

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/215

[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/22 A61K 9/16

A61K 9/20 A61K 9/50

[21] 申请号 98801884.5

[43]公开日 2000年2月2日

[11]公开号 CN 1243438A

[22]申请日 1998.1.16 [21]申请号 98801884.5

[30]优先权

[32]1997.1.17 [33]FR [31]97/00479

[86]国际申请 PCT/IB98/00065 1998.1.16

[87]国际公布 WO98/31361 法 1998.7.23

[85]进入国家阶段日期 1999.7.16

[71]申请人 福赫尼实验室股份有限公司

地址 法国第戎

[72]发明人 A·斯塔姆

P·塞思

[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

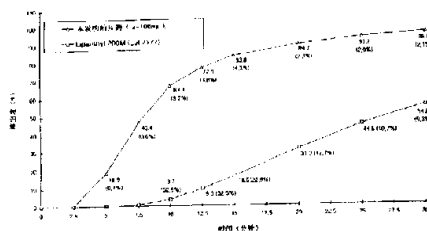
代理人 陈文平

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图页数 2 页

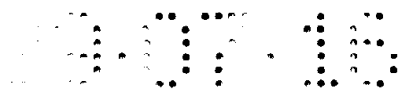
[54]发明名称 具有高生物利用率的非诺贝特药物组合物及其制备方法

[57]摘要

一种即刻释放型非诺贝特组合物,其包含(a)由至少一层包含微粒化形式的具有小于 20 μ m 大小的非诺贝特、亲水聚合物和可有可无的表面活性剂的层覆盖的惰性水溶性支持物;所说的亲水聚合物占元件(a)重量的至少 20%(重量);和(b)可有可无的一个或几个外部相或层。本发明还涉及该组合物的制备方法。



ISSN 1008-4274



权利要求书

1. 一种即刻释放型非诺贝特组合物，该组合物包含：

(a) 由至少一层包含微粒化形式的具有小于 $20\mu\text{m}$ 大小的非诺贝特、亲水聚合物和可有可无的表面活性剂的层覆盖的惰性水溶性支持物；所说的亲水聚合物占元件(a)重量的至少 20% (重量)；

(b) 可有可无的一个或几个外部相或层。

2. 按照权利要求 1 的组合物，其中表面活性剂与非诺贝特和亲水聚合物一起存在。

3. 按照权利要求 1 或 2 的组合物，其中亲水聚合物是聚乙烯吡咯烷酮。

4. 按照权利要求 2 或 3 的组合物，其中非诺贝特和表面活性剂共微粒化。

5. 按照权利要求 2-4 任一项的组合物，其中所说的表面活性剂是月桂基硫酸钠。

6. 按照权利要求 1-5 任一项的组合物，其中亲水聚合物占至少 25% (重量)。

7. 按照权利要求 1-6 任一项的组合物，其中非诺贝特/亲水聚合物的重量比为 1/10 至 4/1。

8. 按照权利要求 1-7 任一项的组合物，其中非诺贝特/亲水聚合物的重量比为 1/2 至 2/1。

9. 按照前述权利要求任一项的组合物，其中基于(a)的重量，所说的惰性水溶性支持物占 10-80%(重量)，所说的非诺贝特占 5-50%(重量)，所说的亲水聚合物占 20-60%(重量)，所说的表面活性剂占 0-10% (重量)。

10. 按照前述权利要求任一项的组合物，其中基于(a)的重量，所说的惰性水溶性支持物占 20-50%(重量)，所说的非诺贝特占 20-45% (重量)，所说的亲水聚合物占 25-45% (重量)，所说的表面活性剂占 0.1-3% (重量)。



11. 按照前述权利要求任一项的组合物，其中所说的惰性水溶性支持物的单个颗粒大小为 50 至 500 微米。

12. 一种即刻释放型非诺贝特组合物，用欧洲药典的 75rpm 旋转叶片法测定，其在由水和 2%(重量)吐温 80 组成的溶出介质中或在由 0.025M 的月桂基硫酸钠组成的溶出介质中，在 5 分钟内溶出至少 10%，在 10 分钟内 20%，在 20 分钟内 50%，在 30 分钟内 75%。

