞溶液之使用(其需要包含許多步驟、不同藥劑(碳酸氫鈉+歐米普瑞啞+PEG 400 相對於單獨碳酸氫鈉)及為達有效結果之整個歐米普瑞啞療程每一階段間的特定時間分配之投與規則)，相較於目前藥劑順從性理論及人類天性已很清楚。

先前技藝(Pilbrant 等人，1985)教示經緩衝歐米普瑞啞懸浮液可貯存在冰箱溫度一週，極冷凍貯存一年仍保留99%的初效力。因此寄望歐米普瑞啞或其他質子幫浦抑制劑溶液或懸浮液，能貯存在室溫或冰箱一段時間超過習知技藝仍保留99%初效力者。此外，有益為歐米普瑞啞與碳酸氫鈉之劑型可運用於立即製造以固體形式供應之本發明之歐米普瑞啞溶液/懸浮液，有助於改善在室溫的上架壽命，降低產品成本，減少昂貴的運輸成本以及較不昂貴的貯存。

因此寄望一質子幫浦抑制劑配方，提供一成本效益方法治療前述狀況而無 H_2 受體拮抗劑、制酸劑及硫糖鋁之不良副作用情況。再者，寄望一質子幫浦抑制劑配方，便利於製備及投與無法攝取固體劑量劑型(例如錠劑或膠囊)之病人，提供一成本效益方法治療前述狀況而無 H_2 受體拮抗劑、制酸劑及硫糖鋁之不良副作用情況，可快速被吸收，及以液體形式或固體形式口服或腸道輸送。寄望液體配方不

五、發明說明 (13)

會阻塞於管子 (例如鼻胃管或其他較小管子) 內部，且作用如立即輸送之制酸劑。

進一步優點為具有 PPIs 之藥理活性的可能劑或增強劑。申請人推論：胃膜壁細胞活化時，PPIs 只能對 H^+ ， K^+ -ATPase 發揮功效。因此，申請人已確認發現投與胃膜壁細胞活化子時可協同增強 PPIs 活性。

此外，習知技藝之 PPIs 靜脈內劑量劑型，常以比口服劑型之較大劑量投與。例如，歐米普瑞啞的典型成人 IV 劑量大於 100 mg/天，而成口服劑量 20 至 40 mg/天。較大 IV 劑量為達到所欲藥理功效所必需，因為威信對未經口 (npo) 攝取口服物質之病人給予 IV 劑量期間，許多胃膜壁細胞處於休息狀態 (幾乎不活化)，因此只有少量活性 (已插入分泌小管膜內) H^+ ， K^+ -ATPase 可抑制。由於 IV 與口服劑量之藥劑必需數量明顯不同，將非常有益於用於 IV 投與之組成物及方法 (此時所需藥劑顯著較少)。

發明概述與優點

上述優點及目的可由本發明達成。本發明提供含有質子幫浦抑制劑及至少一種緩衝劑之口服溶液 / 懸浮液。PPI 可為任一經取代苯并咪啞化合物，具有 H^+ ， K^+ -ATPase 抑制活性且對酸不穩定。本發明之組成物可另配方為粉末，錠劑，懸浮錠劑，可咀嚼錠劑，膠囊，兩等分錠劑或膠囊，發泡粉末，發泡錠劑，藥丸及細粒。此等劑量劑型有助於缺乏任何腸塗覆或延遲釋放之輸送機制，以及含有 PPI 及

五、發明說明 (14)

至少一種緩衝劑保護 PPI 以對抗酸降解。液體及乾燥劑量劑型可進一步包括抗泡沫劑、胃膜壁細胞活化子及調味劑。

另一具體例中，揭示口服劑量劑型含有腸塗覆或延遲釋放之 PPI 與抗酸劑之組合物。此等劑型可選擇性含有非腸塗覆之 PPI。

利用本發明乾燥劑量劑型之套組也揭示於本文，提供從乾燥劑型之液體組成物之簡易製備。

根據本發明，進一步提供治療胃酸失調之方法，經由對病人口服投與本文揭示之醫藥組成物及 / 或劑量劑型。

此外，本發明係關於靜脈內投與之質子幫浦抑制劑醫藥活性之增強方法，其中至少一胃膜壁細胞活化子是在靜脈內投與質子幫浦抑制劑之前、期間、及 / 或之後口服投與到病人。

最後，本發明係關於一方法可最有效進行適用於各別 PPIs 之緩衝劑的種類及數量。

圖式之簡單說明

考慮關聯之附帶圖式時，本發明之其他優點可如同參考下列詳細說明而更了解般易於領會。其中：

第 1 圖顯示處於壓力關聯性黏膜受損危險中之上胃腸道出血病人，本發明之歐米普瑞啞溶液對胃 pH 之影響；

第 2 圖為流程圖舉例說明病人參與人數之圖解；

第 3 圖為條狀圖舉例說明歐米普瑞啞在投與如本發明之

五、發明說明 (15)

歐米普瑞唑溶液前及後之胃 pH；

第 4 圖為圖表舉例說明口服投與可可鹼 (ChocoBase) 加上藍梭普瑞唑，以及單獨藍梭普瑞唑之後的胃 pH 值；

第 5 圖為圖表舉例說明確認 GERD 之 pH 探針；

第 6 圖為圖表舉例說明 GERD 之內視鏡確認；

第 7 圖為圖表舉例說明過去已接受任何種類回流治療之病人百分比；

第 8 圖為圖表舉例說明可可鹼配方 1 之效能；以及

第 9 圖為圖表舉例說明投與 PPI/緩衝劑配方後之周圍 pH 值。

發明之詳細說明

I. 序論

一般而言，本發明係關於含有一質子幫浦抑制劑及一緩衝劑與含或不含一或多種胃膜壁細胞活化子之醫藥組成物，且為非腸塗覆、持續或延遲釋放。然而本發明可為許多不同劑型，本文中數個特殊具體例之討論是為了解，因此本發明所揭示內容僅視為本發明原理之舉例說明，且不因此侷限本發明於列舉之具體實施例。

於本申請案之目的，“質子幫浦抑制劑”(或“PPI”)術語意指任何經取代苯并咪唑，具有藥理活性作為 H^+ ， K^+ -ATPase 抑制劑，包括但不限制為歐米普瑞唑 (omeprazole)、藍梭普瑞唑 (lansoprazole)、片托普瑞唑 (pantoprazole)、瑞比普瑞唑 (rabeprazole)、艾梭蜜普

五、發明說明 (16)

瑞啞 (esomeprazole)、沛里普瑞啞 (pariprazole)、以及立蜜諾普瑞啞 (leminoprazole)。“PPI”之定義亦指本發明之活性劑若需要可於鹽類、酯類、醯胺類、鏡像物類、異構物類、互變異構物類、前藥類、衍生物類等劑型投與，但鹽、酯、醯胺、鏡像物、異構物、互變異構物、前藥、或衍生物為藥理學可適用，亦即有效於本發明方法、組合物及組成物。活性劑之鹽類、酯類、醯胺類、鏡像物類、異構物類、互變異構物類、前藥類及其他衍生物類，可由熟習合成有機化學及 J. March, Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, 4th Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992) 所述之技藝者，使用已知標準程序製備。

本發明之治療劑可配方為單劑醫藥組成物或獨立之複劑醫藥劑量劑型。儘管任何情況之最適合路徑將視治療狀況之性質及嚴重度及所用特殊化合物性質而定根據本發明之醫藥組成物包括那些適用於口服，直腸，頰式(例如舌下)，或非經腸(例如靜脈內)投與。

如文中進一步解釋，PPIs 通常以相同方式抑制 ATPase。由於專利化合物之酸不穩定性差異，而於開始及相對效力存有很大差異。

發明之組成物含有質子幫浦抑制劑之乾燥配方，溶液及/或懸浮液。文中使用之術語“懸浮液”及“溶液”可彼此互換，意指經取代苯并咪啞類之溶液及/或懸浮液。

五、發明說明 (17)

吸收 PPI 之後 (或靜脈內投藥)，藥劑透過血液運送到身體各組織及細胞，包括胃膜壁細胞。不希望受任何理論束縛，研究提出當 PPI 為弱鹼劑型且非離子化時，可自由通過生理膜，包括胃膜壁細胞的細胞膜。咸信非離子化 PPI 移入胃膜壁細胞的酸分泌部分：分泌小管。一旦在分泌小管的酸性環境，PPI 顯著被質子化 (離子化) 並轉換為藥劑的酸性劑型。通常離子化的質子幫浦抑制劑為膜不可滲透性，且與質子幫浦之 α -次單位中半胱胺酸殘基形成二硫共價鍵。此等活化劑型包括於文中定義之“PPI”。

本發明之醫藥組成物含有一質子幫浦抑制劑，例如歐米普瑞啞、藍梭普瑞啞或其他質子幫浦抑制劑及其衍生物，可用於治療或預防胃腸狀況包括但不限制為活動性十二指腸潰瘍、胃潰瘍、消化不良、胃與食道回流症 (GERD)、嚴重腐蝕性食道炎、反應不足症候性 GERD、以及病態性過度分泌狀況如若林格艾利森症候群 (Zollinger Ellison syndrome)。這些狀況的治療可經由對病人投與有效量之本發明之醫藥組成物達成。

質子幫浦抑制劑是根據良好的醫療行為投與及給藥，考慮病人個人的臨床狀況、投與位置及方法、投與時間表、及開業醫師已知之其他因子。術語“有效量”與習知技藝一致，意指可有效達到藥理功效或治療性改善而無過度不良副作用之 PPI 或其他試劑之量，包括但不限制為提高胃 pH、降低胃腸出血、降低輸血需要、改善存活率、更快速

五、發明說明 (18)

復原、胃膜壁細胞活化及 H^+ , K^+ -ATPase 抑制作用或改善或消除症狀，及熟習該技藝者選擇為適合之測量的其他指示。

歐米普瑞啞或其他質子幫浦抑制劑之劑量範圍可從少於約 2 mg/天至約 300 mg/天。例如，標準估計成人每日口服劑量典型為 20 mg 歐米普瑞啞，30 mg 藍梭普瑞啞，40 mg 片托普瑞啞，20 mg 瑞比普瑞啞，20 mg 艾梭蜜普瑞啞，及藥理相當量劑量之沛里普瑞啞及立蜜諾普瑞啞。

用於本發明之質子幫浦抑制劑醫藥配方可口服或非經腸投與病人。例如可透過鼻胃管或其他置於胃腸道之內管投與溶液達成。為避免投與大量碳酸氫鈉相關聯之危急性缺點，本發明之 PPI 溶液以單劑投與而不需進一步投與任何碳酸氫鈉，或整體不需大量碳酸氫鈉或緩衝劑。亦即不同於習知 PPI 溶液及以上略述之投與規則，本發明之配方是以單劑給予，其於投與 PPI 之前或之後不需投與碳酸氫鈉。本發明排除以額外體積水及碳酸氫鈉於給藥前或給藥後之需要。透過本發明單劑投與之碳酸氫鈉投與量少於以上記載之先前技藝教示之碳酸氫鈉投與量。

II. 口服液之製備

Phillips 之美國專利第 5,840,737 號敘述：本發明之口服液醫藥組成物是製備自混合歐米普瑞啞腸塗覆細粒 (Prilosec® AstraZeneca) 或歐米普瑞啞鹼或其他質子幫浦抑制劑或其衍生物，與包括至少一種緩衝劑之溶液 (含

五、發明說明 (19)

或不含胃膜壁細胞活化子，如下述)。於一具體實施例中，可獲自粉末、膠囊、及錠劑，或獲自用於非經腸投與溶液之歐米普瑞啞或其他質子幫浦抑制劑是混與碳酸氫鈉溶液以達所欲歐米普瑞啞(或其他 PPI)終濃度。如一實施例，歐米普瑞啞於溶液之濃度範圍可從約 0.4 mg/ml 至約 10.0 mg/ml。歐米普瑞啞於溶液之較佳濃度範圍從約 1.0 mg/ml 至約 4.0 mg/ml，以 2.0 mg/ml 為標準濃度。至於藍梭普瑞啞(Prevacid® TAP Pharmaceuticals, Inc.) 濃度範圍可從約 0.3 mg/ml 至約 10 mg/ml，以 3 mg/ml 為較佳濃度。

雖然碳酸氫鈉為保護 PPIs 對抗酸降解之較佳緩衝劑，亦能使用許多其他弱及強鹼類(例如其混合物)。於本申請案之目的，“緩衝試劑”或“緩衝劑”將意指任何醫藥適用之弱鹼或強鹼(及其混合物)，且與 PPI 配方或運送時(例如之前，期間及/或之後)，對實質上預防或抑制 PPI 經胃酸降解產生作用而足夠保留所投與 PPI 之生物利用率。緩衝劑之投與量為足夠實質上達到以上功能。因此，本發明之緩衝劑於胃酸存在時，最好必須提高胃部 pH 至足以滿足藥劑的生物利用率以影響治療作用。

因此緩衝劑之例包括但不限制為碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫氧化鎂、乳酸鎂、葡萄糖酸鎂、其他鎂鹽類、氫氧化鋁、氫氧化鋁/碳酸氫鈉共沉澱物、胺基酸與緩衝劑之混合物、甘胺酸鋁與緩衝劑之混合物、胺基酸之酸鹽與緩衝劑

五、發明說明 (20)

之混合物、以及胺基酸之鹼鹽與緩衝劑之混合物。額外之緩衝劑包括檸檬酸鈉、酒石酸鈉、醋酸鈉、碳酸鈉、聚磷酸鈉、聚磷酸鉀、焦磷酸鈉、焦磷酸鉀、磷酸二鈉、磷酸二鉀、磷酸三鈉、磷酸三鉀、醋酸鈉、偏磷酸鉀、氧化鎂、氫氧化鎂、碳酸鎂、矽酸鎂、醋酸鈣、甘油磷酸鈣、氯化鈣、氫氧化鈣、乳酸鈣、碳酸鈣、碳酸氫鈣、及其他鈣鹽。

口服液之醫藥可接受載劑可含有 IA 族金屬之碳酸氫鹽為緩衝劑，可經由混合 IA 族金屬之碳酸氫鹽(以碳酸氫鈉為佳)與水製備。IA 族金屬之碳酸氫鹽於組成物中濃度範圍通常從約 5.0 百分比至約 6.0 百分比。於一具體實施例中，IA 族金屬之碳酸氫鹽含量範圍從每次口服投藥約 3 mEq 至約 45 mEq。

於另一具體實施例中，用於本發明溶液之碳酸氫鈉 8.4% 之量為每 2 mg 歐米普瑞啞約 1 mEq(或 mmole)碳酸氫鈉，及每 2 mg 歐米普瑞啞約 0.2 mEq(mmole)至 5 mEq(mmole)之範圍。

於一具體實施例中，腸塗覆歐米普瑞啞顆粒是獲自延遲釋放之膠囊 (Prilosec® AstraZeneca)。另外可使用歐米普瑞啞鹼粉末。腸塗覆歐米普瑞啞顆粒是混與溶解於腸塗覆並形成歐米普瑞啞溶液之碳酸氫鈉 (NaHCO_3) 溶液 (8.4%)。

本發明溶液及本發明其他劑量劑型具有優於標準腸塗覆

五、發明說明 (21)

及定時釋放 PPI 劑量劑型之藥物動力學優點，包括：(a) 投與 PPI 溶液或乾燥劑型後更快速藥劑吸收時間(約 10 至 60 分鐘)；相較於投與腸塗覆藥丸後約 1 至 3 小時；(b) 吸收之前緩衝劑保護 PPI 遭受酸降解；(c) 抗酸劑解除且正吸收 PPI 時，緩衝劑作用為抗酸劑；以及(d) 溶液可透過存在之內管(例如鼻胃管或其他餵食管(空腸或十二指腸)，包括小針孔導管之餵食管)投與而無凝結。

用於可復原運送系統之溶液、懸浮液及粉末包括賦形劑，例如懸浮劑(例如樹膠，黃原膠，纖維素質及蔗糖)，保濕劑(例如山梨糖醇)，助溶劑(例如乙醇，水，PEG 及聚乙二醇)，界面活性劑(例如月桂基硫酸鈉，Spans，Tweens，及鯨臘基吡啶)，防腐劑及抗氧化劑(例如沛拉並(parabens)，維生素 E 及 C，及抗壞血酸)，抗凝結劑，塗覆劑，及螯合劑(例如 EDTA)。

此外，各種加成劑可併入本發明溶液增強其穩定性，無菌及等滲透性。可添加抗微生物性防腐劑(例如安比心素(ambicin))，抗氧化劑，螯合劑，及額外之緩衝劑。而微生物學證據顯示文中此配方具有抗微生物及抗真菌活性。各種抗菌劑及抗真菌劑，例如沛拉並(parabens)，氯丁醇，酚，山梨酸之類可增強微生物之預防作用。

在許多情形將需要包括等滲透劑，例如糖、氯化鈉等等。此外，希望使用增稠劑如甲基纖維素以降低歐米普瑞唑或其他 PPI 或其衍生物從懸浮液沉澱。

五、發明說明 (22)

液態口服液可進一步含有調味劑(例如巧克力, 沙蒙丁(thalmanin), 阿斯巴甜(aspartame), 沙士或西瓜)或其他在 pH 7 至 9 穩定之調味劑, 抗發泡劑(例如二甲基矽油(simethicone) 80 mg, Mylicon®)以及胃膜壁細胞活化子(討論如下)。

本發明進一步包括含有歐米普瑞啞或其他質子幫浦抑制劑及其衍生物以及至少一種緩衝劑於劑型以便保存之醫藥組成物, 藉此當組成物置於水溶液中時, 組成物溶解及/或分散產生一適於腸道投藥給受試者之懸浮液。此醫藥組成物在溶解或懸浮於水溶液之前是位於固體劑型。歐米普瑞啞或其他 PPIs 及緩衝劑可以習知該技藝者已知方法形成錠劑, 膠囊, 藥丸或細粒。

如下實施例 X 所示, 所得歐米普瑞啞溶液在室溫穩定達數週且抑制細菌或真菌的生長。的確, 如實施例 XIII 證實, 此溶液維持超過 90% 的效力達 12 個月。經由提供一醫藥組成物包括歐米普瑞啞或其他 PPI 及緩衝劑於固體劑型, 稍後溶解或懸浮於前述水溶液量以產生所欲濃度之歐米普瑞啞及緩衝劑, 由於不需運輸液體而大大減少產品、運輸及貯存成本(降低重量及成本), 且不需冷藏固體劑型之歐米普瑞啞或溶液。一旦混合所得溶液, 則可用於提供劑量給單一病人達一段時間或給數位病人。

III. 錠劑及其他固體劑量劑型

如上所述及 Phillips 之美國專利第 5,840,737 號敘述

五、發明說明 (23)

，本發明配方亦可製造為濃縮劑型，例如粉末、膠囊、錠劑、懸浮錠劑及發泡錠劑或粉末，可整個吞下或先溶解以致隨後與水、胃分泌液或其他稀釋劑反應，而製造本發明之水溶液劑型。

本發明之醫藥錠劑或其他固體劑量劑型，以最小的搖動或震動即可快速碎裂於水溶液介質中並形成 PPI 及緩衝劑之水溶液。此等錠劑利用平常可取得之物質達到這些及其他所欲目的。本發明之錠劑或其他固體劑量劑型提供精確服藥劑量於可能低水溶性之 PPI。他們可特別用於藥物治療兒童及年長者，以及其他在某種程度上比吞嚥或咀嚼一錠劑更可接受者。所製造之錠劑具有低易碎性時，使得他們易於搬運。

文中使用之術語“懸浮錠劑”是指經壓縮錠劑置於水後可快速碎裂，並快速分散形成含有精確 PPI 劑量之懸浮液。本發明之懸浮錠劑含有治療量之 PPI，緩衝劑及崩散劑之組合。更明確為懸浮錠劑含有約 20 mg 歐米普瑞啞及約 4-30 mEq 之碳酸氫鈉。

交叉羧甲醚纖維素鈉 (croscarmellose sodium) 為已知用於錠劑配方之崩散劑，可獲自 FMC Corporation, Philadelphia, Pa. 以 Ac-Di-Sol® 為商標。常單獨混雜於經壓縮錠劑配方中或組合與微晶纖維素以快速碎裂錠劑。

單獨或與其他成分共處理之微晶纖維素亦為經壓縮錠劑常用之添加劑，且其促進難以壓縮錠劑物質之壓縮性的能

五、發明說明 (24)

力已熟知。可獲自以 Avicel® 為商標之商品。兩種 Avicel® 產物可利用，Avicel®PH 為微晶纖維素；以及 Avicel® AC-815 為微晶纖維素與鈣-鈉藻酸鹽複合物共處理之噴灑乾燥殘留物，其中鈣對鈉比例範圍為約 0.40:1 至約 2.5:1。儘管 AC-815 由 85%微晶纖維素(MCC)與 15%鈣-鈉藻酸鹽複合物所組成，為達本發明目的此比例可改為約 75%MCC 對 25%藻酸鹽，高至約 95%MCC 對 5%藻酸鹽。依據特別配方及活性成分，這兩組成分可以約等量或不等量存在，以及可由錠劑重量約 10%到約 50%組成。

除上述成分之外，懸浮錠劑組成物可含有其他常用於醫藥錠劑之成分，包括調味劑、增甜劑、助流劑、潤滑劑、或其他常見之錠劑佐劑，為熟習該技藝者顯而易知。雖然交叉羧甲醚纖維素鈉較佳，亦可使用其他崩散劑，例如交叉聚乙烯吡酮(crospovidone)以及澱粉乙醇酸鈉。

除懸浮錠劑之外，本發明之固體配方可為粉末、錠劑、膠囊、或其他適合於固體劑量劑型之劑型(例如藥丸劑型或發泡錠劑，片劑或粉末)，故設計本發明溶液存在於稀釋劑或攝取中。例如胃分泌液中的水或吞嚥固體劑量劑型使用的水，可作為稀釋劑水溶液。

經壓縮錠劑為固體劑量劑型，可經由壓緊含有活性成分及經選擇以協助處理及改善產物特性之賦形劑配方製備之。術語“懸浮錠劑”常指用於口服攝取之不攪雜、未塗覆錠劑，可經由單一壓縮或經由前壓緊裝入及隨後終壓縮製

五、發明說明 (25)

備。

乾燥口服配方可含有賦形劑，例如結合劑(例如羥丙基甲基纖維素，聚乙烯吡啶酮，其他纖維素質及澱粉)，稀釋劑(例如乳糖及其他糖，澱粉，磷酸二鈣及纖維素質)，崩散劑(例如澱粉聚合物及纖維素質)，以及潤滑劑(例如硬脂酸鹽及滑石)。

此等固體劑型可如該技藝已熟知般製造。錠劑劑型包括，例如一或多種乳糖，甘露醇，玉米澱粉，馬鈴薯澱粉，微晶纖維素，阿拉伯樹膠，明膠，膠體二氧化矽，交叉羧甲醚纖維素鈉，滑石，硬脂酸鎂，硬脂酸，及其他賦形劑，著色劑，稀釋劑，緩衝劑，濕潤劑，防腐劑，調味劑，以及醫藥相容性載劑。製造方法可運用四種已知方法之一或組合：(1)乾燥混合；(2)直接壓縮；(3)磨粉；及(4)無水之細粒作用。Lachman 等人，The Theory and Practice of Industrial Pharmacy(1996)。此等錠劑亦客含有薄膜塗覆，較佳為口服攝取或與稀釋劑接觸時可溶解。

可用於如此錠劑之緩衝劑之非限制例包括碳酸氫鈉、鹼土金屬鹽類如碳酸鈣、氫氧化鈣、乳酸鈣、甘油磷酸鈣、醋酸鈣、碳酸鎂、氫氧化鎂、矽酸鎂、酸鋁鎂、氫氧化鋁或氫氧化鎂鋁。可用於製造抗酸錠劑之特別鹼土金屬鹽為碳酸鈣。

可用於製造如本發明細粒之低密度鹼土金屬鹽之例為超輕碳酸鈣，獲自 Specialty Minerals Inc., Adams, Me。

五、發明說明 (26)

超輕碳酸鈣的密度，在如本發明處理之前為約 0.37 g/ml。
。其他可接受緩衝劑也提供於本發明。

用於製造如本發明一具體例錠劑之細粒，可經由噴灑乾燥或前壓緊未加工材料製備。經任一處理加工為細粒之前，用於本發明之鹼土金屬鹽密度範圍為約 0.3 g/ml 至約 0.55 g/ml，較佳為約 0.35 g/ml 至約 0.45 g/ml，更佳約 0.37 g/ml 至約 0.42 g/ml。

此外，本發明可利用微化之化合物置入細粒或粉末製造。微化作用是種將固體藥物顆粒減少尺寸之處理。由於溶解速率直接與固體表面積成比例，且減少顆粒尺寸將增加固體表面積，故減少顆粒尺寸將增加溶解速率。雖然微化作用導致表面積增加可能引起顆粒凝結而否定微化作用的利益且為一昂貴的製造步驟，但對於相當水不溶性之藥物如歐米普瑞啞及其他質子幫浦抑制，增加溶解速率具有顯著利益。

本發明也關於投與套組以緩和混合及投與。例如供應一個月的粉末或錠劑，可能以分開之一個月的稀釋劑以及再利用塑膠劑量杯包裝。更明確為該包裝可能含有 30 天的懸浮錠劑 (每一含有 20 mg 歐米普瑞啞)，1 L 碳酸氫鈉 8.4% 溶液，以及一 30 ml 劑量杯。使用者將量錠劑置入空劑量杯，以碳酸氫鈉填滿至 30 ml 標記，等待到溶解 (可輕輕攪拌或搖動)，然後攝取懸浮液。熟習該技藝者選擇將瞭解此等套組可含有許多上述組成分之不同變化。例如

