

吲达帕胺微孔渗透泵片的设计与制备

连潇嫣, 任晓文*, 李洪起, 王 博
天津药物研究院, 天津 300193

摘要:目的 设计并制备吲达帕胺微孔渗透泵片剂。方法 通过单因素考察和正交试验设计, 以释放度为指标筛选优化处方。结果 以微晶纤维素(MCC)、可压性淀粉、乳糖、氯化钠、羟丙基甲基纤维素(HPMC) K4M、十二烷基硫酸钠为片芯材料; 以醋酸纤维素、聚乙二醇(PEG) 400、邻苯二甲酸二乙酯(DEP)的丙酮溶液为包衣液, 制备了吲达帕胺微孔渗透泵控释片。16 h累积释放率达到90%, 体外释药行为符合零级释药模型, $r=0.995\ 9$ 。结论 该处方工艺简单、有效、重现性好, 制得的吲达帕胺微孔渗透泵片可达到理想的控释效果。

关键词: 吲达帕胺微孔渗透泵片; 吲达帕胺; 正交试验; 零级释放

中图分类号: R944.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)05-0397-06

Design and preparation of indapamide micro-porous osmotic pump tablet

LIAN Xiao-yan, REN Xiao-wen, LI Hong-qi, WANG Bo
Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To design and prepare indapamide micro-porous osmotic pump tablet. **Methods** By single-factor and orthogonal test design with the *in vitro* release as the main indicator, optimal formulation modified to release drug over 16 h was obtained. **Results** Microcrystalline cellulose (MCC), amylum pregelatinisatum, lactose, sodium chloride, hypromellose (HPMC) and sodium dodecylsulfate (SDS) were used to make the tablet core. Cellulose acetate (CA), PEG 400, diethyl phthalate (DEP), and acetone were selected as the coating solution. Cumulative drug release of the optimal formulation at 16 h exceeded 90% with the excellent Zero-order release character *in vitro* ($r=0.995\ 9$). **Conclusion** The formulation and preparation technology of the indapamide micro-porous osmotic pump tablet are simple but effective, showing good reproducibility. The supposed indapamide porosity osmotic tablets can realize ideal controlled drug release.

Key words: indapamide micro-porous osmotic pump tablet; indapamide; orthogonal test; Zero order release

吲达帕胺(indapamide)为磺胺类利尿药, 具有利尿和钙拮抗作用, 是一种强效、长效的降压药。但在长期服药过程中, 可能出现低血钾症等不良反应^[1]。如将其制备成缓控释制剂, 则可以达到平稳降压、减轻药物不良反应的目的。渗透泵制剂具有恒速释药的特性, 且释放不受介质 pH 值、胃肠道蠕动等因素的影响, 更有利于保持体外释放与体内吸收的相关性, 但目前多应用于水溶性药物的研究方面。且传统渗透泵制备方法设备要求高, 生产工艺复杂^[2-7]。因此本实验以吲达帕胺为难溶性药物的模型, 研究制备微孔渗透泵片剂的方法, 摸索用更简单、实用的方法将难溶性药物制备成渗透泵控释

制剂。

1 材料与仪器

1.1 药品与试剂

吲达帕胺原料(质量分数为99.7%, 天津药物研究院药业有限责任公司); 吲达帕胺对照品(供含量测定用, 中国药品生物制品检定所); 预胶化淀粉(湖州展望药业有限公司); 乳糖、聚乙二醇(PEG) 400(北京凤礼精求商贸有限责任公司); 氯化钠(河北华晨药业有限公司); 甘露醇(青岛明月海藻集团有限公司); 羟丙基甲基纤维素(HPMC) K4M(上海卡乐康公司); 硬脂酸镁(营口奥达制药公司); 醋酸纤维素(上海昌为医药辅料技术有限公司); 邻

收稿日期: 2011-08-19

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(2010CB735602)

作者简介: 连潇嫣(1979—), 女, 河南人, 助理研究员, 硕士, 2002年毕业于中国药科大学药物分析专业, 2011年获得天津大学药剂学专
业理学硕士学位, 从事药物新剂型与新技术研究。Tel: (022)23006953 E-mail: lianxy@tjipr.com

