

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580030149.3

[51] Int. Cl.

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010年3月24日

[11] 授权公告号 CN 100594936C

[22] 申请日 2005.9.8

[21] 申请号 200580030149.3

[30] 优先权

[32] 2004.9.8 [33] US [31] 10/935,899

[86] 国际申请 PCT/CN2005/001425 2005.9.8

[87] 国际公布 WO2006/026922 英 2006.3.16

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.8

[73] 专利权人 香港中文大学

地址 中国香港新界沙田

[72] 发明人 周桄森 王雁峰 左中

[56] 参考文献

US5132114A 1992.7.21

CN1335182A 2002.2.13

CN1264596A 2000.8.30

US5785989A 1998.7.28

审查员 李晓林

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书2页 说明书13页 附图4页

[54] 发明名称

改善透粘膜给药制剂的吸收的方法

[57] 摘要

本发明提供一种通过提供具有适宜的 pH 的给药环境来改善用于向对象透粘膜给药的药物的吸收的方法。本发明还提供适于舌下给药的普萘洛尔药物。所述普萘洛尔药物可用于治疗心血管疾病。

1. 普萘洛尔在制备适于向对象透粘膜给药的药物中的用途，其中所述药物包含 10—25 重量%的缓冲剂，所述缓冲剂选自以下一种或多种：磷酸盐、磷酸单碱盐、磷酸二碱盐、柠檬酸盐、碳酸氢盐、硼酸盐、Tris-HCl。

2. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述药物提供 pH 为 7.2—7.8 的给药环境。

3. 如权利要求 2 所述的用途，其中所述 pH 为 7.6。

4. 如权利要求 2 所述的用途，其中所述给药环境是在口腔粘膜中。

5. 如权利要求 4 所述的用途，其中所述给药环境是舌下环境。

6. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述缓冲剂是磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、或其组合。

7. 一种适于向对象透粘膜给药的药物，其包含有效量的普萘洛尔或其药物学可接受的形式、药物学可接受的载体，以及 10—25 重量%的缓冲剂，其中所述缓冲剂选自以下一种或多种：磷酸盐、磷酸单碱盐、磷酸二碱盐、柠檬酸盐、碳酸氢盐、硼酸盐、Tris-HCl。

8. 如权利要求 7 所述的方法，其中所述药物提供 pH 为 7.2—7.8 的给药环境。

9. 如权利要求 8 所述的药物，其中所述 pH 为 7.6。

10. 如权利要求 7 所述的药物，其中所述药物学可接受的形式是盐。
11. 如权利要求 10 所述的药物，其中所述的盐是盐酸盐。
12. 如权利要求 7 所述的药物，其中所述缓冲剂是磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、或其组合。
13. 如权利要求 7 所述的药物，其中所述药物配制为片剂。
14. 如权利要求 13 所述的药物，其中所述片剂包含约 20mg 至约 80mg 的普萘洛尔。
15. 普萘洛尔在制备用于治疗、改善或者预防对象中与心血管系统有关的疾病的药物中的用途，其中所述药物包含 10—25 重量%的缓冲剂，所述缓冲剂选自以下一种或多种：磷酸盐、磷酸单碱盐、磷酸二碱盐、柠檬酸盐、碳酸氢盐、硼酸盐、Tris-HCl。
16. 如权利要求 15 所述的用途，其中所述药物经舌下给药，并且所述药物提供 pH 为 7.2—7.8 的给药环境。
17. 如权利要求 16 所述的用途，其中所述 pH 为 7.6。
18. 如权利要求 15 所述的用途，其中所述疾病选自以下组中：特发性以及肾性高血压、心绞痛、焦虑心动过速、特发性震颤、心房颤动、以及肥厚性梗阻型心肌病。

改善透粘膜给药制剂的吸收的方法

技术领域

本发明涉及用于改善适于透粘膜给药的药物的吸收的方法，特别涉及用于改善适于舌下给药的药物的吸收的方法。

背景技术

因为透粘膜药物传递系统可以避免肝脏首过效应，因此已经对其研究了多年。该领域的研究集中于如何提高药物的吸收。已报道的提高吸收的一般的方法包括利用各种渗透促进剂如胆汁盐、表面活性剂、有机溶剂、螯合剂以及水杨酸盐和 Azone®。

影响药物经由口腔粘膜如舌下粘膜渗透的因素包括该药物的溶解度、该药物的分配系数、电离度、以及该药物的分子大小以及分子量。对于给定的药物，分子大小以及分子量是固定的，不能被改变。溶解度以及电离度的变化将影响分配系数以及渗透性。因此，溶解度以及离子化相结合的最佳化是达到通过口腔粘膜如舌下粘膜吸收的最高速率以及程度的可变因素。

发明内容

优选实施方案的第一个方面提供用于改善适于在对象中透粘膜给药如舌下给药的药物的吸收的方法。用于该优选的实施方案中的药物包括治疗有效量的活性化合物或其药理学可接受的形式，或者其组合以及药理学可接受的载体。