五、發明說明（27）

，若錠劑或粉末複合為含有 PPI 及緩衝劑，則稀釋劑可能是水，碳酸氫鈉，或其他可相容之稀釋劑，以及劑量杯大小可能大於或小於 30 ml。此等套組亦可包裝為單位劑量劑型，或為週型、月型、或年型套組等等。

雖然本發明錠劑原本打算為懸浮液劑量劑型，使用細粒形成之錠劑亦可用於形成快速碎裂之可咀嚼錠劑、口含錠劑、片劑、或可吞嚥錠劑。因此，中間配方及其製造方法提供本發明另一新穎部分。

發泡錠劑及粉末亦可根據本發明製備。發泡鹽類已用於分散藥物於水中以口服投與。發泡鹽類為含有藥劑於乾混合物之細粒或粗粉末，通常由碳酸氫鈉、檸檬酸及酒石酸構成。添加此鹽到水中時，此酸類及與鹼反應放出二氧化碳氣體，因而稱為“發泡”。

用於發泡細粒之成分選取視製造過程之需求及製造可快速溶於水之產品所需而定。兩項必須成分為至少一酸及至少一鹼。鹼與酸反應釋放二氧化碳。此類酸之例包括但不限制為酒石酸及檸檬酸。較佳為酸為酒石酸及檸檬酸之組合物。鹼類之例包括但不限制為碳酸鈉、碳酸氫鉀及碳酸氫鈉。較佳鹼為碳酸氫鈉，且此發泡組合物具有 pH 約 6.0 或更高。

發泡鹽類較佳包括下列成分，可確實產生泡泡者：碳酸氫鈉、檸檬酸及酒石酸。添加到水中時，酸類及與鹼反應放出二氧化碳而產生泡泡。須注意任何可造成二氧化碳釋

五、發明說明 (28)

放之酸 - 鹼組合物，只要成分適於醫藥用途且所得 pH 約 6.0 或更高，則可用以取代碳酸氫鈉及檸檬酸及酒石酸類之組合物。

須注意：中和 1 分子檸檬酸需要 3 分子 NaHCO_3 ，以及中和 1 分子酒石酸需要 2 分子 NaHCO_3 。希望成分之大概比例如下：

檸檬酸：酒石酸：碳酸氫鈉 = 1：2：3.44(重量)。此比例可改變並持續製造二氧化碳的有效釋放。例如 1：0：3 或 0：1：2 之比例意也有效。

本發明發泡細粒之製備方法使用三種基本方法：濕及乾細粒化，以及融合作用。融合法用於製備最商業化發泡粉。須注意：雖然這些方法打算用於細粒之製備，本發明發泡鹽類之配方亦可根據技藝已熟知之錠劑製備技術製備為錠劑。

濕細粒化為細粒製備的最熟知方法。錠劑製備之濕細粒化過程中個別步驟包括成分的磨粉及篩選，乾粉末混合，濕集中，細粒化，以及最後磨碎。

乾細粒化包括在重功率旋轉式錠劑壓榨機壓縮粉末混合物為粗糙錠劑或“彈丸”。然後以磨碎操作，通常透過振動粒化器將彈丸碎裂為顆粒。個別步驟包括混合粉末，壓縮(小塊化)，以及磨碎(縮小彈丸或細粒化)。任何步驟沒有涉及濕黏結劑或濕氣。

融合法為製備本發明細粒之最佳方法。在此方法中，乾

五、發明說明 (29)

細粒化法之壓縮(小塊化)步驟已被消除。而於烤箱或其他適合之熱源加熱粉末。

IV. PPIs 與胃膜壁細胞活化子之投與

申請人意外發現特定化合物，例如巧克力、鈣及碳酸氫鈉、及其他鹼性物質可刺激胃膜壁細胞並增強投與之 PPI 的藥理活性。於本申請案之目的，“胃膜壁細胞活化子”或“活化子”將意指任何具有此等刺激功效之化合物或化合物之混合物，包括但不限制為巧克力、碳酸氫鈉、鈣(例如碳酸鈣、葡萄糖酸鈣、氫氧化鈣、醋酸鈣、及甘油磷酸鈣)、薄荷油、綠薄荷油、咖啡、茶及可樂(甚至已去除咖啡因)、咖啡因、茶鹼、咖啡鹼、及胺基酸(尤其是芳香族胺基酸，例如苯丙胺酸及色胺酸)、及其組合，以及其鹽類。

此等胃膜壁細胞活化子以足以產生所欲之刺激功效但不會對病人引起不適宜副作用之量投與。例如巧克力，為未加工可可粉，以每 20 mg 劑量之歐米普瑞啞(或相當藥理劑量之其他 PPI)投與約 5 mg 至 2.5 g 之量。投與哺乳動物(特別是人類)之活化子劑量，於本發明內容為必須足夠影響治療反應(亦即增強 PPI 功效)一段合理時間。劑量強度由所用之特殊組成物及個人狀況，以及受治療者個人體重決定。劑量大小亦由經驗、體質、及投與特殊組成物可能伴隨之不良副作用程度決定。

對於每 20 mg 劑量之歐米普瑞啞(或相當劑量之其他 PPI)

五、發明說明 (30)

，各種胃膜壁細胞活化子之大概有效範圍為：

巧克力(未加工可可粉) — 5 mg 至 2.5 g

碳酸氫鈉 — 7 mEq 至 25 mEq

碳酸鈣 — 1 mg 至 1.5 g

葡萄糖酸鈣 — 1 mg 至 1.5 g

乳酸鈣 — 1 mg 至 1.5 g

氫氧化鈣 — 1 mg 至 1.5 g

醋酸鈣 — 0.5 mg 至 1.5 g

甘油磷酸鈣 — 0.5 mg 至 1.5 g

薄荷油 — (粉末劑型) 1 mg 至 1 g

綠薄荷油 — (粉末劑型) 1 mg 至 1 g

咖啡 — 20 ml 至 240 ml

茶 — 20 ml 至 240 ml

可樂 — 20 ml 至 240 ml

咖啡因 — 0.5 mg 至 1.5 g

茶鹼 — 0.5 mg 至 1.5 g

咖啡鹼 — 0.5 mg 至 1.5 g

苯丙胺酸 — 0.5 mg 至 1.5 g

色胺酸 — 0.5 mg 至 1.5 g

醫藥可接受載劑為熟習該技藝者熟知那些。載劑之選擇某一部分決定於特殊組成物及投與該組成物所用之特殊方法。因此，本發明之醫藥組成物的適用配方相當廣範。

V. 實施例

五、發明說明 (31)

本發明進一步以下列配方舉例說明，但不應於任何方面解釋為其限制。除非其他指示，本發明之實行將使用習知範圍內之藥理學及醫藥學慣用技術。

實施例 I

A. 歐米普瑞啞之快速碎裂性懸浮錠劑

快速碎裂性錠劑如下合成：交叉羧甲醚纖維素鈉 300 g 添加到含有 3.0 kg 去離子化水之漩渦快速攪拌燒杯內。混合此泥狀物 10 分鐘。將 90 g 歐米普瑞啞置入 Hobart 混合器碗內。混合之後，將泥狀交叉羧甲醚纖維素鈉緩慢添加到混合器碗中之歐米普瑞啞，形成細粒化作用，然後置入盤中並在 70°C 乾燥 3 小時。然後將乾燥細粒置入攪拌機，並對此添加 1,500 g 之 Avicel® AC-815 (85% 微晶纖維素與 15% 鈣 - 鈉藻酸鹽複合物所組成) 及 1,500 g 之 Avicel® PH-302 (微晶纖維素)。此混合物徹底攪拌之後，添加 35 g 硬脂酸鎂並混合 5 分鐘。所得混合物在標準錠劑壓榨機上 (Hata HS) 壓縮為錠劑。這些錠劑的平均重量約 0.75 g，且含有約 20 mg 歐米普瑞啞。這些錠劑具有低易碎性及快速碎裂時間。此配方可溶解於含有立即口服投與用緩衝劑之水溶液中。

另外，懸浮錠劑可與緩衝劑溶液整個吞下。於兩情形，較佳之溶液為碳酸氫鈉 8.4%。另一進一步變化，每 20 mg 劑量之歐米普瑞啞 (或相當效力量之其他 PPI) 約 975 mg 碳酸氫鈉粉末直接何混合到錠劑內。然後將此錠劑溶解於水

五、發明說明 (32)

或碳酸氫鈉 8.4%中，或與水溶液稀釋劑整個吞下。

<u>B1. 10 mg 錠劑配方</u>	
歐米普瑞唑	10 mg(或藍梭普瑞唑或片托普瑞唑或或相當效力量之其他 PPI)
乳酸鈣	175 mg
甘油磷酸鈣	175 mg
碳酸氫鈉	250 mg
阿斯巴甜鈣(苯丙胺酸)	0.5 mg
膠體二氧化矽	12 mg
玉米澱粉	15 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg
右旋糖	10 mg
薄荷油	3 mg
麥芽糊精	3 mg
甘露醇	3 mg
預明膠化澱粉	3 mg
<u>B2. 10 mg 錠劑配方</u>	
PPI：下列之一：	
歐米普瑞唑	10 mg
藍梭普瑞唑	15 mg
片托普瑞唑鈉	20 mg

五、發明說明 (33)

瑞比普瑞啞鈉	10 mg
相當效力量之其他 PPI	
乳酸鈣	375 mg
甘油磷酸鈣	375 mg
阿斯巴甜鈣(苯丙胺酸)	0.5 mg
膠體二氧化矽	12 mg
玉米澱粉	15 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg
右旋糖	10 mg
薄荷油	3 mg
麥芽糊精	20 mg
甘露醇	30 mg
預明膠化澱粉	30 mg
<u>B3. 10 mg 錠劑配方</u>	
PPI：下列之一：	
歐米普瑞啞	10 mg
藍梭普瑞啞	15 mg
片托普瑞啞鈉	20 mg
瑞比普瑞啞鈉	10 mg
相當效力量之其他 PPI	
碳酸氫鈉	750 mg
阿斯巴甜鈣(苯丙胺酸)	0.5 mg

五、發明說明 (34)

膠體二氧化矽	12 mg
玉米澱粉	15 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg
右旋糖	10 mg
薄荷油	3 mg
麥芽糊精	20 mg
甘露醇	30 mg
預明膠化澱粉	30 mg
<u>C1. 20 mg 錠劑配方</u>	
歐米普瑞啞	20 mg(或藍梭普瑞啞或片托普瑞啞或相當效力量之其他 PPI)
乳酸鈣	175 mg
甘油磷酸鈣	175 mg
碳酸氫鈉	250 mg
阿斯巴甜鈣(苯丙胺酸)	0.5 mg
膠體二氧化矽	12 mg
玉米澱粉	15 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg
右旋糖	10 mg
氫氧化鈣	10 mg
薄荷油	3 mg
麥芽糊精	3 mg

五、發明說明 (35)

甘露醇	3 mg
預明膠化澱粉	3 mg
<u>C2. 20 mg 錠劑配方</u>	
PPI：下列之一：	
歐米普瑞唑	20 mg
藍梭普瑞唑	30 mg
片托普瑞唑	40 mg
相當效力量之其他 PPI	
乳酸鈣	375 mg
甘油磷酸鈣	375 mg
阿斯巴甜鈣(苯丙胺酸)	0.5 mg
膠體二氧化矽	12 mg
玉米澱粉	15 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg
右旋糖	10 mg
薄荷油	3 mg
麥芽糊精	20 mg
甘露醇	30 mg
預明膠化澱粉	30 mg
<u>C3. 20 mg 錠劑配方</u>	
PPI：下列之一：	

五、發明說明 (36)

歐米普瑞唑	20 mg
藍梭普瑞唑	30 mg
片托普瑞唑	40 mg
相當效力量之其他 PPI	
碳酸氫鈉	750 mg
阿斯巴甜鈣(苯丙胺酸)	0.5 mg
膠體二氧化矽	12 mg
玉米澱粉	15 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg
右旋糖	10 mg
薄荷油	3 mg
麥芽糊精	20 mg
甘露醇	30 mg
預明膠化澱粉	30 mg
<u>D1. 快速溶解之錠劑</u>	
歐米普瑞唑	20 mg(或藍梭普瑞唑或片托普瑞唑或相當效力量之其他 PPI)
乳酸鈣	175 mg
甘油磷酸鈣	175 mg
碳酸氫鈉	500 mg
氫氧化鈣	50 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg

五、發明說明 (37)

D2. 快速溶解之錠劑	
PPI：下列之一：	
歐米普瑞唑	20 mg
藍梭普瑞唑	30 mg
片托普瑞唑	40 mg
瑞比普瑞唑鈉	20 mg
艾梭蜜普瑞唑鎂	20 mg
相當效力量之其他 PPI	
乳酸鈣	300 mg
甘油磷酸鈣	300 mg
氫氧化鈣	50 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg
D3. 快速溶解之錠劑	
PPI：下列之一：	
歐米普瑞唑	20 mg
藍梭普瑞唑	30 mg
片托普瑞唑	40 mg
瑞比普瑞唑鈉	20 mg
艾梭蜜普瑞唑鎂	20 mg
相當效力量之其他 PPI	
碳酸氫鈉	700 mg

五、發明說明 (38)

磷酸三鈉十二水合物	100 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg
E1. 口服用復原之粉末 (或經 鼻胃管)	
歐米普瑞唑	20 mg (或藍梭普瑞唑或片托普瑞唑或相 當效力量之其他 PPI)
乳酸鈣	175 mg
甘油磷酸鈣	175 mg
碳酸氫鈉	500 mg
氫氧化鈣	50 mg
甘油	200 mg
E2. 口服用復原之粉末 (或經 鼻胃管)	
PPI : 下列之一 :	
歐米普瑞唑	20 mg
藍梭普瑞唑	30 mg
片托普瑞唑	40 mg
瑞比普瑞唑鈉	20 mg
艾梭蜜普瑞唑鎂	20 mg
相當效力量之其他 PPI	
乳酸鈣	300 mg

五、發明說明 (39)

甘油磷酸鈣	300 mg
氫氧化鈣	50 mg
甘油	200 mg
<u>E3. 口服用復原之粉末(或經鼻胃管)</u>	
PPI：下列之一：	
歐米普瑞啞	20 mg
藍梭普瑞啞	30 mg
片托普瑞啞	40 mg
瑞比普瑞啞鈉	20 mg
艾梭蜜普瑞啞鎂	20 mg
相當效力量之其他 PPI	
碳酸氫鈉	850 mg
磷酸三鈉	50 mg
<u>F1. 10 mg 錠劑配方</u>	
歐米普瑞啞	10 mg(或藍梭普瑞啞或片托普瑞啞或相當效力量之其他 PPI)
乳酸鈣	175 mg
甘油磷酸鈣	175 mg
碳酸氫鈉	250 mg
聚乙二醇	20 mg

五、發明說明 (40)

交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg
薄荷油	3 mg
矽酸鎂	1 mg
硬脂酸鎂	1 mg
<u>F2. 10 mg 錠劑配方</u>	
PPI：下列之一：	
歐米普瑞唑	10 mg
藍梭普瑞唑	15 mg
片托普瑞唑鈉	20 mg
瑞比普瑞唑鈉	10 mg
艾梭蜜普瑞唑鎂	10 mg
相當效力量之其他 PPI	
乳酸鈣	475 mg
甘油磷酸鈣	250 mg
聚乙二醇	20 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg
薄荷油	3 mg
矽酸鎂	10 mg
硬脂酸鎂	10 mg
<u>F3. 10 mg 錠劑配方</u>	
PPI：下列之一：	

五、發明說明 (41)

歐米普瑞唑	10 mg
藍梭普瑞唑	15 mg
片托普瑞唑鈉	20 mg
瑞比普瑞唑鈉	10 mg
艾梭蜜普瑞唑鎂	10 mg
相當效力量之其他 PPI	
碳酸氫鈉	700 mg
聚乙二醇	20 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg
薄荷油	3 mg
矽酸鎂	10 mg
硬脂酸鎂	10 mg
<u>G1. 10 mg 錠劑配方</u>	
歐米普瑞唑	10 mg(或藍梭普瑞唑或片托普瑞唑或相當效力量之其他 PPI)
乳酸鈣	200 mg
甘油磷酸鈣	200 mg
碳酸氫鈉	400 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg
預明膠化澱粉	3 mg
<u>G2. 10 mg 錠劑配方</u>	

五、發明說明 (42)

PPI：下列之一：	
歐米普瑞唑	10 mg
藍梭普瑞唑	15 mg
片托普瑞唑鈉	20 mg
瑞比普瑞唑鈉	10 mg
艾梭蜜普瑞唑鎂	10 mg
相當效力量之其他 PPI	
乳酸鈣	400 mg
甘油磷酸鈣	400 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg
預明膠化澱粉	3 mg
<u>G3. 10 mg 錠劑配方</u>	
PPI：下列之一：	
歐米普瑞唑	10 mg
藍梭普瑞唑	15 mg
片托普瑞唑鈉	20 mg
瑞比普瑞唑鈉	10 mg
艾梭蜜普瑞唑鎂	10 mg
相當效力量之其他 PPI	
碳酸氫鈉	750 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	12 mg
預明膠化澱粉	3 mg

五、發明說明 (43)

此實施例之全部錠劑及粉末可整個吞嚥，咀嚼或於投藥前混與水溶液介質。

實施例 II

PPI 及緩衝劑之標準錠劑

使用標準錠劑壓榨機製備 10 個錠劑，每一錠劑含有約 20 mg 歐米普瑞唑及 975 mg 碳酸氫鈉均勻分散於錠劑中。為測試錠劑的碎裂速率，各添加到 60 ml 水。使用先進製備之液體歐米普瑞唑 / 碳酸氫鈉溶液作為視覺比較測定儀，觀察每一錠劑在 3 分鐘內完全分散。

另一研究使用根據此實施例合成之錠劑，於 5 位危急性照料之成人病患評估錠劑的生物活性。每一受試者透過鼻胃管以少量水投與一個錠劑，並使用紙度量偵測鼻胃管吐氣之 pH。評估每一病人 pH 達 6 小時且維持於 4 以上，於是證明錠劑於這些病人的治療益處。

錠劑亦可以刀子鑽出 975 mg 錠劑中央的碳酸氫鈉 USP 製備之。然後將大部分被移除之碳酸氫鈉粉末與 20 mg Prilosec® 膠囊磨碎，所得混合物裝入錠劑洞內並以甘油密封。

實施例 III

PPI 核心錠劑

錠劑以二步驟法製備。首先，如習知將約 20 mg 歐米普瑞唑形成於錠劑中作為核心。第二，使用約 975 mg 錠劑碳酸氫鈉 USP 均勻圍繞核心以形成碳酸氫鈉的外保護層。

五、發明說明 (44)

核心及外層皆可使用標準黏結劑及其他賦形劑製備，產生最後加工好之醫藥可接受錠劑。錠劑可與一杯水整個吞嚥。

實施例 IV

發泡錠劑及細粒

將 20 mg Prilosec® 膠囊之細粒倒入研鉢中並以杵磨碎為細粉。然後以約 958 mg 碳酸氫鈉 USP、約 832 mg 檸檬酸 USP、及約 312 mg 碳酸鉀 USP 幾何稀釋歐米普瑞唑粉末，形成發泡歐米普瑞唑粉末之均質混合物。然後此粉末添加到約 60 ml 水，於是粉末與水反應產生泡泡。泡泡溶液產生歐米普瑞唑之及主要的抗酸劑檸檬酸鈉及檸檬酸鉀。然後將此溶液口服投與一成人男性受試者，並使用 pHydrion 試紙測量胃部 pH。結果如下：

時間間斷	測量之 pH
接近投藥之前	2
投藥後 1 小時	7
投藥後 2 小時	6
投藥後 4 小時	6
投藥後 6 小時	5
投藥後 8 小時	4

熟習醫藥合成者將明瞭大粉末可使用上述成分比例製造，以及利用標準黏結劑及賦形劑將該粉末壓擠到錠劑內。此等錠劑之後與水混合以活化發泡劑並產生所欲溶液。此

五、發明說明 (45)

外，可以藍梭普瑞啞 30 mg(或相當效力量之其他 PPI)取代歐米普瑞啞。

發泡粉末及錠劑可另外製成配方，利用上述混合物但添加額外 200 mg 碳酸氫鈉 USP 以產生較高 pH 之溶液。再者，可使用 100 mg 甘油磷酸鈣或 100 mg 乳酸鈣代替過多的 200 mg 碳酸氫鈉。亦可添加相同的組合。

實施例 V

胃膜壁細胞活化子 “Choco-Base™” 配方及功效

兒童以非典型的表現形式受到胃與食道回流症 (GERD) 的影響。這些非典型症狀中有許多難以用傳統藥物控制，例如 H₂-組織胺拮抗劑，西沙普來得 (cisapride) 或硫糖鋁 (sucralfate)。PPIs 較其他試劑能更有效控制胃部 pH 及 GERD 症狀。但無法取得易於投與幼小兒童之 PPIs 劑量劑型。為對付此問題，申請人使用溶於經緩衝之巧克力懸浮液之歐米普瑞啞或藍梭普瑞啞 (Choco-Base) 於表現 GERD 的兒童。

申請人交付 University of Missouri-Columbia 進行表現 GERD 兒童之追溯評估，從 1995 至 1998 年接受根據下列配方 1 所述製備之實驗性歐米普瑞啞或藍梭普瑞啞 Choco-Base 懸浮液治療者。數據包括全部病人後續資訊，足夠推斷出結論關於治療前/後 (通常 >6 個月)。25 位病人符合此評估準則。年齡範圍為數週齡到大於 5 歲。大部分病人在改善 GERD 影響方面有許多未成功的嚐試經歷。病

五、發明說明 (46)

歷顯示各種藥物之許多試驗。

主要研究員為求數據收集之一致性，檢閱全部圖表。當獲自大學圖表為不充足之數據時，為求後續數據試圖於地方基層照顧醫師之辦公室檢閱圖表。若仍得不到資料檢閱，為求後續數據則試圖接洽家庭。若仍得不到數據，則將這些病人視為無法避免。

詳細檢閱病人圖表。數據註釋為治療開始之日期，治療終止之日期，以及任何對治療反應以外之終止原因。如同其他任一內科疾病般，也記錄病人的族群統計資料。內科疾病大略分為相關聯或惡化 GERD 者以及不相關聯或惡化 GERD 者。

審查病人圖表以證明對治療之反應。由於此為大量的參考總數，因此根據計分、辦公室訪問、及 ED 訪問之症狀學定量化之追溯檢閱是困難的。因此，申請人審查圖表以證明病人症狀之所有變化。審查並記錄任何指向改善、衰退或缺乏變化之數據。

結果

確定之全部 33 位小兒科病患在 University of Missouri-Columbia 已處以上述懸浮液。33 位病人中有 9 位排除於本研究，全部皆因以 PPI 治療之治療開始、期間或結果之有關數據不足。於是就剩下具有足夠數據之 24 位病人作出結論。

剩餘 24 位病人中，18 位是男性以及 6 位是女性。完成

五、發明說明 (47)

PPI 治療時之年齡範圍為兩週齡到 9 歲。治療開始年齡中位數為 26.5 個月 [平均為 37 個月]。在早期，通常以內視鏡證明以及 pH 探針確認回流。最後，通常在另一次手術時 (最常為 T-管或腺樣增殖切除術)，丟棄 pH 探針並以內視鏡為證明回流之唯一方法。7 位病人具有 GERD 的 pH 探針確認，18 位具有回流的內視鏡確認 (包括全部 8 位進行 pH 探針) (參閱第 5 及第 6 圖)。最常以圓石化氣管壁，喉及咽圓石化如一些病人中所發現般於內視鏡診斷回流。6 位病人沒有 GERD 之 pH 也沒有內視鏡證明，但僅根據症狀學於 PPI 治療中試驗。

過去病歷於每一圖表中經確認。10 位病人有回流相關聯之診斷。這些最常見為腦中風，早熟及皮爾羅賓序列 (Pierre Robin sequence)。其他診斷為夏柯-馬利-土氏症 (Charcot-Marie-Tooth disease)，凡樂心面症候群 (Velocardiofacial syndrome)，道氏症候群 (Down syndrome) 以及迪喬治氏症候群 (De George's syndrome)。也確認非回流病歷，並分開記錄 (參閱下面表 2)。

病人通常來自地方家庭開業診所、小兒科醫師、或其他專業小兒科健康照料之轉診病人。大部分病人與耳鼻喉有關，以上呼吸道問題、竇炎、或週期性 / 慢性中耳炎，如基層之照料醫師所報告對醫藥治療具抗性。記錄並計分最常見於這些病人之症狀及症候。所有症候及症狀分為 6 種主要類型：(1) 鼻；(2) 耳；(3) 呼吸道；(4) 胃腸道；(5)

五、發明說明 (48)

睡眠相關；及(6)其他。最常見問題落在一或全部前 3 種類型(參閱下面表 1)。

大部分病人在過去已經歷以抗體、類固醇類、氣喘藥、及其他診斷-適當之治療形式之醫藥治療處理。此外，9 位病人在過去曾有回流治療，最常見為傳統治療形式，例如床頭提高 30°，避免晚上點心，避免咖啡因性飲料以及西沙普來得(cisapride)及雷那太定(ranitidine)(參閱第 7 圖)。

