



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101277681 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 20

(21) 申请号 200680027811. 4

(22) 申请日 2006. 06. 07

(30) 优先权数据

11/151, 459 2005. 06. 14 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 01. 29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2006/005423 2006. 06. 07

(87) PCT申请的公布数据

W02006/133835 EN 2006. 12. 21

(73) 专利权人 ZIO 医药肿瘤学公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 B·罗斯勒 G·拉伯 T·莱斯曼

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李瑛

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 31/4439 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2006002887 A1, 2006. 01. 12, 全文.

WO 2006052712 A, 2006. 05. 18, 全文.

WO 03037861 A, 2003. 05. 08, 全文.

审查员 张玲玲

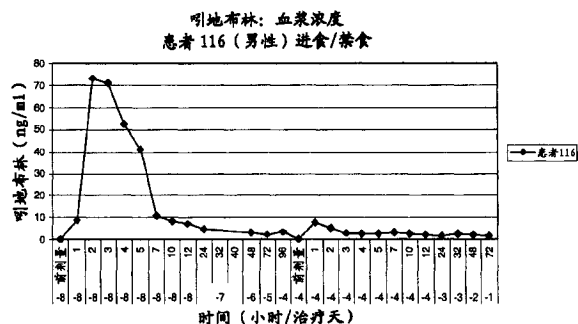
权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 2 页

(54) 发明名称

微管蛋白抑制剂吡地布林的口服固体药物制剂

(57) 摘要

本发明涉及用于难溶且由此难以生物利用的微管蛋白抑制剂吡地布林的口服给药的药物制剂及其制备方法。特别地, 提供了用于口服给药的吡地布林药物制剂, 它包含: 含有具有占颗粒至少 99 体积% 的小于 $20\ \mu\text{m}$ 颗粒大小的微粉化吡地布林的颗粒; 至少一种亲水性表面活性剂; 和一种或多种包囊化赋形剂。



1. 用于口服给药的吡地布林药物制剂, 包含: 含有具有占颗粒至少 90 体积% 的小于 $10\ \mu\text{m}$ 颗粒大小的微粉化吡地布林的颗粒; 至少一种选自聚山梨醇酯类、伯洛沙姆类、克列莫弗类和聚亚烷基二醇类的亲水性表面活性剂; 和一种或多种选自微晶纤维素、明胶、淀粉、和二氧化硅气凝胶或其任意组合的包囊化赋形剂; 其中该药物制剂包含 10-50 重量% 用量的吡地布林, 1-10 重量% 用量的至少一种亲水性表面活性剂; 和 40-80 重量% 用量的另外的包囊化赋形剂。

2. 权利要求 1 所述的药物制剂, 其中微粉化吡地布林具有占颗粒至少 99 体积% 的小于 $10\ \mu\text{m}$ 的颗粒大小。

3. 权利要求 1 所述的药物制剂, 其中微粉化吡地布林具有 $2-4\ \mu\text{m}$ 的平均颗粒大小。

4. 权利要求 1 所述的药物制剂, 其中亲水性表面活性剂选自聚山梨醇酯类、伯洛沙姆类和聚亚烷基二醇类。

5. 权利要求 1 所述的药物制剂, 其中亲水性表面活性剂是聚山梨醇酯类, 选自聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60 或聚山梨醇酯 80。

6. 权利要求 1 所述的药物制剂, 其中亲水性表面活性剂是聚山梨醇酯 80。

7. 权利要求 1 所述的药物制剂, 其中包囊化赋形剂选自微晶纤维素、明胶、和淀粉或其任意组合。

8. 权利要求 1 或 7 所述的药物制剂, 其中所述淀粉是玉米淀粉。

9. 权利要求 1 所述的药物制剂, 其中构成所述药物制剂的颗粒被包含玉米淀粉、二氧化硅气凝胶和硬脂酸镁的外相覆盖。

10. 通过使用如权利要求 1 中所定义的药物制剂制备的片剂。

11. 填装了如权利要求 1 中所定义的药物制剂的胶囊。

12. 权利要求 11 所述的胶囊, 其为 1 或 2 号大小的硬明胶胶囊。

13. 权利要求 11 所述的胶囊, 其中作为药物活性组分的吡地布林的量在 20-100mg 的范围。

14. 权利要求 13 所述的胶囊, 其中吡地布林的量在 30-70mg 的范围。

15. 权利要求 14 所述的胶囊, 其中吡地布林的量为 50mg。

16. 制备权利要求 1 所述的药物制剂的方法, 包括下列步骤: 将吡地布林微粉化至超过 90 体积% 的颗粒小于 $10\ \mu\text{m}$ 的颗粒大小, 并且将微粉化吡地布林与至少一种亲水性表面活性剂和一种或多种包囊化赋形剂均匀混合。