13. 按照前述权利要求任一项的组合物，该组合物是片剂形式。

14. 用于制备前述权利要求任一项的药物组合物的方法，该方法包括以下步骤：

(a) 制备微粒化的颗粒大小低于 $20\mu\text{m}$ 的非诺贝特在亲水聚合物和可有可无的表面活性剂的溶液中的悬浮液；

(b) 将步骤 (a) 获得的悬浮液施用到惰性的水溶性支持物上；

(c) 可有可无地，用一个或几个相或层包衣这样获得的粒子。

15. 按照权利要求 14 的方法，其中步骤 (b) 在流化床造粒机中进行。

16. 按照权利要求 14 或 15 的方法，该方法包括压缩从步骤 (b) 或 (c) 获得的产品的步骤。

17. 微粒化形式的颗粒大小小于 $20\mu\text{m}$ 的非诺贝特在亲水聚合物和可有可无的表面活性剂的溶液中的悬浮液。

18. 按照权利要求 17 的非诺贝特悬浮液，其中非诺贝特浓度为 1-40% (重量)，优选 10-25% (重量)。

19. 按照权利要求 17 或 18 的非诺贝特悬浮液，其中亲水聚合物的浓度为 5-40% (重量)，优选 10-25% (重量)。

20. 按照权利要求 17、18 或 19 的非诺贝特悬浮液，其中表面活性剂的浓度低于 5% (重量)。

说明书

具有高生物利用率的非诺贝特药物组合物及其制备方法

本发明涉及一种通过提高溶出度而具有高生物利用率的新药物组合物及其制备方法。本发明更具体地说涉及一种用于口服施用的药物组合物，该组合物包含低水溶性的有效成分。

许多有效成分的缺点是在含水介质中可溶解性低，这样溶出度不足；因而，导致了在口服之后有机体内的生物利用率低。这样，需要服用的治疗剂量必须增加以克服这一缺点。这特别是对于许多降血脂有效成分，如属于非贝特（fibrate）族的有效成分。

非诺贝特（fenofibrate）是非贝特族的熟知的降血脂药物，该药物的不同剂量形式（100 和 300mg，例如 Secalip®）有市售，但是这些形式都导致有效成分的生物利用率低。事实上，因为其低的水溶性，非诺贝特在消化道中吸收率低，因而其生物利用率是不完全的、不规则的，经常因人而异。

为了改善非诺贝特的溶出特性和其生物利用率，从而降低所要求服用的剂量，增加其溶出度使其能达到接近 100%的水平是有用的。

此外，为了病人的舒适性，寻求仅要求每日服用药物一次而产生与每日服用几次效果相同的剂型是有利的。

EP-A-0330532 公开了用于提高非诺贝特的生物利用率的方法。这一专利描述了非诺贝特与表面活性剂共微粒化的效果，例如与十二烷基硫酸钠，以提高非诺贝特的溶解性，由此增加其生物利用率。这一专利说明：非诺贝特与固体表面活性剂共微粒化提高非诺贝特生物利用率的程度，比通过添加表面活性剂、或通过仅微粒化非诺贝特、或通过充分混合分别微粒化的非诺贝特与表面活性剂要大得多。所使用的溶出方法是通常的旋转叶片技术（欧洲药典）：产物溶出动力学在固定体积的溶出介质中再标准化的装置搅拌下测量；还使用欧洲药典的一种替代技术进行了试验，即持续流动室法。

EP-A-0330532 中的方法导致一种新的制剂形式的形成，其中所说的有效成分与固体表面活性剂共微粒化提高了非诺贝特的溶出度，这样就增加了生物利用率，这就使得对于给定水平的效果可以降低药物的每日剂量：分别是 67mg 和 200mg 而不是 100mg 和 300mg。