发明人发现药物中活性化合物的电离以及非电离形式通过粘膜的最大通量可以通过将该药物与一定量的缓冲剂混合从而在粘膜介质中获得

一定的 pH 而实现。该优选的实施方案的方法包括为所述给药提供具有大约如下 pH 的环境：

$$\text{pH} = -\log\left(\frac{K_a \cdot S_i}{S_u}\right) \quad (1)$$

其中 K_a 是所述活性化合物在水中的电离常数（离解常数）， S_i 是该化合物的电离形式的溶解度，以及 S_u 是所述化合物的非电离形式的溶解度。

优选实施方案的第二方面是提供用于改善向对象透粘膜给药的包含普萘洛尔或其药理学可接受的形式药物的吸收的方法，其包括提供具有约 7.2 至约 7.8 的 pH 范围的给药环境。

优选实施方案的第三方面是提供适于向对象透粘膜给药的药物，其包括有效量的普萘洛尔或其药理学可接受的形式、以及药理学可接受的载体，其中所述药物提供具有约 7.2 至约 7.8 的 pH 范围的给药环境。

优选实施方案的第四方面是提供用于治疗对象的心血管疾病的方法，其包括在具有约 7.2 至约 7.8 的 pH 范围的环境中向所述对象透粘膜给药治疗有效量的普萘洛尔或其药理学可接受的形式。

相对于常规的普萘洛尔制剂而言，优选实施方案的所述制剂可以在非常短的时间内显著地降低对象的心率，并且可用于治疗心血管相关疾病（紧急医疗状况）如具有急促的心率的心房颤动、具有急促的心率的惊恐发作、急性高血压、头痛以及心绞痛。

附图说明

图 1 所示为两名健康的对象在舌下给药各种 pH 值的普萘洛尔散剂后的平均心率；以及

图 2 所示为与常规的 Inderal 片剂对比，在 2 名健康的对象中在给药同等舌下剂量的所述优选的实施方案的缓冲的普萘洛尔片剂后心率的变化。

图 3 所示为本发明的缓冲的普萘洛尔片剂以及 Inderal（常规片剂）

在 8 名男性健康对象中的时间—血浆浓度曲线 (0-420min) (*p<0.05, **p<0.01, 成对样品 t 检验)。

图 4 所示为本发明的缓冲的普萘洛尔片剂以及 Inderal (常规片剂) 在 8 名男性健康对象中的时间—血浆浓度曲线 (0-420min) (*p<0.05, **p<0.01)。

具体实施方式

如上所述, 优选的实施方案提供用于改善适于透粘膜给药的药物的吸收的方法。在一个实施方案中, 通过调节所述药物的给药环境的 pH 而舌下给药该药物。我们发现, 当药物的给药环境大约保持在以下条件时, 药物的活性化合物可以显著地吸收。

$$\text{pH}_{\max} = -\log\left(\frac{K_a \cdot S_i}{S_u}\right) \quad (\text{I})$$

其中 K_a 是所述药物的活性化合物在水中的电离常数 (离解常数), S_i 是该化合物的电离形式的溶解度, 以及 S_u 是所述化合物的非电离形式的溶解度。 S_i 以及 S_u 可以通过在其中电离或者非电离种类占支配地位的两种极端的 pH 水平下测量药物溶解度而容易地获得。例如, 在测定普萘洛尔以及西地那非的 S_i 和 S_u 以后, 分别计算它们的 pH_{\max} 值为 7.62 以及 4.25。

理论上地, 要通过粘膜传递的可电离的药物包括该药物的电离形式以及非电离形式两者。药物通过粘膜的总稳态流量 (J_{ss}) 以及表观渗透系数 (P_{app}) 是所述电离以及非电离形式单独的贡献的总和。因此, 这种药物通过粘膜渗透的 J_{ss} 以及 P_{app} 可以通过以下方程式表示:

$$J_{ss(u)} = \frac{dQ_u}{dt \cdot A} = P_u C_u \quad (1)$$

$$J_{ss(i)} = \frac{dQ_i}{dt \cdot A} = P_i C_i \quad (2)$$

$$J_{ss} = J_{ss(u)} + J_{ss(i)} \quad (3)$$

$$P_{app} = P_i X_i + P_u X_u \quad (4)$$

$$C_0 = C_i + C_u \quad (5)$$

在上述方程式中， $J_{ss(u)}$ 以及 $J_{ss(i)}$ 分别是所述药物的电离形式以及非电离形式的稳态流量； Q_u 和 Q_i 分别是所述药物的电离形式以及非电离形式穿透粘膜的累积量； A 是所述粘膜的表面积； C_0 是所述药物的负载浓度； P_i 和 P_u 分别为电离形式和非电离形式的渗透系数； X_i 和 X_u 分别为电离形式和非电离形式的分数；以及 C_i 和 C_u 分别为电离和非电离形式的浓度。不同于 $J_{ss(u)}$ 和 $J_{ss(i)}$ ， P_i 和 P_u 均与溶液（环境）的pH无关。因此，我们可预期最大 C_i 和 C_u 将在最佳 pH_{max} 处达到，该最佳 pH_{max} 将分别为电离形式的溶解度（ S_i ）和非电离形式的溶解度（ S_u ），并且所述最高稳态流量可相应地达到。