用於此組病人之質子幫浦抑制劑懸浮液為藍梭普瑞啞或歐米普瑞啞之 Choco-Base 懸浮液。給藥十分一致，病人接受 10 或 20 mg 歐米普瑞啞以及 23 mg 藍梭普瑞啞。最初，在 1996 年 4 月治療時，首先開始使用 10 mg 歐米普瑞啞。在此初始期，有 3 位病人最初每天經口處以 10 mg 歐米普瑞啞。隨後 3 位全部增加到每天經口處以 20 mg 之歐米普瑞啞或每天經口處以 23 mg 之藍梭普瑞啞。其餘病人全部給予 20 mg 歐米普瑞啞或 23 mg 藍梭普瑞啞之治療，除其中有一案例是使用 30 mg 藍梭普瑞啞。病人經指示每天攝取他們的劑量一次，大部分案例以晚上為佳。懸浮液全部透過位於 Green Meadows 之 University of Missouri Pharmacy 填裝。如此可透過再填裝數據追蹤使用情形。

大部分病人反應較偏愛及耐受於每天一次投藥 Choco-Base 質子幫浦抑制劑懸浮液。2 位病人已證明不良之影響

五、發明說明 (49)

與 PPI 懸浮液的使用有關。1 位病人的母親描述增加打嗝及消化不良之情形，此被認為與治療失敗有關。根據另一病人的母親描述有少量的血便。此病人的糞便未曾經測試，因為治療中斷立即消除血便情形，而無進一步的後遺症。其他 23 位病人沒有證據證明有不良影響。

根據臨床記錄的審查及圖表審查將病人大概分類為：(1) 有改善；(2) 沒改變；(3) 失敗；及(4) 不確定。24 位病人具有足夠數據貫徹到底，18 位顯示隨 PPI 之治療開始，症狀有改善 [72%]。沒反應之 7 位經分析並歸類。3 位顯示在治療時症狀及臨床結果沒改變，1 位抱怨治療時症狀惡化，1 位病人的療法係為手術的預防法，以及 2 位在開始之後就停止治療(參閱第 8 圖)。不顧可得到結論之前停止治療之案例以及 PPI 治療純粹為預防動機之案例，剩下 (17/21)81% 的病人對 Choco-Base 懸浮液有反應。此表示 19% (4/21) 的病人沒有從 PPI 治療接受到明顯的益處。所有病人中只有 4% 抱怨症狀惡化及 4% (1/21) 有副作用及輕微血便一旦治療中斷即完全解決。

討論

GERD 於小兒科族群是相當常見，影響幾乎 50% 的新生兒。即使大部分的嬰兒長大後不再有生理性回流，病態性回流仍於兒童期影響約 5% 的兒童。近來相當重要的數據指出回流為食道以外區域的病原因子。GERD 已被歸因於竇炎、齲齒、耳炎、氣喘、呼吸暫停、喚起、肺炎、支氣管炎、

五、發明說明 (50)

及咳嗽等等。不管回流的常見本質，似乎對於回流的治療少有改善，尤其在非手術情況。

對於小兒科族群中 GERD 之治療的治療標準，已從傳統治療進展到組合前動力劑 (pro-kinetic agent) 與 H-2 阻斷劑之治療。但是很多病人在此治療計畫中失敗而成爲等待手術者。成人中，PPI 治療在 90% 胃與食道回流症治療之病人中有效。作爲對 H-2 阻斷劑之醫療替代方面，質子幫浦抑制劑尚未廣泛研究於小兒科族群。缺乏此數據的部分原因可能關係到缺乏適當劑量配方給如此幼小的族群，主要爲 2 歲以下，他們無法吞嚥膠囊或錠劑。希望有適用的液體配方 (溶液或懸浮液)，具有良好適口性，例如可用於口服之抗生素、解充血藥、抗組織胺、H-2 阻斷劑、西沙普來得、梅託克羅普醯胺 (metoclopramide) 等等。使用藍梭普瑞啞細粒 (從明膠膠囊移除) 並撒於蘋果醬上，已經食品及藥物管理局批准作爲藥物投與成人 (不可投與兒童) 之一替代方法。所發表數據缺乏藍梭普瑞啞淋撒法在兒童之功效。已研究歐米普瑞啞以撒上物於成人之生物等值性，且相較於標準膠囊時出現可產生歐米普瑞啞血清濃度。再次地無法得到歐米普瑞啞撒上物於兒童之數據。歐米普瑞啞之另一缺點爲味道像奎寧。即使懸浮於果汁，蘋果醬等等，一旦咀嚼到一細粒即可輕易感受到該藥物的天然苦味。爲此原由，申請人終於發展出使用藍梭普瑞啞於 Choco-Base。片托普瑞啞及瑞比普瑞啞僅能以腸塗覆錠劑

五、發明說明 (51)

獲取。目前在美國尚未有任一質子幫浦抑制劑獲准用於小兒科。係因有部分爭論在需要多少適當劑量於此組病人。Israel D.等人最近的評論提議，有效的 PPI 劑量應高於最初發表之劑量，亦即從 0.7 mg/kg 至 2 或 3 mg/kg 歐米普瑞啞。由於即使 >50 mg/kg 也未發現 PPIs 的毒性，因此顯示鮮少危險性與較高劑量相關聯。基於 University of Missouri 的觀察與該評論之發現一致，申請人制定每日 10 ml Choco-Base 懸浮液之簡單的固定劑量療程。此 10 ml 劑量提供 20 mg 歐米普瑞啞或 23 mg 藍梭普瑞啞。

於 ICU 設定，University of Missouri-Columbia 已使用未經調味的 PPI 懸浮液於各種不同管子(鼻胃管，g-管，空腸餵食管，十二指腸管等等)每日給予一次預防壓力性潰瘍。似乎唯一合邏輯的是若此治療可製作成適口劑型，則具有許多理想的藥物特性適於小兒科族群。第一，必須是液體，因此可在早先年齡投與。第二，若作成具有風味可助於降低不服從之情形。第三，可提供每日投藥一次，亦可助於降低不服從之情形。在進行中申請人發現投藥可經標準化，而幾乎消除投藥的複雜性。

Choco-Base 為一產品可保護酸不穩定性藥物(例如質子幫浦抑制劑)免於酸降解。最先給予 Choco-Base 處方之少許患有回流的小兒科病患是患病較重的病人。他們已優先治療並經 pH 探針及內視鏡診斷。在最早幾個月中，申請人每天處以 10 mg 歐米普瑞啞(1 mg/kg)，發現些許不起

五、發明說明 (52)

作用之情形，並立即增加劑量至 20 mg 歐米普瑞啞 (2 mg/kg)。約於研究途中，申請人開始利用每天經口處以 23 mg 之藍梭普瑞啞。於是申請人的標準治療為每天一次 20 mg 歐米普瑞啞或 23 mg 藍梭普瑞啞。多出的 3 mg 藍梭普瑞啞僅因最終濃度為 2.25 mg/ml，且申請人希望保持投藥的簡易，故使用 10 ml 懸浮液。

經處理之病人代表第三期照護中心之族群，原本就患病較重且對過去的醫療具有抗性。全部 72%成功率稍微低於 PPIs 於成人族群之 90%成功率，但此可歸因於他們患疾病的難以治療之本性，大部分為先前之非 PPI 治療失敗。本研究之族群不代表一般實行之族群。

結論

PPI 治療為小兒科族群中回流相關症狀治療之有益的醫療選擇。該治療每日一次投藥及標準投藥流程組合與適口配方，使其成為一理想的藥劑。

表 1	
症狀	病人人數
鼻：	35
竇炎	7
充血	8
鼻排出物	16
其他	4
耳：	26

五、發明說明 (53)

中耳炎	17
耳漏	9
呼吸道：	34
咳嗽	10
喘鳴	11
呼吸道病痛：	5
肺炎	2
其他	6
胃腸道：	10
腹痛	1
回流/嘔吐	4
其他	4
睡眠障礙：	11
其他	2

表 2

回流關聯性：	12
早熟	5
皮爾羅賓 (Pierre-Robin)	2
腦中風	2
道氏症候群 (Down syndrome)	1
夏柯 - 馬利 - 土氏症 (Charcot-Marie-Tooth disease)	1

五、發明說明 (54)

凡樂心面症候群 (Velocardiofacial syndrome)	1
其他病歷	12
裂顎畸形	3
氣喘	3
孤獨癖	2
猝發症	1
糖尿病	1
聲門下狹窄	1
氣管造口關聯性	1

Choco-Base 產品如下配方：

配方 1	
A 部分成分	數量 (mg)
歐米普瑞啞	200
蔗糖	26000
碳酸氫鈉	9400
可可粉	1800
玉米糖漿固體	6000
酪蛋白酸鈉	1000
大豆卵磷脂	150
氯化鈉	35
磷酸三鈣	20

五、發明說明 (55)

磷酸二鉀	12
二氧化矽	5
硬脂醯乳酸鈉	5
B 部分成分	數量 (ml)
蒸餾水	100
合成操作指南	
添加 B 部分到 A 部分以產生全部體積約 130 ml 含有歐米普瑞啞 濃度約 1.5 mg/ml	

配方 2	
A 部分成分 (mg)	數量 (mg)
蔗糖	26000
可可粉	1800
玉米糖漿固體	6000
酪蛋白酸鈉	1000
大豆卵磷脂	150
氯化鈉	35
磷酸三鈣	20
磷酸二鉀	12
二氧化矽	5

五、發明說明 (56)

硬脂醯乳酸鈉	5
B 部分成分	數量
蒸餾水	100 ml
碳酸氫鈉	8400 mg
歐米普瑞啞	200 mg
合成操作指南	
徹底混合 B 部分之組成分，然後添加到 A 部分。得到全部體積約 130 ml 含有歐米普瑞啞濃度約 1.5 mg/ml	

配方 3	
A 部分成分 (mg)	數量 (mg)
蔗糖	26000
碳酸氫鈉	9400
可可粉	1800
玉米糖漿固體	6000
酪蛋白酸鈉	1000
大豆卵磷脂	150
氯化鈉	35
磷酸三鈣	20

五、發明說明 (57)

磷酸二鉀	12
二氧化矽	5
硬脂醯乳酸鈉	5
B 部分成分	數量
蒸餾水	100 ml
歐米普瑞啞	200 mg
合成操作指南	
<p>此配方在使用時由藥師復原。 首先混合 B 部分，然後均勻的 與 A 部分的組成分混合。最終 產生體積約 130 ml 含有歐米普 瑞啞濃度約 1.5 mg/ml</p>	

配方 4	
A 部分成分 (mg)	數量 (mg)
蔗糖	26000
可可粉	1800
玉米糖漿固體	6000
酪蛋白酸鈉	1000
大豆卵磷脂	150
氯化鈉	35

五、發明說明 (58)

磷酸三鈣	20
磷酸二鉀	12
二氧化矽	5
硬脂醯乳酸鈉	5
B 部分成分	數量
蒸餾水	100 ml
碳酸氫鈉	8400 mg
歐米普瑞啞	200 mg
合成操作指南	
<p>此配方在使用時由藥師復原。 首先混合 B 部分，然後均勻的 與 A 部分的組成分混合。最終 產生體積約 130 ml 含有歐米普 瑞啞濃度約 1.5 mg/ml</p>	

全部四種上述配方中，可以相當效力量之藍梭普瑞啞或其他 PPI 取代歐米普瑞啞。例如可以 300 mg 藍梭普瑞啞取代 200 mg 歐米普瑞啞。此外，可以阿斯巴甜取代蔗糖，以及下列其他成分可運用作為載劑、佐劑及賦形劑：麥芽糊精、香草、角叉菜、單或雙甘油酯、以及乳酸單甘油酯。熟習該技藝者將瞭解並非需要全部成分才能產生安全且有效之 Choco-Base 配方。

五、發明說明 (59)

歐米普瑞啞粉末或腸塗覆細粒可用於每一配方。若使用腸塗覆細粒，則塗覆可於合成過程中經水溶液稀釋劑溶解或經研製作用去活化。

此外申請人使用 pH 測量器 (Fisher Scientific) 於一成人病人分析瑞比普瑞啞 Choco-Base 配方相較於單獨瑞比普瑞啞對胃部 pH 之影響。先給予該病人藍梭普瑞啞之 30 mg 口服膠囊 (Prevacid®)，然後在投藥後 0, 4, 8, 12 及 16 小時測量病人胃部 pH。結果舉例說明於第 4 圖。

ChocoBase 產品是根據上述配方 1 合成，除以 300 mg 藍梭普瑞啞取代瑞比普瑞啞之外。在投與單單瑞比普瑞啞後 18 小時，口服頭與 30 mg 劑量之藍梭普瑞啞 Choco-Base。在投與單單瑞比普瑞啞劑量 18, 19, 24, 28, 32, 36, 40, 48, 52 及 56 小時後，使用 pH 測量器測量胃部 pH。

第 4 圖舉例說明藍梭普瑞啞 / 可可粉之組合在 19-56 小時，相較於單獨瑞比普瑞啞在 4-18 小時造成較高 pH。因此，藍梭普瑞啞與巧克力之組合可增強藍梭普瑞啞的藥理活性。可能由於胃激素之釋放，結果證實碳酸氫鈉以及巧克力與鈣皆可刺激質子幫浦的活化。質子幫浦抑制劑是經由功能性抑制質子幫浦以及有效阻斷被活化的質子幫浦來作用 (主要為嵌入分泌小管膜者)。經由進一步投與質子幫浦抑制劑與一活化子或增強子，使得質子幫浦的活化與吸收及隨後胃膜壁細胞集中質子幫浦抑制同步化。如第 4 圖之舉例說明，此組合比單單投與質子幫浦抑制劑時，造成

五、發明說明 (60)

更長期之藥理功效。

實施例 VI

組合錠劑運送藥丸與定時釋放劑量之 PPI

使用已知方法經由形成 10 mg 歐米普瑞啞粉末混與 750 mg 碳酸氫鈉之內核心，以及 10 mg 歐米普瑞啞腸塗覆細粒混與已知之結合劑及賦形劑的外核心來合成錠劑。攝取整個錠劑後，錠劑溶解且內核心分散於胃部，經吸收產生立即的治療功效。腸塗覆細粒則稍後在十二指腸被吸收以於後來的投藥循環中提供症狀的減輕。此錠劑特別可用於病人遭受介於傳統投藥間(例如睡覺時或早晨時刻)之突破性胃炎。

實施例 VII

治療性應用

病人若符合下列準則，則為可評估的：具有兩項或多項 SRMD 的危險因子(機械性給予氧氣、頭部受傷、嚴重燒傷、敗血症、多處創傷、成人呼吸道病痛症候群、重大手術、急性腎衰竭、多項操作過程、凝血病、顯著高血壓、酸鹼失調、及肝衰竭)，參加研究前的胃部 $\text{pH} \leq 4$ ，以及沒有共同預防法於 SRMD。

歐米普瑞啞溶液製備自經由混合 10 ml 之 8.4%碳酸氫鈉與內含歐米普瑞啞之 20 mg 膠囊(Merck & Co. Inc., West Point, PA)以產生具有終濃度 2 mg/ml 之歐米普瑞啞溶液。

五、發明說明 (61)

鼻胃管置於病人體內及經緩衝之 40 mg 歐米普瑞啞溶液 (2 mg 歐米普瑞啞 / 1 ml NaHCO_3 -8.4%) 的歐米普瑞啞服法規則，每天於 8 小時內 40 mg 相同之經緩衝歐米普瑞啞溶液，然後 20 mg 相同之經緩衝歐米普瑞啞溶液，達 5 天。每次投與歐米普瑞啞溶液之後，停止鼻胃的抽吸動作 30 分鐘。

11 位病人可評估。全部病人經機械性給予氧氣。開始投藥 40 mg 經緩衝歐米普瑞啞溶液後 2 小時，全部病人增加胃部 pH 至大於 8 如第 1 圖所示。投與 20 mg 歐米普瑞啞溶液時，11 位病人中有 10 位維持胃部 pH 大於或等於 4。1 位病人每天需要 40 mg 歐米普瑞啞溶液 (閉合性頭傷，共 5 項 SRMD 危險因子)。2 位病人在接受傳統靜脈內 H_2 -拮抗劑時進展為臨床上明顯上胃腸道出血之後，改為歐米普瑞啞溶液。兩案例在 24 小時之後皆平息出血情形。臨床上明顯上胃腸道出血未發生在其他 9 位病人。整體死亡率為 27%，歸因於上胃腸道出血的死亡率為 0%。開始歐米普瑞啞治療之後，1 位病人發展為肺炎，以及隨著開始歐米普瑞啞治療出現在另一位病人。預防作用的平均長度為 5 天。

醫藥經濟之分析顯現差異於 SRMD 預防的全部照料成本

芮尼太丁 (Zantac®) 持續靜脈內注入液 (150 mg / 24 小時) x 5 天為美金 125.50 元；

五、發明說明 (62)

賽門太丁 (Tagamet®) 持續靜脈內注入液 (9050 mg/24 小時) x 5 天為美金 109.61 元；

硫糖鋁 1 g 泥狀物一天四次於每一鼻胃管 x 5 天為美金 73.00 元；以及

經緩衝歐米普瑞唑溶液之療程每一鼻胃管 x 5 天為美金 65.70 元。

此實施例根據增加胃部 pH、經緩衝歐米普瑞唑溶液的安全性及成本，舉例說明本發明之經緩衝歐米普瑞唑溶液在作為預防 SRMD 方法之功效。

實施例 VIII

在 pH 之影響

進行實驗以測定歐米普瑞唑溶液投與 (2 mg 歐米普瑞唑 / 1 ml NaHCO₃-8.4%) 對於透過鼻胃管之後續 pH 測量正確性之影響。

製備全部 40 mg 經緩衝歐米普瑞唑溶液之後，以實施例 VII 之方法，通常透過鼻胃 (ng) 管投與劑量到胃。收集來自 9 個不同單位的鼻胃管以進行評估。根據 USP 製備人工胃液 (gf)。使用 Microcomputer Portable pH meter 型 6007 (Jenco Electronicx Ltd., Taipei, Taiwan) 進行三次 pH 記錄。

第一，鼻胃管的最末部分 (tp) 置入含有胃液之玻璃燒杯內。透過每一管子吸出 5 ml 整份之胃液並記錄 pH；此稱為“前歐米普瑞唑溶液 / 懸浮液測量 (pre-omeprazole

五、發明說明 (64)

表 3 舉例說明實驗過程期間進行 pH 測量之結果。這些結果闡明歐米普瑞啞溶液投與對於透過相同鼻胃管所得後續 pH 測量之正確性，無統計意義之潛在影響。

實施例 IX

經緩衝歐米普瑞啞溶液於給予氧氣病人之功效

進行實驗以測定經緩衝歐米普瑞啞溶液於機械給予氧氣之病情危急病人(具有至少一項壓力關聯性黏膜受損附加因子)之功效，安全性及成本。

病人：75 位成人，係為機械給予氧氣之病人，具有至少一項壓力關聯性胃黏膜受損附加因子。

介入：每日剛開始病人接受 20 ml 歐米普瑞啞溶液(依據實施例 VII 製備且含有 40 mg 歐米普瑞啞)，6-8 小時之後第二次給藥 20 ml，然後 10 ml(20 mg)。根據本發明之歐米普瑞啞溶液是透過鼻胃管投與，隨後給予 5-10 ml 自來水。每次投與後 1 至 2 小時後鉗住鼻胃管。

測量及主要結果：最初的結果測量為臨床上明顯的胃腸道出血，其測定係經由內視鏡評估、鼻胃管抽吸檢驗、或無法以灌洗清除且於血球容積計減少 5%有關之血質-陽性咖啡底材物質。第二次功效測量為第一次投與歐米普瑞啞後 4 小時測量之胃部 pH、開始投與歐米普瑞啞之後測量的平均胃部 pH、以及歐米普瑞啞治療期間測量之最低胃部 pH。安全性相關結果包括有害情形的發生率及肺炎的發生率。於接受歐米普瑞啞懸浮液之後，沒有病人遭遇臨床上

五、發明說明 (65)

明顯上胃腸道出血。歐米普瑞啞之後 4 小時的胃部 pH 為 7.1(平均)，開始歐米普瑞啞後之平均胃部 pH 為 6.8(平均)，以及開始歐米普瑞啞後之最低 pH 為 5.6(平均)。肺炎的發生率為 12%。於此高危險群中沒有病人遭受有害情形或歸因於歐米普瑞啞的藥物交互作用。

結論：歐米普瑞啞溶液防止臨床上明顯上胃腸道出血，以及在機械給予氧氣病危照顧之病人維持胃部 pH 大於 5.5 且不產生毒性。

材料及方法：

研究法則係經位在 Columbia 之 Institutional Review Board for the University of Missouri 批准。

研究族群：進入 University of Missouri Hospital 手術加護病房及燒傷單位，具有完整胃，於適當處置一鼻胃管，以及進入加護病房至少 48 小時之所有成人病患 (>18 歲)皆列入本研究之考慮對象。欲包含於本發明之病人亦須胃部 pH<4，經機械性給予氧氣，以及具有一項開始歐米普瑞啞懸浮液之後最少 24 小時之下列附加危險因子：清醒程度改變之頭傷，大範圍燒傷 (>20%體表面積)，急性腎衰竭，酸鹼失調，多處創傷，凝血病，多項操作過程，昏迷，低血壓超過 1 小時，或敗血症(參閱第 4 圖)。敗血症定義為存在侵略性致病生物或其毒素於血液或組織導致全身性反應，包括下列之兩項或多項：溫度高於 38°C 或低於 36°C，心率大於 90 跳/分鐘，呼吸率大於 20 呼吸次/分鐘

五、發明說明 (66)

(或 p_{O_2} 少於 75 mmHg)，以及白血球細胞計數大於 12,000 或少於 4,000 細胞/mm³ 或超過 10% 群 (Bone, Let's Agree on Terminology: Definitions of Sepsis, CRIT. Care Med., 19:27(1991))。也包括 H₂-拮抗劑治療失敗或接受 H₂-拮抗劑治療時經歷不良情況之病人。

若透過鼻胃管接受吡唑 (azole) 抗真菌劑，可能吞血 (例如臉部及 / 或竇骨折，口腔撕裂)，具有嚴重血小板減少症 (例如血小板計數少於 30,000 細胞/mm³)，透過鼻胃管接受餵食，或具有迷走神經切除術、幽門造口術、或胃造口術病歷之病人則排除於本研究。此外，進入加護病房 (沒有預防) 之後 48 小時胃部 pH 大於 4 之病人不適合參與。非壓力關聯性黏膜受損 (例如經內視鏡證實之靜脈曲張性出血或默利-魏司氏撕裂 (Mallory-Weiss tears)，口腔損害，因置入鼻胃管引起之鼻撕裂) 而發展出中消化道內出血之病人，不包括於有效評估並分類為具有非壓力關聯性胃黏膜出血。排除的原因為非壓力關聯性黏膜出血於有效相關結果 (例如利用鼻胃吸出物檢視以界定臨床上顯著的上胃腸道出血) 之混淆影響。

研究藥物投與：歐米普瑞唑溶液是在投與之前由病人的護士利用下列指示立即製備：將一或兩個 20 mg 歐米普瑞膠囊內容物倒入 10 ml 空針筒 (具有 20 口徑針頭)，其中活塞已移除。(歐米普瑞唑延遲釋放膠囊，Merck & Co. Inc., West Point, PA)；放回活塞並去除針頭蓋；收取

五、發明說明 (67)

10 ml 之 8.4%碳酸氫鈉溶液(或 20 ml 於給予 40 mg 歐米普瑞啞者)(Abbott Laboratories, North Chicago, IL)以產生終濃度為 2 mg 歐米普瑞啞於每 ml 8.4%碳酸氫鈉溶液；並使腸塗覆之歐米普瑞啞小丸完全碎裂，約 30 分鐘(攪動有所助益)。歐米普瑞啞於所得製備物為部分溶解及部分懸浮。製備物外觀應為乳白色含有細微的沉澱物，且投與之前需搖動。此溶液不與酸性物質投與。進行高壓液相層析法研究，證明該簡化之歐米普瑞啞懸浮液製備物在室溫可維持>99%效力達 7 天。此製備物貯存在室溫時仍舊無細菌及無真菌污染達 30 天(參閱表 7)。

歐米普瑞啞溶液之初劑量為 40 mg，隨後 6 至 8 小時後為第二次 40 mg 劑量，然後在上午 8 點投與每日 20 mg 劑量。每次投藥是透過鼻胃管投與。然後以 5-10 ml 自來水沖洗鼻胃管，並鉗住至少 1 小時。歐米普瑞啞治療持續至不再需要壓力性潰瘍之預防為止(通常在鼻胃管移除之後且病人可由口攝取水/食物，或病人移除機械性給予氧氣之後)。

初次結果測量：本研究中初次結果測量係為以內視鏡證明之壓力關聯性黏膜出血、或 5 分鐘灌洗後未清除鼻胃管鮮血、或持續 Gastrocult(SmithKline Diagnostics, Sunnyville, CA)陽性咖啡底材物質連續 4 小時而經灌洗(至少 100 ml)未清除且於血球容積計造成 5%減少，所定義之臨床上顯著之壓力關聯性黏膜出血率。

五、發明說明 (68)

第二次結果測量：第二次功效測量為投與歐米普瑞啞後 4 小時測量之胃部 pH、開始投與歐米普瑞啞之後測量的平均胃部 pH、以及歐米普瑞啞投與期間測量之最低胃部 pH。透過鼻胃管吸出胃部內容物後立即測量胃部 pH。使用 pH 試紙 (pHydrion 經改良 pH 試紙, Microessential Laboratory, Brooklyn, NY) 測量胃部吸出物 pH。測試紙條的 pH 範圍為 1 至 11, 以一 pH 單位增加。歐米普瑞啞溶液治療開始之前, 每次即將投藥之前, 以及投藥之間每 4 小時測量胃部 pH。