17. 权利要求 16 所述的方法, 其中通过气流粉碎机研磨来微粉化吡地布林。

18. 权利要求 16 所述的方法, 其中将微粉化吡地布林与玉米淀粉, 微晶纤维素和二氧化硅气凝胶均匀混合而获得粉末混合物, 同时将明胶和聚山梨醇酯溶于纯水且随后用明胶-聚山梨醇酯溶液湿润所述的粉末混合物以便通过经 0.8mm 筛筛分得到均匀颗粒。

19. 权利要求 16 所述的方法, 进一步包括下列步骤: 通过与外相混合形成混合物来包囊颗粒, 而所述的混合物通过混合玉米淀粉, 二氧化硅气凝胶和硬脂酸镁而获得。

20. 权利要求 16 所述的方法, 进一步包括将药物制剂填充于 1 或 2 号硬明胶胶囊中的步骤。

21. 权利要求 16 所述的方法, 其中加工所述的药物制剂以便压片。

微管蛋白抑制剂吲地布林的口服固体药物制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及用于难溶且由此难以生物利用的微管蛋白抑制剂吲地布林的口服给药的特定药物制剂及其制备方法。

背景技术

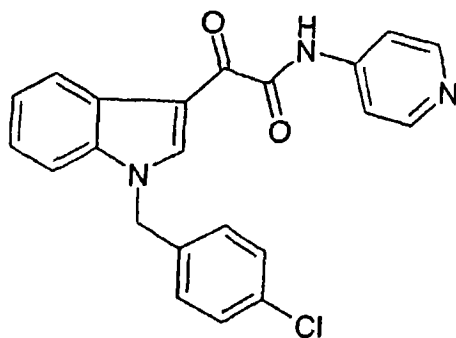
[0002] 在有丝分裂过程中,细胞的 DNA 被复制且然后分裂成新的细胞。使新复制的染色体分离成两个成形细胞的过程包括由微管构成的纺锤丝,其自身由称作微管蛋白的较小的蛋白亚单位长链形成。纺锤体微管附着在复制的染色体上并且将一个拷贝牵拉到分裂细胞的每一侧。

[0003] 因此微管属于抗癌化疗剂的最重要的亚细胞靶标,因为它们存在于所有细胞中并且对有丝分裂,分裂间期和细胞维持功能(例如胞内转运,发育和细胞形状维持,细胞运动性和分子在细胞膜上的可能分布)而言是必要的。与微管蛋白发生相互作用的化合物可以通过导致微管蛋白沉淀和整合干扰细胞周期,由此中断许多依赖于亚细胞器的微管类别的重要生物功能。因此,这类化合物能够抑制来源于各种器官的肿瘤细胞系的增殖。例如,参见 Bacher 等 (2001) Pure Appl. Chem. 73 :9 1459-1464 和 Rowinsky & Donehower (1991) Pharmac. Ther. 52 :35-84。

[0004] 因此,结合微管蛋白,但既不是跨膜泵的底物,又不会干扰轴突微管功能的新的合成的小分子化学个体可以强烈增加治疗恶性肿瘤中的治疗指数。

[0005] 目前在临床前或早期临床阶段评价了一系列结合微管蛋白的合成分子。其中有合成化合物 N-(吡啶-4-基)-[1-(4-氯苄基)-吲哚-3-基]水合乙醛酰胺,被命名为吲地布林 (INN),其具有式 $C_{22}H_{16}ClN_3O_2$ 和如下结构:

[0006]



[0007] 吲地布林为在体外和体内具有显著抗肿瘤活性的合成小分子微管蛋白抑制剂。它使肿瘤细胞中以及无细胞系统中的微管不稳定。吲地布林的结合位点未表现出与充分表征的微管去稳定剂长春新碱或秋水仙碱的微管蛋白结合位点重叠。此外,该分子选择性阻断中期细胞周期进展。

