



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104173312 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 03

(21) 申请号 201410238101. 2

(22) 申请日 2014. 05. 30

(71) 申请人 广西博科药业有限公司

地址 530007 广西壮族自治区南宁市科园大道 56 号

(72) 发明人 张树祥 季国明 阮碧芳 白秋菊
李品 黄园 罗桂容 陈晓军

(74) 专利代理机构 广西南宁汇博专利代理有限公司 45114

代理人 朱萍球

(51) Int. Cl.

A61K 9/30 (2006. 01)

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 31/4422 (2006. 01)

A61K 31/138 (2006. 01)

A61P 9/12 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

一种含有非洛地平和美托洛尔盐的缓释片及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种含有美托洛尔盐和非洛地平的缓释片及其制备方法,该缓释片由美托洛尔盐缓释微丸、非洛地平缓释微丸、片剂填充颗粒、薄膜包衣层组成,其工艺最大的特点是美托洛尔盐缓释微丸和非洛地平缓释微丸在压片前后释放曲线没有明显变化,本发明产品具有可掰开服用依然保持活性成分释放速度不变的优点,并可在 24 小时内持续缓慢释放。

1. 一种含有非洛地平和美托洛尔盐的缓释片,其特征在于:该缓释片由非洛地平缓释微丸、美托洛尔盐缓释微丸、片剂填充颗粒、润滑剂和薄膜包衣层组成;片剂填充颗粒不具有缓释特性,具有一定易碎性和可压性。

2. 根据权利要求1所述的缓释片,其特征在于:所述的缓释片中非洛地平的用量为5mg~10mg;所述的美托洛尔盐包括琥珀酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、苯磺酸盐、盐酸盐,用量为40mg~120mg。

3. 根据权利要求1所述的缓释片,其特征在于:所述的非洛地平缓释微丸由微丸丸芯、药物层和缓释层组成;药物层由非洛地平、粘合剂、抗氧化剂、增溶剂组成,粘合剂包括聚维酮、羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、共聚维酮的一种或几种,增溶剂为非离子型表面活性剂的一种或几种;缓释层包括缓释包衣材料、致孔剂、增塑剂、包衣液溶剂,缓释包衣材料为乙基纤维素、聚丙烯酸树脂、聚甲基丙烯酸树脂、醋酸纤维素的一种或几种,致孔剂为羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、微晶纤维素、乳糖类、聚乙二醇类、糖类、盐类、表面活性剂的一种或几种,增塑剂为癸二酸二丁酯、枸橼酸三乙酯、乙酰枸橼酸三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇类的一种或几种,包衣液溶剂为乙醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、三氯甲烷、水的一种或几种。

4. 根据权利要求1所述的缓释片,其特征在于:所述的美托洛尔盐缓释微丸由微丸丸芯、药物层和缓释层组成;药物层由美托洛尔盐、粘合剂组成,粘合剂包括聚维酮、羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、共聚维酮的一种或几种;缓释层包括缓释包衣材料、致孔剂、增塑剂、包衣液溶剂,缓释包衣材料为乙基纤维素、聚丙烯酸树脂、聚甲基丙烯酸树脂、醋酸纤维素的一种或几种,致孔剂为羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、微晶纤维素、乳糖类、聚乙二醇类、糖类、盐类、表面活性剂的一种或几种,增塑剂为癸二酸二丁酯、枸橼酸三乙酯、乙酰枸橼酸三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇类的一种或几种,包衣液溶剂为乙醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、三氯甲烷、水的一种或几种。

5. 根据权利要求3所述的缓释片,其特征在于:所述的非离子型表面活性剂包括多元醇型的泊洛沙姆、吐温类、司盘类,聚氧乙烯型的聚氧乙烯氢化蓖麻油。

6. 根据权利要求3或5所述的缓释片,其特征在于:所述的非离子型表面活性剂为泊洛沙姆。

7. 根据权利要求3所述的缓释片,其特征在于:所述非洛地平缓释微丸缓释层的缓释包衣材料为乙基纤维素,致孔剂为羟丙甲纤维素,增塑剂为聚乙二醇类,包衣液溶剂为由丙酮、异丙醇、水为按照一定比例混合的混合溶剂。