其他第二次結果測量為不良情形 (包括藥物交互作用) 及肺炎之發生率。記錄研究期間產生之任何不良情形。使用疾病預防及控制中心定義院內肺炎適用之指標定義肺炎 (Garner 等人, 1988)。根據這些標準, 患有肺炎的病人是指胸腔之身體檢查中叩診為羅音 (rales) 或沉悶, 或胸腔 X 光片圖顯示新的或進行中之滲入物、堅實化、空洞形成、或胸膜滲液, 以及具有至少兩項下列情形: 新的膿痰或痰的特徵改變、從血液培養分離出生物體、發燒或白血球增多、或明顯感染自防護性採樣刷或支氣管與肺泡灌洗。病人符合肺炎標準以及接受抗微生物劑治療肺炎者, 包括於肺炎發生率計算中。投與研究藥物之第一劑以決定歐米普瑞啞懸浮液開始前是否出現肺炎之前, 這些標準也被使用作為初始篩選。

照顧之成本分析: 對於使用歐米普瑞啞溶液於壓力性潰

五、發明說明 (69)

瘍之預防，進行醫藥經濟評估。評估包括全部藥物成本(取得與投與)，與不良情形相關聯之實際成本(例如精神錯亂之精神病治療性諮詢)，與臨床上明顯上胃腸道出血相關聯之成本。全部藥物成本之計算是將歐米普瑞啞 20 mg 膠囊、50 ml 碳酸氫鈉藥瓶、以及 10 ml 含針頭針筒、照料時間(藥物投與，pH 偵測)、配藥時間(藥物製備)、以及處置成本之平均慣用成本加起來。與臨床上明顯上胃腸道出血相關聯之成本包括內視鏡費用及伴隨之諮詢費、停止出血所需之步驟(例如手術、止血劑、內視鏡步驟)、增長住院時間(由照料之醫師評斷)、以及用於治療胃腸道出血藥劑之成本。

統計分析：使用配對 t-試驗(二尾)比較投與歐米普瑞啞溶液前後之胃部 pH，並比較投與歐米普瑞啞溶液前之胃部 pH 與開始歐米普瑞啞溶液後測量之平均及最低胃部 pH 值。

結果：

77 位病人符合包括及排除標準並接受歐米普瑞啞溶液(參閱第 2 圖)。兩位病人因未繼續歐米普瑞啞投與程序而從有效評估排除。在一案例中，首次兩劑量投與之前歐米普瑞啞腸塗覆藥丸未完全碎裂，而造成對胃部 pH 不穩定之影響。當給予病人一劑歐米普瑞啞溶液時，胃部 pH 盡快增加至 6 以上(其中歐米普瑞啞之腸塗覆藥丸已完全碎裂)。

五、發明說明 (70)

第二項排除的理由為投與歐米普瑞啞劑量之後未關掉鼻胃抽吸作用。如此造成胃部 pH 的短暫影響。以後續的歐米普瑞啞劑量來關掉抽吸作用，並達到胃部 pH 的調控。兩位病人被視為效力失敗，因為在標準歐米普瑞啞 20 mg/天保持劑量上，歐米普瑞啞無法維持適當胃部 pH 之調控。當歐米普瑞啞劑量增加至 40 mg/天 (40 mg 一次/天或 20 mg 二次/天) 時，於兩位病人皆可維持胃部 pH 於 4 以上。這兩位病人包含於安全及效力評估，包括胃部 pH 分析。宣告兩位病人失敗之後，就不再追蹤他們的 pH 值。

剩下 75 病人之年齡範圍從 18 歲到 87 歲，42 位病人是男性以及 33 位病人是女性。全部病人在研究期間是以機械性給予氧氣。表 4 顯示於本研究中病人表現之壓力關聯性出血之危險因子的頻率。於此族群中最常見的危險因子是機械性給予氧氣及重大手術。任一病人之危險因子範圍是 2 到 10，平均為 $3(\pm 1)$ (標準偏差)。5 位病人參加此研究在持續接受芮尼太丁 (150 mg/24 小時) 或賽門太丁 (900 mg/24 小時) 灌入時，發生臨床上顯著出血。於全部 5 案例中，開始歐米普瑞啞治療之後 36 小時內平息出血且升高胃部 pH 至 5 以上。3 位病人是在接受 H₂-拮抗劑 (如上概述之劑量) 時發生兩連續胃部 pH 值低於 3 之後參加。於全部 3 案例中，開始歐米普瑞啞治療之後 4 小時內升高胃部 pH 至 5 以上。其他 4 位病人是在 H₂-拮抗劑治療期間患有精神混亂 (n=2) 或血小板減少症 (n=2) 之後參加此研究

五、發明說明 (71)

。轉移治療後 36 小時內解除這些不良情形。

壓力關聯性黏膜出血及死亡率：65 位接受經緩衝歐米普瑞啞溶液作為他們最初預防對抗壓力關聯性黏膜出血之病人，沒人發生明顯的或臨床上顯著上胃腸道出血。在參加研究之前已進展為上胃腸道出血之 5 位病人中有 4 位在開始歐米普瑞啞溶液 18 小時內減少出血至僅出現隱血 (Gastrocult 陽性)，而於 36 小時內全部病人已停止出血。此群病危病人之整體死亡率為 7%。沒有人因上胃腸道出血或歐米普瑞啞溶液之使用而死亡。

胃部 pH：平均 (\pm 標準偏差)前 - 歐米普瑞啞胃部 pH 為 3.5 ± 1.9 。歐米普瑞啞投與 4 小時內，胃部 pH 升高至 7.1 ± 1.1 (參閱第 3 圖)，此差異是有意義的 ($p < 0.001$)。前 - 歐米普瑞啞胃部 pH 以及歐米普瑞啞投與期間測量之平均與最低胃部 pH (分別為 6.8 ± 0.6 以及 5.6 ± 1.3) 之差異也具有統計意義 ($p < 0.001$)。

安全性：歐米普瑞啞溶液於病危病人組中具有良好耐受性。只有 1 位病人遭受敗血症之不良情形，可能為藥物關聯性血小板減少症。但血小板計數持續降低至歐米普瑞啞之後就停止。然後血小板計數回到正常，不管歐米普瑞啞治療之重建。需注意，1 位病人於噴出換氣筒持續向上排出位於她胃部的所有液體並透過嘴排出，因此無法繼續給與歐米普瑞啞。於此研究期間沒有注意到臨床上顯著與歐米普瑞啞的藥物交互作用。如上所述，接受碳酸氫鈉之病

五、發明說明 (72)

人可能關係到代謝性鹼中毒。但歐米普瑞啞溶液中之碳酸氫鈉量少 ($\approx 12 \text{ mEq}/10 \text{ ml}$)，且未發現電解質異常。

肺炎：接受歐米普瑞啞溶液之病人有 9 位發展為肺炎 (12%)。另外 5 位病人在開始歐米普瑞啞治療之前有肺炎。

醫藥經濟上之評估：治療的平均期間為 9 天。看護成本列於表 5 及 6。藥物取得、製備、及某些用於預防壓力關聯性上胃腸道出血之傳統試劑運送之成本列於表 5。歐米普瑞啞溶液沒有增添毒性有關之成本。75 位病人中有 2 位每天需要 40 mg 歐米普瑞啞溶液以適當的調控胃部 pH，取得 / 製備成本需表現出來。含有賦形劑之額外 20 mg 歐米普瑞啞，每天增加 7% 於看護成本。因此，以歐米普瑞啞溶液於壓力關聯性黏膜出血之預防的每日看護成本為美金 12.6 元 (參閱表 6)。

歐米普瑞啞溶液對於加護看護病人為預防臨床上顯著壓力關聯性黏膜出血之安全且有效之治療。最近已挑戰許多造成壓力關聯性黏膜受損之危險因子。於此研究中，全部病人至少具有一項已清楚知道與壓力關聯性黏膜受損有關之危險因子 - 機械給予氧氣。最近發表之先前試驗及數據顯示，證明壓力性潰瘍之預防對於處於危險情況之病人有益，因此認為此研究包括安慰劑一組是不道德的。歐米普瑞啞溶液治療期間未出現臨床上顯著上胃腸道出血。75 位病人中有 73 位以 20 mg/日歐米普瑞啞可維持胃部 pH 於 4

五、發明說明 (73)

以上。沒有遇到與歐米普瑞啞有關之不良情形或藥物交互作用。

表 4											
機械性 給予氧 氣	重大 手術	多處 創傷	頭部 受傷	低血壓	腎衰竭	敗血症	多項操 作過程	酸鹼 失調	昏迷	肝衰竭	燒傷
75	61	35	16	14	14	14	12	10	4	2	2

出現在此研究病人之危險因子 (n=75)

表 5		
每天		
芮尼太丁(第 1-9 天)		
芮尼太丁(ranitidine)	150 mg/24 小時	6.15
從屬產品(1)	揹負式運輸(60%)	0.75
從屬產品(2)	微管輸送(等等)	2.00
從屬產品(3)	濾器	0.40
需無菌製備	是	
R.N.時間(美金 24/小時)	20 分鐘/日(包括偵測 pH)	8.00
R.Ph.時間, 通風櫥維持	3 分鐘(美金 40/小時)	2.00
幫浦成本	美金 29/24 小時 x50%	14.50
9 天共計		304.20
每日芮尼太丁成本		33.80

五、發明說明 (74)

賽門太丁(第 1-9 天)		
賽門太丁(cimetidine)	900 mg/24 小時	3.96
從屬產品(1)	揹負式運輸(60%)	1.25
從屬產品(2)	微管輸送(等等)	2.00
從屬產品(3)	濾器	0.40
需無菌製備	是	
R.N.時間(美金 24/小時)	20 分鐘/日(包括偵測 pH)	8.00
R.Ph.時間, 通風櫥維持	3 分鐘(美金 40/小時)	2.00
幫浦成本	美金 29/24 小時 x50%	14.50
9 天共計		288.99
每日賽門太丁成本		32.11
硫糖鋁(第 1-9 天)		
硫糖鋁(sucralfate)	1 gx4	2.40
從屬產品(1)	注射器	0.20
需無菌製備	否	
R.N.時間(美金 24/小時)	30 分鐘/日(包括偵測 pH)	12.00
9 天共計		131.40
每日賽硫糖鋁成本		14.60
每日賽門太丁成本		32.11

註解：

不包括失敗及/或不良影響之成本。

傳統試劑之取得、製備、及運送成本。

五、發明說明 (75)

表 6

治療的平均期間為 9 天，看護成本從這些日子計算

		每天	總計
<u>歐米普瑞啞(第 1 天)</u>			
產品取得成本	40 mg 載入 x2(5.66/投藥)	11.32	11.32
從屬產品	用於溶液製備之材料	0.41	0.41
從屬產品	注射器 w/針頭	0.20	0.40
需無菌製備	否		
SOS 製備時間(R.N.)	6 分鐘	2.40	4.80
R.N.時間(美金 24/小時)	21 分鐘/日(包括偵測 pH)	8.40	8.40
R.Ph.，通風櫥維持	3		
<u>歐米普瑞啞(第 2-9 天)</u>			
產品取得成本	20 mg 每日	2.80	22.65
從屬產品	用於溶液製備之材料	0.41	0.82
從屬產品	注射器 w/針頭	0.20	1.60
需無菌製備	否		
SOS 製備時間(R.N.)	6 分鐘	2.40	4.80
R.N.時間(美金 24/小時)	18 分鐘/日(包括偵測 pH)	8.40	57.60
2/75 病人每日需要 40 mg 簡化之歐米普瑞啞溶液(第 2-9 天)			
沒有額外成本於不良影響或失敗			
總計			
每日簡化之歐米普瑞啞溶液成本			

五、發明說明 (76)

歐米普瑞啞照顧成本之醫藥經濟評估

表 7						
時間	對照組	1 小時	24 小時	2 天	7 天	14 天
濃度(mg/ml)	2.01	2.07	1.94	1.96	1.97	1.98

簡化之歐米普瑞啞溶液在室溫 (25°C) 之穩定度，數值為三樣本之平均

實施例 X歐米普瑞啞溶液之制菌性及制真菌性功效

申請人分析歐米普瑞啞溶液之抗微生物或制菌性功效。根據本發明製作之歐米普瑞啞溶液 (2 mg/ml 之 8.4% 碳酸氫鈉) 保存在室溫 4 週，然後分析真菌及細菌的生長。保存在室溫 4 週之後，沒有偵測到細菌或真菌。

根據本發明製作之歐米普瑞啞溶液 (2 mg/ml 之 8.4% 碳酸氫鈉) 保存在室溫 12 週，然後分析真菌及細菌的生長。保存在室溫 12 週之後，沒有偵測到細菌或真菌。

這些實驗結果舉例說明本發明歐米普瑞啞溶液之制菌及制真菌特性。

實施例 XIA. 生物等價性研究

超過 18 歲健康男性及女性之研究參加者，將如下形式隨機接受歐米普瑞啞：

(A) 約 20 mg 歐米普瑞啞之 20 mg 液體配方於 4.8 mEq 碳酸氫鈉，以水足量至 10 ml；

五、發明說明 (77)

(B)約 2 mg 歐米普瑞啞之 20 mg 液體配方於每 1 ml 之 8.4%碳酸氫鈉；

(C)Prilosec®(歐米普瑞啞) 20 mg 膠囊；

(D)膠囊之製備係經由嵌入非腸塗覆之歐米普瑞啞 20 mg 於 #4 空明膠膠囊 (Lilly)，均等分散於 240 mg 碳酸氫鈉粉末 USP 以形成內膠囊。然後將內膠囊與均質的 600 mg 碳酸氫鈉 USP 與 110 mg 預明膠化澱粉 NF 一起嵌入 #00 空明膠膠囊 (Lilly)。

經適當篩選及同意之後，健康自願者將隨機收到以 Latin Square 隨機分配之下列四種療程之一。每位受試者將依據隨機化順序交叉每一療程直到全部受試者接受所有四種療程 (以一週分開每一療程)。

療程 A(20 mg 歐米普瑞啞於 4.8 mEq 碳酸氫鈉於 10 ml 體積)；療程 B(20 mg 歐米普瑞啞於 10 ml 8.4%碳酸氫鈉於 10 ml 體積)；療程 C(完整的歐米普瑞啞膠囊)；療程 D(於膠囊配方之膠囊，參閱上述)。至於每次投藥/週，受試者將停止靜脈內食鹽水以進行血液採樣。對於每一療程，血液採樣共 16 次達 24 小時(最後兩抽樣獲自藥物投與 12 小時及 24 小時之後)。

B. 病人資格

4 位健康女性及 4 位健康男性同意進行此研究。

C. 納入標準

簽名告知同意。

五、發明說明 (78)

D. 排除標準

1. 目前正攝取 H₂-受體拮抗劑、制酸劑、或硫糖鋁。
2. 最近 (7 天內) 接受藍梭普瑞啞、歐米普瑞啞或其他質子幫浦抑制劑治療。
3. 最近 (7 天內) 接受殺鼠靈 (warfarin) 治療。
4. 靜脈曲張性出血病例。
5. 消化性潰瘍症或目前活動性 G.I. 出血病例。
6. 迷走神經切除術或幽門造口術病例。
7. 於 30 天內已接受研究性藥物之病人。
8. 處以酮可納啞 (ketoconazole) 及艾翠可納啞 (itraconazole)。
9. 對歐米普瑞啞過敏之病人。

E. 藥物動力學評估及統計分析

血液樣本於 2 小時內離心收集，然後分開血漿並冷凍在 -10°C (或更低) 直到分析。藥物動力變話部分包括：尖峰濃度時間，平均尖峰濃度，AUC(0-t) 及 (0-無限大)。使用變異分析偵測統計之差異。以兩單邊測試於 AUC 自然對數之 90% 信賴區間評估生物利用率。

F. HPLC 分析

使用歐米普瑞啞及內標準 (H168/24)。歐米普瑞啞及內標準係經由 Amantea 及 Narang 所述步驟之改良測量 (Amantea MA, Narang PK, 使用逆相高性能液體層析法以定量歐米普瑞啞及代謝產物之經改良步驟，

五、發明說明 (79)

J. Chromatography 426; 216-222(1988))。簡言之，20 ul 之歐米普瑞啞 2 mg/ml NaHCO_3 或 Choco-Base 歐米普瑞啞懸浮液以及 100 ul 內標準，以 150 ul 碳酸鹽緩衝劑 (pH=9.8)、5 ml 己烷、及 980 ul 無菌水渦流混合。離心樣本之後，萃取有機層並經氮氣流風乾。以 150 ul 移動相 (40% 甲醇，52% 0.025 磷酸鹽緩衝劑，8% 乙腈，pH=7.4) 復原每一小丸。復原之樣本取 75 ul 注入 C_{18} 5U 管柱使用相同移動相在 1.1 ml/min 平衡之。在這些條件下離析歐米普瑞啞約 5 分鐘，以及離析內標準約 7.5 分鐘。超過濃度範圍 0-3 mg/ml (以 SOS 於先前進行) 之標準曲線為直線，以及變異之日與日間之係數於全部濃度 < 8%。以 SOS 於先前進行之標準曲線的典型平均 R^2 為 0.98 (歐米普瑞啞 2 mg/ml NaHCO_3 -8.4%)。

申請人預期以上實驗可證明配方 (a)、(b) 及 (d) 之更快速吸收，當相較於配方 (c) 之腸塗覆細粒時。此外，申請人預期：雖然劑型 (a) 至 (d) 間之吸收速率有差異，但配方 (a) 至 (d) 間之吸引程度應類似 (經由曲線下面積 (AUC) 測量之)。

實施例 XII

靜脈內 PPI 組合與口服胃膜壁細胞活化子

16 位正常且健康超過 18 歲之男性及女性研究受試者，隨機接受如下之片托普瑞啞 (pantoprazole)：

(a) 40 mg 靜脈內達 15 至 30 分鐘組合與 20 ml 口服劑量

五、發明說明 (80)

之碳酸氫鈉 8.4%；以及

(b)40 mg 靜脈內達 15 至 30 分鐘組合與 20 ml 口服劑量的水。

受試者將接受單劑之上述 (a) 或 (b)，且以隨機方式交叉 (a) 及 (b)。收集投與之後片托普瑞啞血清濃度相對於時間之數據，及以存在於內部之 pH 探針測量胃部 pH 調控。

再者，計劃類似之研究，其中以巧克力或其他胃膜壁細胞活化子取代胃膜壁細胞活化子碳酸氫鈉，以及以其他 PPIs 取代片托普瑞啞。胃膜壁細胞活化子可於 PPI 靜脈內給藥之前 5 分鐘、給藥期間或約給藥後 5 分鐘內投與。

申請人預期這些研究可證明當組合與口服胃膜壁細胞活化子時，僅需要顯著較少量之靜脈內 PPI 即可達到治療效果。

此外，靜脈內 PPI 及口服胃膜壁細胞活化子之投與套組，可包裝於許多不同劑型以達減緩投與及最有效包裝及運輸產品。此等套組可為單位劑量或複劑量劑型。

實施例 XIII

歐米普瑞啞懸浮液之 6 個月穩定性

懸浮液製備自 8.4% 碳酸氫鈉混合與歐米普瑞啞而製造終濃度 2 mg/ml，以測定 6 個月後歐米普瑞啞溶液之穩定性。所得製備物置於透明玻璃內貯存在室溫、冷藏及冷凍。在指定時間經徹底搖動之後將樣本從貯存之製備物中汲取。然後樣本從貯存在 70°C。冷凍之樣本維持冷凍直到分析

五、發明說明 (81)

。收集過程完成時，運送樣本至實驗室置於乾冰上隔夜以分析用。搖動樣本 30 秒並分裝樣本，根據熟知方法經 HPLC 分析三份。歐米普瑞啞及內標準 (H168/24)。歐米普瑞啞及內標準經由 Amantea 及 Narang 所述步驟之改良步驟測量 (Amantea MA, Narang PK, 使用逆相高性能液體層析法以定量歐米普瑞啞及代謝產物之經改良步驟, J. Chromatography 426; 216-222(1988))。20 ul 之歐米普瑞啞 2 mg/ml NaHCO_3 以及 100 ul 內標準溶液，以 150 ul 碳酸鹽緩衝劑 (pH=9.8)、5 ml 二氯乙烷、5 ml 己烷、及 980 ul 無菌水渦流混合。離心樣本之後，萃取有機層並經氮氣流風乾。以 150 ul 移動相 (40% 甲醇，52% 0.025 磷酸鹽緩衝劑，8% 乙腈，pH=7.4) 復原每一小丸。復原之樣本取 75 ul 注入 C185u 管柱使用相同移動相在 1.1 ml/min 平衡之。離析歐米普瑞啞約 5 分鐘，以及離析內標準約 7.5 分鐘。超過濃度範圍 0-3 mg/ml 之標準曲線為直線，以及變異之日與日間之係數於全部濃度 < 8%。標準曲線的平均 R^2 為 0.980。

6 個月之樣本顯示穩定性為大於 90% 之初濃度 2 mg/ml (亦即 1.88 mg/ml, 1.94 mg/ml, 1.92 mg/ml)。

實施例 VI

PPI 組成物及最有效化緩衝劑以與 PPI 組合投與之方法

A. 序論

本發明之組成物是設計以產生快速釋放活性藥物到運送

五、發明說明 (82)

位置 (通常是胃) , 不需要腸塗覆或延遲釋放劑量劑型而能防止藥物的酸降解。舉例而言, 酸不穩定 PPIs 可經配方或與一或多種足以在任何環境保護 PPI 之緩衝劑共同投與, 透過可產生立即釋放活性藥物到運送位置之液體、粉末或固體劑量劑型運送 PPI 到胃 (或其他環境) , 以達到可快速吸收 PPI 之最終目的。因此, 申請人發現: 當緩衝劑於胃或其他環境處所產生之 pH 等於 PPI 之 pKa 加上隨投與而足以保護 PPI 免於酸類並提供未降解及生物活化 PPI 到血液之量時, 共同投與一定量緩衝劑或與特定 PPIs 混合可防止 PPI 的酸降解 (例如 PPI 之 pKa 的終 pH+0.7 log 值可降低降解作用至約 10%)。此等緩衝劑應以超過氫離子與 PPI 交互作用之速率與氫離子交互作用。於是緩衝劑與 PPI 之溶解度為重要考量, 因為溶解度為氫離子與另一化合物交互作用速率之決定關鍵。

本發明之 PPI 配方典型含有兩基本成分: PPI 及必需緩衝劑。必需緩衝劑可包括一種緩衝劑或緩衝劑組合 (此等緩衝劑與 HCl (或有關環境中之其他酸類) 交互作用快於 PPI 與相同酸類交互作用)。當置於液相時 (通常於水中) , 必需緩衝劑產生並至少維持 pH 於 PPI 之 pKa。於一具體例子中, 經由升高環境 pH 到相同之 PPI 的 pKa 加上約 0.7 log 值 (或更大), 預期之降解作用 (離子化) 可從約 50% 降低至約 10%。文中使用 “必需 pH” 是指於有關環境最小化或消除 PPI 之酸誘發降解作用所需之最低 pH。所用之緩衝

五、發明說明 (83)

劑可提高環境 pH 到必需 pH，使得 30%、40%或 50%之 PPI 未降解，或以足夠實質保護(亦即大於 50%穩定化)PPI 之量存在。

另一具體例中，必需 pH 為 PPI 之 pKa。又另一具體例中，必需 pH 為 PPI 之 pKa 加 0.7 log 值之總和。約 0.7 之 log 值加上 pKa，表現相較於 pKa 加 1 log 值減少約 5.01187%之 PPI 穩定度，於是造成約 90%的穩定度，此值廣泛為醫藥產品所合意接受。在某些情形可允許接受小於 log 0.7 之數值。

本發明之一部分提供一種可得到亦足夠之緩衝劑以提供中和能力(必需緩衝劑能力("EBC")), 使 PPI 從環境通過並進入血液之期間維持環境中(通常為胃部)升高之 pH。

B. 必需緩衝劑

必需緩衝劑可分成兩組：首要必需緩衝劑(Primary Essential Buffer)，以及次要必需緩衝劑(Secondary Essential Buffer)。每一配方直接或間接與至少一種首要必需緩衝劑組合。當單獨或組合使用首要必需緩衝劑時，提供緩衝活性低於造成組織刺激或傷害之值，以及大於 PPI 之必需 pH 的較低限制。次要必需緩衝劑並非每一配方所必需，但可與首要必需緩衝劑組合以產生更高的 pH 並增加配方的中和能力。

用以保護酸不穩定性經取代苯并咪唑 PPIs(及其他藥物)之緩衝劑種類及劑量之測定，可用於有效率的運送 PPI 到

五、發明說明 (84)

胃膜壁細胞並作用之，特別是投與之 PPI 是以設計用以碎裂於胃之立即釋放產品，而非設計用以在胃之後較高 pH 環境 (例如十二指腸) 中碎裂之傳統延遲釋放產品。本發明之組成物及方法使用確定之所用緩衝劑之基本特性，以及根據他們各自的溶解度及 pK_a 's 以測定必需 pH、緩衝能力及各別 PPI 劑量容積測量之計算。如此進步之方法可應用於測定在一系列環境中 (例如口腔，食道，胃，十二指腸，空腸，直腸穹隆，鼻胃管，或投與前貯存之粉末、錠劑、膠囊、液體等等)。貯存之劑量劑型可暴露在各種環境，但貯存條件之典型規格包括貯存在室溫 ($65-80^{\circ}F$)，以及極少或未暴露於習知之熱、冷、光線或潮溼。

本發明方法包括全部經取代苯并咪唑 PPIs，其鹽類，酯類，醯胺類，鏡像物，消旋物，前藥，衍生物等等，且不限制為用於舉例下列估計之 PPIs。

必需緩衝能力 ("EBC") 為 PPI/緩衝劑配方對抗來自環境之降解之能力。PPI/緩衝劑配方之緩衝能力主要衍生自具有能力與環境酸類 (H^+ 離子) 結合之配方成分。EBC 促進酸中和作用 (制酸功效) 及維持環境 $pH > pK_a + 0.7$ 以於存在期間保護 PPIs 免於酸降解。首要必需緩衝劑係設計以保持胃含量 (或其他環境) 之 PH 在些微固定程度之所欲範圍內一段時間，使得 PPI 可從胃部或其他環境被吸收。因此，必需緩衝劑通常比投與之 PPI 更快速與 HCl (或其他酸) 複合，以至於必需緩衝劑可保護 PPI。