[0008] 在体外,吲地布林对各种恶性肿瘤(例如前列腺、脑、乳腺、胰腺和结肠)发挥显著的抗肿瘤活性。吲地布林在动物中展示出高度体内抗肿瘤功效。基于其作用机制,可望靶向所有类型的实体瘤。还可预期表现出止喘,抗过敏,免疫抑制和免疫调节作用。迄今为止

未在动物实验中发现神经学症状。在啮齿动物的临床前实验中,该化合物以非常有效的剂量被极为充分地耐受。用于进一步研发的另一个优点在于其易于合成,这与其它微管蛋白抑制化合物大不相同。

[0009] 通过化学合成获得白色结晶粉末状的吡地布林。其在亲水性溶剂中的溶解度较差,例如,特别不溶于水、甲醇、乙醇或 2-丙醇。因为这些特性,所以纯的吡地布林的生物利用度极低。这对于吡地布林的常用药物剂型,例如粉末、颗粒、片剂或胶囊也是证据确凿的。

[0010] 在各种有机溶剂中,例如二甲基甲酰胺、二甲亚砜和 N-甲基吡咯烷酮,它表现出足够的溶解度。但是这些有机溶剂因其毒性而不能应用于人。

[0011] 高度浓缩的(约 > 50% w/v)有机酸,例如乙酸或乳酸对吡地布林而言为相对良好的溶剂。

[0012] 为了改善难溶药物的生物利用度,已知并证明了各种技术:

[0013] (i) 将活性组分和制剂微粉化成口服剂型,例如悬浮液、胶囊或片剂[文献: R.Voigt, Lehrbuch der Pharm.Tech.; Hagers Handbuch Band 2, Kap. 12.2; Bauer, Frömming, Führer, Pharmazeutische Technologie]。然而,这些类型的制剂就吡地布林而言导致相对低和不足的生物利用度且由此导致低血浆水平且无功效。

[0014] (ii) 溶于或悬浮于有机溶剂和表面活性剂[lit.: R.Voigt, Lehrbuch der Pharm.Tech.; Hagers Handbuch Band 2, Kap. 12.2; Bauer, Frömming, Führer, Pharmazeutische Technologie]。表面活性剂的应用导致吡地布林在动物试验中的生物利用度增加,但是就一些情况而论,因需要的赋形剂量较高而对人体应用而言是不可接受的。

[0015] (iii) 制备胶体悬浮液,纳米-或微粒悬浮液。例如,通过使用高剪切力将物质粉碎成纳米粒大小或将物质溶解且此后从溶剂混合物中析出。为了稳定常常加入表面活性剂和/或盐。另外,调节悬浮液的粘度以便减少沉降[另外,参见美国专利 US4,826,689]。然而,这种类型的药物制剂的生产和加工具有极高的复杂性。

[0016] (iv) 制备吡地布林的饮用溶液。就吡地布林而言,另外已知可以制备在乳酸中的过饱和溶液并且口服给药[请参阅 DE2004031538.8]。因稳定性原因而必须在给药前新鲜制备该溶液。这种溶液表现出良好的吡地布林生物利用度,但因乳酸的浓度相对较高(5-10% w/v),所以可以给予的量受到味道和副作用的限制。因为备用的该溶液的浓度为在 10% 乳酸中约 1mg/ml,所以将可应用的体积限制到约 60-80ml。

[0017] 因此,对表现出改善的吡地布林生物利用度,但未表现出如上所述的现有技术中的缺陷的新的吡地布林药物制剂存在强烈的需求。因此,本发明的一个目的在于提供表现出纯吡地布林物质的改善的生物利用度的新的药物制剂。本发明的另一个目的在于提供用于制备这种药物制剂的相应方法。

发明内容

[0018] 本发明涉及用于口服给药的吡地布林药物制剂,包含:含有具有占颗粒至少 99 体积%的小于 20 μ m 颗粒大小的微粉化吡地布林的颗粒,至少一种亲水性表面活性剂,和一种或多种额外的包囊化赋形剂。此外,本发明分别涉及通过使用所述药物制剂制备的片剂和填装了所述药物制剂的胶囊。