然而，在该专利中的制备方法不完全令人满意，因为它不能导致有效成分完全的生物利用率，而且有几个缺点。非诺贝特与固体表面活性剂共微粒化的技术确实提高了有效成分的溶出度，但是这种溶出度仍然是不完全的。

这样，需要提高非诺贝特的生物利用率以达到在很短的时间内接近于 100% 的水平(或无论如何好于下列限制：在由添加了 2% 吐温 80 的 1200ml 水组成的介质中、或由添加了 0.025M 的月桂基硫酸钠的 1000ml 水中，在 75rpm 的叶片旋转速度下，在 5 分钟内溶出度达到 10%，在 10 分钟内达到 20%，在 20 分钟内达到 50%，在 30 分钟内达到 75%)，甚至是使用具有低表面活性剂含量的溶出介质时也是这样。

申请者令人惊奇地发现：可能通过一种通过把有效成分的悬浮液喷雾到惰性的水溶性惰性载体上来制备药物组合物的新方法解决这一问题。本发明也涉及这样制备的药物组合物。

人们已知使用聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮用于生产片剂，以重量计的浓度为约 0.5-5%、最大 10%。在这种情况下，聚乙烯吡咯烷酮用作粘结剂。同样，聚合物如羟甲丙甲基纤维素作为制粒粘结剂是已知的。例如，欧洲专利申请 0,519,14421 公开了低溶解性物质 omeprazole 的丸剂，该丸剂通过将包含所说聚合物的溶液中的有效成分的分散液或悬浮液喷雾到流化床造粒机上的惰性小丸上而获得。然而，聚合物 (HPMC 和 HPC) 在这里也是仅用作制粒粘结剂，基于有效成分的重量用量为大约 50%，考虑到大惰性小球(大约 700 μm)的存在、终产物的总重量，有效成分和聚合物的终含量很低，仅为最终包衣丸重量的百分之几。最后，可以注意到：在该文件中惰性小丸的大小相当大，这在非诺贝特的情况下将导致体积对于易于口服来说太大的最终制剂。

聚合物如聚乙烯吡咯烷酮用于制造“固体分散体”的用途是已知的，

本发明也提供了用于制备本发明药物组合物的方法，该方法包括下列步骤：

(a) 在亲水聚合物和可有可无的表面活性剂的溶液中制备粒子大小小于 $20\mu\text{m}$ 的微粒化形式非诺贝特的悬浮液；

(b) 将步骤(a)获得的悬浮液施用到惰性水溶性支持物上；

(c) 可有可无地，用一个或几个相或层包衣这样获得的粒子。

步骤(b)优选地在流化床造粒机中进行。

该方法可以包括一个压缩步骤(b)或(c)中获得的产物(加或不加额外的赋形剂)的步骤。

本发明也提供了在亲水聚合物和可有可无的表面活性剂的溶液中的、粒子大小小于 $20\mu\text{m}$ 的微粒化形式非诺贝特的悬浮液。

本发明将在下列的说明书中参照附图进行详细描述，其中：

图 1 是按照本发明的组合物与 Lipanthyl® 200M 的溶出特性的比较研究的图示；

图 2 是按照本发明的组合物与德国市场上出售的药物产品的溶出特性的比较研究的图示。

在本发明中，短语“微粒化形式”是指颗粒形式的物质，微粒的大小小于或等于大约 $20\mu\text{m}$ 。

这一大小优选地小于或等于 $10\mu\text{m}$ 。

在本发明的框架中，短语“惰性水溶性支持物”是指任何赋形剂，一般是亲水的、药学上惰性的、结晶或无定形的、颗粒形式的、在所使用的操作条件下不产生化学反应，而且在含水介质中是可溶的，在胃酸性介质中更是如此。这样的赋形剂的例子是糖的衍生物，如乳糖、蔗糖、水解淀粉(麦芽糖糊精)等。混合物也是适用的。惰性的水溶性支持物的单个颗粒大小可以例如为 50 至 500 微米。