五、發明說明 (85)

任何弱鹼、強鹼或其組合可作為合適之必需緩衝劑。必需緩衝劑包括但不限制為含有鈉、鉀、鈣、鎂或鉍陽離子之電解質。此外，胺基酸、蛋白質、或蛋黃水解物可提供作為具有快速中和酸之能力之必需緩衝劑。當 PPIs 與必需緩衝劑混合，PPIs 可於自由鹼劑型，例如歐米普瑞啞或藍梭普瑞啞；於鈉鹽劑型，例如艾梭蜜普瑞啞鈉、歐米普瑞啞鈉、瑞比普瑞啞鈉、片托普瑞啞鈉等等；或於鎂鹽劑型，例如艾梭蜜普瑞啞鎂或歐米普瑞啞鎂或鈣鹽劑型；或其他鹽劑型。必需緩衝劑可單獨或與次要必需緩衝劑組合提供必需緩衝能力。

三鹼磷酸鈉及碳酸鈉為用於調節任何首要必需緩衝劑 pH 之次要必需緩衝劑之實例。次要必需緩衝劑可協助首要必需緩衝劑在作用期間產生所欲之 pH_E 。次要必需緩衝劑類似首要必需緩衝劑中和 HCl (或環境中之其他酸類)，但他們產生過高 pH 值而不能單獨使用，因為過高 pH 值將導致胃腸黏膜刺激性。他們用於增加 pH 且與首要必需緩衝劑組合時提供額外的緩衝能力。

次要必需緩衝劑在保護 PPI 免於開始階段酸誘發降解作用中未扮演重要角色。因為他們未迅速作用，所以在 PPI 保護之作用期間未扮演主要角色。其他緩衝劑(“非必需緩衝劑”)可添加到首要及 / 或次要必需緩衝劑，提供潛在制酸功效延伸超出必需緩衝劑的制酸功效。

可單獨或組合使用許多額外的緩衝劑，達到有對 PPIs

五、發明說明 (86)

或酸不穩定性藥物之有效緩衝能力。緩衝劑之所欲特性包括酸性環境之迅速中和作用，使所考慮藥物大於 $pK_a+0.7$ 。

首要及次要必需緩衝劑之非限制例如下表 8 及 9 所示。

五、發明說明 (87)

表 8

首要必需緩衝劑之實例			
必需緩衝劑	溶解度*	pH§	MW
碳酸氫鈉	9.96 g/100 mL	8-8.4	84
倍半碳酸鈉 (Sodium sesquicarbonate)	6.3 g/100 mL	9.9-10	174
二鹼磷酸鈉	10 g/100 mL	8.6-9.3	142
三聚磷酸鈉	6 gm /100 mL	9.7-10	368
焦磷酸四鈉	5 g/100 mL	9.8-10.3	266
檸檬酸鈉	72 g/100 mL	5	294
檸檬酸鈣	10 mg/100 mL	6.8	498
碳酸鈣	1.5 mg/100 mL	6.1-7.1	100
氧化鎂	0.62 mg/100 mL	9.5-10.5	40
葡萄糖酸鈉	60 g/100 mL	6-8	218
乳酸鈉	40 g/100 mL	7	112
醋酸鈉	119 g/100 mL	8.9	82
磷酸氫二鉀	150 g/100 mL	9.3	174
焦磷酸四鉀	185 g/100 mL	10.4	330
碳酸氫鉀	36 g/100 mL	8.2	100
乳酸鈣	6 g/100 mL	7	218
甘油磷酸鈣	6 g/100 mL	7	210
葡萄糖酸鈣	3 g/100 mL	7.4	430
乳酸鎂	10 g/100 mL	5.5-7.5	269
葡萄糖酸鎂	16 g/100 mL	7.3	414

* 溶解度隨溫度變化

§ pH 隨濃度及溫度變化

註：若水合與無水形式符合首要必需緩衝劑之標準則可接受

五、發明說明 (88)

表 9

次要必需緩衝劑之實例

這些緩衝劑具腐蝕性不可單獨使用，但適合以低量添加在表 8 之首要必需緩衝劑

<u>必需緩衝劑</u>	<u>溶解度*</u>	<u>pH§</u>	<u>MW</u>
碳酸鈉	45.5 g/100 mL	10.6-11.4	106
碳酸鉀		11.5	138
磷酸鈉(三鹼)	8 g/100 mL	10.7-12.1	163
氫氧化鈣	185 mg/100 mL	12	74
氫氧化鈉		11.4-13.2	40

* 溶解度隨溫度變化

§ pH 隨濃度及溫度變化

註：若水合與無水形式符合次要必需緩衝劑之標準則可接受

胺基酸亦可使用作為首要或次要必需緩衝劑，其劑量可根據下列資料計算。

五、發明說明 (89)

表 10					
單字母符號	三字母符號	胺基酸	MW	pH	溶解度 (g/100g H ₂ O 在 25°C)
A	Ala	丙胺酸	89	6	16.65
C	Cys	半胱胺酸	121	5.02	Very
D	Asp	天冬胺酸	133	2.77	0.778
E	Glu	麩胺酸	147	3.22	0.864
F	Phe	苯丙胺酸	165	5.48	2.965
G	Gly	甘胺酸	75	5.97	24.99
H	His	組胺酸	155	7.47	4.19
I	Ile	異白胺酸	133	5.94	4.117
K	Lys	離胺酸	146	9.59	Very
L	Leu	白胺酸	131	5.98	2.426
M	Met	甲硫胺酸	149	5.74	3.381
N	Asn	天冬醯胺酸	132	5.41	3.53
P	Pro	脯胺酸	115	6.30	162.3
Q	Gln	麩醯胺酸	146	5.65	2.5
R	Arg	精胺酸	174	11.15	15
S	Ser	絲胺酸	105	5.68	5.023
T	Thr	蘇胺酸	119	5.64	Very
V	Val	纈胺酸	117	5.96	8.85
W	Trp	色胺酸	204	5.89	1.136
Y	Tyr	酪胺酸	181	5.66	0.0453

五、發明說明 (90)

參考資料：

IUPAC-IUB 生物化學命名委員會 (CBN)，天然胜肽之合成修飾之命名規則 (1966)；ARCH. BIOCHEM. BIOPHYS. 121:6-8(1967)；BIOCHEM. J. 104:17-19(1967)；更正 135:9(1973)；BIOCHEMISTRY 6:362-364(1967)；BIOCHEM. BIOPHYS. ACTA 133:1-5(1967)；BULL. SOC. CHIM. BIOL. 49:325-330(1967)(法語)；EUR. J. BIOCHEM. 1:379-381(1967)；更正 45:3(1974)；Hoppe-Seyler's, Z., PHYSIOL. CHEM. 348:262-265(1967)(德語)；J. BIOL. CHEM. 242:555-557(1972)；IUPAC-IUB 有機化學命名委員會 (CNOC)，有機化學之命名，STEREOCHEM. REC. E:(1974)；PURE APPL. CHEM. 45:11-30(1976)。亦參閱「生化命名及相關文件」，PORTLAND PRESS. 2:1-18(1992)。

C. 必需 pH(pH_E)

經取代苯并咪唑 PPIs 在酸性條件下不穩定。口服投與之 PPIs 必須避免胃部的強酸情形，不論酸性是來自胃酸或透過管餵食或其他來源導入之酸類。通常，胃部環境之 pH 較高時，PPI 的穩定較高，於是有更多時間被吸收到血液中並到達且作用在胃膜壁細胞的質子幫浦。

提及之“必需 pH”是指為 PPI 存在於環境期間，最小化或消除所關注環境酸誘發降解作用所需之最低 pH。本文中通常以 pH 範圍表示。此等 pH 為 PPI/緩衝劑配方存在之環境 pH。例如環境可為貯存容器或胃。環境呈現一組條件給

五、發明說明 (91)

PPI/緩衝劑，例如溫度、pH、以及存在或缺乏水。存在時間是指 PPI 存在於特殊環境之時間，亦即通過進入不同環境之前的胃腸道，也就是血流。上架壽命為另一存在時間之實例，於此情況，特殊環境可為乾粉末化配方的容器。文中使用之“pH 結果”是指添加 PPI/緩衝劑配方到所關注環境後之 pH。“配方 pH”是指 PPI/緩衝劑配方為液體劑型時之 pH。

PPI 劑量於其計算之 pH_E 範圍內係設計用以保證對酸降解有足夠的 PPI 保護，例如運送到出現之質子幫浦並作用之。於一所欲之具體例中， pH_E 為所供給 PPI 之 pK_a 加上約 0.7 之總和。 pK_a 定義為一化學製品之 50% 為離子化形式時之 pH。當環境 pH 等於 PPI 之 pK_a 時，則發生 50% 離子化(降解)之 PPI。

穩定度範圍因子(“SRF”)是 pH 升高之範圍，其中下限為 $PPI+0.7 \log$ 之 pK_a 的總和，以及上限為消除酸降解且未產生極度鹼性之組織刺激之 pH。SRF 之計算是根據所欲之上架壽命(或存在時間)，環境 pH 及預期遇到的酸量，連同投與藥物之後及藥物到達血液之前(亦即存在時間)預期之暴露時間。

SRF 之上限為胃黏膜對鹼性物質之忍受度功能，由配方 pH 及存在之鹼性物質濃度決定。為實施之目的， $pH=10.9$ 描述出 SRF 之上限。已知緩衝劑量為鹼性物質之組織破壞潛能之重要面。因此對於任何給予之 PPI 之 SRF 以

五、發明說明 (92)

PPI+0.7 之 pKa 的總和開始，並向上延伸到約 pH 10.9。

必需 pH 與 SRF 之使用確定 H⁺離子(或其他酸性成分)於 PPI/緩衝劑配方作用穩定度之所欲範圍。足夠的緩衝能力維持必需 pH 如下所述之“必需緩衝能力”。

以 SRF 對特殊 PPIs 之 pH_E 計算實例如下：

$$\text{PPI 之 pH}_E = \text{PPI 之 pKa} + 0.7$$

$$\text{SRF} = \text{範圍：pH}_E \text{ 至 } 10.9$$

$$\begin{aligned} \text{歐米普瑞啞之 SRF} &= (\text{pKa 歐米普瑞啞} + 0.7) \text{ 至} \\ 10.9 &= (3.9 + 0.7) = 4.6 \text{ 至 } 10.9 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{藍梭普瑞啞之 SRF} &= (\text{pKa 藍梭普瑞啞} + 0.7) \text{ 至} \\ 10.9 &= (4.1 + 0.7) = 4.8 \text{ 至 } 10.9 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{瑞比普瑞啞之 SRF} &= (\text{pKa 瑞比普瑞啞} + 0.7) \text{ 至} \\ 10.9 &= (4.9 + 0.7) = 5.6 \text{ 至 } 10.9 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{片托普瑞啞之 SRF} &= (\text{pKa 片托普瑞啞} + 0.7) \text{ 至} \\ 10.9 &= (3 + 0.7) = 3.7 \text{ 至 } 10.9 \end{aligned}$$

在大部分情況，以上範圍之各下極限以一 pH 單位增加，經由因子 10 減少可能產生低 pH 區域引起 PPI 降解之任何胃內的局部影響。經由觀察弱鹼開始在高於 pKa 之 +1 log 值最有的效進行中和酸，亦可支持 +1 log 值之值。

舉例而言，於成人禁食之胃中可預期遇到約 100-150 ml 之 0.11 至 0.16N HCl，相當於約 12-24 mEq 之 HCl。因此，等量的鹼可中和此酸。若使用約 12-24 mEq 之碳酸氫鈉作為緩衝劑，所得 pH 結果則為碳酸氫鈉之共軛酸(碳酸)

五、發明說明 (93)

的 pK_a ，約 6.14 或更高。此值高於歐米普瑞啞之 pH_E 下限 4.6。於是遇到 12-24 mEq 之 HCl 時，投與 12-24 mEq 之碳酸氫鈉與歐米普瑞啞可保護大於 95% 之藥物。由於碳酸氫鈉與 HCl 複合之速率超過與歐米普瑞啞交互作用之速率，因此視為適合之緩衝劑。

須注意，隨年齡及疾病遇到的酸量可能明顯更多或少於 12-24 mEq 之範圍，但通常從約 4 mEq 至約 30 mEq。

使用 12-24 mEq 量之氧化鎂或氫氧化鎂亦可提供足夠的中和能力使 pH 約為 7 (些微降低僅因鎂之極微水解作用)。然而氫氧化鎂未迅速開始且需小心以確定未發生 PPI 的早期降解。經由製造含有兩層的錠劑可避免早期降解：PPI 及碳酸氫鈉之內層，以及氫氧化鎂乾凝膠或氧化鎂與可快速碎裂氧化鎂於胃之適當崩散劑之外層。另外，內層可含有鎂緩衝劑以及外層含有 PPI 及碳酸氫鈉。

此外，作用較緩慢之緩衝劑的微化作用可用於增強緩衝劑與酸結合之能力。碳酸鈣 (及許多其他鈣緩衝劑) 為類似之作用較緩慢 (相較於碳酸氫鈉) 但有效力之緩衝劑。因此，若使用時最好適於內層含有迅速作用緩衝劑與 PPI 之錠劑配方的外層 (或反之亦然)。另外，緩衝劑混合物可用於外層。若為復原研發液體配方或粉末，可使用迅速作用緩衝劑與作用較緩慢緩衝劑之混合物 (例如分別為碳酸氫鈉及氧化鎂)。

對配方之修改可能需要以鹼性或酸性化學劑 (包括但不

五、發明說明 (94)

限制為透過本申請案敘述之化學劑)調整產物的 pH。根據 pH_E 之緩衝劑 pH 修改可能或不可能於特殊情況進行，視種類、年齡、疾病及病人間其他變化而異。

D. pKa 及 PPIs 之溶解度

如上所述，所供給 PPI 之 pKa 指出有關酸降解之固有穩定性：較低 pKa 則 PPI 更穩定。PPI 之溶解度也指出 PPI 與酸複合及被酸降解之速率。在酸存在之環境下，PPI 之此兩項物化特性 (pKa 及溶解度) 與緩衝劑之物化特性 (pH，緩衝能力及緩衝作用速率) 交互作用，以測定 PPI 於此期間之降解作用。較少溶解之 PPI 於水中，當置於酸性環境時降低開始之降解作用。下列表 11 詳細闡述 50% 藥物被降解之時間 ($t_{1/2}$)，pKa 及數種 PPIs 於水中之溶解度。

PH	片托普瑞唑鈉	歐米普瑞唑	藍梭普瑞唑	瑞比普瑞唑鈉
1.2	4.6 分鐘	2.8 分鐘	2.0 分鐘	1.3 分鐘
5	2.8 小時	1.0 小時	1.1 小時	
5.1	4.7 小時	1.4 小時	1.5 小時	7.2 分鐘
6	21 小時	7.3 小時	6.4 小時	
7	73 小時	39 小時	35 小時	
Pka	3	3.9	4.1	4.9
溶解度	易溶解	稍微溶解	極微溶解	易溶解

五、發明說明 (95)

Kromer W. 等人，經取代苯并咪唑之 pH-依賴活化速率差異及生物活體外關聯性，PHARMACOLOGY 1998; 56:57-70。

雖然片托普瑞唑鈉具有 3 之 pKa，於酸性環境中固然比其他 PPIs 更穩定，但也較容易溶於水，於是在 pH 為 1.2 之酸性胃中不到 5 分鐘即經歷 50% 降解作用。因此，對於與片托普瑞唑鈉一起使用之緩衝劑與 H⁺ 離子 (或其他酸性物質) 之交互作用，更快速於片托普瑞唑鈉與此等酸類之交互作用且於存在期間維持快速複合是重要的，否則可能需要額外給予緩衝劑。從 PPI 於溶液至接觸到胃酸持續到存在期間，胃內容物之整體 pH 至少應維持在 pKa+0.7 (亦即 3.7)。用於片托普瑞唑鈉液體配方之必需緩衝劑包括其共軛酸具有 pKa>3.7 且具快速複合潛力之緩衝劑。大部分鎂、鈣及鋁鹽不適合，除非片托普瑞唑鈉 (含或不含額外緩衝劑) 置於錠劑內部或含此等制酸劑之膠囊，以及以快速作用之緩衝劑與快速崩散劑圍繞。用於片托普瑞唑之另一配方之方法為減少其溶解度，例如經由選擇片托普瑞唑之較低可溶解鹽劑型或非鹽劑型。

瑞比普瑞唑鈉也易溶於水，以及在 pH 為 1.2 之酸性胃中不到 5 分鐘即經歷 50% 降解作用。由於其 4.9 之較高 pKa，對酸降解非常不穩定。適合於瑞比普瑞唑鈉之緩衝劑與 H⁺ 離子 (或其他酸性物質) 之交互作用，更快速於瑞比普瑞唑鈉與此等酸類之交互作用以防止早期降解，且具有

五、發明說明 (96)

高度中和能力使瑞比普瑞啞鈉存活於存在期間。碳酸氫鈉或鉀於此情況為一好選擇。

當於液體劑型時，瑞比普瑞啞鈉(以及質子幫浦抑制劑之任何鈉鹽，其將比鹼鹽更易溶解)之另一選擇維是減少瑞比普瑞啞鈉的溶解度，例如使用較低可溶解鹽劑型或使用非鹽劑型。如此減少早期的降解，因為瑞比普瑞啞在經酸降解之前，首先必須溶解於水。於此具體例中，適合於瑞比普瑞啞鈉之緩衝劑需具有高度中和能力使瑞比普瑞啞鈉存活於存在期間。

具有高 pKa 之 PPI，例如瑞比普瑞啞鈉，可使用兩部分液體配方。液體部分具有 PPI 及高 pH，但為低 mEq 緩衝能力。添加液體部分到具有低 pH 但為較高 mEq 緩衝能力之第二部分。當正要投與之前將這兩部分添加在一起，以產生具有低 pH 及較高緩衝能力之配方，可中和胃酸但不會對組織過於腐蝕。此類配方之實例提供如下。

對於高度溶解之 PPIs，可製造配方於固體劑量劑型，例如含有緩衝劑之錠劑、膠囊或粉末，以超過 PPI 之速率碎裂並到達溶液，藉此於 PPI 溶解並與環境之酸交互作用之前提供保護 PPI 之必需 pH。再者，錠劑或膠囊可配方成具有緩衝劑之外部及含有 PPI 之內部，或 PPI 與緩衝劑之混合物。額外方法包括將緩衝劑配方於較小顆粒尺寸中(例如微化)而 PPI 於較大顆粒尺寸中。如此造成緩衝劑成分之碎裂在 PPI 成分碎裂之前。所有此等方法之配方目的係

五、發明說明 (97)

為在 PPI 其存在期間創造一穩定環境。

劑量劑型可影響緩衝劑用於配方之適用性。例如，氧化鎂為具有高緩衝能力之緩衝劑，但配方為錠劑時則緩慢開始。然而配方為粉末或低擠壓之錠劑，或含錠劑崩散劑如預明膠化澱粉時則更快速碎裂。

歐米普瑞唑鹼僅微溶於水，於是較少藥物受到早期及後續之降解作用。歐米普瑞唑之可溶部分對於胃部環境的早期降解作用較易受損。剩餘不可溶之溶解作用預期在遇到胃分泌液水的數分鐘內發生。此溶解時間提供對抗早期降解作用之部分保護，但在運送期間或於產物配方中需使用相當低體積水。於胃部環境數分鐘後，隨完全溶解，歐米普瑞唑不到 3 分鐘即經歷 50% 降解作用。由於歐米普瑞唑具有 3.9 之 pKa 所以為中度穩定。歐米普瑞唑之適合緩衝劑為快速作用且至少具有中度中和能力使歐米普瑞唑存活於存在期間。

文中使用“快速作用”於緩衝劑之上下文中，意指緩衝劑可於時間內升高環境 pH 到高於或等於特殊 PPI 之 pH_E 而足以防止 PPI 的顯著降解。於一具體例中，快速作用之緩衝劑於 10 分鐘內升高 pH 至少到 PPI 之 pKa 加上 0.7 log 值。

較佳之緩衝劑製造環境之所得 pH 結果等於或高於必需 pH，以至於：(1) 開始改變 pH 到等於或高於 $pH_E + 0.7$ 是在 PPI 之酸誘發降解作用發生前開始，以及 (2) 等於或高於

五、發明說明 (98)

pH_E+0.7 之所得 pH 結果持續於整個存在期間，於成人空胃之情形時典型為最少 30 分鐘。所欲為緩衝劑可快速作用以將早期酸誘發降解作用降至最低。最快速作用之緩衝劑可溶於水(或可溶於環境中)。然而高溶解度並非氧化鎂及碳酸鈣絕對必需，二者皆只微溶，僅管以較慢速率而可顯著與胃酸複合。若使用乾燥配方，例如錠劑，可減少緩衝劑顆粒大小以增強溶解速率，而同時可增加 PPI 之顆粒大小。可添加崩散劑以增強較弱溶解之緩衝劑的可獲力。

藍梭普瑞唑鹼極微溶於水，於是較少藥物受到早期降解作用。可溶部分對於早期降解作用較易受損。剩餘不可溶之溶解作用預期在遇到胃分泌液水的數分鐘內發生。此溶解時間提供對抗早期降解作用之部分保護，但在運送期間或於產物配方中需使用相當低體積水。數分鐘後，隨完全溶解，藍梭普瑞唑不到 2 分鐘即經歷 50%降解作用。由於藍梭普瑞唑具有 4.1 之 pKa 所以為中度穩定。藍梭普瑞唑之適合緩衝劑應為快速作用且應具有中度至高度中和能力使藍梭普瑞唑存活於存在期間。從 PPI 於溶液至接觸到胃酸持續到存在期間，胃內容物(或其他環境)之 pH 應維持在約高於 4.8。

E. 計算緩衝劑之酸中和能力

可溶性緩衝劑之酸中和能力(“ANC”)通常可用於協助選擇所需之緩衝劑較佳量提供給 EBC。ANC 使用配方重(FWt.)及原子價測定緩衝能力。

五、發明說明 (99)

碳酸氫鈉之 ANC 計算舉例如下：

碳酸氫鈉， $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$ ，FWt.=84，原子價=1。從當量轉換為克之計算式為：

$$(\text{當量}(\text{“EW”})) (1/1000 \text{ mmol}) (1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq}) = \text{NaHCO}_3 \text{ g}$$

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

$$(84 \text{ g/mol}) (1 \text{ mol}/1000 \text{ mmol}) (1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq}) (4 \text{ mEq}) = 0.34 \text{ g NaHCO}_3 \text{ 爲 } 4 \text{ mEq 緩衝能力必需。}$$

因此，對於 10 mEq 需要 0.840 g NaHCO_3 ，以及對於 30 mEq 需要 2.52 gm。使用 4-30 mEq 之範圍，係因大部分病人遇到的酸 mEq 範圍。

類似地計算其他緩衝劑之 ANCs。ANC 測定係來自 Drake 及 Hollander，抗酸劑之緩衝能力及成本效力，ANN INTERN. MED. 109:215-17(1981)。通常本發明配方需約 4 到約 30 mEq 之緩衝能力，然而部分病人可能使用較高量。

碳酸氫鈉於溶液具有歐米普瑞唑之 $\text{pH} > \text{pKa}$ 且快速中和酸性環境。如上所述，與 HCl 快速複合為必需緩衝劑之所欲特性。理想上但非必須如配方所指需要含有錠劑於錠劑，必需緩衝劑以比欲保護之 PPI 較快速率與酸複合。

選擇必需緩衝劑時，由於緩衝劑在各種濃度擁有不同 pHs，所以知道緩衝能力亦為有益的。緩衝劑對 pH 變化的抗性強度稱為緩衝劑能力 (β)。其經 Koppel Spiro 及 Van

五、發明說明 (100)

Slyke 定義為增加強酸 (或鹼) 對於經由添加酸引起 pH 改變之比率。使用下式測量緩衝劑能力：

緩衝劑能力 = 增加添加強酸 (以每升克當量) 到緩衝劑溶液以產生 pH 改變 (改變以絕對值測量)，或緩衝劑能力 = 酸之改變 / pH 之改變。此式已經改良以改進準確性，且此形成考慮之緩衝劑的數學比較基礎。參閱 Koppel, BioChem, Z. (65) 409-439(1914), Van Slyke, J. BIOL. CHEM. 52:525(1922)。

PPI/緩衝劑配方置於環境時，PPI 遭受環境中酸的降解作用。如第 9 圖所指，環境中遇到之 PPI 溶解度、PPI 之 pKa、以及酸 (H⁺離子) 的量及濃度是可變因素，可用於決定作為必需緩衝劑之適合候選者。當 PPI 之可溶部分 (此部分可獲自立即與 H⁺離子交互作用) 經由 H⁺離子進行水解時出現早期降解作用。PPIs 的溶解度各不同，因此較易溶者具有潛能於較高部分之經由與 H⁺離子交互作用而降解之 PPI。添加 PPI/緩衝劑配方後之 PPI 的 pKa 及胃部環境 (或其他有興趣位置) 之 pH (pH 結果)，可用於決定所欲之必需緩衝劑。經由測量 pH 結果一段時間，pH 數據對時間之作圖如第 9 圖所示。一段時間之 pH 圖解可用於評估各種緩衝劑。

此等圖解可詳盡闡述可能的緩衝劑或緩衝劑組合物，利用 Rossett-Rice 測試 (Rosset NE, Marion L: 更頻繁使用之制酸劑與特殊治療對錠劑之效力之活體外評估，