$$(J_{ss})_{max} = P_i S_i + P_u S_u \quad (6)$$

$$\text{当 } pH \leq pH_{max}, J_{ss} = P_i S_i + P_u S_i \frac{K_a}{[H^+]} \quad (7)$$

$$\text{当 } pH > pH_{max}, J_{ss} = P_u S_u + P_i S_u \frac{[H^+]}{K_a} \quad (8)$$

在所述药物的特定制剂中，预期如果我们用一定量的缓冲剂获得 pH_{max} ，则将会获得药物通过粘膜的最佳流量。

于此应用时，除非另有说明，术语“吸收”是指所述药物的活性化合物“穿透”通过粘膜。

除非另有说明，术语“透粘膜”是指任何经由粘膜的给药途径。实例包括但不限于舌下、经鼻、阴道以及直肠给药。在优选的实施方案中，

该给药优选为经舌下进行。

术语“环境”或者“给药环境”是指其中药物的活性化合物通过粘膜渗透吸收的环境。例如，当该给药是通过舌下进行，则该环境是包含所述药物并且“浸泡着”舌下粘膜的唾液。

术语“对象”是指动物和人类。在优选的实施方案中，优选人类。

提供具有某一 pH 的环境的优选实施方案的方法包括在所述药物的给药过程中提供具有优选的 pH 的环境，以及通过某种方式制备所述药物的适当的制剂以使所述药物本身可以提供具有所需 pH 的环境。在优选的实施方案中，优选为后者。这种情况下，制剂中优选包含缓冲剂。

可用于优选的实施方案的缓冲剂对于本领域技术人员将是显而易见的。请参见“Handbooks Pharmaceutical Excipients (Second Edition), 由 Ainley Wade 以及 Paul J W Weller 编辑, The Pharmaceutical Press London, 1994”, 将其并入此处作为参考。示例性的缓冲剂包括但不限于磷酸盐, 如磷酸钠; 磷酸单碱盐, 如磷酸二氢钠以及磷酸二氢钾; 磷酸二碱盐, 如磷酸氢二钠以及磷酸氢二钾; 柠檬酸盐, 如柠檬酸钠(无水的或者脱水物); 碳酸氢盐, 如碳酸氢钠以及碳酸氢钾。本领域技术人员易于确定用于所述药物的缓冲剂的量, 该量取决于优选的 pH 值。

取决于给药剂型或制剂, 优选实施方案的药物可以包括各种制剂。例如, 如果所述药物是经舌下给药, 它可以是片剂、丸剂、微型片剂 (pellet)、散剂或者喷雾剂的形式。其它适当的制剂的实例包括但不限于软膏剂、胶囊、溶液剂、糖浆剂、滴剂、颗粒剂以及栓剂。在任何制剂中, 所述药物均可以包括治疗有效量的活性化合物或者其药理学可接受的形式或者两者之一以及药理学可接受的载体。活性化合物的实例包括但不限于普萘洛尔、东莨菪碱、雌二醇、西地那非、芬太尼、吗啡、丁丙诺啡、布托啡诺、美沙酮、二醋吗啡、吡罗昔康、氟比洛芬、吲哚美辛、萘普生、舒林酸、替诺昔康以及硝苯地平。在优选的实施方案中, 优选普萘洛尔。

所述适用于优选实施方案的载体取决于所述药物特定的制剂，这为本领域技术人员所公知。所述载体包括但不限于填充剂、粘合剂、润滑剂、稀释剂、甜味剂以及矫味剂、防腐剂、崩解剂、grilling agents、渗透促进剂。载体的实例包括淀粉、明胶、天然糖类、谷物、天然及合成树胶如阿拉伯胶、藻酸钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、琼脂、膨润土、琼脂胶、硬脂酸盐如硬脂酸钠、HPMC、以及棕榈酸、二甲基亚砷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、2-吡咯烷酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、1,5-二甲基-2-吡咯烷酮、1-乙基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮-5-羧酸、N,N-二甲基-m-甲苯甲酰胺、脲、乙酸乙酯、1-十二烷基氮杂环庚-2-酮 (Azone[®])、油酸、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物 (ethylene vinylacetate copolymer)、聚氯乙烯、聚乙烯、聚邻苯二甲酸二乙酯。