*通讯作者 任晓文(1966—), 女, 研究员, 主要从事药物新剂型及药物分析研究。Tel: (022)23006953

苯二甲酸二乙酯 (天津市光复精细化工研究所); 95%乙醇溶液 (天津天河化学试剂厂)。

1.2 仪器

DP/30 型单冲压片机 (北京国药龙立科技有限公司); ZRS—4 智能溶出试验仪 (天津大学无线电厂); BY300A 型小型包衣锅 (上海黄海药检仪器厂); LabAlliance 高效液相色谱仪 (美国实验仪器公司)。

2 方法与结果

2.1 吲达帕胺微孔渗透泵片的制备

2.1.1 片芯的制备 将吲达帕胺原料与促渗剂、助悬剂、填充剂、溶解度调节剂等辅料过 100 目筛, 按处方量以等量递增法混匀, 用 80%乙醇溶液制软材, 24 目筛制粒, 55 °C 干燥, 20 目筛整粒, 加适量硬脂酸镁, 混匀, 用 8 mm 浅凹冲压片, 使每片含吲达帕胺 1.5 mg。

2.1.2 半透膜的包衣 按处方量将醋酸纤维素溶于丙酮中, 待溶解完全后, 加入处方量的增塑剂和致孔剂, 混匀, 即得。将片芯置于包衣锅内, 保持片床温度约 30 °C、包衣液喷速 5 mL/min、包衣锅转速 30 r/min 的条件下包衣, 使衣膜达到预定增重。包衣片在 40 °C 下固化 24 h, 即得吲达帕胺微孔渗透泵片。

2.2 体外累积释放率的测定

按照释放度测定法 (《中国药典》2010 年版二部附录 XC, 第三法), 以水 250 mL 为释放介质, 转速 75 r/min, 于每杯中投 1 片, 依法操作, 经 1、2、4、6、8、16 h, 用 0.45 μm 滤膜滤过, 取续滤液 1 mL, 作为供试品溶液。及时补加等温同体积释放介质。

另精密称取吲达帕胺对照品适量, 先加乙腈, 再加水稀释制成 6 μg/mL 溶液, 作为对照品溶液。

按照《中国药典》2010 年版二部吲达帕胺测定项下条件, 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以甲醇-水-冰醋酸 (45:55:0.1) 为流动相, 检测波长为 240 nm, 分别取供试品及对照品溶液 20 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图。按外标法以峰面积计算每片各时间点的累积释放率。

2.3 片芯处方对体外释放度影响

2.3.1 渗透压促进剂的种类对释放的影响 由于吲达帕胺本身溶解度很小, 其饱和溶液无法产生足够的渗透压来维持适宜的释药速率, 因此需加入促渗剂^[8-13]。因此分别以等量的乳糖、乳糖和氯化钠的

混合物、甘露醇作为促渗剂, 考察其对药物释放的影响, 结果见图 1。可见渗透压促进剂的种类对吲达帕胺微孔渗透泵片的释放有一定影响。单用乳糖, 在开始时促渗作用比较明显, 药物前期释放速率较快, 而后期释放减慢; 单用甘露醇, 与乳糖相似; 乳糖和氯化钠联合使用时, 释放行为较为平稳。且加入适量的乳糖还可以改善片剂的流动性和可压性, 故选择氯化钠和乳糖共同作为促渗剂。

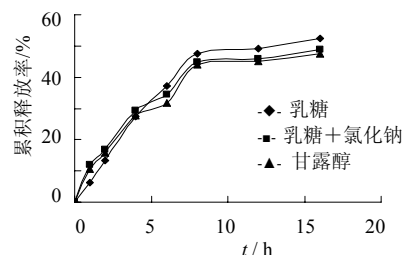


图 1 不同渗透压促进剂处方的释放度曲线 (n=3)

Fig. 1 Release curves of prescriptions with different osmotic agents (n=3)

2.3.2 促渗剂的用量对释放的影响 分别加入 100、150、200 mg 乳糖和氯化钠混合物作为促渗剂, 比例为 1:1, 考察促渗剂用量对药物释放的影响, 结果见图 2。结果显示, 促渗剂的用量对药物释放影响显著。随着其用量的加大, 药物释放速率也随之加快, 且累积释放率提高。但当达到一定用量时, 变化不再明显。这是因为随着促渗剂用量增加, 片芯内溶液均能在更长的时间内保持较高的渗透压, 使药物持续不断地向外释放。所以, 选择促渗剂的用量为 150 mg。