在本发明中短语“亲水聚合物”是指任何高分子量(例如大于 300)物质，该物质对水具有足够的亲和性以溶解于其中并形成凝胶。这样的聚合物的例子是聚乙烯吡咯烷酮、聚(乙烯醇)、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、明胶等。聚合物的混合物也是适用

的。

优选的亲水聚合物是聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。在本发明中使用的聚乙烯吡咯烷酮具有，例如，10,000至100,000的分子量，优选例如20,000至55,000。

术语“表面活性剂”在本发明中以其通常的意义使用。任何表面活性剂都是适合的，不论是两性的、非离子的、阳离子的还是阴离子的。这样的表面活性剂的例子是月桂基硫酸钠、聚氧乙基脱水山梨醇的单油酸酯、单月桂酸酯、单棕榈酸酯、单硬脂酸盐或其它酯、二辛基磺基琥珀酸钠(DOSS)、卵磷脂、硬脂醇、鲸蜡硬脂醇、胆固醇、聚氧乙基蓖麻油、聚氧乙基脂肪酸甘油酯、poloxamer®(聚羟体)等。表面活性剂的混合物也是适用的。

优选的表面活性剂是月桂基硫酸钠，它可以与非诺贝特共微粒化。

按照本发明的组合物还可以含有任何通常用于药物与化学领域的赋形剂，该赋形剂要与有效成分相容，如粘合剂、填料、色素、崩解剂、润滑剂、润湿剂、缓冲液等。例如，能用于本发明的赋形剂可以举出：微晶纤维素、乳糖、淀粉、胶体二氧化硅、滑石、甘油酯、硬脂酰富马酸钠、二氧化钛、硬脂酸镁、硬脂酸、交联的聚乙烯吡咯烷酮(AC DI SOL®)、羧甲基淀粉(Explotab®、Primojel®)、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、明胶等。

本发明的短语“外部相或层”是指在具有有效成分的元素(形成“核心”)上的任何包衣。事实上，在包衣核心之上设置一个或几个相或层是有用的。这样，本发明涉及具有一个层的单一核心，也涉及在一相中的多个核心，如从“核心”与相混合形成片剂的情况。在本发明中，“外部相或层”不应理解为对组合物产生持续释放效果的包衣。

该外层包含常用的赋形剂。

也可以设置一个包含用于制备片剂的添加剂的层。在该实施方案中，外层包含崩解剂和例如润滑剂；这样，覆盖和混合的微粒可以易于压缩，而且在水中容易崩解。

按照本发明的组合物通常包含，基于除去外部相或层的总组合物重

量, 10-80%(重量), 优选 20-50%(重量)的惰性水溶性支持物, 5-50%(重量), 优选 20-45%(重量)的非诺贝特, 20-60%(重量), 优选 25-45%(重量)的亲水聚合物, 0-10%(重量), 优选 0.1-3%(重量)的表面活性剂。

外部层或相如果存在, 可占到总重量的 80%, 优选地占到 50%(重量)。

亲水聚合物优选地占元件 a)重量的 25%(重量)以上。

非诺贝特/亲水聚合物的重量比可以在例如 1/10 至 4/1, 优选地在例如 1/2 至 2/1 之间。

当使用表面活性剂时, 表面活性剂/亲水聚合物的重量比可以在例如 1/500 至 1/10, 优选地在例如 1/100 至 5/100 之间。

在一个实施方案中, 本发明的组合物采用片剂的形式。

该片剂优选地由元件(a)(以颗粒的形式)和外部相压制而成。

在另一个实施方案中, 本发明的组合物采用包在胶囊内(例如明胶)或在药袋内的颗粒形式。

本发明的组合物特别适合于通过口服给用有效成分。

按照本发明的组合物通过一种新方法制备, 该方法包括将在亲水聚合物和可有可无的表面活性剂的溶液中的微粒化形式有效成分的悬浮液喷雾到惰性核心上。

表面活性剂存在时, 有效成分可以与表面活性剂共微粒化。人们可以优选地使用 EP-A-0330532 的指导。

本发明的方法包括使用流化床造粒技术的原则, 但是用特定的起始材料, 以达到提高的溶出度和提高的生物利用率。具体地说, 本发明使用了在亲水聚合物和可有可无的表面活性剂的溶液中的微粒化有效成分的悬浮液。