适用于优选的实施方案的药物为那些适于透粘膜给药并且为本领域技术人员所公知的。

普萘洛尔，即 1-(异丙基氨基)-3-(1-萘基氧基)-2-丙醇，是一种非选择性 β_1 和 β_2 -肾上腺素能拮抗剂，其已被广泛用于治疗、缓解或者预防与心血管系统有关的疾病，如特发性高动脉压、缺血性心脏病以及心房颤动。普萘洛尔的适应症例如包括对心绞痛的处理；自心肌梗死复原后的长期预防；对各种形式心率失常的控制；对特发性或者肾性高血压的控制；偏头痛的预防；对焦虑症和焦虑心动过速 (anxiety tachycardia) 的控制；特发性震颤的处理；甲状腺毒症以及甲状腺毒症危象的辅助处理 (adjunctive management)；肥厚性梗阻型心肌病的处理；嗜铬细胞瘤的处理 (与 α 肾上腺素受体阻断药联合) 等。目前，市售的仅有的两种剂型是注射剂和口服片剂。静脉内或者肌肉内给药普萘洛尔可以达到快速起效。但是，它们不方便并且不适于自我药疗 (self-medication)。

尽管已证明采用普萘洛尔片剂口服给药治疗心房颤动是安全、有效的，但其起效通常在 1 小时以上。同时，由于显著的肝脏首过效应，其

血浆半衰期短（2.8~4.4 小时），并且生物利用度低（10~30%）。

为了克服这些缺点，优选的实施方案提供了用于改善在对象中透粘膜给药的包含普萘洛尔或其药理学可接受的形式药物的吸收的方法以及适于向对象舌下给药的普萘洛尔药物，所述方法包括提供 pH 范围为约 7.2 至约 7.8 的给药环境。优选实施方案的普萘洛尔药物包含有效量的普萘洛尔或其药理学可接受的形式、以及药理学可接受的载体，条件是所述药物提供 pH 范围为约 7.2 至约 7.8 的给药环境。

在优选的实施方案中，所述药物包含有效量的普萘洛尔或其药理学可接受的形式、以及如上所述的药理学可接受的载体，所述药物可配制为片剂、丸剂、微型片剂、喷雾剂、或者散剂，优选为舌下给药的片剂。在制剂中，活性化合物普萘洛尔可采用任何药理学可接受的形式，如游离碱、酸式盐、其水合物、以及水合物的酸式盐。在优选的实施方案中，优选为普萘洛尔的酸式盐形式，因为普萘洛尔是弱碱。所述酸式盐包括但不限于与无机酸的盐如盐酸盐、硫酸盐、以及磷酸盐；与有机酸的盐如马来酸盐、苯磺酸盐（benzenesulfonate acid）、以及柠檬酸盐。应理解，适于舌下给药的剂量形式将与常规剂量形式具有相同的适应症，如 www.medsafe.govt.nz/profs.htm 所公开的 Apo-Propranoal™ 和 Angilol™ 的适应症，将其全文并入此处作为参考。

已研究了透过舌下粘膜的渗透性取决于环境中非电离的普萘洛尔的浓度。当普萘洛尔制剂向唾液提供约 7.2 至约 7.8 的 pH 时，普萘洛尔在人类口腔唾液中将维持相对高的溶解度，并大部分维持非电离的形式。优选地，用于舌下传递的制剂的 pH 约为 7.6。这可通过方程 (I) 证实。对于普萘洛尔而言， S_i 为 22.118 (mg/ml)， S_u 为 0.539 (mg/ml)，并且 K_a 为 $10^{-9.23}$ 。

$$\text{pH} = -\log\left(\frac{10^{-9.23} \times 22.118}{0.539}\right) = 7.62$$

为了达到该目的，所选缓冲剂包括碳酸氢钠、磷酸钠、或者硼酸盐

和氢氧化钠的组合。优选的实例包括缓冲剂 Na_2HPO_4 、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$ 、 Na_2HPO_4 -柠檬酸、以及 Tris-HCl。具体而言，发现约 10~25 重量%的磷酸氢二钠可有效控制唾液 pH 为约 7.2 至约 7.8。

优选实施方案的普萘洛尔药物包含有效量的活性成分以及适宜的载体。术语“有效量”是指占制剂的约 0.01 至约 99.99 重量%。优选地，活性化合物普萘洛尔占制剂的约 1~90 重量%。更优选地，活性成分占制剂的约 2~50 重量%，并且最优选地，占制剂的约 5~10 重量%。

除非另有说明，在优选实施方案中所提到的活性成分的量是指普萘洛尔游离化合物的量。优选实施方案的制剂可制备为包含如市售量的普萘洛尔，如在片剂中含有约 10mg、20mg、40mg 或者 80mg 普萘洛尔。同样适宜的是，在用于紧急情况下时，所述制剂还可包含少于市售量的普萘洛尔。本领域技术人员将易于确定具体制剂中适于给定患者的普萘洛尔的适当的量。