[0019] 本发明的吡地布林药物制剂基于使用亲水性表面活性剂(例如聚山梨醇酯、伯洛

沙姆、克列莫弗)和常用包囊化赋形剂(例如纤维素、淀粉、高分散性二氧化硅等)与制粒程序结合使吡地布林微粉化。这导致了足够的生物利用度并由此导致有效的血浆水平,其对难溶性药物吡地布林的制剂而言是一个显著的改善。与由微粉化吡地布林制成的普通胶囊或片剂相比,通过本发明的吡地布林的药物制剂获得的生物利用度明显较高。发现它与乳酸的饮用溶液处于相同的水平,但避免了制剂具有剂量限度的缺陷。

[0020] 另外,本发明提供了制备所述药物制剂的方法,包括下列步骤:将吡地布林微粉化至超过 99 体积%的颗粒小于 20 μm 的颗粒大小且将微粉化吡地布林与至少一种亲水性表面活性剂和额外的包囊化赋形剂均匀混合。

[0021] 发明详述

[0022] 本发明的一个方面涉及用于口服给药的吡地布林药物制剂,它包含具有占颗粒至少 99 体积%的小于 20 μm 的颗粒大小的微粉化吡地布林的颗粒,至少一种亲水性表面活性剂,和一种或多种包囊化赋形剂。优选微粉化吡地布林具有占颗粒至少 90 体积%的小于 10 μm 的颗粒大小。更优选微粉化吡地布林具有占颗粒至少 99 体积%的小于 10 μm 的颗粒大小。甚至更优选微粉化吡地布林具有 2-4 μm 范围的平均颗粒大小。

[0023] 在本发明的一个优选的实施方案中,药物制剂包含约 10-约 50 重量%用量的吡地布林,约 1-约 10 重量%用量的至少一种亲水性表面活性剂,和约 40-约 80 重量%用量的一种或多种包囊化赋形剂,三种成分始终总计共达所述药物制剂的 100 重量%。

[0024] 亲水性表面活性剂不受任何具体限制,只要它能够起水包油型表面活性剂的作用。优选一种或多种亲水性表面活性剂选自聚山梨醇酯类、伯洛沙姆类、克列莫弗类和聚亚烷基二醇类。可以使用任意类型的聚山梨醇酯,但特别地,聚山梨醇酯选自聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60 或聚山梨醇酯 80,更优选自聚山梨醇酯 80。此外,可以使用任意类型的伯洛沙姆类。伯洛沙姆类为在其两个末端上带有与聚乙二醇部分连接的中心聚丙二醇部分的表面活性剂样嵌段共聚物。适合于本发明的典型的伯洛沙姆类为伯洛沙姆 188 和 407,特别是伯洛沙姆 188。克列莫弗为通过使环氧乙烷与蓖麻油特别以约 35 摩尔比 1 摩尔的摩尔比反应获得的非离子型乳化剂。其它常用名称为聚氧乙烯甘油三聚蓖麻酸酯 35 或聚氧乙烯 35 蓖麻油。典型的克列莫弗例如为 BASF AG, Germany 提供的 Cremophor[®]。

[0025] 作为包囊化赋形剂,本领域中常用的那些可以适用于本发明。特别地,那些包囊化赋形剂可以包含纤维素,诸如微晶纤维素或其衍生物,明胶,淀粉,特别是玉米淀粉和高分散性二氧化硅(二氧化硅气凝胶)。一般而言,包囊化赋形剂包含微晶纤维素、明胶、玉米淀粉和二氧化硅气凝胶的混合物。例如,玉米淀粉和微晶纤维素可以用作填充物质和降解剂。高分散性二氧化硅(二氧化硅气凝胶)由此起物质流动的作用。明胶通常用作获得均匀颗粒的粘合剂。

[0026] 在本发明的一个优选的实施方案中,构成所述药物制剂的颗粒被由包含淀粉,特别是玉米淀粉,高分散性二氧化硅和硬脂酸镁的混合物组成的外相覆盖。这类外相能够适当包囊颗粒。

[0027] 本发明的另一个方面涉及提供使用本发明的药物制剂制备的片剂。本发明的另一个方面涉及用所述药物制剂填充的胶囊。因此,本发明的药物制剂适合于用作胶囊填充物质。这类胶囊可以特别为 1 或 2 号的硬胶囊(Ph. Eur.)。