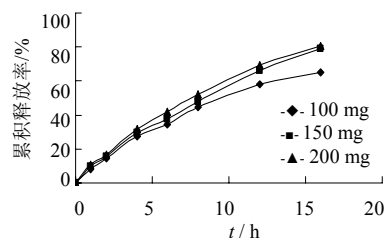


图 2 不同用量促渗剂的释放度曲线 (n=3)

Fig. 2 Release curves with different contents of osmotic agents (n=3)

2.3.3 助悬剂用量对释放的影响 以 HPMC K4M 为助悬剂, 分别于片芯中加入 10、20、30、40 mg, 考察其不同用量对药物释放的影响。结果见图 3。结果显示, 在考察范围内助悬剂的用量对药物释放

有显著的影响。随着 HPMC K4M 用量的增加, 药物的释放速率减慢, 累积释放率降低。这可能是因为随着 HPMC K4M 用量的增加, 其遇水后形成的凝胶层黏度过大、阻滞作用增强, 水分子进入片芯的速率减慢, 药物释放速度趋于缓慢。HPMC K4M 用量为 20 mg 时, 释放速度适中、曲线平缓。所以, 选定 HPMC K4M 用量为 20 mg。

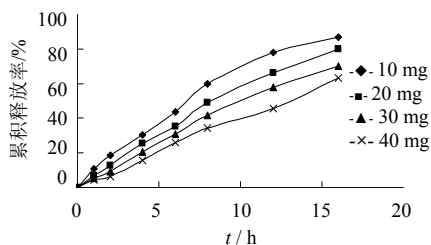


图3 不同用量助悬剂的释放度曲线 (n=3)

Fig. 3 Release curves with different contents of suspending agent (n=3)

2.3.4 溶解度调节剂的选择 在前期的预试验中, 吡达帕胺在释放度测定过程中一直未能达到全溶出。考虑到吡达帕胺随着介质碱性增强而溶解度增大的性质, 尝试加入溶解度调节剂调节药物释放。分别选择十二烷基磺酸钠、碳酸钠、碳酸氢钠 3 种溶解度调节剂, 考察所制片剂的释放度。结果见图 4。结果显示, 加入十二烷基磺酸钠的处方, 可以达到完全释放。这可能一方面由于十二烷基磺酸钠为弱碱性化合物, 溶解后对片芯微环境有一定的调节作用, 使吡达帕胺在偏碱性环境中溶解度增加; 另一方面由于十二烷基磺酸钠是表面活性剂, 可能形成胶束, 因而增加吡达帕胺的溶解。

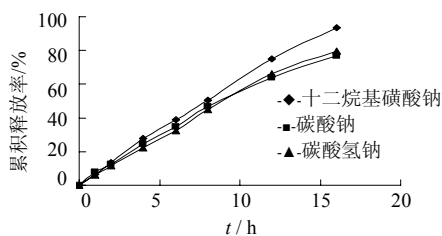


图4 不同溶解度调节剂的释放度曲线 (n=3)

Fig. 4 Release curves with different solubility regulators (n=3)

2.3.5 填充剂的选择 为进一步提高压片时颗粒的流动性、可压性, 得到具有一定硬度的片芯, 处方中还加入了适量微晶纤维素作为填充剂。此外, 由于微孔渗透泵片剂释放初期, 主要为水透过衣膜进入片芯、PEG 400 溶解形成微孔的过程。此时, 药

物还不能通过微孔释放, 容易产生释放曲线上的时滞阶段。因此, 加入可压性淀粉, 利用其遇水膨胀的特性, 协同 PEG 400 的溶解, 使形成的微孔增大, 帮助 PEG 400 溶解脱落, 迅速形成释药孔, 从而避免了时滞现象。