实施例

实施例 1

成分	重量 (g)
盐酸普萘洛尔	40
磷酸氢二钠	40
一水合乳糖	109
HPMC	20
硬脂酸镁	2

将普萘洛尔粉末与硬脂酸镁混合。向所得混合物中加入其他成分，然后在 V-搅拌机中混合 15 分钟。将充分搅拌的组合物压制成 1000 片直径均为 5mm、厚度均为 2-3mm 的素片 (plain tablet)。

实施例 2

成分	重量 (g)
盐酸普萘洛尔	20
磷酸二氢钠	40

乳糖	129
HPMC	20
硬脂酸镁	2

以与实施例 1 相同的方式将所有成分制备成 1000 片片剂。

实施例 3

成分	重量 (g)
盐酸普萘洛尔	20
磷酸二氢钠	1.5
磷酸氢二钠	38.5
一水合乳糖	109
HPMC	20
硬脂酸镁	2

以与实施例 1 相同的方式将所有成分制备成 1000 片片剂。

实验例 1 药效学研究

I. 方法和材料

两名健康男性对象参加了舌下给药具有如表 1 所示的不同的缓冲能力的缓冲的普萘洛尔粉末的初步药效学研究。

表 1

制剂	剂型	普萘洛尔 (mg)	缓冲剂	唾液 pH (平均值)	消失的 (%平均值)
1	散剂	20	0	7.13	45.64
2	散剂	20	38.2mg Na ₂ HPO ₄ 和 1.8mg NaH ₂ PO ₄	7.37	48.34
3	散剂	20	40mg Na ₂ HPO ₄	7.64	55.56
4	散剂	20	20mg NaHCO ₃	7.88	44.35

所述对象在研究前 2 周以及研究期间未服用任何舌下药物。在研究前 24 小时以及研究期间不允许饮酒以及抽烟。在各研究前 8 小时以及各研究期间不允许摄入含咖啡因的产品。

在进行基线测量前,使所述对象处于坐姿约 30 分钟。在舌下给药普萘洛尔片剂前,采用 Dinamap BP 监测器 (Wipro GE Co., USA) 记录收

缩压、舒张压、及平均血压以及 10 分钟内每分钟的心率。在舌下给药后，使各位对象忍住不吞咽任何普萘洛尔或者唾液直到大约 25 分钟，然后将唾液吐出并收集用于测量 pH。然后用纯水冲洗口腔 4 次。测定药效学参数如心率和血压。心率变化如图 1 所示。血压变化不稳定，并且未发生显著的低血压。

II. 结果

心率的降低高度依赖于唾液自制剂中的各种缓冲剂获得的 pH（图 1）。接受制剂 3 的对象显示在舌下给药普萘洛尔 10 分钟后心率降低多于 10%，其起效显著快于具有不同唾液 pH 的其他制剂。

此外，制剂 3 的最大心率降低为 17%，而其他制剂的最大降低则仅为 5~10%。这些结果表明，与其他 3 种制剂相比，制剂 3 可以有效地改善普萘洛尔的舌下吸收并迅速降低心率。

实验例 2 对照实验

I. 材料

盐酸普萘洛尔订购于 Chang Zhou Guangming Biochemical Laboratories (BP 2000/USP24)。磷酸二氢钠以及 HPMC (50cps) 由 Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, USA) 提供。一水合乳糖由 Fisher Scientific UK Ltd. (Leicestershire, UK) 提供。硬脂酸镁得自 Wing Hing (Hong Kong)。

Inderal 40mg 普萘洛尔片购自 AstraZeneca UK Ltd. (Macclesfield Cheshire, UK)。

II. 方法

两名健康男性对象分别参加了一次对如实施例 1 中制备的缓冲的舌下普萘洛尔片剂以及 40mg 普萘洛尔相同剂量的 Inderal 片剂的初步药效

学研究。该研究过程与实验例 1 中所述的相似，但在给药片剂后在 8 分钟内即吐出唾液。

III. 结果

Inderal 片剂以及优选的实施方案的缓冲的片剂的唾液 pH 如表 2 所示。这些结果如图 2 所示。结果显示，缓冲的制剂在舌下给药 10 分钟后迅速将心率降低 8%。然而，Inderal 片剂的效果延迟到 15 分钟以后发挥，并且仅使心率降低了 6%。两种制剂均使心率继续降低，在约 20 分钟时达到最高效果。缓冲的普萘洛尔片剂的平均最高效果为降低约 12%，而 Inderal 片剂仅为降低约 7%。两种制剂给药后对血压的效果均不稳定，且未观察到任何显著的低血压。