8. 根据权利要求4所述的缓释片,其特征在于:所述美托洛尔盐缓释微丸缓释层的缓释包衣材料为乙基纤维素,致孔剂为羟丙甲纤维素,增塑剂为癸二酸二丁酯、枸橼酸三乙酯、乙酰枸橼酸三丁酯的一种或几种,包衣液溶剂为由丙酮、异丙醇、水为按照一定比例混合的混合溶剂。

9. 根据权利要求1所述的缓释片,其特征在于:所述的片剂填充颗粒包括稀释剂和粘合剂,不具有缓释特性,具有一定的易碎性和可压性;稀释剂包括微晶纤维素、乳糖、无水乳糖、甘露醇、预胶化淀粉、二氧化硅、淀粉、蔗糖、糊精、果糖、山梨醇、聚乙二醇等的一种或几种;粘合剂包括聚维酮、羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、共聚维酮的一种或几种。

10. 根据权利要求9所述的缓释片,其特征在于:所述的片剂填充颗粒稀释剂以微晶纤

维生素为主,其它稀释剂为乳糖、无水乳糖、甘露醇、预胶化淀粉、二氧化硅、淀粉、蔗糖、糊精、果糖、山梨醇、聚乙二醇的一种或几种。

一种含有非洛地平和美托洛尔盐的缓释片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,特别是涉及一种含有非洛地平和美托洛尔盐的缓释片及其制备方法。

背景技术

[0002] 非洛地平 (Felodipine) 为二氢吡啶类钙通道阻滞剂,临床用于高血压、稳定性心绞痛的治疗。其作用是可逆性竞争二氢吡啶结合位点,阻断血管平滑肌和人工培养的兔心房细胞的电压依赖性 Ca^{2+} 电流,并阻断 K^{+} 诱导的鼠门静脉挛缩。体外研究表明,本品对血管平滑肌选择抑制作用强于对心肌作用;在体外可检测到负性肌力作用,但是在整体动物中未观测到此作用。本品可使外周血管阻力下降,该药理作用与剂量相关,并有伴随反射性心率增加。在动物和人体内观察到本品对外周血管阻力的降压作用而致轻度利尿作用。

[0003] 药代动力学研究表明,10 名健康成年人口服非洛地平片 10mg 后,达峰时间 (t_{max}) 为 2.01 ± 0.63 小时,峰浓度 (C_{max}) 为 $4.78 \pm 0.89 \text{ng/ml}$,消除相半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 为 16.09 ± 6.07 小时。口服非洛地平缓释片,生物利用度约为 20%,血药浓度达峰时间出现在服药后 2.5 ~ 5 小时。血药浓度峰值和药时曲线下面积 (AUC) 在 20mg 范围内随剂量线性增加。血浆蛋白结合率为 99%。年轻、健康受试者口服 10mg 后,平均峰谷稳态血药浓度分别为 7nmol/L 和 2nmol/L 。高血压患者 (平均年龄 64 岁) 口服本品 20mg 后平均峰谷稳态血药浓度分别为 23nmol/L 和 7nmol/L 。由于本品半数有效浓度为 $4 \sim 6 \text{nmol/L}$,所以根据不同患者,口服 5 ~ 10mg 本品或 20mg 本品,均可期望达到 24 小时降压效应。

[0004] 美托洛尔 (Metoprolol) 是一种选择性的 β_1 受体阻滞剂,其对心脏 β_1 受体产生作用所需剂量低于其对外周血管和支气管上的 β_2 受体产生作用所需剂量。美托洛尔的治疗可减弱与生理和心理负荷有关的儿茶酚胺的作用,降低心率、心排出量及血压。在应激状态下,肾上腺分泌的肾上腺素增加,美托洛尔不会妨碍生理性血管扩张。在治疗剂量,美托洛尔对支气管平滑肌的收缩作用弱于非选择性 β 受体阻滞剂,该特性使之能与 β_2 受体激动剂合用,治疗合并有支气管哮喘或其他明显的阻塞性肺病的患者,美托洛尔对胰岛素释放及糖代谢的影响小于非选择性 β 受体阻滞剂,因而可用于糖尿病患者。与非选择性 β 受体阻滞剂相比美托洛尔对低血糖的心血管反应如心动过速的影响较小,血糖会升至正常水平的速度较快。对于高血压患者,可明显降低直立位、平卧位及运动时的血压。