2.4 包衣液处方考察

2.4.1 包衣材料的选择 半透膜是微孔渗透泵片控制和调节药物释放的关键因素。常用的半透膜材料有醋酸纤维素、乙基纤维素等。由于乙基纤维素脆性较大, 没有醋酸纤维素柔韧性好, 因此本实验选用醋酸纤维素为包衣材料, 对增塑剂、致孔剂、包衣增重等影响因素进行研究^[13-19]。

2.4.2 致孔剂种类对释放的影响 在对不同相对分子质量的 PEG 的考察过程中发现, 随着 PEG 相对分子质量的增加, 药物的释放速度减慢。这是由于随 PEG 相对分子质量的增加, 遇水后的溶解速度减慢, 溶蚀后形成孔道的速度减慢, 从而药物的释放速率也随之减慢, 尤其在释药初期引起时滞现象。选择 PEG 400 作为致孔剂, 释药曲线较为理想。

2.4.3 增塑剂种类对释放的影响 考察了柠檬酸三乙酯 (TEC) 和邻苯二甲酸二乙酯 (DEP) 两种增塑剂, 进行释放度测定。由于 TEC 为水溶性增塑剂, 衣膜水化后, TEC 从膜中溶出, 反而形成更多微孔, 使膜的力学和渗透性能显著改变而失去控释能力; 而 DEP 为水不溶性增塑剂, 水化后 DEP 溶解较少, 在干湿两种状态下膜性能都相对强韧。所以, 以 TEC 为增塑剂时, 释药速率过快; 而使用 DEP 为增塑剂时, 释药曲线较平稳。

2.4.4 包衣液处方优化 经过单因素试验考察, 衣膜的厚度 (以包衣增重表示) (A)、增塑剂 DEP 用量 (B) 和致孔剂 PEG 400 用量 (C) 是影响微孔渗透泵片释药行为的主要因素。因素水平见表 1。

表 1 因素与水平
Table 1 Factors and levels

水平	因素		
	A/%	B/%	C/%
1	5	25	20
2	6	30	30
3	7	35	40

采用 3 因素 3 水平正交试验设计优化包衣液处方, 以 2、8、16 h 累积释放率和时间 - 释放率线性回归所得直线的相关系数 (r) 为评价指标, 运用加

权评分法将上述 4 个指标合并为单一指标考察。2 h 的释放度 (L_{2h}) 用来考察药物有无时滞或突释, 以 10% 为指标, 权重系数为 1; 8 h 的释放度 (L_{8h}) 用来考察其释药特性, 以 50% 为指标, 权重系数为 1; 16 h 的释放度 (L_{16h}) 用来考察药物是否完全释放, 以 100% 为指标, 权重系数为 1; 相关系数 (r) 用以考察药物是否符合零级释药规律, 以 1 为指标, 权重系数为 2。即 $L = |L_{2h} - 10\%| \times 100 + |L_{8h} - 50\%| \times 100 + |L_{16h} - 100\%| \times 100 + |r - 1| \times 100$ 。L 越小, 则表示释药速率越好, 越接近零级释药规律。结果见表 2、3。

表 2 正交试验结果

Table 2 Result of orthogonal test

试验号	A	B	C	D(空白)	L
1	1	1	1	1	36.67
2	1	2	2	2	32.35
3	1	3	3	3	60.38
4	2	1	2	3	57.14
5	2	2	3	1	52.29
6	2	3	1	2	15.07
7	3	1	3	2	104.65
8	3	2	1	3	25.34
9	3	3	2	1	72.38
Ij	43.133	66.153	25.693	53.780	
IIj	41.500	36.660	53.957	50.690	
IIIj	67.457	49.277	72.440	47.620	
R	25.957	29.493	46.747	6.160	

表 3 方差分析结果

Table 3 Results of variance analysis

因素	离均差平方和	自由度	F 值	显著性
A	1 268.041	2	22.278	$P < 0.05$
B	1 313.859	2	23.083	$P < 0.05$
C	3 325.700	2	58.429	$P < 0.05$
D(误差)	56.920	2		

$F_{0.05}(2,2)=19.0$ $F_{0.01}(2,2)=99.0$

通过直观分析和方差分析可见, PEG 400 的用量、包衣增重和 DEP 的用量对释放均有显著影响, 但各因素对药物释放速率影响的主次关系为 $C > B > A$ 。包衣液最佳处方为 $A_2B_2C_1$, 即包衣增重为片芯的 6%, DEP 的用量为 30%, PEG 400 的用量为 20%。