五、發明說明 (101)

ANTACIDS 26:490-95(1954))，修改以持續添加模擬胃液。參閱 USP XXIII，美國藥典，第 23 版，United States Pharmacopeia, Inc.。簡言之，此測試使用 150 mL 由 2 Gm 氯化鈉及 3.2 Gm 胃液素構成之模擬胃液，溶解於用 7 mL 之 1N HCl，添加蒸餾水至 1000 mL。模擬胃液之 pH 為 1.2。150 mL 之液體於容器中以磁鐵攪拌器於 300 rpm \pm 30 rpm 攪拌並維持在 37.1°C。pH 電極保持在溶液的上方區域。將測試緩衝劑或受試配方添加到容器以開始評估。10 分鐘時，將持續滴下之模擬胃液體以 1.6 ml/min 之速率添加到測試容器以模擬胃液分泌。以約 1.6 mL/min 從測試容器移除以維持測試容器之體積不變。評估至少持續 90 分鐘。

此方法考慮到在設計以模擬禁食之人胃模式中，緩衝能力的動力學評估。已部分敘述於 Beneyto Je 等人(新穎制酸劑 Almagate 之評估，ARZNEIM-FORSCH/DRUG RES 1984; 34(10A):1350-4)，Kerkhof NJ 等人(氫氧化鋁凝膠之 pH-狀態滴定，J. PHARM. SCI. 1977; 66:1528-32)，用於評估制酸劑。

使用此方法，pH 追蹤可發展用於評估緩衝劑以及完成產物。此外，實驗期間可取一測試溶液之樣本來評估不同時間 PPI 降解的範圍。具有如第 9 圖舉例之適當概況的緩衝劑，能維持 pH 大於或等於 pH_E 達 30 分鐘或更久者，可考慮為適當之必需緩衝劑。於一具體實施例中，如第 9 圖

五、發明說明 (102)

所述，pH 記錄超過 10 秒間隔。

許多緩衝劑可應用作為必需緩衝劑。因此一旦被選擇為必需緩衝劑，需計算提供 EBC 之必需量。本文使用之 EBC 為緩衝能力或鹼性緩衝劑的量，包括於劑量中並經計算以維持必需 pH 範圍並藉此保護胃部(或其他)環境中任何經取代苯并咪唑 PPI。需要持續 PPI 投與(例如每日)之病人，第一劑或首次幾劑比後續劑量需要更好的緩衝能力，係因 PPI 在開始投藥時可能遇到較多酸。後續劑量需要之緩衝能力較少，係因開始的 PPI 劑量將降低胃酸製造。因此 EBC 於後續劑量可能被降低。產物之緩衝能力可如要求(例如關於病人年齡、性別或人種)製成配方。

來自成人受試者之實驗數據顯示第一劑歐米普瑞唑的有效 EBC 範圍為約 4 至約 20 mEq(“EBC-0 範圍”)之碳酸氫鈉，於大部分情況適合約 12 至約 25 mEq 之範圍。歐米普瑞唑之後續劑量需要較小 EBC，為約 4 至約 15 mEq 範圍之碳酸氫鈉。於一具體實施例中，後者之 EBC 範圍經證明最適合於歐米普瑞唑懸浮液以不同程度之胃腸道運送及酸產出量(根據已知分別為 2 及 25 mEq/小時之基礎及最大酸產出量)投與病人。這些研究已發表於 Phillips J. O. 等人，CRIT. CARE MED. 1996；Lasky 等人，J. TRAUMA 1998。

根據 EBC-0 範圍，可運用上述 ANC 計算。此外，於禁食胃中預期遇到約 100-150 mL 之 0.1 N HCl(相當約 12-

五、發明說明 (103)

24 mEq 酸)。環境中所遇酸之變動將影響所需之必需緩衝能力。以上 EBC 範圍係關於成人病患。然而相較於成人，兒童每單位時間產生較少酸。因此隨病人族群，必需緩衝能力所需之量可能有變化。

可獲取許多參考資料協助熟習該技藝者鑑定伴隨 PPI 之適合的緩衝劑，以測定文中所述之所欲特性。時，由於緩衝劑在各種濃度擁有不同 pHs，所以知道緩衝亦為有益的。例如參閱 Holbert 等人，制酸緩衝劑之研究：I. 中和胃部酸度之時間因子，J. AMER. PHARM. ASSN. 36:149-51(1947)；Lin 等人，制酸劑緩衝能力及酸中和 pH 時間概況之評估，J. FORMOSA MED. ASSN. 97(10)704-710；Physical Pharmacy, pp 169-189；Remington: The Science and Practice of Pharmacy(2000)。

F. 所欲體積

PPI 劑量之所欲體積 (“DV”) 可影響 PPI 輸送到胃膜壁細胞質子幫浦並作用之。劑量之 DV 是部分以 EBC 為基礎。對於液體配方，所欲體積應輸送足夠緩衝劑作用為制酸劑來中和實質量之胃酸或其他酸。對於固體配方如錠劑，應喝一般量的水或其他液體以輔助錠劑吞嚥。本發明之液體製備物使用小量約 2 ml 或過量約 60 ml 之體積。小於 2 ml 及大於 60 ml 之體積需仔細考慮，且渴望所用適合各別病人，例如年邁者或非常年輕或不同種類。非常大體積可導致較高量較不溶解的 PPIs (例如歐米普瑞啞、藍梭普

五、發明說明 (104)

瑞啞鹼劑型)於溶液中，造成易受損於早期的降解作用。

舉例而言，體積小於約 2 ml 可用於新生兒或早產胎兒或小動物，因為他們的胃較小。同樣地，大 DV 可能為配方與稀釋緩衝劑濃縮物之劑型所需，以達到 EBC。EBC 與 DV 間之關係部分顯示如下：

若 $EBC(\text{mg 緩衝劑}) = \text{緩衝劑濃度}(\text{mg/ml}) \times DV(\text{ml})$ ，

則 $DV(\text{ml}) = EBC(\text{mg}) / \text{緩衝劑濃度}(\text{mg/ml})$ 。

另外，可以 mEq 取代式中 mg。

G. 配方之次要成分

第二成分並非必需，但可用於增強藥理作用或作為醫藥輔助劑。次要成分可包括但不限制為胃膜壁細胞活化子及其他成分。胃膜壁細胞活化子如上討論，為可引起質子幫浦活性增加之化合物，以致質子幫浦從胃膜壁細胞貯存位置(亦即細管泡)重新安置到位於分泌小管之 H^+ 、 K^+ 交換位置。胃膜壁細胞活化子亦可提供其他功能。例如碳酸氫鈉為必需緩衝劑及胃膜壁細胞活化子，巧克力為胃膜壁細胞活化子及調味劑，以及含有苯丙胺酸之阿斯巴甜為增甜劑及胃膜壁細胞活化子。

胃膜壁細胞活化子可分割為四組：1)快速作用之緩衝劑，為弱鹼類、強鹼類或其組合，可引其效能的快速開始(緩衝劑耗盡後 pH 未突然下降，這些緩衝劑通常引起胃部 pH 升高到 5 以上)；2)胺基酸，蛋白質水解物及蛋白質；3)含鈣化合物，例如氯化鈣或碳酸鈣；以及 4)組成物，例如

五、發明說明 (105)

咖啡、可可、咖啡因及薄荷。

其他成分含有次要於首要成分之配方成分。其他成分包括但不限制為增稠劑，調味劑，增甜劑，抗發泡劑(例如西門賽康(simethicone))，防腐劑，抗菌劑或抗微生物劑(例如塞法唑林(cefazolin)，安莫克西林(amoxicillin)，磺酸甲氧唑(sulfamethoxazole)，沙飛莎啞唑(sulfisoxazole)，紅黴素，及其他巨環內酯類如克萊力黴素(clarithromycin)或疊氮黴素(azithromycin))，以及次要成分。

合適的調味劑可添加到劑量劑型，且可能或不可能為緩衝至 pH_E 所必需。調味劑固有 pH 值適用於 PPIs 之 pH_E 值範圍者包括但不限制為蘋果、焦糖、肉、巧克力、沙士、楓糖、櫻桃、咖啡、薄荷、歐亞甘草、核果、奶油、奶油糖果、以及花生醬香料，單獨使用或組合使用。同樣地，包括於任何 PPI 產物之配方的全部物質包括但不限制為活化子、抗發泡劑、潛能子(potentiators)、抗氧化劑、抗微生物劑、螯合劑、增甜劑、增稠劑、防腐劑、或其他可緩衝至 pH_E 之添加劑。

H. 利用計算之實施例

PPI 劑量之 pH_E 、EBC、及 DV 可影響 PPI 輸送及作用於胃膜壁細胞質子幫浦。下列計算修改必需緩衝劑劑量以適用於任何經取代苯并咪唑 PPI，以於口服投與促進 PPI 效力。

五、發明說明 (106)

實施例 1：輸送 20 mg 劑量之於碳酸氫鈉之歐米普瑞啞 (pKa=3.9)：

步驟 1：歐米普瑞啞之 $pH_E = \text{歐米普瑞啞之 } pKa + 0.7 = 4.6$ 。
歐米普瑞啞之 $SRF = pH_E$ 至 10.9 = 4.6 至 10.9。配方 pH 為 4.6 至 10.9 時，碳酸氫鈉之共軛鹼(碳酸)具有 6.14 之 pKa。因此碳酸氫鈉之量相當於所遇到之酸量，會產生 6.14 之 pH，其在 SRF 之 4.6 至 10.9 範圍內。如此使得碳酸氫鈉成爲作爲緩衝劑之合適選擇。

步驟 2：EBC=4 至 30 mEq 緩衝能力相當值。

步驟 3：爲測定與歐米普瑞啞投與之碳酸氫鈉量，計算碳酸氫鈉之 ANC。碳酸氫鈉之 ANC (MW=84 於 4-30 mEq)
 $= (EW)(1/1000 \text{ mmol})(1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq})(EBC)$ 。

$EW = MW / (\text{原子價}) = 84 / 1 = 84 \text{ g/mol}$

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

步驟 4：至於液體配方，若 DV=20 ml，則 DV=必需緩衝劑 (EB)(mg)/緩衝劑濃度 (mg/ml)

緩衝劑濃度 = EB/DV = 340 mg 至 2520 mg / 20 ml = 17 mg/ml 至 126 mg/ml。

因此，對於充分緩衝於 20 ml 溶液之 20 mg 歐米普瑞啞，碳酸氫鈉濃度應爲 17 mg/ml 至 126 mg/ml。

實施例 2：輸送 20 mg 劑量之於二鹼磷酸鈉之歐米普瑞啞 (pKa=3.9)：

五、發明說明 (107)

步驟 1：歐米普瑞啞之 $pH_E = \text{歐米普瑞啞之 } pK_a + 0.7$ 。歐米普瑞啞之 $SRF = (3.9 + 0.7)$ 至 $10.9 = 4.6$ 至 10.9 。

步驟 2：EBC=4 至 30 mEq 緩衝能力相當值。

步驟 3：為測定與歐米普瑞啞投與之二鹼磷酸鈉量，計算二鹼磷酸鈉之 ANC。二鹼磷酸鈉之

$ANC(MW=142) = (EW)(1/1000 \text{ mmol})(1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq})(EBC)$ 。

$EW = MW / (\text{原子價}) = 142 / 2 = 71 \text{ g/mol}$

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

步驟 4：至於液體配方，若 $DV = 20 \text{ ml}$ ，則 $DV = EB(\text{mg}) / \text{緩衝劑濃度}(\text{mg/ml})$

緩衝劑濃度 $= EB / DV = 280 \text{ mg}$ 至 $2130 \text{ mg} / 20 \text{ ml} = 14 \text{ mg/ml}$ 至 107 mg/ml 。

因此，對於充分緩衝於 20 ml 溶液之 20 mg 歐米普瑞啞，二鹼磷酸鈉濃度應為 14 至 107 mg/ml。二鹼磷酸鈉之 pK_a 為 7.21。因此二鹼磷酸鈉之量相當於所遇到之酸量，會產生約 7.2 之 pH。於是使得二鹼磷酸鈉成為作為緩衝劑之選擇。

實施例 3：輸送 30 mg 劑量之於碳酸氫鈉之藍梭普瑞啞 ($pK_a = 4.1$)：

步驟 1：藍梭普瑞啞之 $pH_E = \text{藍梭普瑞啞之 } pK_a + 0.7$ 。藍梭普瑞啞之 $SRF = (4.1 + 0.7)$ 至 $10.9 = 4.8$ 至 10.9 。

步驟 2：EBC=4 至 30 mEq 緩衝能力相當值。

五、發明說明 (108)

步驟 3：為測定與藍梭普瑞啞投與之碳酸氫鈉量，計算碳酸氫鈉之 ANC。碳酸氫鈉之 $ANC(MW=84)=(EW)(1/1000 \text{ mmol})(1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq})(EBC)$ 。

$$EW=MW/(\text{原子價})=84/1=84 \text{ g/mol}$$

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

步驟 4：至於液體配方，若 $DV=20 \text{ ml}$ ，則 $DV=$ 必需緩衝劑 (EB)(mg)/緩衝劑濃度 (mg/ml)

$$\text{緩衝劑濃度} = EB/DV = 340 \text{ mg 至 } 2520 \text{ mg}/20 \text{ ml} = 17 \text{ mg/ml 至 } 126 \text{ mg/ml}。$$

因此，對於充分緩衝於 20 ml 溶液之 30 mg 藍梭普瑞啞，碳酸氫鈉濃度應為 17 mg/ml 至 126 mg/ml 。

實施例 4：輸送 40 mg 劑量之於碳酸氫鈉之片托普瑞啞 ($pKa=3$)：

步驟 1：片托普瑞啞之 $pH_E = \text{片托普瑞啞之 } pKa + 0.7$ 。片托普瑞啞之 $SRF = (3 + 0.7)$ 至 $10.9 = 3.7$ 至 10.9 。

步驟 2： $EBC = 4$ 至 30 mEq 緩衝能力相當值。

步驟 3：為測定與片托普瑞啞投與之碳酸氫鈉量，計算碳酸氫鈉之 ANC。碳酸氫鈉之 $ANC(MW=84)=(EW)(1/1000 \text{ mmol})(1 \text{ mmol}/1 \text{ mEq})(EBC)$ 。

$$EW=MW/(\text{原子價})=84/1 \text{ g/mol}$$

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

五、發明說明 (109)

步驟 4：至於液體配方，若 $DV=20\text{ ml}$ ，則 $DV=$ 必需緩衝劑 (EB)(mg)/緩衝劑濃度 (mg/ml)

緩衝劑濃度 = $EB/DV=340\text{ mg}$ 至 $2520\text{ mg}/20\text{ ml}=17\text{ mg/ml}$ 至 126 mg/ml 。

因此，對於充分緩衝於 20 ml 溶液之 40 mg 片托普瑞唑，碳酸氫鈉濃度應為 17 mg/ml 至 126 mg/ml 。

實施例 5：輸送 20 mg 劑量之於二鹼磷酸鈉之瑞比普瑞唑 ($pK_a=5$)：

步驟 1：瑞比普瑞唑之 $pH_E=$ 瑞比普瑞唑之 $pK_a+0.7$ 。瑞比普瑞唑之 $SRF=(4.9+0.7)$ 至 $10.9=5.6$ 至 10.9 。

步驟 2： $EBC=4$ 至 30 mEq 緩衝能力相當值。

步驟 3：為測定與瑞比普瑞唑投與之二鹼磷酸鈉量，計算二鹼磷酸鈉之 ANC。二鹼磷酸鈉之

$ANC(MW=174)=(EW)(1/1000\text{ mmol})(1\text{ mmol/l mEq})(EBC)$ 。

$EW=MW/(\text{原子價})=178/1\text{ g/mol}$

$(178\text{ g/mol})(1\text{ mol}/1000\text{ mmol})(1\text{ mmol}/1\text{ mEq})(4\text{ 至 }20\text{ mEq})=0.712\text{ g}$ 至 5.34 g 二鹼磷酸鈉

步驟 4：至於液體配方，若 $DV=20\text{ ml}$ ，則 $DV=EB(\text{mg})/\text{緩衝劑濃度}(\text{mg/ml})$

緩衝劑濃度 = $EB/DV=0.712\text{ g}$ 至 $2\text{ g}/20\text{ ml}=35.6\text{ mg/ml}$ 至 100 mg/ml 。於此情況，磷酸二鈉(二鹼磷酸鈉)之溶解度將限制可溶解於 20 ml 之量。顯然，此將超過磷酸二鈉(二鹼磷酸鈉)之溶解度。因此，對於充分緩衝於 20 ml 溶

五、發明說明 (110)

液之 20 mg 瑞比普瑞唑，在 pH 範圍約 6.9 至 10.9 時之二鹼磷酸鈉濃度應為 35.6 mg/ml 至 100 mg/ml。二鹼磷酸鈉之 pKa 為 7.21。於是二鹼磷酸鈉之量相當於所遇到之酸量，會產生約 7.2 之 pH。因而使得二鹼磷酸鈉成為作為緩衝劑之選擇。

需注意緩衝劑之溶解度與他們混合後立即使用有關。為增強上架壽命，較高 pH 值預期於所給予 PPI 可接受 pH_E 之範圍內。舉例而言，含有各種緩衝劑之瑞比普瑞唑懸浮液可以顏色變化評估，因為 PPIs 之降解作用造成顏色變化為棕色或黑色。全部緩衝劑懸浮液開始為白色。2 週後得到如下觀察結果：

20 mg 瑞比普瑞唑於各種緩衝劑以懸浮液貯存在冷藏條件下			
緩衝劑	原始顏色	14 天後之顏色	14 天後之 pH
碳酸氫鈉 800 mg/10 ml	白色	棕色	8.3
磷酸二鈉 800 mg/10 ml	白色	白色	10.3
磷酸二鈉 700 mg ; 磷酸三鈉 100 mg/10 ml	白色	白色	10.3

類似地計算可進行於任何取代苯并咪唑 PPI 及已知之緩衝劑，包括但不限制為以上所舉例說明者。熟習該技藝者將明瞭以上步驟之順序對於本發明並非關鍵性的。以上計算可用於含有一或多種 PPI 及一或多種緩衝劑之配方。

I. 獸醫用配方

馬整天持續製造胃酸。此為沒有餵食時來自胃部的基本

五、發明說明 (111)

酸分泌，為腐蝕胃部鱗狀黏膜及潰瘍的原由。馬吃草時會正常地分泌持續性供應之唾液，其可緩衝胃酸。當馬經常被騎乘、訓練以表演或準備販賣時，他們通常會被置於馬廄多日。於這些情況下，天然唾液的緩衝機制被中斷且通常造成酸消化不良症。

差不多 40 至 100 mEq 之緩衝能力可提供每匹馬約 2.5 小時之中和作用。歐米普瑞啞之慣用劑量範圍從 0.7 至 1.5 mg/kg/日 (可要求劑量高達 4 mg/kg/日)，以及馬的代表性重量為 500 kg。類似劑量亦預期於瑞比普瑞啞及藍梭普瑞啞。

狗亦可罹患潰瘍且其劑量約 1 mg/kg/日。下列配方是設計用於馬匹，但更小量可用於 EBC 為 10 至 20 mEq 的狗。

配方 5：歐米普瑞啞之獸醫用配方 此配方因 PPI 的劑量高，所以特別適用於動物而不適用於人類 EBC=75 mEq	
必需 pH (歐米普瑞啞 $pK_a=3.9+0.7 \geq 4.6$)	
PPI：歐米普瑞啞粉末	500 mg (範圍 350 至 700 mg)
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉	5 g (59.5 mEq)
二鹼磷酸鈉(無水)	2 g (14 mEq)
選擇性次要必需緩衝劑：	
三鹼磷酸鈉	200 mg (1.2 mEq)

(*任何次要必需緩衝劑可以更高或更低量添加以調整 pH 於所欲穩定度及添加性制酸劑或緩衝效果)

五、發明說明 (112)

以上化合物之粉末係如技藝已知般組合，以產生與添加之增稠劑如瓜爾豆膠 (guar gum) 350 mg、人造楓糖香料粉 100 mg、膳馬丁粉 (thaumatin powder) 10 mg (用於掩飾歐米普瑞啞的苦味)、以及蔗糖 25 mg 之均質混合物。添加蒸餾水至 100 ml 以達 5 mg/ml 之最終歐米普瑞啞濃度。可添加不同體積水以達歐米普瑞啞濃度範圍從約 0.8 至約 20 mg/ml。

另外，此配方可分割成兩部份。使用時，乾燥部分可以液體部分復原。

配方 6：藍梭普瑞啞之獸醫用配方	
必需 pH (藍梭普瑞啞 $pK_a=4.1+0.7 \geq 4.8$)	
EBC=71.4 mEq	
PPI：藍梭普瑞啞粉末	750 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉	6 g (71.4 mEq)

(*任何次要必需緩衝劑可以更高或更低量添加以調整 pH 於所欲穩定度及添加性制酸劑或緩衝效果)

以上化合物之粉末係如技藝已知般組合，以產生與添加之增稠劑如黃原膠 300 mg、人造花生香料粉 100 mg、以及蔗糖 35 Gm 之均質混合物。添加蒸餾水至 100 ml 以達 7.5 mg/ml 之最終藍梭普瑞啞濃度。復原之後懸浮液應冷藏。可添加不同體積水以達藍梭普瑞啞濃度範圍從 0.8 至 20 mg/ml。

五、發明說明 (113)

另外，此配方可分割成兩部份。使用時，乾燥部分可以液體部分復原。

配方 7：藍梭普瑞啞之獸醫用配方 必需 pH (藍梭普瑞啞 $pK_a=4.1+0.7 \geq 4.8$) EBC=63.3 mEq	
PPI：	
藍梭普瑞啞粉末	750 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉	5 g (59.5 mEq)
次要必需緩衝劑：	
碳酸鈉	400 mg* (3.8 mEq)

(*可添加任何次要必需緩衝劑以調整 pH 於所欲穩定度及添加性制酸劑或緩衝效果)

以上化合物之粉末係如技藝已知般組合，以產生與添加之增稠劑如羥丙基甲基纖維素 300 mg、人造楓糖香料粉 100 mg、以及蔗糖 35 mg 之均質混合物。添加蒸餾水至 100 ml 以達 7.5 mg/ml 之最終藍梭普瑞啞濃度。可添加不同體積水以達藍梭普瑞啞濃度範圍從 0.3 至 20 mg/ml。

另外，此配方可分割成兩部份。使用時，乾燥部分可以液體部分復原。

五、發明說明 (114)

配方 8：艾梭蜜普瑞啞鎂之獸醫用配方	
必需 pH (艾梭蜜普瑞啞 $pK_a=3.9+0.7 \geq 4.6$)	
EBC=53.2 mEq	
PPI：	
艾梭蜜普瑞啞鎂粉末	500 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉	5 g (47.6 mEq)
二鹼磷酸鈉	800 mg (5.6 mEq)

(*任何次要必需緩衝劑可以更高或更低量添加以調整 pH 於所欲穩定度及添加性制酸劑或緩衝效果)

以上化合物之粉末係如技藝已知般組合，以產生與添加之增稠劑如羥丙基纖維素 300 mg、人造奶油糖果香料 100 mg、膳馬丁粉 5 mg、以及蔗糖 30 Gm 之均質混合物。添加蒸餾水至 100 ml 以達 7.5 mg/ml 之最終艾梭蜜普瑞啞濃度。可添加不同體積水以達艾梭蜜普瑞啞濃度範圍從 0.8 至 20 mg/ml。

五、發明說明 (115)

配方 9：片托普瑞唑鈉或片托普瑞唑鹼粉末之獸醫用配方	
必需 pH (片托普瑞唑鈉 $pK_a=3+0.7 \geq 3.7$)	
EBC=53.8 mEq	
片托普瑞唑鈉或片托普瑞唑鹼粉末	1000 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉	4 g (47.6 mEq)
次要必需緩衝劑：	
三鹼磷酸鈉	1000 mg* (6.28 mEq)

(*任何次要必需緩衝劑可以更高或更低量添加以調整 pH 於所欲穩定度及添加性制酸劑或緩衝效果)

以上化合物之粉末係如技藝已知般組合，以產生與添加之增稠劑如羥丙基纖維素 300 mg、人造奶油糖果香料 100 mg、膳馬丁粉 5 mg、以及蔗糖 30 Gm 之均質混合物。添加蒸餾水至 100 ml 以達 10 mg/ml 之最終片托普瑞唑濃度。可添加不同體積水以達片托普瑞唑濃度範圍從 0.2 至 20 mg/ml。

配方 10：獸醫用配方：無 PPI 之緩衝劑鹼	
EBC=71.4 mEq	
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉	6 g (71.4 mEq)
選擇性次要必需緩衝劑：	
三鹼磷酸鈉	1000 mg*

(*任何次要必需緩衝劑可以更高或更低量添加以調整 pH 於所欲穩定度及添加性制酸劑或緩衝效果)

五、發明說明 (116)

以上化合物之粉末係如技藝已知般組合，以產生與添加之增稠劑如羥丙基纖維素 300 mg、人造奶油糖果香料 100 mg、膳馬丁粉 5 mg、以及蔗糖 30 Gm 之均質混合物。添加蒸餾水至 100 ml。可添加一種 PPI 或其他酸不穩定性藥物，其係經由合成製作藥劑師從可獲取之 PPIs 或來自粉末或腸塗覆口服固體劑量劑型之酸不穩定性藥物中選出。可添加不同體積水以達 PPI 濃度範圍從 0.8 至 20 mg/mL。若使用其他酸不穩定性藥物，則需要求濃度範圍以運送正常劑量於 1 mL 至 30 mL 之可接受體積。保護所討論藥物之緩衝劑所需量，亦可決定最小的合適體積。舉例而言，此配方可為一部分產品劑型（液體或乾燥）或為兩部分產物劑型（液體或乾燥）。於兩部分之實施例中，在使用時，欲添加到配方的藥物可添加到乾燥配方及液體部分，或添加此藥物至液體部分其可緩衝至高於腸塗覆藥物配方碎裂所需之 pH（典型為 pH 6.8 或更高）。