[0028] 在本发明的这类胶囊中,吡地布林作为药物活性组分的量优选在每粒胶囊约

20- 约 100mg, 更优选约 30- 约 70mg 的范围, 甚至更优选约 50mg。

[0029] 本发明的另一个方面涉及制备所述药物制剂的方法, 包括下列步骤: 使吡地布林微粉化至超过 99 体积%的颗粒小于 20 μm 的颗粒大小, 并且将微粉化吡地布林与至少一种亲水性表面活性剂和一种或多种包囊化赋形剂均匀混合。优选提供使用气流粉碎机使吡地布林微粉化。

[0030] 在本发明的一个优选的实施方案中, 将微粉化吡地布林与玉米淀粉、微晶纤维素和二氧化硅气凝胶均匀混合而获得粉末混合物, 同时将明胶和聚山梨醇酯溶于纯水且随后用明胶 - 聚山梨醇酯溶液湿润所述的粉末混合物以便通过经 0.8mm 筛筛分获得均匀颗粒。

[0031] 本发明的方法可以进一步包含下列步骤: 通过与通过混合玉米淀粉、二氧化硅气凝胶和硬脂酸镁混合获得的外相形成混合物混合来包囊颗粒。

[0032] 此外, 本发明的方法可以进一步包含下列步骤: 将所述的药物制剂填充在 1 或 2 号硬明胶胶囊 (Ph. Eur.) 中, 或者, 随后加工药物制剂以便压片。

附图说明

[0033] 附图 1 表示通过用本发明的制剂首先在禁食条件下治疗并且此后在进食条件下进行第二次治疗的人体生物利用度研究的结果 (参见下文的实施例 6)。

[0034] 附图 2 表示来自首先进食治疗且此后在禁食条件下治疗的患者的所述生物利用度研究的数据 (参见下文的实施例 6)。

[0035] 附图 3 表示使用如下文实施例 1 中获得的本发明的制剂或对比用饮用溶液 (实施例 4) 治疗的 5 位患者的血浆水平 (参见下文的实施例 7)。

具体实施方案

[0036] 在下列实施例中更具体地描述本发明, 但并不限于这些实施例。

[0037] 实施例 1: 具有 50mg 吡地布林浓度的胶囊剂

[0038] 为了增加药物物质吡地布林的比表面积, 通过气流粉碎机粉碎。所得颗粒大小对于超过 90% (体积) 的具有颗粒而言均应小于 10 μm , 其中平均大小约 2-4 μm 。

[0039] 将微粉化吡地布林与玉米淀粉, 微晶纤维素和二氧化硅气凝胶均匀混合。平行地, 将明胶和聚山梨醇酯溶于纯水中。然后用明胶 - 聚山梨醇酯溶液湿润粉末混合物以便通过经 0.8mm 筛筛分获得均匀颗粒。

[0040] 为了能够包囊, 将颗粒与通过混合玉米淀粉, 二氧化硅气凝胶和硬脂酸 Mg 获得的胶囊主体的外相混合。

[0041] 然后将完成的胶囊填充物质填充在 2 号硬胶囊 (Ph. Eur.) 中。

[0042] 每个单位中的组成 (胶囊)

[0043] 颗粒

[0044] 吡地布林 50.0mg

[0045] 玉米淀粉 40.0mg

[0046] 二氧化硅气凝胶 3.0mg

[0047] 明胶 2.5mg

[0048] 聚山梨醇酯 80 5.0mg

[0049]	微晶纤维素	45.0mg
[0050]	纯水 (USP, EP)	适量
[0051]	外相	
[0052]	玉米淀粉	10.0mg
[0053]	二氧化硅气凝胶	2.5mg
[0054]	硬脂酸 Mg	2.0mg
[0055]	2 号硬胶囊	1
[0056]	<u>实施例 2</u> :具有 100mg 吡地布林浓度的胶囊剂	
[0057]	100mg 浓度的吡地布林胶囊的制备遵循实施例 1 中的描述,但每个单位具有略微不同的组成。	
[0058]	每个单位中的组成 (胶囊)	
[0059]	颗粒	
[0060]	吡地布林	100.0mg
[0061]	玉米淀粉	80.0mg
[0062]	二氧化硅气凝胶	6.0mg
[0063]	明胶	5.0mg
[0064]	聚山梨醇酯 80	10.0mg
[0065]	微晶纤维素	90.0mg
[0066]	纯水 (USP, EP)	适量
[0067]	外相	
[0068]	玉米淀粉	20.0mg
[0069]	二氧化硅气凝胶	5.0mg
[0070]	硬脂酸 Mg	4.0mg
[0071]	1 号硬胶囊	1
[0072]	<u>实施例 3</u> :具有 50mg 吡地布林浓度的使用伯洛沙姆的胶囊剂	
[0073]	每个单位中的组成 (胶囊)	
[0074]	颗粒	
[0075]	吡地布林	50.0mg
[0076]	玉米淀粉	40.0mg
[0077]	二氧化硅气凝胶	3.0mg
[0078]	明胶	2.5mg
[0079]	伯洛沙姆 188	5.0mg
[0080]	微晶纤维素	45.0mg
[0081]	纯水 (USP, EP)	适量
[0082]	外相	
[0083]	玉米淀粉	10.0mg
[0084]	二氧化硅气凝胶	2.5mg
[0085]	硬脂酸 Mg	2.0mg
[0086]	2 号硬胶囊	1