[0005] 本品口服后吸收完全,药物吸收发生在整个胃肠道,包括结肠。本品的生物利用度为 30% - 40%,美托洛尔在肝脏代谢,约 5% 的美托洛尔以原形由肾排泄,其余均被代谢。

[0006] 非洛地平和美托洛尔两种药物已经广泛用于心血管疾病的治疗。而且多项研究表明,在高血压的治疗中,二氢吡啶类钙拮抗剂与 β 受体阻滞剂被认为是最有效的联合用药。钙拮抗剂能抑制 β 受体阻滞剂阻滞 β 受体所致的血管收缩作用;而 β 受体阻滞剂则可防止二氢吡啶类钙拮抗剂引起的心动过速和交感神经活化。阿斯利康公司已经研发了非洛地平和美托洛尔的复方缓释制剂 (商品名: Logimax),用于高血压等心血管疾病的治疗。

[0007] 目前对于非洛地平和美托洛尔复方制剂的制备方法已经有多个专利公开,专利

号 CN101623279A 公开了一种含有非洛地平和美托洛尔的药物组合物,非洛地平和美托洛尔在药物组合物中是分别分散在各自药学上可接受的载体中制备而成的双层片,专利号 CN102784143A 公开了一种含美托洛尔和非洛地平的单层渗透泵控释制剂,具体的由片芯和半透性薄膜包衣构成。专利号 CN102727460A 公开了一种含有非洛地平和美托洛尔盐的缓释片及其制备方法,该缓释片由内到外由片芯、含药层、缓释包衣层和薄膜包衣层组成,采用片芯直接包衣制备而成。

发明内容

[0008] 本发明的目的是提供一种新的技术,将两种不同类型药物成分分别制成缓释微丸,两种缓释微丸具有各自释放特性,将两种缓释微丸与片剂填充物混合压片,将两种缓释微丸压制在同一片剂中,压片后两种成分的释放特性保持不变,即微丸和片剂两种成分的释放曲线没有明显变化。

[0009] 所述缓释片由非洛地平缓释微丸、美托洛尔盐缓释微丸、片剂填充颗粒、润滑剂和薄膜包衣层组成;所述的非洛地平和美托洛尔盐缓释微丸在压片前后释放曲线没有明显变化;所述片剂填充颗粒不具有缓释特性,具有一定易碎性和可压性。

[0010] 所述的非洛地平缓释微丸由微丸丸芯、药物层和缓释层组成。所述的药物层由非洛地平、粘合剂、抗氧剂、增溶剂组成;由于非洛地平难溶于水,所以为了促进非洛地平的释放,一方面非洛地平缓释微丸的药物层中加入适宜的增溶剂,所述的增溶剂最好易溶于水和乙醇,而且在常温下是固体,所述的增溶剂为非离子型表面活性剂或的一种或几种,非离子型表面活性剂主要包括多元醇型如泊洛沙姆、吐温类、司盘类,聚氧乙烯型如聚氧乙烯氢化蓖麻油,优选泊洛沙姆,所述的抗氧剂为二丁基羟基甲苯等。另一方面非洛地平缓释层加入适宜的致孔剂,以及具有致孔作用的增塑剂;所述的致孔剂优选羟丙甲纤维素,所述的增塑剂优选聚乙二醇类。再者由于非洛地平的成膜性较差,因此在微丸的药物层处方中需要加入适量的粘合剂,以提高包衣效率。所述的粘合剂包括聚维酮、羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、共聚维酮的一种或几种。

[0011] 所述非洛地平缓释微丸的缓释层包括缓释包衣材料、致孔剂、增塑剂、包衣液溶剂;所述的缓释包衣材料为乙基纤维素、聚丙烯酸树脂、聚甲基丙烯酸树脂、醋酸纤维素的一种或几种,致孔剂为羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、微晶纤维素、乳糖类、聚乙二醇类、糖类、盐类、表面活性剂等的一种或几种,增塑剂为癸二酸二丁酯、枸橼酸三乙酯、乙酰枸橼酸三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇类的一种或几种。所述的缓释层缓释包衣材料优选乙基纤维素;所述的致孔剂优选羟丙甲纤维素;所述的增塑剂优选聚乙二醇类。

[0012] 所述非洛地平缓释微丸的缓释层的包衣液溶剂采用乙醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、三氯甲烷、水的一种或几种。所述的缓释层包衣液溶剂优选丙酮、异丙醇、水为组合按照一定比例混合的混合溶剂。