表 2

剂型	唾液 pH (平均值±SD) (n=2)
Inderal 片剂	6.82 ± 0.10
经缓冲的片剂	7.52 ± 0.05

实验例 3 缓冲的普萘洛尔舌下片剂与常规普萘洛尔片剂相对比的临床药动学研究

I. 实验方法

研究采用单剂量、双治疗方案 (two-treatment) 交叉设计。将八名健康男性对象随机分为 2 组，一组 4 名对象接受舌下给药单剂量缓冲的片剂，另一组剩下的对象接受舌下给药单剂量常规片剂 (Inderal)。研究中采用的缓冲的片剂以及常规片剂中普萘洛尔的剂量相同，均为 40mg。在舌下给药 15 分钟后，所有对象均吞下溶解的普萘洛尔，并且然后吞下额外的一杯水。在 2 周的洗脱期后，将各对象交叉以接受另一种制剂。在给药后 0、3、6、10、15、30、45、60、90、150、300、和 420 分钟通过肘前静脉插管采集静脉血样 (5ml)。通过 HPLC 测定血浆中的药物浓度。然后用非隔室模型对普萘洛尔血浆浓度对时间的曲线进行分析。所

作两种制剂的时间-血浆浓度曲线如图 3 和图 4 所示。

II. 结果

采用非隔室模型计算（成对样品 T 检验）上述研究中 8 名男性健康对象在舌下给药缓冲的普萘洛尔片剂以及 Inderal（常规片剂）后的药动学参数，结果总结于表 3。

参数	缓冲的片剂 (平均值±SD)	Inderal 片剂 (平均值±SD)	p-值
T_{eff} (min)	8.5 ± 7.7	38.8 ± 20.4	0.004
T_{max} (min)	78.8 ± 50.6	99.4 ± 44.6	0.173
C_{max} (ng/ml)	58.3 ± 21.3	51.7 ± 11.8	0.287
λ_z (min^{-1})	0.0036 ± 0.0011	0.0036 ± 0.0010	0.826
$t_{1/2}$ (min)	203 ± 48	210 ± 68	0.074
$AUC_{0-15min}$ (ng·min/ml)	310.6 ± 177.8	79.3 ± 68.8	0.019
$AUC_{0-30min}$ (ng·min/ml)	908.8 ± 450.4	306.9 ± 209.0	0.015
$AUC_{0-420min}$ (ng·min/ml)	16582 ± 6634	13305 ± 4683	0.067
AUC_{∞} (ng·min/ml)	22973 ± 10096	19864 ± 10142	0.269
V_z/F (L)	608.3 ± 287.5	694.4 ± 242.1	0.275
CL/F (ml/min)	2312.7 ± 1765.8	2569.8 ± 1399	0.622
$MRT_{0-420min}$ (min)	179.6 ± 18.0	187.3 ± 24.4	0.173