[0087] **实施例 4**：吡地布林在 10%乳酸中的饮用溶液 (1mg/ml)

[0088] 为了制备饮用溶液，将一定量的纯活性化合物溶于 90%乙酸 (Ph. Eur.)。此后用葡萄糖水溶液和大果西番莲矫味剂将获得的溶液稀释并至可应用的体积和浓度。最终溶液为过饱和的且因此仅稳定 2 小时。因而，该饮用溶液必须在给药前直接制备。

[0089] 可应用的制剂包含 60ml 浓度为 1mg/ml 的吡地布林饮用水溶液。葡萄糖和大果西番莲矫味剂用于调节味道以便更易于吞咽。

[0090] 溶液的组成：

[0091] 吡地布林 60.0mg

[0092] 90%乳酸 7269.2mg

[0093] 葡萄糖 Ph. Eur. 5532.5mg

[0094] 大果西番莲矫味剂 96.9mg

[0095] 纯水 50503.7mg

[0096] **实施例 5**：对动物的生物利用度研究

[0097] 在短尾猴中进行药代动力学研究，从而比较来自三种不同口服给药用制剂和来自吡地布林在 solutol[®] / 丙二醇中的静脉内给药溶液的参比物的吡地布林生物利用度：

[0098] 1. 如实施例 1 中获得的本发明制剂 (50mg)

[0099] 2. 微粉化吡地布林的标准胶囊 (50mg)

[0100] 3. 如实施例 4 中所述的吡地布林在 10%乳酸中的饮用溶液

[0101] 4. 吡地布林在 solutol[®] / 丙二醇中的静脉内给药溶液

[0102] 结果表明本发明制剂的生物利用度与普通胶囊剂相比显著改善。与包含乳酸的饮用溶液相比，来自如实施例 1 中获得的本发明的制剂的生物利用度较低，但通过良好的耐受性和如所述实施例 1 中举例说明的非常可能的给药量而得以补偿；参见下文中的表 1 (AUC = 曲线下面积)。

[0103] 表 1：

[0104]

平均值 $\bar{x} \pm SD$ (n=6)						
给药途径	治疗	动物组	AUC ₀₋₂₄ * [ng·h/ml]	AUC _{0-24,norm} * [ng·h/ml]	AUC ₀₋₃₆ * [ng·h/ml]	AUC _{0-36,norm} * [ng·h/ml]
口服	如实施例 1 中获得的本发明的制剂 (50mg)	1a	524±628	429±473	561±695	455±510
口服	标准胶囊 (50mg)	1b	76.6±114	82.1±139	103±113	109±137
口服	溶液 (在 10%乳酸中 10mg/kg)	1a	1886±1085	1886±1085	2863±1810	2863±1810
静脉内	溶液 (在 sol/prop 中 (0.2mg/kg) *)	1b	299±85.4*	14949±4270*		

[0105] * 仅从静脉内给药动物中抽取血浆样品,直到 4 小时,且由此仅可以计算 AUC_{0-4} 。

[0106] 实施例 6:人体生物利用度研究

[0107] 在人体 I 期研究中测试实施例 1 的制剂。用吲地布林胶囊在进食和禁食条件下治疗患者以便评价在膳食前或之后给药的影响。

[0108] 为了获得血管血浆水平,看起来更好的是在进食条件下给予胶囊。附图 1 表示首次在进食状态下治疗并且此后在禁食条件下进行第二次治疗。在首次治疗中观察到良好的生物利用度,而在第二次治疗后未发现血浆水平。