[0013] 所述的美托洛尔盐缓释微丸由微丸丸芯、药物层和缓释层组成;所述的药物层由美托洛尔盐、粘合剂组成;由于美托洛尔盐成膜性较差,因此在微丸的药物层处方中需要加入适量的粘合剂,以提高包衣效率,所述的粘合剂包括聚维酮、羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、共聚维酮的一种或几种。再者由于美托洛尔盐溶于水,所以为了抑制美托洛尔盐的释放,一方面增加缓释层增重,本发明所述美托洛尔缓释层增重优选 15 ~ 25%。另一方面选择具有

延缓释放的增塑剂,所述的美托洛尔盐缓释微丸的缓释层包括缓释包衣材料、致孔剂、增塑剂、包衣液溶剂;所述的缓释包衣材料为乙基纤维素、聚丙烯酸树脂、聚甲基丙烯酸树脂、醋酸纤维素的一种或几种,致孔剂为羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、微晶纤维素、乳糖类、聚乙二醇类、糖类、盐类、表面活性剂的一种或几种,增塑剂为癸二酸二丁酯、枸橼酸三乙酯、乙酰枸橼酸三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇类的一种或几种。所述的缓释包衣材料优选乙基纤维素;所述的致孔剂优选羟丙甲纤维素;所述的增塑剂优选癸二酸二丁酯、枸橼酸三乙酯、乙酰枸橼酸三丁酯的一种或几种。

[0014] 所述的美托洛尔盐缓释微丸缓释层包衣液溶剂采用乙醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、三氯甲烷、水的一种或几种。所述的缓释层包衣液溶剂优选丙酮、异丙醇、水为组合按照一定比例混合的混合溶剂。

[0015] 本发明防止缓释微丸压片过程中破裂采取的措施,首先提高缓释层的强度和韧性,其次压片填充颗粒保持一定的孔隙率和易碎性,再次缓释微丸和填充颗粒保持适当的比例。

[0016] 提高缓释层的强度和柔韧性,一方面缓释层材料中加入适量的增塑剂,所述的增塑剂美托洛尔缓释层优选癸二酸二丁酯、枸橼酸三乙酯、乙酰枸橼酸三丁酯的一种或几种,非洛地平缓释层优选聚乙二醇类。另一方面缓释层包衣液溶剂对缓释层的强度和韧性有非常大的影响,本发明缓释层包衣液溶剂优选丙酮-异丙醇-水按照一定比例混合的混合溶剂。

[0017] 压片填充颗粒为了保持一定的孔隙率和易碎性,需要选择适宜的稀释剂和润湿剂。所述的片剂填充颗粒包括稀释剂和粘合剂,不具有缓释特性,而且具有一定的易碎性和可压性;所述的稀释剂包括微晶纤维素、乳糖、无水乳糖、甘露醇、预胶化淀粉、二氧化硅、淀粉、蔗糖、糊精、果糖、山梨醇、聚乙二醇等的一种或几种;所述的粘合剂包括聚维酮、羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、共聚维酮的一种或几种。所述的稀释剂优选以微晶纤维素为主,其它稀释剂选择乳糖、无水乳糖、甘露醇、预胶化淀粉、二氧化硅、淀粉、蔗糖、糊精、果糖、山梨醇、聚乙二醇等的一种或几种。本发明所述的润湿剂优选50%~90%的乙醇。压片填充颗粒可以加入适量硬脂富马酸钠、硬脂酸镁、滑石粉等辅料作为润滑剂,有利于压片。

[0018] 缓释微丸和填充颗粒需要保持一定的比例,本发明优选填充颗粒和缓释微丸的比例为1:1至2:1。

[0019] 所述的缓释片中非洛地平的用量是5mg~10mg,所述的美托洛尔盐包括但不限于美托洛尔的琥珀酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、苯磺酸盐、盐酸盐等,用量为40mg~120mg。

[0020] 所述缓释片制备方法如下:

[0021] a. 将美托洛尔盐和粘合剂溶于适宜的溶剂中,制备药物层包衣液,再将缓释层缓释包衣材料、增塑剂、致孔剂溶于包衣液溶剂中,制备缓释层包衣液。将微丸丸芯加入到流化床中,先通入药物层包衣液以底喷方式进行包衣,得美托洛尔盐包药微丸。包药微丸再通入缓释层包衣液以底喷方式进行包衣,得美托洛尔盐缓释微丸。