在表 3 中，各缩写具有以下含义：

T_{eff} – 达到最小有效血浆浓度（20ng/ml）的时间；

T_{max} – 最高药物浓度（峰值）出现的时间；

C_{max} – 最高药物浓度；

λ_z – 关于曲线末端部分（对数线性）的一级速率常数；

$t_{1/2}$ – 药物的半衰期；

AUC – 曲线下面积；

V_z/F – 基于末端相的分布容积；

CL/F – 总体清除率；以及

MRT – 平均滞留时间。

III. 结论

在以相同的方式给药时，我们的缓冲的普萘洛尔片剂比常规片剂得到显著更快地得到显著更高的血浆浓度。在总系统接触（ AUC_{∞} ）方面无显著性差异。

本领域技术人员易知，可对此处所述的实施方案作出多种改变和变化而不偏离本发明的范围。此处所述的具体实施方案仅为举例说明目的提供。

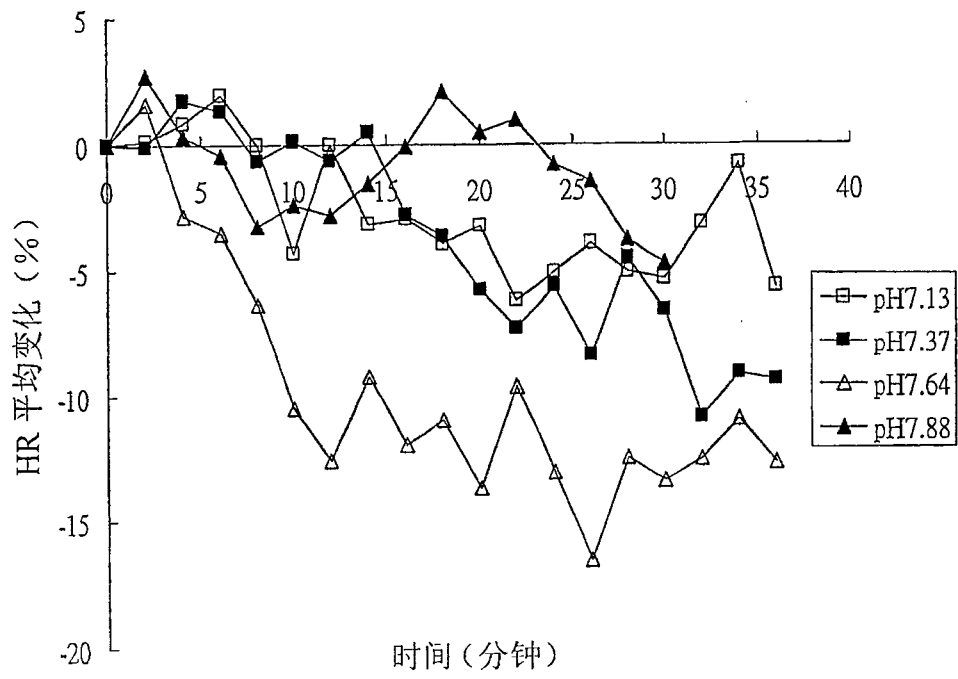


图 1

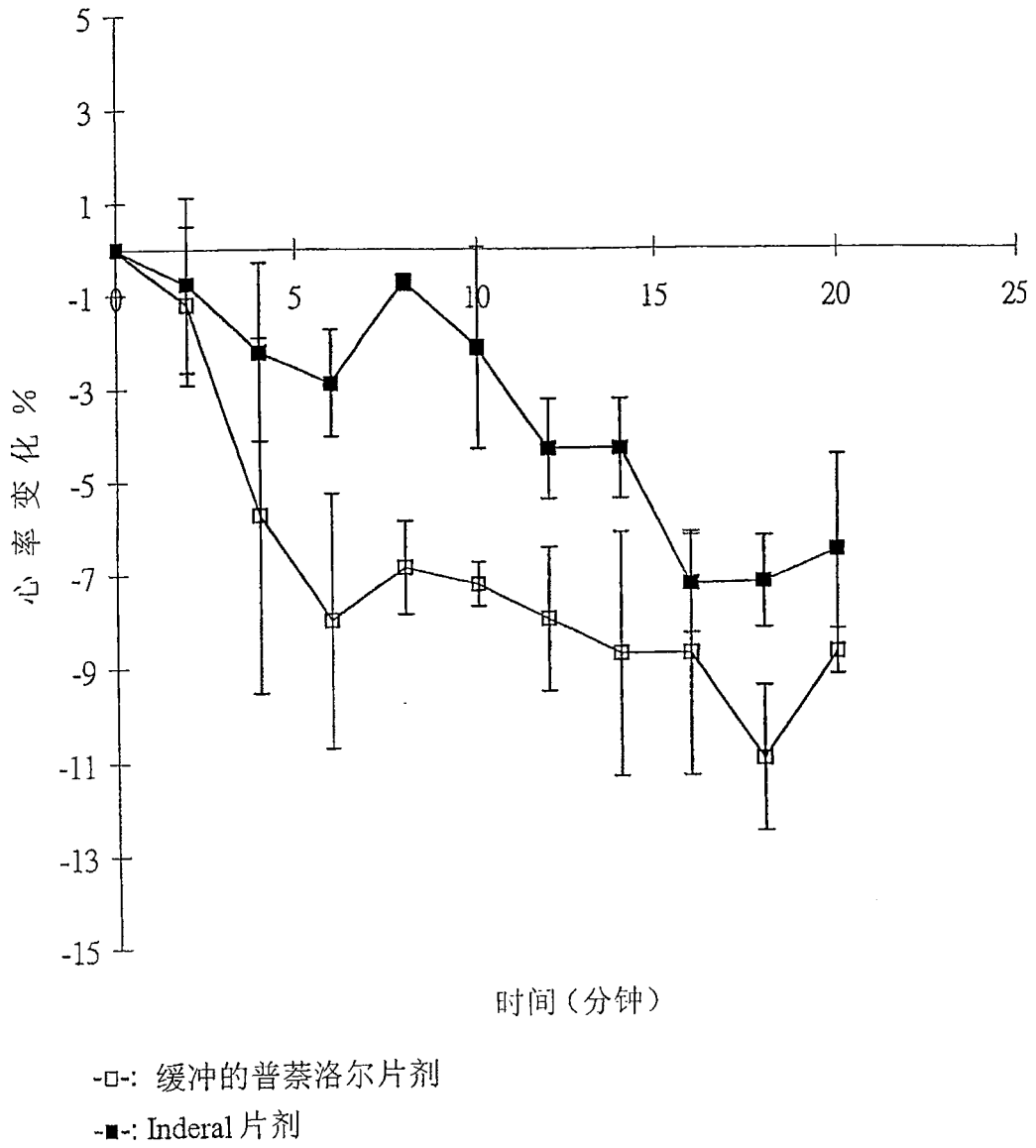


图 2

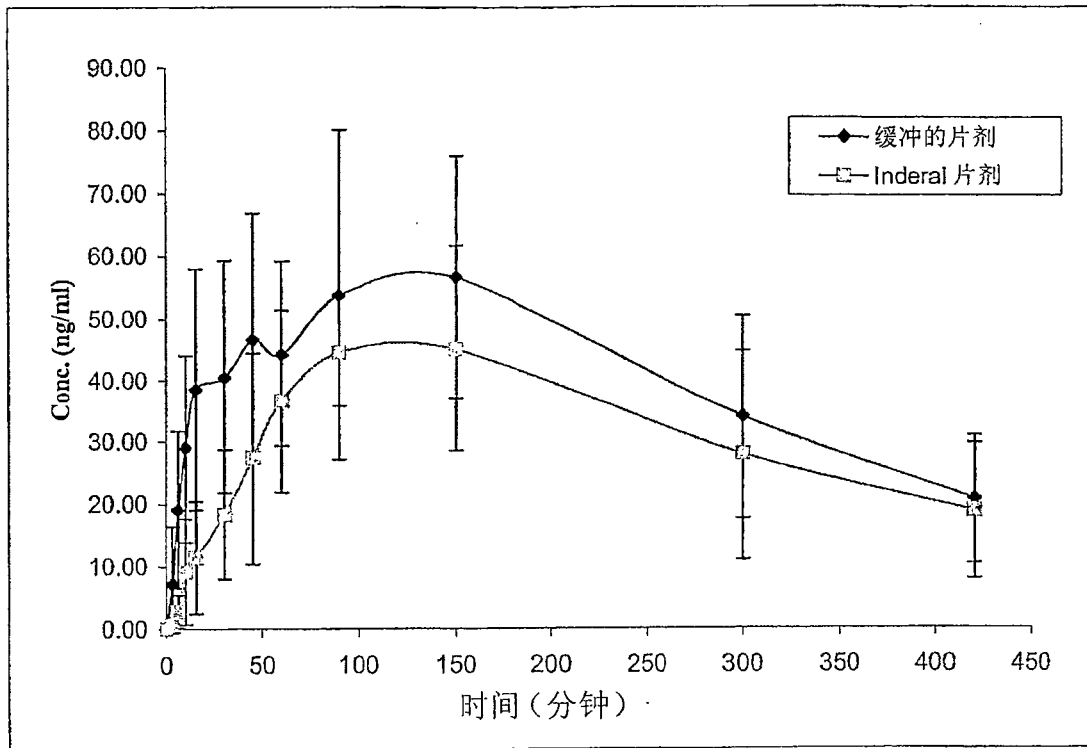


图 3

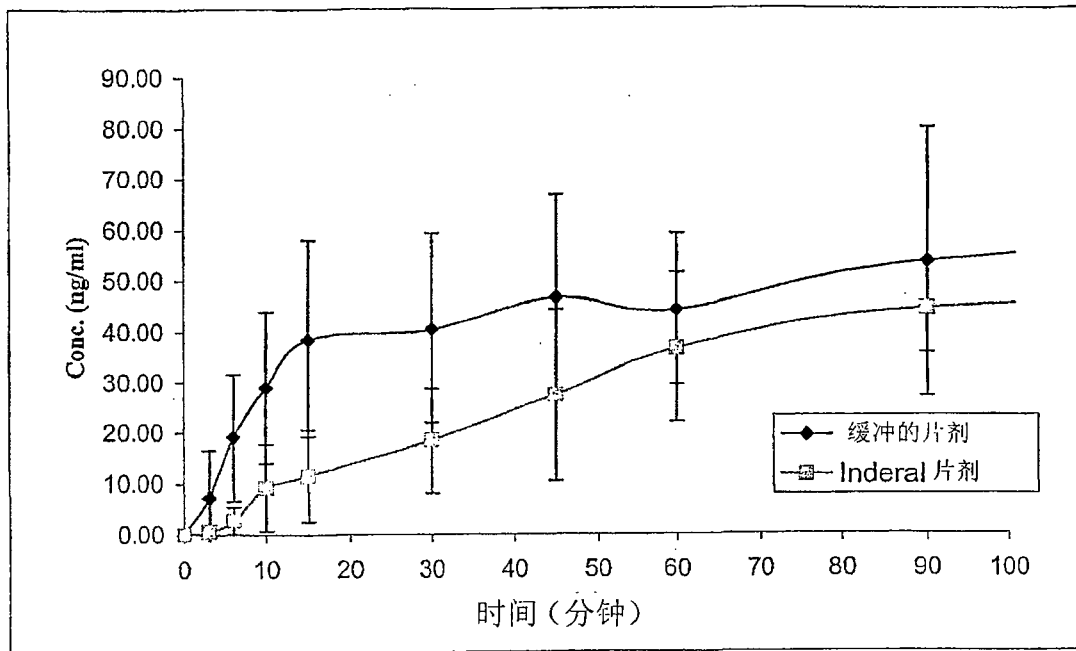


图 4