[0109] 附图 2 表示来自首次禁食治疗和此后在进食条件下治疗的患者的数据。此外,如果患者禁食,那么未发现吲地布林血浆水平,而在进食条件下,观察到了显著的血浆水平。

[0110] 实施例 7:实施例 1(本发明的胶囊剂)和实施例 4(饮用溶液)在人体 I 期研究中的生物利用度比较

[0111] 附图 3 表示来自用 40mg 经乳酸饮用溶液治疗的 3 位患者(患者 104,105 和 107)与用 50mg 经本发明胶囊剂治疗的患者(患者 116 和 117)的吲地布林血浆水平。

[0112] 在考虑到标准偏差的情况下,两种制剂的血浆水平在相同的范围内,因此,可以发现无显著性差异。可以断定生物利用度对于两种制剂而言是相似的。

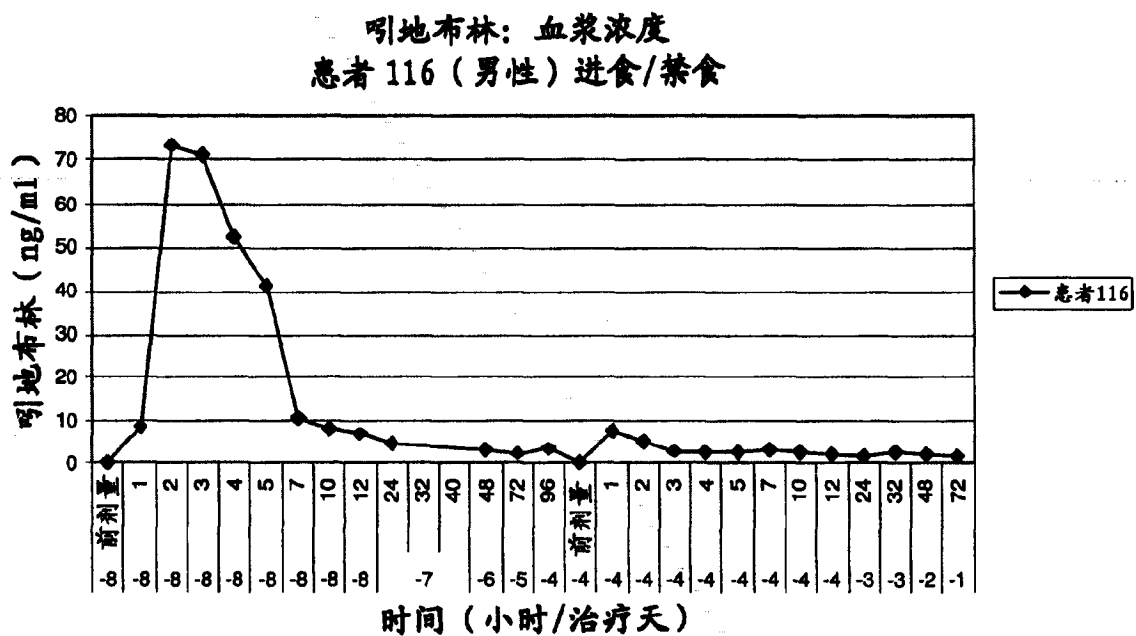


图 1

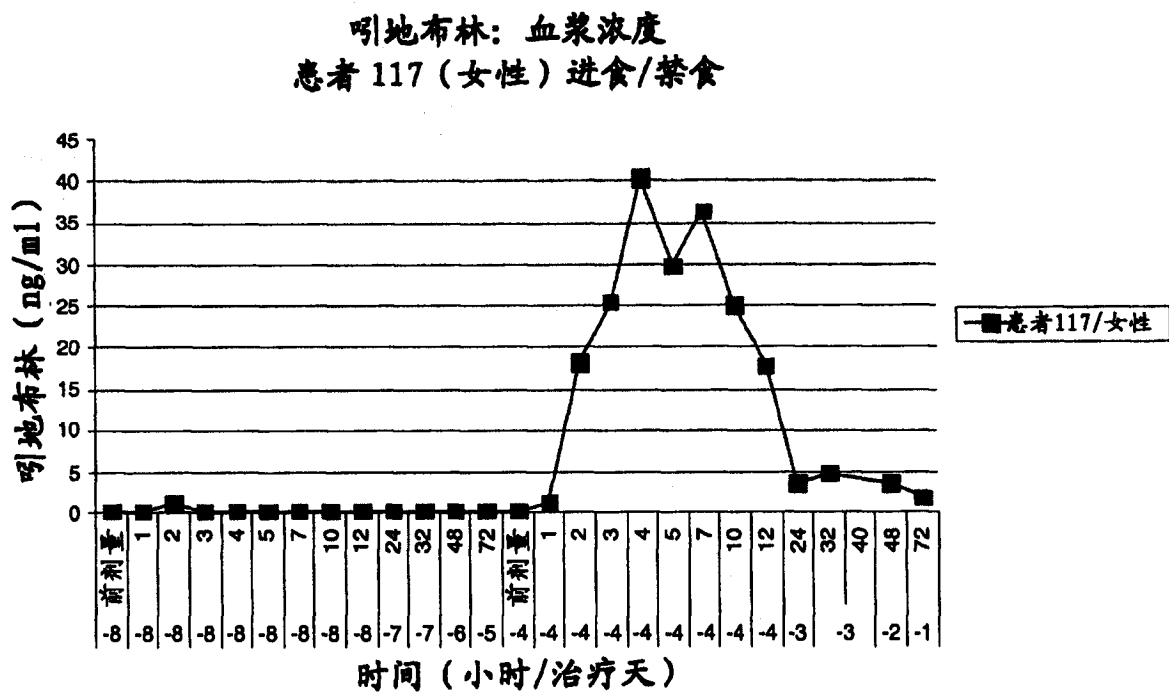


图 2

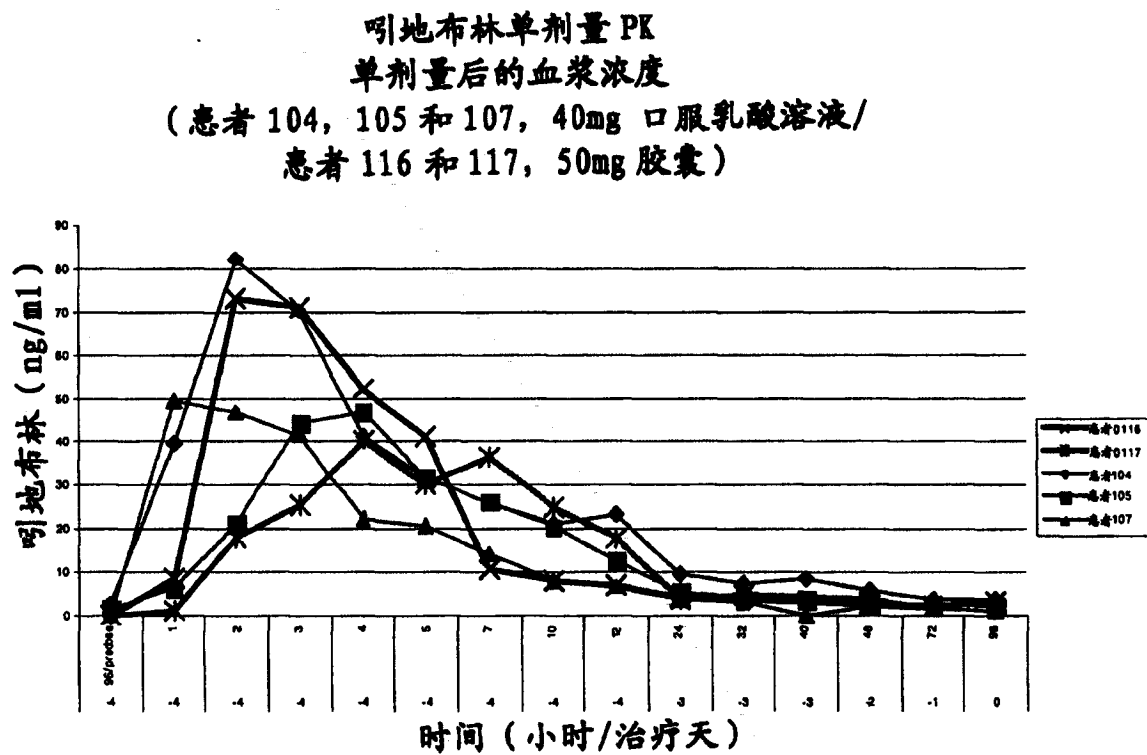


图 3