[0022] b. 将非洛地平与粘合剂、抗氧化剂、增溶剂溶于适宜的溶剂中,制备药物层包衣液,再将缓释层缓释包衣材料、增塑剂、致孔剂溶于包衣液溶剂中,制备缓释层包衣液。将微丸丸芯加入到流化床中,先通入药物层包衣液以底喷方式进行包衣,得非洛地平包药微丸。包药微丸再通入缓释层包衣液以底喷方式进行包衣,得非洛地平缓释微丸。

[0023] c. 将 a、b 与适宜的压片填充物混匀、压片、包衣。将本发明制得的缓释片，参照中国药典 2010 年版二部附录 X D 释放度测定第一法，采用高效液相色谱法分别测定 2、4、8、12、16、20、24 小时的释放量。

[0024] 本发明最大的优势在于两种成分的释放特性由缓释微丸控制，即使片剂掰开或受挤压断裂也不会影响释放曲线，不会有突释或活性成分泄露的危险。

附图说明：

图 1 是本发明美托洛尔盐释放曲线；

图 2 是本发明非洛地平释放曲线。

具体实施方式

[0025] 下面通过实施例对本发明做进一步的详细说明，本领域技术人员可理解，下列实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。而且本领域的技术人员还应理解，对本发明内容所作的等同替换，或相应的改进，仍属于本发明的保护范围之内。

[0026] 实施例 1

[0027] 处方：

[0028]

美托洛尔缓释微丸处方	
微丸丸芯	14.25 g
药物层	
琥珀酸美托洛尔	47.5g
聚维酮 K30	9.5 g
纯化水	适量
缓释层	
乙基纤维素-N20	12 g
羟丙甲纤维素-E6	3 g
癸二酸二丁酯	1.67 g
丙酮	适量
异丙醇	适量
纯化水	适量

[0029] 非洛地平缓释微丸处方

[0030]

	微丸丸芯	13.4 g
	药物层	
	非洛地平	5 g
	聚维酮 K30	10 g
	泊洛沙姆 188	5 g
	二丁基羟基甲苯	0.1 g
	70%乙醇	适量
	缓释层	
	乙基纤维素-N20	5.2 g
	羟丙甲纤维素-E6	1.3 g
	聚乙二醇 400	0.72 g
	丙酮	适量
	异丙醇	适量
	纯化水	适量
压片填充		
	微晶纤维素 102	150 g
	无水乳糖	37.5 g
	聚维酮-K30	18.75 g
	50%乙醇	适量
	硬脂富马酸钠	3.5 g
胃溶薄膜衣层		
	薄膜包衣剂（胃溶型）	10 g
	水	90 g

[0031] 按照本发明实施例 1 处方制成每片含 5mg 非洛地平及 47.5mg 琥珀酸美托洛尔的片剂, 该片制备方法如下:

[0032] a. 称取琥珀酸美托洛尔、聚维酮 K30, 加入处方量纯化水中, 搅拌使完全溶解, 作为药物层包衣液。将乙基纤维素 -N20、羟丙甲纤维素 -E6、癸二酸二丁酯加入到丙酮、异丙醇和水以一定比例混合的溶剂中, 搅拌使溶解, 作为缓释层包衣液。将微丸丸芯加入到流化床中, 先通入药物层包衣溶液以底喷方式进行包衣, 得琥珀酸美托洛尔包药微丸。包药微丸再通入缓释层包衣液以底喷方式进行包衣, 得琥珀酸美托洛尔缓释微丸。

[0033] b. 称取非洛地平、聚维酮 K30、泊洛沙姆 188、二丁基羟基甲苯, 加入处方量 70% 乙醇中, 搅拌使完全溶解, 作为药物层包衣液。将乙基纤维素 -N20、羟丙甲纤维素 -E6、聚乙二醇 400 加入到丙酮、异丙醇和水以一定比例混合的溶剂中, 搅拌使溶解, 作为缓释层包衣液。将微丸丸芯加入到流化床中, 先通入药物层包衣液以底喷方式进行包衣, 得非洛地平包药微丸。包药微丸再通入缓释层包衣液以底喷方式进行包衣, 得非洛地平缓释微丸。