流化床造粒技术广泛地用于药物工业制备胶囊或片剂。按照现有技术, 通常将粉末或粉末混合物(有效成分+赋形剂)放在造粒机中的流化床内悬浮, 将包含粘结剂和可有可无的表面活性剂的溶液喷雾到该床上以形成颗粒。流化床造粒技术对本领域的技术人员是熟知的, 同时

应参考标准著作(例如“冲模片剂”, de Ritschel, Cantor Aulendorf 编辑, 211-212 页)。

如上已表明的, 本发明包括将微粒化有效成分与亲水聚合物的悬浮液喷雾到惰性载体上。在造粒之后, 形成的粒状物包含, 例如, 分离的(或可能通过喷雾溶液凝聚在一起的)乳糖晶体、粘附在晶体表面的有效成分和聚乙烯吡咯烷酮的颗粒。粒状物同样可以是附聚的包衣晶体或甚至具有另一包衣的这种附聚物。

本发明的组合物也可以用其它方法制备, 例如通过把微粒化有效成分的溶液喷雾到水溶性惰性支持物上。

这样获得的粒状物可以(如果需要)用外部层包衣或压缩成片剂或形成附聚物。

使用通常的包衣技术(如在桶状或流化床包衣器上的包衣)施加外层。

当压缩获得的粒状物(随后包衣与否)以形成片剂时, 该步骤可以使用任何适合的常用技术(例如使用交替或旋转压缩设备)进行。

重要的起始产物是有效成分的悬浮液。该悬浮液通过将微粒化的有效成分悬浮在包含亲水聚合物和可有可无的溶解在一种溶剂中的表面活性剂的溶液中来制备。如果使用表面活性剂, 将溶解在溶剂中(烧杯+磁力搅拌器或桨叶搅拌器)。然后, 将亲水聚合物(聚乙烯吡咯烷酮)搅拌下分散在前述获得的溶液中。根据聚合物的溶解性, 该聚合物或者溶解在溶液中或形成具有或高或低稠度的凝胶或悬浮液。在一直搅拌下, 将微粒化的有效成分以细雨的形式分散至上述溶液或悬浮液中, 形成均一悬浮液。这些步骤的顺序可以颠倒。使用的溶剂可以是水性溶剂或有机溶剂(例如乙醇)。例如可以使用去离子水。

悬浮液中有效成分的浓度是 1-40% (重量), 优选地是 10-25%。

悬浮液中亲水聚合物的浓度是 5-40% (重量), 优选地是 10-25%。

悬浮液中的表面活性剂的浓度是 0-10% (重量), 优选地低于 5%。

本发明也涉及这种新的悬浮液。

不希望限制于特定的理论, 申请人相信: 这种新方法(使用在亲水聚

合物溶液中的微粒化有效成分的悬浮液)使得可以获得一种新的组合物, 其中有效成分以非附聚的形式存在。

下列的实施例说明本发明而不限制本发明。

实施例 1 本发明的非诺贝特药物组合物的制备

制备一种包含下列组分的元件 a) 的组合物: 微粒化的非诺贝特、Plasdone®、Capsulac®和月桂基硫酸钠。

微粒化的非诺贝特具有大约 5 μ m 的颗粒大小(使用库尔特氏粒度计数器测量)。

Plasdone K25®对应于聚乙烯吡咯烷酮 PVP ISP, Capsulac® (Meggle) 对应于粗晶乳酸一水合物 (颗粒大小为 100-400 μ m)。