對於文中揭示之全部獸醫用及人類口服劑量劑型，亦可添加增甜劑、胃膜壁細胞活化子、增稠劑、防腐劑、及調味劑。增甜劑包括但不限制為玉米糖漿、單一糖漿、糖、膳馬丁、及阿斯巴甜。增稠劑包括但不限制為甲基纖維素、黃原膠、角叉菜、及瓜爾豆膠。可添加防腐劑來延遲損壞，防腐劑包括但不限制為苯甲酸鈉、甲基沛拉並 (methylparaben) 及丙基沛拉並 (propylparaben)。於這些配方的調味劑包括但不限制為蘋果、焦糖、楓糖、花生醬

五、發明說明 (117)

、肉等等。

J. 其他配方

對於文中全部配方，必需緩衝劑之所有量範圍為每劑約 4 mEq 至約 30 mEq。

配方 11：未複合 PPI 之口服緩衝劑 (一般用於保護酸不穩定性藥物)多劑量組成物	
首要必需緩衝劑：	
二鹼磷酸鈉或碳酸氫鈉	10 g (範圍 2 g 至 10 g)
選擇性次要必需緩衝劑：	200 mg
三鹼磷酸鈉或碳酸鈉	
其他成分：	
蔗糖	26 g
麥芽糊精	2 g
以鹼加工之可可粉	1800 mg
玉米糖漿固體	6000 mg
酪蛋白酸鈉	100 mg
大豆卵磷脂	80 mg
(*任何次要必需緩衝劑可以更高或更低量添加以調整 pH 於所欲穩定度及添加性制酸劑或緩衝效果)	

徹底混合粉末，然後貯存於防光及濕度的容器內，例如貯存於箔包。可添加防腐劑來延遲損壞，防腐劑包括但不限制為苯甲酸鈉、甲基沛拉並及丙基沛拉並。增稠劑例如黃原膠、瓜爾豆膠、或羥甲基丙基纖維素，可為這些配方

五、發明說明 (118)

之調味劑包括但不限制為巧克力、焦糖、楓糖、美洲薄殼胡桃醬及其他如前已說明者。可添加不同體積水以達 PPI 濃度範圍從 0.8 至 20 mg/ml。

稱重約 60 g 的配方。通常添加相當 10 劑(範圍為 1 劑至 30 劑)之量之 PPI(或其他酸不穩定性藥物)。

添加蒸餾水至 100 ml。

配方 12：一般用於保護酸不穩定性藥物之無 PPI 之口服緩衝劑；不含蛋白質之多劑量實施例	
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉	5 g (範圍 2 g 至 10 g)(59.5 mEq)
選擇性次要必需緩衝劑：	
無*	
(*任何次要必需緩衝劑可以更高或更低量添加以調整 pH 於所欲穩定度及添加性制酸劑或緩衝效果)	
其他成分：	
蔗糖	26 g
麥芽糊精	2 g
以鹼加工之可可粉	1800 mg
玉米糖漿固體	6000 mg
大豆卵磷脂	80 mg

附註：可可粉為胃膜壁細胞活化子。

徹底混合粉末，然後貯存於防光及濕度的容器內，例如貯存於箔包。稱重約 60 g 的配方。通常添加相當 10 劑(

五、發明說明 (119)

範圍 = 1 劑至 30 劑) 之量之 PPI (或其他酸不穩定性藥物) 。

添加蒸餾水至 100 ml 。可添加不同體積水以達 PPI 濃度範圍從 0.8 至 20 mg/ml 。

配方 13：一般用於保護酸不穩定性藥物之未複合 PPI 之緩衝劑；不含蛋白質、不含乳糖之多劑量實施例

PPI：

無 (將稍後添加，例如由合成製作藥劑師添加)

首要必需緩衝劑：

碳酸氫鈉 8 g (範圍 2 g 至 10 g)

其他成分：

蔗糖 26 g

麥芽糊精 2 g

玉米糖漿固體 6000 mg

部分氫化之黃豆油 400 mg

磷酸二鉀 300 mg

焦糖香料 270 mg

大豆卵磷脂 80 mg

鋁矽酸鈉 20 mg

二氧化鈦 10 mg

徹底混合粉末，然後貯存於防光及濕度的容器內，例如貯存於箔包。

選擇性次要必需緩衝劑：三鹼磷酸鈉 1000 mg

五、發明說明 (120)

稱重約 60 g 的配方。通常添加相當 10 劑 (範圍 = 1 劑至 30 劑) 之量之 PPI (或其他酸不穩定性藥物)。添加蒸餾水至 100 ml。可添加不同體積水以達 PPI 濃度範圍從 0.3 至 20 mg/ml。

配方 14：一般用於保護酸不穩定性藥物之未複合 PPI 之緩衝劑；不含蛋白質之多劑量實施例

PPI：

無 (將稍後添加，例如由合成製作藥劑師添加)

首要必需緩衝劑：

二鹼磷酸鈉

8 g (範圍 2 g 至 10 g)

其他成分：

蔗糖

26 g

麥芽糊精

2 g

奶油糖果

270 mg

玉米糖漿固體

6000 mg

徹底混合粉末，然後貯存於防光及濕度的容器內，例如貯存於箔包。

稱重約 60 g 的配方。通常添加相當 10 劑 (範圍 = 1 劑至 30 劑) 之量之 PPI (或其他酸不穩定性藥物)。添加蒸餾水至 100 ml。可添加不同體積水以達 PPI 濃度範圍從 0.8 至 20 mg/ml。

五、發明說明 (121)

配方 15：一般用於保護酸不穩定性藥物之未複合 PPI 之緩衝劑；不含蛋白質之多劑量實施例

PPI：

無(將稍後添加，例如由合成製作藥劑師添加)

首要必需緩衝劑：

碳酸氫鈉

8 g (範圍 1 g 至 10 g)

次要必需緩衝劑：

磷酸三鈉

1.5 g (範圍 0 g 至 5 g)

其他成分：

蔗糖

26 g

麥芽糊精

2 g

奶油糖果

270 mg

玉米糖漿固體

6000 mg

徹底混合粉末，然後貯存於防光及濕度的容器內，例如貯存於箔包。稱重約 60 g 的配方。通常添加相當 10 劑(範圍=1 劑至 30 劑)之量之 PPI(或其他酸不穩定性藥物)。添加蒸餾水至 100 ml。可添加不同體積水以達 PPI 濃度範圍從 0.8 至 20 mg/ml。

五、發明說明 (122)

配方 16：一階段藍梭普瑞唑 30 mg 錠劑	
藍梭普瑞唑具有 4.1 之 pKa；於是必需 $\text{pH}=4.1+0.7 \geq 4.8$	
可產生溶液為 pH 4.8 或更大，以及產生必需緩衝能力之緩衝劑實施包括但不限制為碳酸氫鈉、碳酸鈉、二鹼磷酸鈉、及磷酸二鉀。	
稱重 11 個錠劑之足夠粉末：	
PPI：	
藍梭普瑞唑	330 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉 USP	5500 mg
二鹼磷酸鈉	2200 mg

徹底混合所得粉末。然後將 720 mg 該均質混合物倒入錠劑貯存器 (直徑 1/2 吋)，並如技藝已知般透過模子壓製之完全運轉來壓製。所得錠劑含有：

藍梭普瑞唑	30 mg
碳酸氫鈉 USP	500 mg
磷酸氫二鈉	200 mg

此錠劑含有 6 mEq 碳酸氫鈉及 1.4 mEq 二鹼磷酸鈉。此錠劑之差異可能包括錠劑含有全部二鹼磷酸鈉或全部碳酸氫鈉或其他來自必需緩衝劑目錄之緩衝劑。每錠劑之有效緩衝劑能力之量變化可從少如 4 mEq 至多如 30 mEq。

可添加額外之錠劑崩散劑例如交叉羧甲醚纖維素鈉、預明膠化澱粉、或聚乙烯吡酮，以及錠劑結合劑例如樹薯粉

五、發明說明 (123)

、明膠、或 PVP。再者，可放置一薄膜塗覆於錠劑上減少光穿透並促進吞嚥的容易性。

配方 17：一階段歐米普瑞啞 20 mg 錠劑	
歐米普瑞啞具有 3.9 之 pKa；於是必需 $\text{pH}=3.9+0.7 \geq 4.6$	
可產生溶液為 pH 4.6 或更大，以及產生必需緩衝能力之緩衝劑實施包括但不限制為碳酸氫鈉、碳酸鈉、磷酸氫二鈉(二鹼磷酸鈉)、及磷酸二鉀。	
稱重 11 個錠劑之足夠粉末：	
PPI：	
歐米普瑞啞粉末 USP	220 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉 USP	6500 mg
氧化鎂粉末	1650 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	300 mg

徹底混合所得粉末。然後將 788 mg 該均質混合物倒入錠劑貯存器(直徑 1/2 吋)，並如技藝已知般透過模子壓製之完全運轉來壓製。所得錠劑含有：

歐米普瑞啞 USP	20 mg
碳酸氫鈉 USP	590 mg
氧化鎂	150 mg
交叉羧甲醚纖維素鈉	27.27 mg

此錠劑含有 7 mEq 碳酸氫鈉及 3.75 mEq 氧化鎂。有效緩衝劑能力之量變化可從少如 4 mEq 至多如 30 mEq。亦可添加錠劑賦形劑、錠劑結合劑、以及配方 16 之薄膜塗覆。

五、發明說明 (124)

配方 18：一階段歐米普瑞唑 40 mg 錠劑	
稱重 11 個錠劑之足夠粉末：	
PPI：	
歐米普瑞唑粉末 USP	440 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉 USP	6500 mg
氧化鎂	1650 mg
預明膠化澱粉	500 mg

徹底混合所得粉末。然後將 826 mg 該均質混合物倒入錠劑貯存器(直徑 1/2 吋)，並如技藝已知般透過模子壓製之完全運轉來壓製。所得錠劑含有：

歐米普瑞唑 USP	40 mg
碳酸氫鈉 USP	590 mg
氧化鎂	150 mg
預明膠化澱粉	45.45 mg

此錠劑含有 7 mEq 碳酸氫鈉及 3.75 mEq 氧化鎂。有效緩衝劑能力之量變化可從少如 4 mEq 至多如 30 mEq。亦可添加錠劑賦形劑、錠劑結合劑、以及配方 16 之薄膜塗覆。

艾梭蜜普瑞唑鎂或低溶解度之質子幫浦抑制劑(例如鹼劑型)可用於代替上述配方中之歐米普瑞唑或藍梭普瑞唑。亦可添加錠劑賦形劑、錠劑結合劑、以及配方 16 之薄膜塗覆。此外，文中揭示之任何配方粉末可於製造錠劑時

五、發明說明 (125)

經由徹底混合粉末並省略錠劑壓製而製造。將此粉末包裝於適當容器，例如箔包裝或小袋以防止配方受到空氣溼度及光線的傷害。當添加到一些水中(例如 3 至 20 mL)，配方可經口服攝取或餵食投與或 NG 管等等。可使用焦糖香料 0.1%w/w。對於嚐起來有苦味之 PPIs，例如片托普瑞啞、歐米普瑞啞、艾梭蜜普瑞啞及瑞比普瑞啞，使用 5 至 10 ppm 量之膳馬丁(thaumatococcus)可用於掩飾苦味。亦可使用增甜，例如蔗糖或阿斯巴甜。可額外使用錠劑崩散劑例如交叉羧甲醚纖維素鈉，以及滑劑例如硬脂酸鎂。

配方 19：歐米普瑞啞粉末配方(單劑)	
PPI：	
歐米普瑞啞粉末 USP(或艾梭蜜普瑞啞鎂)	20 mg 或 40 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉 USP 粉末(60 微米)	1000 mg
氧化鎂 USP 粉末	500 mg
選擇性次要必需緩衝劑：	
三鹼磷酸鈉	200 mg*
其他成分：	
右旋糖	60 mg
黃原膠(Rhodigel 超細)	15 mg
膳馬丁(香料增強劑)	5 至 10 ppm

徹底混合粉末，以 5 ml 至 20 ml 蒸餾水復原全部粉末，然後對病人由腸道投與懸浮液。

五、發明說明 (126)

配方 20：無香料歐米普瑞啞粉末(單劑)	
歐米普瑞啞粉末 USP	20 mg 或 40 mg
碳酸氫鈉 USP 粉末	1500 mg
胃膜壁細胞活化子：	
氯化鈣	200 mg*
其他成分：	
右旋糖	60 mg
黃原膠(Rhodigel 超細)	15 mg
膳馬丁(香料增強劑)	5 至 10 ppm

徹底混合粉末。以 5 mL 至 20 mL 蒸餾水復原全部粉末，然後對病人由腸道投與懸浮液。

配方 21：含香料之歐米普瑞啞粉末(單劑)	
歐米普瑞啞粉末 USP	20 mg
二鹼磷酸鈉二水合物	2000 mg
碳酸氫鈉 USP 粉末	840 mg 至 1680 mg
蔗糖	2.6 g
麥芽糊精	200 mg
以鹼加工之可可粉*	180 mg
玉米糖漿固體	600 mg
黃原膠	15 mg
阿斯巴甜	15 mg
膳馬丁	2 mg
大豆卵磷脂	10 mg

*胃膜壁細胞活化子

五、發明說明 (127)

徹底混合粉末。使用時以 10 mL 至 20 mL 蒸餾水復原全部粉末。

配方 22：無香料藍梭普瑞唑粉末(單劑)	
藍梭普瑞唑粉末 USP	15 mg 或 30 mg
碳酸氫鈉 USP 粉末	400 mg 至 1500 mg

選擇性地：以三鹼磷酸鈉調整 pH 以期更長期的穩定度及增強緩衝能力(可使用其他必需緩衝劑)。

徹底混合粉末。使用時以 5 mL 至 20 mL 蒸餾水復原全部粉末。

配方 23：含香料之藍梭普瑞唑粉末(單劑)	
PPI：	
藍梭普瑞唑粉末 USP	30 mg
首要必需緩衝劑：	
二鹼磷酸鈉 USP 或 碳酸氫鈉 USP	1500 mg
蔗糖	2.6 g
麥芽糊精	2 g
以鹼加工之可可粉*	18 mg
玉米糖漿固體	600 mg
大豆卵磷脂	80 mg

*胃膜壁細胞活化子

徹底混合粉末。使用時以 5 mL 至 20 mL 蒸餾水復原全部粉末。

五、發明說明 (128)

配方 24：無香料瑞比普瑞唑粉末(單劑)	
PPI：	
瑞比普瑞唑鈉粉末 USP	20 mg
首要必需緩衝劑：	
二鹼磷酸鈉二水合物 USP	2000 mg
選擇性次要必需緩衝劑：	
三鹼磷酸鈉	100 mg

徹底混合粉末並在投與前以蒸餾水復原。可如本申請案所述選擇性添加增稠劑及調味劑。粉末的預期體積為每劑 20 mL。此配方係設計以增強瑞比普瑞唑的穩定性，透過利用共同離子效應，藉以使鈉引起瑞比普瑞唑鈉的“鹽析”。如此造成瑞比普瑞唑鈉仍為不溶而藉此增加其穩定性。

配方 25：無香料瑞比普瑞唑粉末(單劑)	
PPI：	
瑞比普瑞唑鈉粉末 USP	20 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉 USP	1200 mg
次要必需緩衝劑：	
三鹼磷酸鈉 USP	300 mg
選擇性次要必需緩衝劑：	
可以更高或更低量添加氫氧化鈉或三鹼鉀以調整 pH 於所欲穩定度及添加性制酸劑或緩衝能力。	

徹底混合粉末並於使用時以 15 mL 蒸餾水復原。

五、發明說明 (129)

另外，可使用兩部分之產物，含有一部分為約 5 至約 15 mL 蒸餾水與低濃度的次要必需緩衝劑 [例如磷酸三鈉 (100 mg) 或氫氧化鈉 (50 mg)]，用以溶解瑞比普瑞唑之腸塗覆錠劑而藉此產生穩定的溶液 / 懸浮液。此高鹼性懸浮液具有低中和能力，且可之後添加瑞比普瑞唑鈉與第二部分含有顯著中和能力之首要必需緩衝劑。若需要可包括其他次要必需緩衝劑於次要必需緩衝劑。此配方係設計為可使用購買的瑞比普瑞唑之腸塗覆錠劑為 PPI 的來源。此錠劑使用前需要崩散作用為液體配方。部分 1 (低濃度的次要必需緩衝劑) 引起延遲釋放錠劑的快速溶解，以及瑞比普瑞唑鈉於液體劑型中延長的穩定性。如此使得製備物可於投與前製備並於使用前簡單的添加到首要必需緩衝劑 (部分 2)。

配方 26：無香料瑞比普瑞唑粉末(單劑)	
PPI：	
瑞比普瑞唑鈉粉末 USP	20 mg
首要必需緩衝劑：	
乳酸鈣 USP	700 mg
甘油磷酸鈣	700 mg
次要必需緩衝劑：	
氫氧化鈣 USP	15 mg

(可以更高或更低量添加具有鈉或鉀陽離子之其他次要必需緩衝劑以調整 pH 於所欲穩定度。)

五、發明說明 (130)

徹底混合粉末。使用時以含有 10 mL 甘油及 10 mL 蒸餾水之液體部分復原粉末。另外，用於復原的液體可僅為水（例如經蒸餾）及含有某些緩衝劑。用於復原的液體可提供作為經緩衝產物（至 pH9-11）用於溶解瑞比普瑞啞鈉延遲釋放錠劑（若使用瑞比普瑞啞鈉為來源）。

配方 27：無香料艾梭蜜普瑞啞粉末(單劑)	
PPI：	
艾梭蜜普瑞啞鎂粉末 USP	20 mg
首要必需緩衝劑：	
乳酸鈣 USP	800 mg
甘油磷酸鈣	800 mg
次要必需緩衝劑：	
氫氧化鈣 USP	15 mg

（可以更高或更低量添加具有鈣或鎂陽離子之其他次要必需緩衝劑以調整 pH 於所欲穩定度。）

徹底混合粉末。使用時以含有 10 mL 蒸餾水之液體部分復原粉末。用於復原的液體可提供作為經緩衝產物（至 pH8-11）用於溶解艾梭蜜普瑞啞鎂延遲釋放細粒（若使用艾梭蜜普瑞啞鎂為來源）。

五、發明說明 (131)

配方 28：歐米普瑞唑兩部分錠劑	
兩部分錠劑含有外緩衝劑相及內緩衝劑/PPI 核心。稱重 6 錠劑之足夠量	
內核心：	
PPI：	
歐米普瑞唑粉末 USP (或艾梭蜜普瑞唑鎂或歐米普瑞唑鈉)	120 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉 USP	1200 mg
外相：	
碳酸氫鈉 USP	3960 mg

(可以添加其他次要必需緩衝劑例如磷酸三鈉，磷酸三鉀或碳酸鈉或其他以增加中和能力。)

徹底混合用於內核心之粉末，然後稱重約 220 mg 所得混合物並添加到 3/8"直徑的印模。然後以慣用醫藥程序將粉末混合物配方為小錠劑。如此重覆另 5 個錠劑，然後將這些小錠劑置於旁邊。

圍繞 PPI 錠劑之外層係提供作為 pH 緩衝區。以每錠劑約 280 mg，全部為 1680 mg 之碳酸氫鈉 USP 稱重 6 錠劑足夠用之碳酸氫鈉。然後稱重約 280 mg 所得混合物並添加到 1/2"直徑的印模。透過完全運轉壓製將粉末壓緊到一錠劑內。將錠劑置回 1/2 英吋印模，然後將更小的 3/8"錠劑(內錠劑)置於 1/2"錠劑的頂點並集中之。添加約 380 mg

五、發明說明 (132)

碳酸氫鈉於印模的 1/2"錠劑及 3/8"錠劑頂點。透過完全運轉壓製將材料壓緊到一錠劑內。每一錠劑重量約為 815 mg 至 890 mg，含有 20 mg 歐米普瑞啞。可添加結合劑例如樹薯粉或 PVP，以及崩散劑例如預明膠化澱粉。外層亦可含有醫藥可接受之錠劑賦形劑。亦可使用選擇性塗覆層，例如技藝已熟知的光線膜塗覆層及抗紫外線塗覆層。

氧化鎂或氫氧化鎂可取代外相的碳酸氫鈉。以每錠劑約 280 mg，全部為 1680 mg 之氧化鎂 USP 稱重 6 錠劑足夠用之氧化鎂。然後稱重約 280 mg 所得混合物並添加到 1/2"直徑的印模。透過完全運轉壓製將粉末壓緊到一錠劑內。將錠劑置回 1/2 英吋印模，然後將更小的 3/8"錠劑(內錠劑)置於 1/2"錠劑的頂點並集中之。添加約 380 mg 氧化鎂於印模的 1/2"錠劑及 3/8"錠劑頂點。透過完全運轉壓製將材料壓緊到一錠劑內。每一錠劑重量約為 815 mg 至 890 mg，含有 20 mg 歐米普瑞啞。可添加結合劑例如樹薯粉或 PVP，以及崩散劑例如預明膠化澱粉、交叉羧甲醚纖維素鈉、或微晶纖維素(MCC)及膠體二氧化矽(CSD)。外層亦可含有醫藥可接受之錠劑賦形劑。亦可使用選擇性塗覆層，例如技藝已熟知的光線膜塗覆層及抗紫外線塗覆層。

外相可替代性含有碳酸氫鈉及氧化鎂之組合物。

五、發明說明 (133)

配方 29：藍梭普瑞啞兩部分錠劑 稱重 6 錠劑之足夠量	
內核心：	
PPI：	
藍梭普瑞啞粉末 USP	180 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉 USP	1200 mg
外相：	
碳酸氫鈉 USP	3960 mg

徹底混合用於內核心之粉末，然後稱重約 230 mg 所得混合物並添加到 3/8"直徑的印模。然後如配方 28 所述形成內及外錠劑。每一錠劑重量約為 825 mg 至 900 mg。可添加結合劑例如樹薯粉或 PVP，以及崩散劑例如預明膠化澱粉。

配方 30：片托普瑞啞兩部分錠劑 稱重 6 錠劑之足夠量	
內核心：	
PPI：	
片托普瑞啞粉末 USP (或片托普瑞啞鈉)	240 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉 USP	1200 mg
外相：	
碳酸氫鈉 USP	3960 mg

五、發明說明 (134)

徹底混合用於內核心之粉末，然後稱重約 220 mg 所得混合物並添加到 3/8"直徑的印模。然後如配方 28 所述形成內及外錠劑。每一錠劑重量約為 835 mg 至 910 mg。可添加結合劑例如樹薯粉或 PVP，以及崩散劑例如預明膠化澱粉或交叉羧甲醚纖維素鈉。

配方 31：歐米普瑞啞或艾梭蜜普瑞啞兩部分錠劑	
稱重 6 錠劑之足夠量	
內核心：	
PPI：	
歐米普瑞啞粉末 USP (或艾梭蜜普瑞啞或歐米普瑞啞鈉)	120 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉	1200 mg
外相：	
碳酸氫鈉	3960 mg

徹底混合用於內核心之粉末，然後稱重約 220 mg 所得混合物並添加到 3/8"直徑的印模。然後如配方 28 所述形成內及外錠劑。每一錠劑重量約為 815 mg 至 890 mg。可添加結合劑例如樹薯粉或 PVP，以及已提及之崩散劑。可以添加其他次要必需緩衝劑例如磷酸三鈉，磷酸三鉀或碳酸鈉或其他以增加中和能力。

五、發明說明 (135)

配方 32：藍梭普瑞啞兩部分錠劑 稱重 6 錠劑之足夠量	
內核心：	
PPI：	
藍梭普瑞啞粉末 USP	180 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉	1200 mg
外相：	
碳酸氫鈉	3960 mg

徹底混合用於內核心之粉末，然後稱重約 230 mg 所得混合物並添加到 3/8" 直徑的印模。然後如配方 28 所述形成內及外錠劑。每一錠劑重量約為 825 mg 至 900 mg。可添加結合劑例如樹薯粉或 PVP，以及已提及之崩散劑。可以添加其他次要必需緩衝劑例如磷酸三鈉，磷酸三鉀或碳酸鈉或其他以增加中和能力。

配方 33：片托普瑞啞兩部分錠劑 稱重 6 錠劑之足夠量	
內核心：	
PPI：	
片托普瑞啞粉末 USP	240 mg
首要必需緩衝劑：	
碳酸氫鈉	1200 mg
外相：	
碳酸氫鈉	3960 mg

五、發明說明 (136)

徹底混合用於內核心之粉末，然後稱重約 220 mg 所得混合物並添加到 3/8"直徑的印模。然後如配方 28 所述形成內及外錠劑。每一錠劑重量約為 835 mg 至 910 mg。可添加結合劑例如樹薯粉或 PVP，以及已提及之崩散劑。可以添加其他次要必需緩衝劑例如磷酸三鈉，磷酸三鉀或碳酸鈉或其他以增加中和能力。

配方 34：歐米普瑞啞 20 mg 兩部分錠劑	
內核心：	
PPI：	
歐米普瑞啞腸塗覆細粒 (艾梭蜜普瑞啞鈉或鎂之鹼或鈉鹽)	20 mg
外相：	
碳酸氫鈉粉末 USP	1000 mg

內核心如技藝已知般產生以至細粒上的腸塗覆保持大體上完整。如配方 28 所述將外相黏結於內核心。此錠劑之其他變化包括以圍繞內核心之 PPI 之均勻腸塗覆取代分開的腸塗覆細粒。