[0034] c. 微晶纤维素 102、无水乳糖、聚维酮 K30 按处方量称量, 放入湿法制粒机中, 以 50% 乙醇为润湿剂制粒, 干燥, 整粒, 得压片填充颗粒。

[0035] d. 将 a、b、c 产物和硬脂富马酸钠混匀, 压片, 包衣, 即得。

[0036] 实施例 2

[0037] 处方:

[0038]

美托洛尔缓释微丸处方

微丸丸芯	30 g
药物层	
酒石酸美托洛尔	100 g
聚维酮 K30	20 g
纯化水	适量
缓释层	
乙基纤维素-N20	24 g
羟丙甲纤维素-E6	6 g
癸二酸二丁酯	3.33 g
丙酮	适量
异丙醇	适量
纯化水	适量

[0039] 非洛地平缓释微丸处方

[0040]

微丸丸芯	26.8 g
药物层	
非洛地平	10 g
聚维酮 K30	20 g
泊洛沙姆 188	10 g
二丁基羟基甲苯	0.2 g
70%乙醇	适量
缓释层	
乙基纤维素-N20	10.4 g

[0041]

羟丙甲纤维素-E6	2.6 g
聚乙二醇 400	1.44 g
丙酮	适量
异丙醇	适量
纯化水	适量

压片填充

微晶纤维素 102	240 g
无水乳糖	60 g
聚维酮 K30	30 g
50%乙醇	适量
硬脂酸镁	

胃溶薄膜衣层

薄膜包衣剂（胃溶型）	15 g
水	135 g

[0042] 按照本发明实施例 2 处方制成每片含 10mg 非洛地平及 100mg 酒石酸美托洛尔的

片剂,该片制备方法参照本发明实施例 1。

[0043] 将上述实施例 1 和实施例 2 的美托洛尔缓释微丸、非洛地平缓释微丸、缓释片剂与阿斯利康生产的商品名为 LOGIMAX 的复方非洛地平美托洛尔缓释片进行释放曲线比较,方法如下:

[0044] 参照中国药典 2010 年版二部附录 X D 释放度测定第一法,采用溶出度测定法(附录 X C) 第一法的装置,转速每分钟 100 转,以含有 1% 十二烷基硫酸钠的 pH6.5 的磷酸盐缓冲溶液 500ml 为溶剂,依法操作。分别于 2、4、8、12、16、20、24 小时,取样检测,测定方法采用高效液相色谱法,按外标法计算不同时间的累积释放量。释放数据见表 1、表 2,释放曲线见图 1、图 2。

[0045] 以相似性 f_2 因子法评价阿斯利康生产的商品名为 LOGIMAX 的复方非洛地平美托洛尔缓释片与实施例 1 和 2。FDA 与 EMEA 规定:若受试与参比制剂的溶出曲线间的 f_2 值不小于 50,则认为两者相似。结果见表 1 和表 2。

[0046] f_2 值的计算公式及释放曲线相似性判断标准:

$$[0047] \quad f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

[0048] 其中, R_t 为在 t 时参照品的溶出百分率; T_t 为在 t 时试验品的溶出百分率; n 为试验点数。 f_2 取值范围在 0 ~ 100 之间,随着溶出百分率差异增大, f_2 值显著减小; f_2 值大表示两曲线间 差异小,即相似性大。当两释药曲线完全相同时, $f_2 = 100$;当两曲线平均相差 10% 时, $f_2 = 50$ 。当 f_2 值在 50 ~ 100 范围内时,表明两释药曲线相似;当 f_2 小于 50 时,则表明两释药曲线有显著性差异。

[0049] 表 1 美托洛尔释放数据

[0050]

样品	取样时间 hr							
	2	4	8	12	16	20	24	f_2
Logimax	4.72	13.36	33.72	56.09	75.90	88.47	94.54	100
实施例 1 琥珀酸美托洛尔缓释微丸	3.46	10.44	30.05	53.77	75.52	92.79	98.27	76
实施例 2 酒石酸美托洛尔缓释微丸	3.75	10.32	29.38	52.14	75.98	89.15	95.66	76
实施例 1 片剂	4.68	13.82	32.66	55.86	74.28	91.87	97.29	87
实施例 2 片剂	5.38	11.20	28.85	51.60	77.12	91.49	98.03	74