将月桂基硫酸钠 (7g) 溶解在水(去离子水, 1750g)中, 将微粒化的非诺贝特 (350g) 悬浮在所获得的混合物中(例如, 使用螺旋搅拌器以 300rpm 搅拌 10 分钟, 然后使用 Ultra Turrax 搅拌器以 10,000rpm 搅拌 10 分钟)。然后, 在搅拌的同时添加 PVP (350g), 持续搅拌(螺旋搅拌器)直到后者溶解(30 分钟)。全部过筛 (350 μ m) 以除去可能的附聚物。

分别将乳糖 (400g) 悬浮在流化空气床造粒机内 (Glatt® GPCG1-Top Spray 型或相当的型号), 并且加热至 40 $^{\circ}$ C 的温度。

将非诺贝特悬浮液喷雾到乳糖上。该步骤在下列条件下进行: 喷雾压力: 2.1 巴, 空气流量: 70m³/h, 进口空气温度: 45 $^{\circ}$ C; 出口空气温度: 33 $^{\circ}$ C; 产物温度: 34 $^{\circ}$ C; 喷雾持续时间: 3h。

这样获得的粒状物可以放在胶囊内或转变成片剂。可以使用任何适于制备这样的制剂形式的常用技术。

对于片剂形式的转化, 向 191g 获得的粒状物(使用, 例如, 混合-研磨机类型的混合装置, 行星式混合器或周转混合器)中加入具有下列组成的外部相中:

- 56g Polyplasdone XL®(交联的聚乙烯吡咯烷酮, ISP, 如美国药典“USP-NF”以 crospovidone 的名称述及的物质, 平均分子量

>1,000,000);

- 88g Avicel® PH200(微晶纤维素);
- 3.5g 硬脂酰富马酸钠(Mendell, 美国);
- 2g Aerosil® 200(胶体二氧化硅)。

交联的聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、硬脂酰富马酸钠以及胶体二氧化硅分别是崩解剂、粘合剂、润滑剂和助流剂。

片剂可以在交替压缩机(例如 Korsch EKO)或旋转压缩机(例如 Fette Perfecta 2)上获得。

这样可以获得具有下列组成的片剂(单位为 mg):

- 元件(a):

微粒化的非诺贝特	100.0
聚乙烯吡咯烷酮	100.0
乳糖	114.3
月桂基硫酸钠	2.0

- 外部相(或层)

交联的聚乙烯吡咯烷酮	92.7
微晶纤维素	145.7
硬脂酰富马酸钠	5.8
胶体二氧化硅	3.3

实施例 2: 本发明组合物和现有技术组合物的溶出

a) 溶出介质和测定溶出的方法

寻找区别性溶出介质, 换句话说, 即两个在胃液中溶出特性非常不同的产品将有非常不同的溶出曲线。

为此, 使用了包含表面活性剂即吐温 80(聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯)的水性介质。该表面活性剂易于从各种供应商得到, 是药典中专论的目标, 并且易于实施(水溶性液态产物)。也可以使用其它表面活性剂如月桂基硫酸钠。

在下列条件下使用旋转叶片法(欧洲药典): 介质的量: 1200ml; 介

质温度：37℃；叶片旋转速度：75rpm；取样：每 2.5 分钟一次。所溶出量的测定使用分光光度法进行。重复测定 6 次。

b) 结果

本发明的组合物由包含大约 100mg 按实施例 1 所制备的非诺贝特的两个片剂组成。

现有技术组合物是 Laboratoires Fournier 的 Lipanthyl® 200M, 包含 200mg 非诺贝特, 该组合物对应于按照 EP-A-0330532 的指导制备的 200mg 非诺贝特的胶囊, 非诺贝特与月桂基硫酸钠共微粒化, 并包含乳糖、预先明胶化的淀粉、交联的聚乙烯吡咯烷酮以及硬脂酸镁。