2.5 包衣工艺对药物释放的影响

除了包衣液的处方组成, 包衣工艺也是影响衣膜成型质量的重要因素。因此对关键的工艺参数也进行了考察。

2.5.1 喷雾速度对释放的影响 分别以 2、5、8 mL/min 的包衣液喷速对同一批片芯进行包衣, 考察其对片剂释放度的影响。结果见图 5。结果表明, 在考察范围内, 随着喷雾速度的加快, 药物释放减慢。因此认为喷雾速度的增加使包衣液的雾化程度减弱, 溶剂挥发减慢, 所以聚合物能充分地在溶剂中交联, 形成了较为致密、均匀的衣膜, 使释药速率变慢。但喷雾速度也不能过大, 否则溶剂来不及挥发, 产生聚集和粘连, 从而影响衣膜的完整性, 易出现“粘片”或“剥落”现象, 还会导致药物向片子表面衣膜迁移, 影响成膜。而喷雾速度过小时, 溶剂很快挥发, 包衣液来不及附着于片芯表面即被干燥吹走, 造成包衣液损失, 衣膜厚度降低, 释放加快。选择喷雾速度为 5 mL/min 时, 衣膜均匀、光滑、完整, 释放稳定、重现性好。

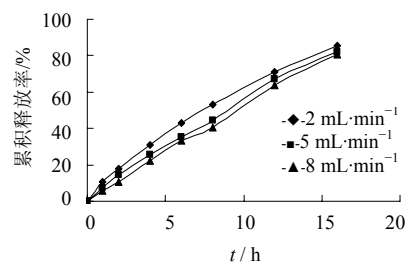
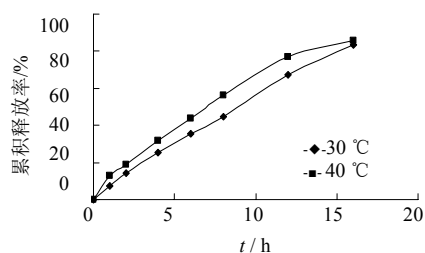


图 5 不同喷雾速度包衣片剂的释放度曲线 ($n=3$)

Fig. 5 Release curves of coating tablet with different spray rates ($n=3$)

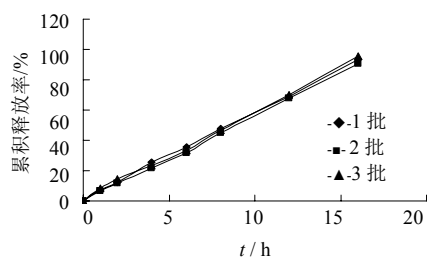
2.5.2 包衣温度对释放的影响 片床温度具有蒸发溶剂和软化衣膜的双重作用, 与干燥效率和包衣成膜的情况密切相关。实验考察了包衣温度为 30、40 °C 两个条件, 对同一批号的片芯进行包衣, 测定所制片剂的释放度, 结果见图 6。结果表明, 包衣温度升高时, 药物释放速率加快。这是因为温度升高后, 溶剂挥发更快, 包衣液还没有充分在片芯表面铺展就被干燥, 影响聚合物分子间的交联, 形成不连续的衣膜; 另外, 温度升高还可能过分软化衣膜, 导致粘连。但包衣温度也不能过低, 否则溶剂不能及时挥发, 很可能渗入片芯, 导致药物向外迁移到衣膜中, 同时也易发生粘连, 形成不连续的衣膜。经试验, 控制包衣温度为 30 °C 时, 包衣易于操作, 能保证衣膜质量和释药的重现性。

图6 不同包衣温度的释放度曲线 ($n=3$)Fig. 6 Release curves at different coating temperature ($n=3$)

2.5.3 雾化压力的影响 雾化压力可控制包衣液喷雾液滴的大小,影响包衣的均匀性。当雾化压力过小时,包衣液滴较大,易发生粘连,影响衣膜的连续性;当雾化压力过大时,液滴太细,溶剂挥发快,易造成包衣材料的损耗,使释放加快,且片芯易被磨损或产生裂痕。经试验,调节雾化压力在0.5~0.7 MPa 较为理想。