[0051] 表 2 非洛地平释放数据

[0052]

样品	取样时间 hr							
	2	4	8	12	16	20	24	f_2
Logimax	12.06	25.68	50.53	75.93	94.51	100.63	101.10	100
实施例 1 非洛地平缓释微丸	11.68	23.72	50.85	72.94	93.43	101.34	102.11	86
实施例 2 非洛地平缓释微丸	12.56	25.00	49.02	72.40	94.77	100.84	101.48	83
实施例 1 片剂	13.21	25.23	50.16	71.14	94.26	102.29	102.32	81
实施例 2 片剂	13.63	27.23	54.04	75.49	96.59	106.79	106.88	79

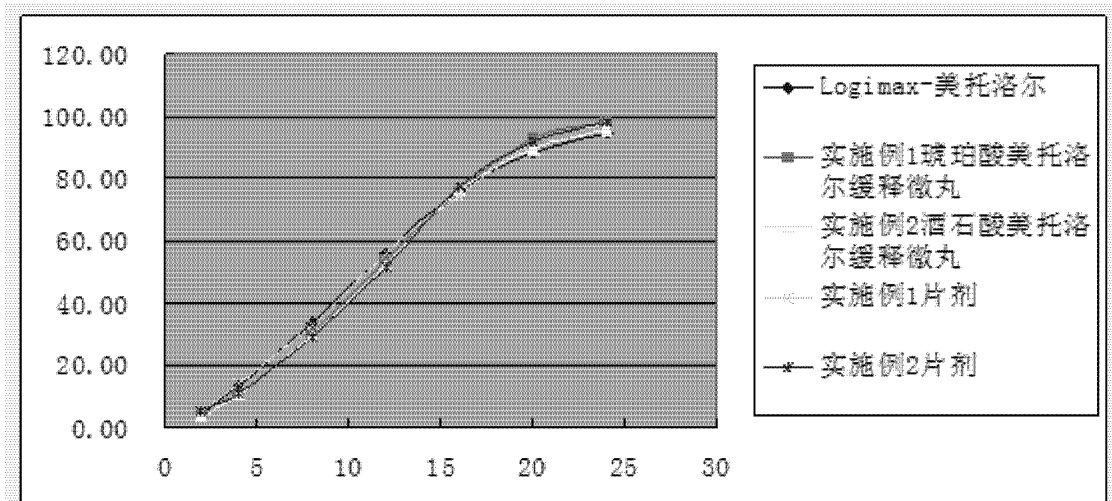


图 1

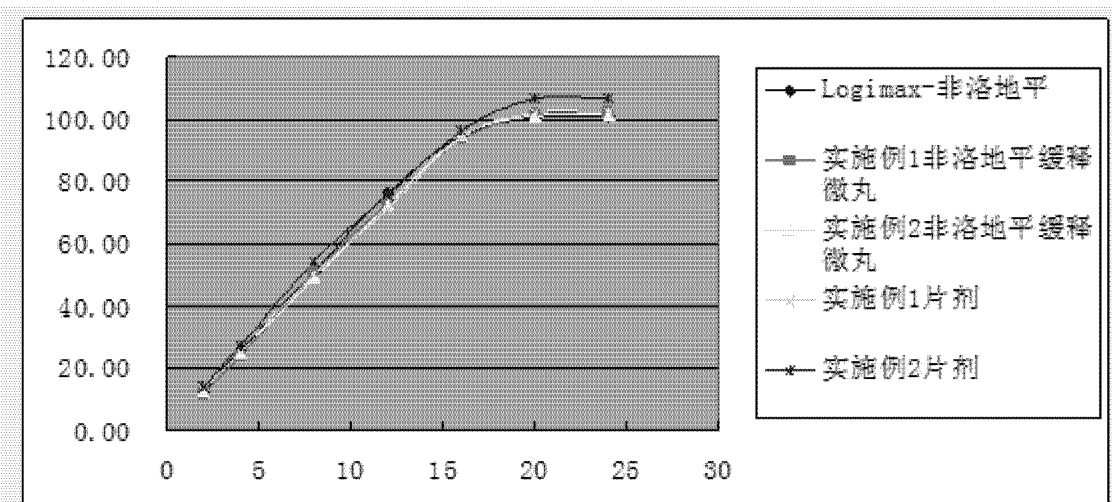


图 2