在图 1 中用图表显示了获得的结果, 其中显示了溶出百分比, 在括弧中表明了所观察到的标准差。

这些结果清楚地显示了本发明组合物的溶出特性具有明显好于现有技术组合物的。

这些结果也清楚地显示了用本发明的组合物, 所观察到的标准差明显地低于现有技术的组合物。

实施例 3: 本发明组合物和现有技术组合物生物利用率的研究

生物利用率的测定在健康志愿者身上进行。

测定了下列组合物:

- 按照本发明的组合物: 包含按照实施例 1 制备的粒子的胶囊, 含 200mg 非诺贝特。

- 按照现有技术的第一组合物: Laboratoires Fournier 的 Lipanthyl® 200M, 含 200mg 非诺贝特, 等同于前述实施例。

- 现有技术的第二组合物: 胶囊形式的 Secalip® (三个 100mg 胶囊形式的 300mg 非诺贝特)。

在 6 个接受单一剂量非诺贝特的健康志愿者上进行研究, 在两次服用之间有一段最小 6 天的休息期。用于药物动力学分析的样品在每次给药后按下列时间收集: 服药后的 0.5h; 1h; 2h; 3h; 4h; 5h; 6h; 8h; 10h; 12h; 24h; 36h; 48h; 72h 和 96 小时。测定每个样品的血

浆中非诺贝特的含量。

所获得的结果在表 1 中给出。

表 1

产物	剂量 (mg)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC 0-t ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	AUC 0- ∞ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)
本发明	200	5.4	6	23	148	162
Secalip®	3×100	1.1	25	39	53	56
Lipanthyl®	200	1.6	8.3	41	71	92

C_{max}: 最大血浆浓度

t_{max}: 达到 C_{max} 的时间

t_{1/2}: 血浆半衰期

AUC 0-t: 从 0 至 t 曲线下的面积

AUC 0- ∞ : 从 0 至 ∞ 的曲线下的面积

结果清楚地表明: 本发明的组合物的溶出度高于现有技术的组合物, 相对于现有技术组合物所获得生物利用率, 本发明的组合物导致了有效成分生物利用率显著提高。

实施例 4: 本发明组合物和当前德国市场上的产品的溶出特性的比较

在德国市场上存在即刻释放的或持续释放的非诺贝特制剂。如在法国一样, 100mg 和 300mg(常用的)形式与 67 和 200mg 形式(具有提高的生物利用率, 按照 EP-A-0330532 的指导)共存。这些产品如下:

-Fenofibrate-Ratiopharm; Ratiopharm-Ulm;

胶囊;

组成: 100mg 非诺贝特;

赋形剂: 乳糖、玉米淀粉、硬脂酸镁, E171 着色剂、明胶。

- Durafenat; Durachemie-Wolfratshausen

胶囊;

组成: 100mg 非诺贝特;

赋形剂：乳糖、玉米淀粉、硬脂酸镁、E171 着色剂、明胶。

- Normalip pro; Knell-Ludwigshafen;

胶囊；

组成：200mg 非诺贝特；

赋形剂：交联的聚乙烯吡咯烷酮、明胶、一水合乳糖、硬脂酸镁、玉米淀粉、月桂基硫酸钠、E132 和 E171 着色剂。

对下列几种药物进行比较：

- 按实施例 1 的方法制备的本发明的片剂 (2×100mg)
- Normalip pro® (200mg)；
- Lipanthyl® 200M (200mg) (按照前面的实施例)；
- Fenofibrate-Ratiopharm® (2×100mg)
- Durafena® (2×100mg)。

在与前述实施例相同的条件下进行测定。图 2 报告了结果。

这些结果清楚地显示：本发明的组合物与现有技术组合物相比具有明显提高的溶出度。

很明显，本发明不受上述实施方案的限制，可以有許多本领域技术人员易于达到的变化方案。

说明书附图

图 1