配方 35：藍梭普瑞啞 30 mg 兩部分錠劑	
內核心：	
PPI：	
藍梭普瑞啞腸塗覆細粒	30 mg
外相：	
碳酸氫鈉粉末 USP	1000 mg

五、發明說明 (137)

此兩部分錠劑是依據配方 34。

配方 36：瑞比普瑞唑 20 mg 兩部分錠劑	
內核心：	
PPI：	
瑞比普瑞唑腸塗覆細粒	20 mg
外相：	
碳酸氫鈉粉末 USP	1000 mg

此兩部分錠劑是依據配方 34。

配方 37：歐米普瑞唑兩部分錠劑	
稱重 6 錠劑之足夠量	
內核心：	
歐米普瑞唑	120 mg
碳酸氫鈉粉末 USP	1200 mg
外相：	
氧化鎂	1500 mg
選擇性-碳酸鈣	3000 mg

內核心之歐米普瑞唑及碳酸氫鈉是均質混合的並如配方 28 般形成。外相如配方 28 般與內核心組合。

配方 38：制酸劑與腸塗覆劑量劑型之組合	
歐米普瑞唑腸塗覆細粒或腸塗覆錠劑	20 mg(或相當劑量之另一 PPI)
碳酸鈣	1000 mg

五、發明說明 (138)

以上成分係謹慎進行組合以至腸塗覆未碎裂或遭遇其他危及。然後如已知醫藥文獻般將所得組合物形成於壓緊的錠劑或置於膠囊中。若使用腸塗覆細粒，通常但非必需要求分散於整個錠劑或膠囊中。另外若使用腸塗覆錠劑，則形成一中央核心經碳酸鈣均勻圍繞於緊壓的錠劑或較大膠囊。另一具體例中，含有 PPI 腸塗覆細粒之膠囊可置於含有碳酸鈣均勻之較大膠囊內。

應注意可使用其他緩衝劑代替或與碳酸鈣組合。所用緩衝劑量為每劑組成物至少約 5 mEq，以 7.5 至 15 mEq 之範圍為佳。例如碳酸氫鈉較碳酸鈣及其他制酸劑 (例如鎂鹽或鋁鹽) 為佳，因為碳酸氫鈉可更快速降低胃 pH。

配方 39：快速釋放及延遲釋放之 PPI 及制酸劑之組合	
內核心：	10 或 20 mg
歐米普瑞唑腸塗覆細粒或腸塗覆錠劑	(或相當劑量之另一 PPI)
外相：	
歐米普瑞唑粉末	10 或 20 mg (或相當劑量之另一 PPI)
碳酸鈣粉末	1000 mg

外相成分是非均勻地混合。內核心如技藝已知般產生以至細粒或錠劑上的腸塗覆保持大體上完整。如技藝已知般將外相黏結於內核心。

配方 40：軟性可咀嚼 PPI-緩衝劑劑量劑型

10 或 20 mg 歐米普瑞唑 (或相當劑量之另一 PPI) 與軟性

五、發明說明 (139)

可咀嚼制酸錠劑 (例如 Viactiv®) 組合，其中含有碳酸鈣 500 或 1000 mg、玉米糖漿、糖、巧克力脫脂牛奶、可可醬、鹽、大豆卵磷脂、單硬脂酸甘油酯、調味劑 (例如蔗糖)、角叉菜、及磷酸鈉。亦可添加維生素 D3 及 / 或維生素 K1。完成之可咀嚼錠劑可於胃酸有關疾病之病人每日投與一到三次。

對於文中全部配方，可如技藝已知般比例地合成多劑。

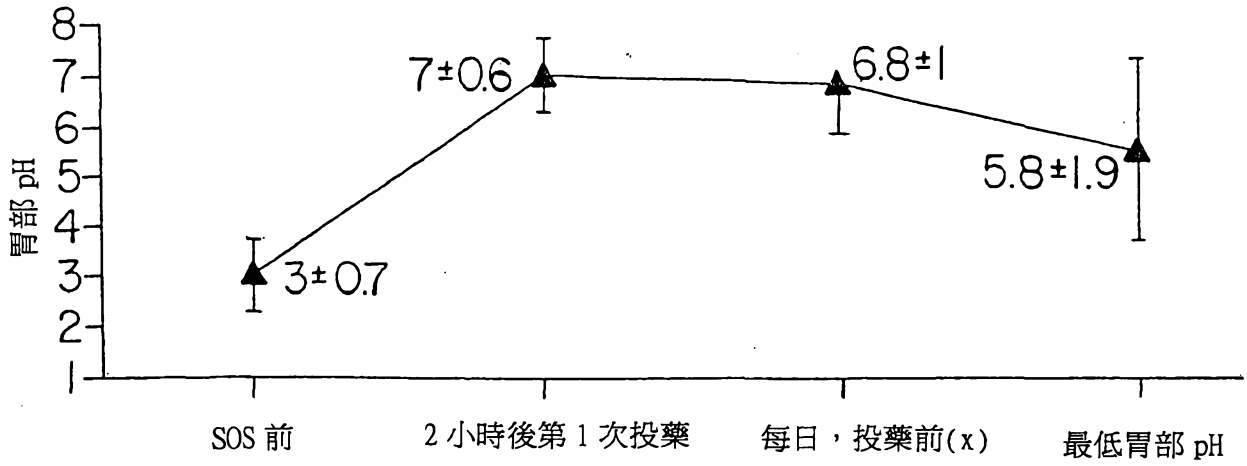
本發明以舉例說明之方式說明，且應瞭解所使用的技術係用於說明之用而非本發明之限制。文中引用的所有專利及其他參考資料是以其全文於此併入本文參考。顯然根據以上教示，本發明之諸多修改、相當物、及變化是可能存在的。因此，需明白在附加之申請專利範圍的範圍內，除如特別敘述之外者亦可實施本發明。

四、中文發明摘要（發明之名稱： 質子幫浦抑制劑之固體醫藥組成物 ）

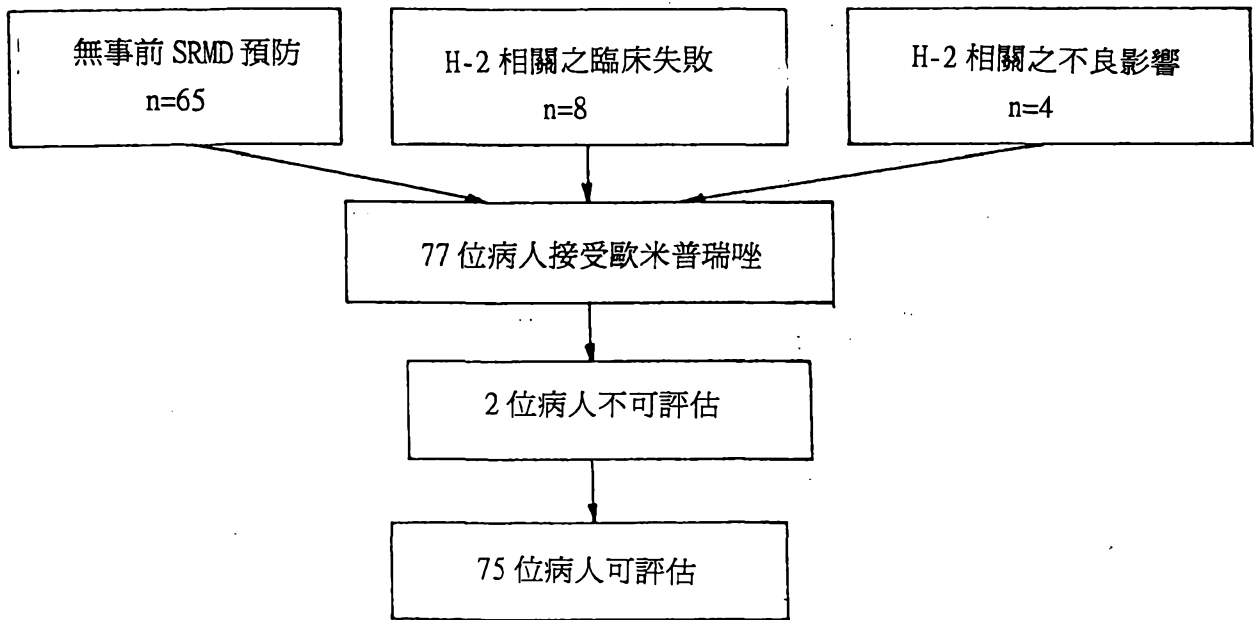
本發明係關於含有經取代苯并咪唑質子幫浦抑制劑之醫藥製劑。本發明提供非腸塗覆或延遲釋放之液體或固體醫藥劑量劑型，含有質子幫浦抑制劑及首要必需緩衝劑 (Primary Essential Buffer)，以及選擇性之次要必需緩衝劑 (Secondary Essential Buffer)。當劑量劑型置於液相時，首要必需緩衝劑維持周圍 pH 在大於質子幫浦抑制劑 pKa 之值一段時間，足以實質上防止質子幫浦抑制劑於環境中的酸性降解。本發明也提供經由投與固體醫藥劑量劑型治療酸關聯性腸胃疾病之方法，以及製備液體口服醫藥組成物用之套組。

英文發明摘要（發明之名稱： A SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF PROTON PUMP INHIBITOR ）

The present invention relates to pharmaceutical preparations comprising substituted benzimidazole proton pump inhibitors. There is provided a liquid or solid pharmaceutical dosage form that is not enteric coated or delayed released containing a proton pump inhibitor and a Primary Essential Buffer, and an optional Secondary Essential Buffer. When the dosage form is placed in a liquid phase the Primary Essential Buffer maintains the pH of the environment at a value greater than the pKa of the proton pump inhibitor for a time sufficient to substantially avoid acid degradation of the proton pump inhibitor in the environment. Also provided is a method for treating acid-related gastrointestinal disorders by administering a solid pharmaceutical dosage form; and a kit for the preparation of a liquid oral pharmaceutical composition.

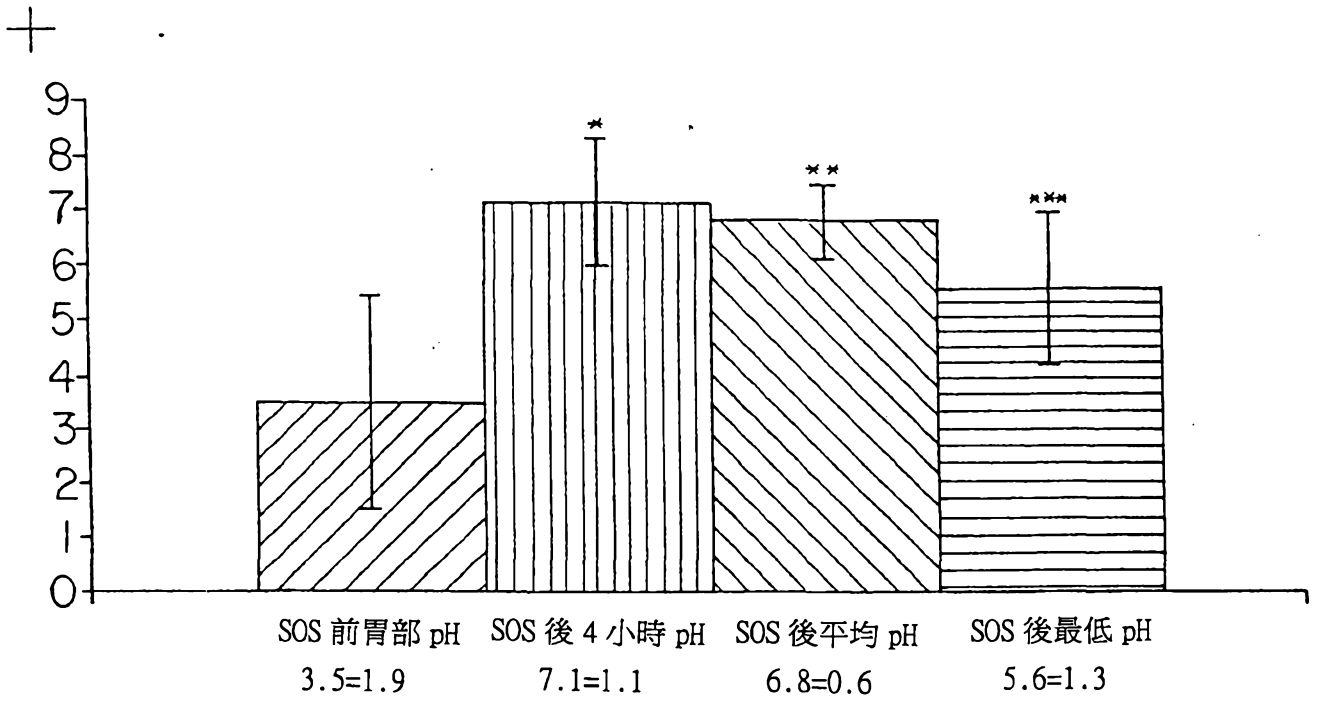


第 1 圖

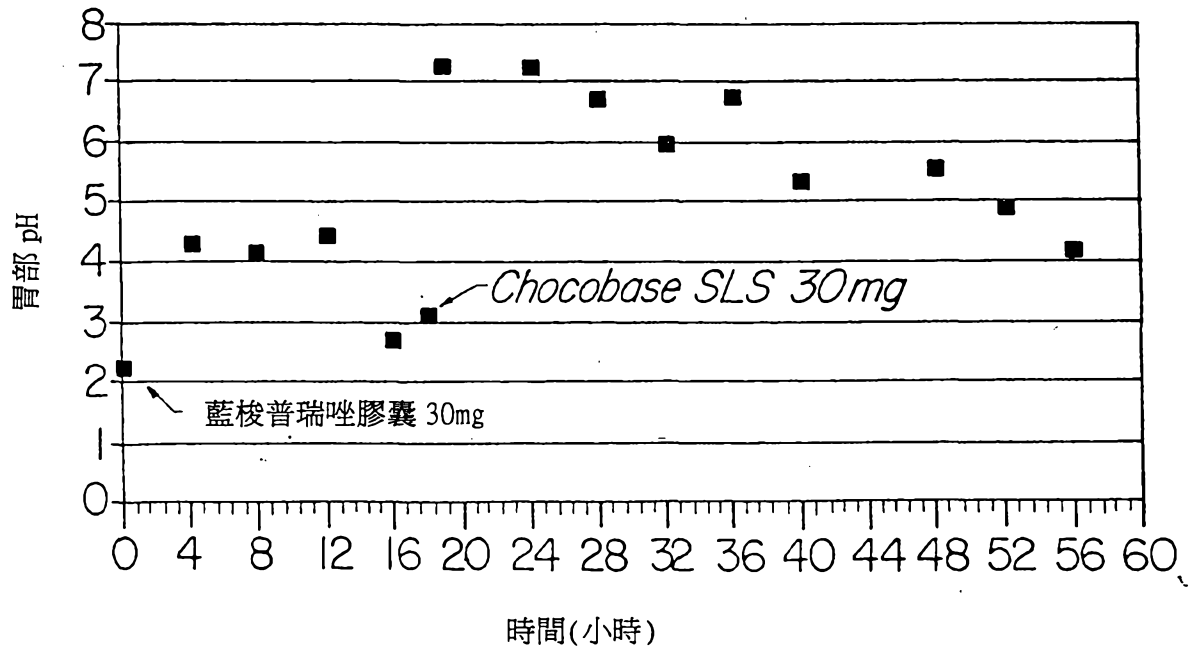


全部病人參與之流程圖

第 2 圖

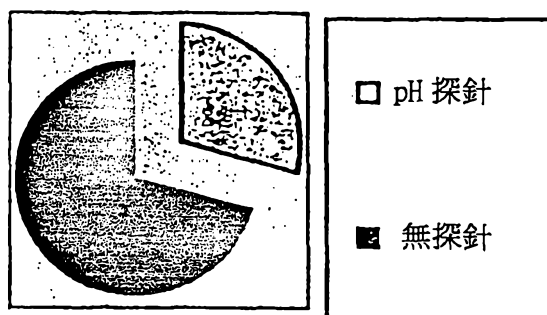


第 3 圖



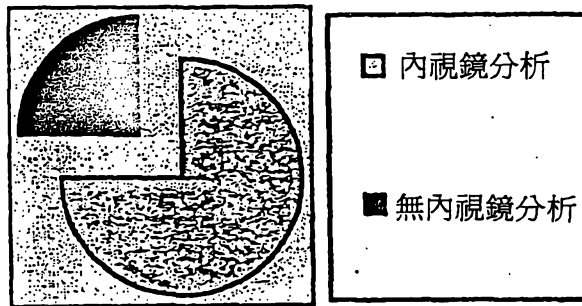
第 4 圖

Graph 1



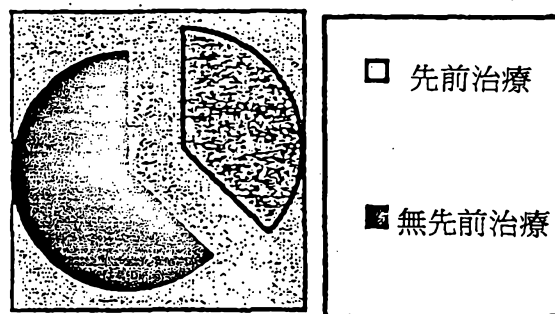
第 5 圖

Graph 2



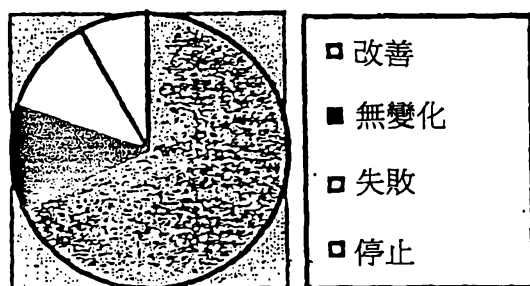
第 6 圖

Graph 3

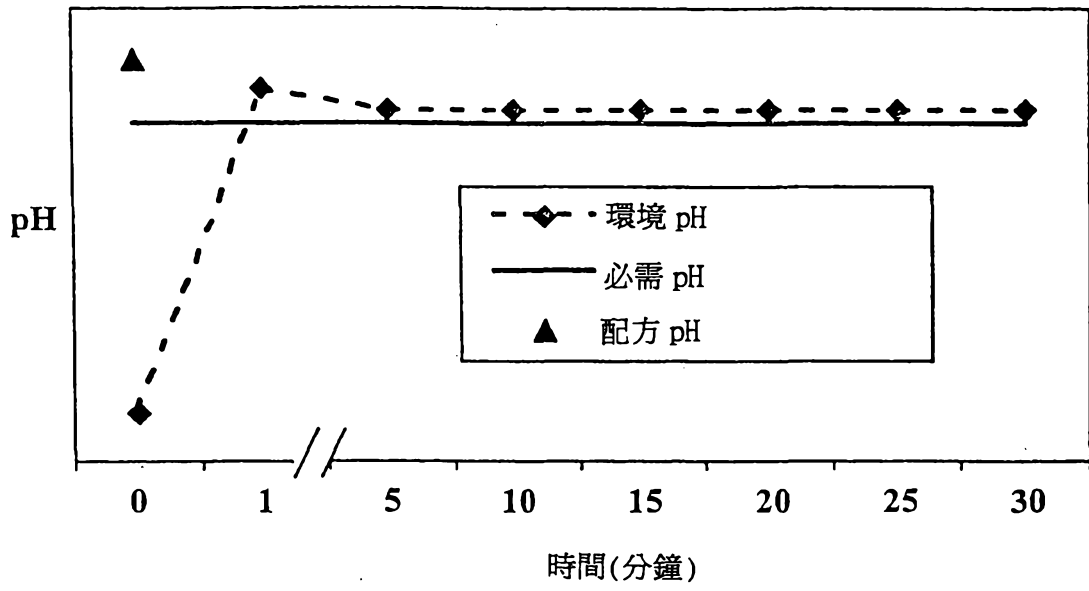


第 7 圖

Graph 4



第 8 圖



第 9 圖

申請日期	91.7.10.
案號	091115305
類別	A61K9/20

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

(2008年9月修正)

一、發明 名稱	中 文	質子幫浦抑制劑之固體醫藥組成物
	英 文	A SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF PROTON PUMP INHIBITOR
二、發明 創作人	姓 名	傑佛瑞 O. 菲利普斯 (Jeffrey O. Phillips)
	國 籍	美國
	住、居所	美國密蘇里州 65010 艾須蘭東諾希維爾屈路 1250E 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	密蘇里大學董事會 (Curators of the University of Missouri)
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國密蘇里州哥倫比亞蝗廈 615 號密蘇里 - 哥倫比亞大學
	代 表 人 姓 名	湯瑪斯 R. 夏普 (Thomas R. Sharpe)

六、申請專利範圍

第91115305號「質子幫浦抑制劑之固體醫藥組成物」專利案

(2008年9月修正)

六、申請專利範圍

1. 一種質子幫浦抑制劑之固體醫藥組成物，包括：

(i) 一質子幫浦抑制劑，含量為約2 mg至約300 mg，其係為選自由歐米普瑞啞(omeprazole)、藍梭普瑞啞(lansoprazole)、片托普瑞啞(pantoprazole)、瑞比普瑞啞(rabeprazole)、派普瑞啞(perprazole, S-omeprazole)、沛里普瑞啞(pariprazole)、東托普瑞啞(dontoprazole)、哈比普瑞啞(habeprazole)、瑞索普瑞啞(ransoprazole)、以及立蜜諾普瑞啞(lemnoprazole)，或其鏡像物、鏡像物之鹼鹽、異構物、或鹽所組成之群組，且為非腸塗覆；以及

(ii) 至少一緩衝劑，其係選自由碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫氧化鎂、乳酸鎂、葡萄糖酸鎂、氫氧化鋁、檸檬酸鈉、酒石酸鈉、醋酸鈉、碳酸鈉、聚磷酸鈉、聚磷酸鉀、焦磷酸鈉、焦磷酸鉀、磷酸二鈉、磷酸二鉀、磷酸三鈉、磷酸三鉀、醋酸鈉、偏磷酸鉀、氧化鎂、碳酸鎂、矽酸鎂、醋酸鈣、甘油磷酸鈣、氫氧化鈣、乳酸鈣、碳酸鈣、碳酸氫鈣、及其混合物所組成之群組。

2. 如申請專利範圍第1項之固體醫藥組成物，其中至少一緩衝劑係選自碳酸氫鈉，氫氧化鎂及碳酸鈣。

六、申請專利範圍

3. 如申請專利範圍第2項之固體醫藥組成物，其中緩衝劑為碳酸氫鈉及氫氧化鎂之混合物。
4. 如申請專利範圍第1項之固體醫藥組成物，其進一步含有至少一種醫藥可接受性賦形劑，該賦形劑係選自由胃膜壁細胞活化子、抗泡沫劑、調味劑、增甜劑、防腐劑、抗菌防腐劑、抗氧化劑、螯合劑、等滲透劑、增稠劑、助流劑、潤滑劑、錠劑佐劑、崩散劑、著色劑、稀釋劑、保濕劑、結合劑以及醫藥可相容載劑所組成之群組。
5. 如申請專利範圍第1項之固體醫藥組成物，其中質子幫浦抑制劑為歐米普瑞唑(omeprazole)或其鏡像物、鏡像物之鹼鹽、異構物、或鹽。
6. 如申請專利範圍第1項之固體醫藥組成物，其中質子幫浦抑制劑為藍梭普瑞唑(lansoprazole)或其鏡像物、鏡像物之鹼鹽、異構物、或鹽。
7. 如申請專利範圍第1項之固體醫藥組成物，其中質子幫浦抑制劑之量為約10 mg至約40 mg。
8. 如申請專利範圍第1至7項中任一項之固體醫藥組成物，其中至少部分質子幫浦抑制劑經微化。
9. 如申請專利範圍第1至7項中任一項之固體醫藥組成物，其進一步含有崩散劑，調味劑以及潤滑劑。
10. 如申請專利範圍第1項之固體醫藥組成物，其固體劑量劑型是選自用於懸浮液之粉末、錠劑、可咀嚼錠劑

六、申請專利範圍

- 、口含錠片劑或膠囊。
11. 如申請專利範圍第1項之固體醫藥組成物，其可用於有需要之病人透過胃直接吸收，立即有效治療胃酸有關疾病。
 12. 如申請專利範圍第11項之固體醫藥組成物，其固體劑量劑型是選自可咀嚼錠劑、錠劑或膠囊。
 13. 如申請專利範圍第12項之固體醫藥組成物，其中該固體劑量劑型為可咀嚼錠劑。
 14. 如申請專利範圍第12項之固體醫藥組成物，其中該固體劑量劑型為膠囊。
 15. 如申請專利範圍第11項之固體醫藥組成物，其中治療有效量之質子幫浦抑制劑於投與病人後約10至60分鐘內透過胃被吸收。
 16. 如申請專利範圍第11項之固體醫藥組成物，其中質子幫浦抑制劑為歐米普瑞啞(omeprazole)或其鏡像物、鏡像物之鹼鹽、異構物、或鹽。
 17. 如申請專利範圍第11項之固體醫藥組成物，其中質子幫浦抑制劑為藍梭普瑞啞(lansoprazole)或其鏡像物、鏡像物之鹼鹽、異構物、或鹽。
 18. 如申請專利範圍第11項之固體醫藥組成物，其進一步含有增稠劑以降低質子幫浦抑制劑於水溶性介質復原後之沉澱。
 19. 如申請專利範圍第11項之固體醫藥組成物，其中胃酸

六、申請專利範圍

有關疾病為十二指腸潰瘍、胃潰瘍、胃與食道回流症、嚴重腐蝕性食道炎、病態性過度分泌疾病、若林格艾利森症候群(Zollinger Ellison syndrome)以及酸消化不良症。