2.6 优化处方批间重现性

以最终优化的片剂处方制备3批样品,按体外释放度测定方法测定,考察批间工艺重现性。结果见图7。采用相似因子(f_2)法分析其相似性,测得 f_2 值为75~89。结果表明,批间重现性良好。

图7 不同批次样品的释放度曲线 ($n=3$)Fig. 7 Release curves of different batches of samples ($n=3$)

2.7 释药曲线拟合

将优选处方的释放曲线,以各释放时间点的实测数据,用常用的释药模型以释放度对时间进行拟合,求出符合该曲线的方程。用 r 判断拟合程度,结果见表4。将拟合所得方程的 r 值进行比较, r 越接近1,则拟合程度越高。从拟合结果看,药物释放最接近零级释放,然后依次是 Higuchi 方程和一级释放模型。

3 讨论

3.1 处方因素的影响

实验中发现片芯处方中的渗透压促进剂和包衣处方中的包衣增重、增塑剂、致孔剂是影响微孔渗透泵制剂释药的关键因素,这也是在制备微孔渗透

表4 释放曲线拟合结果

Table 4 Results of model fitting analysis

释药模型	拟合方程	r
Zero-order	$Y=6.1631t+1.576$	0.9959
One-order	$\ln(100-Y)=-0.1769t+4.8867$	0.9557
Higuchi	$Y=25.436t^{1/2}-15.224$	0.9663

泵制剂时普遍被认知的关键点。而吲达帕胺作为难溶性药物,还需解决避免沉淀和增加溶解的问题,因此本实验通过加入羟丙基甲基纤维素作为助悬剂、十二烷基磺酸钠为溶解度调节剂改善了吲达帕胺微孔渗透泵片的释药特性,达到渗透泵的要求。可以作为制备难溶性药物微孔渗透泵制剂的参考。

3.2 工艺因素的影响

在渗透泵片剂制备过程中,包衣工艺也是影响药物释放的重要因素。根据包衣材料的性质,合理选择工艺参数,是保证衣膜质量和重现性的关键。在本研究中优选的包衣参数为:喷雾速率为5 mL/min,包衣温度30 °C,包衣锅转速30 r/min,雾化压力0.5~0.7 MPa。合理的包衣条件有利于形成连续、均匀、光滑、完整,释放稳定、重现性好的衣膜。

由于吲达帕胺为难溶性药物,为确保产生足够的渗透压且保持其均匀分散在片芯中等要求,更多种类和更大量的辅料需要被加入,这对小剂量的药物可以实现,对大剂量的难溶性药物在今后还需更多的试验来进行进一步的研究。此外,目前渗透泵包衣液配制所用溶剂多为丙酮、异丙醇和乙醇等有机溶剂,在生产过程中存在环保和安全等问题。对包衣液溶剂的改进(如制成水分散体等)也可能是今后有益的一个研究方向。

参考文献

- [1] 邹敬伟,李中东,邹英华,等. 吲达帕胺不良反应的回顾性分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(6): 477-479.
- [2] 胡还甫,衣伟锋,余林岚. 渗透泵控释制剂释药影响因素研究概况 [J]. 实用医药杂志, 2010, 27(1): 81-83.
- [3] 颜 琨,梅兴国. 渗透泵给药系统设计原理、关键技术与发展动态 [J]. 国际药学研究杂志, 2010, 37(2): 92-94.
- [4] 周晓丽,朱金屏. 渗透泵剂型的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(1): 52-54.
- [5] Vincent M, Joerg O, Nicoletta L, et al. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use

- [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 73(3): 311-323.
- [6] Tzahi C, Amy C, Menachem E. Forward osmosis: principles, applications, and recent developments [J]. *J Membrane Sci*, 2006, 281: 70-87.
- [7] 游本刚, 潘海敏, 许琼明, 等. 珍珠菜总黄酮渗透泵控释片的制备研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(8): 1266-1270.
- [8] 刘睿, 刘志东, 高国义. 丹酚酸 B 渗透泵控释片的制备 [J]. *中国新药杂志*, 2010, 19(2): 142-146.
- [9] Kumar G, Gupta D. Development and *in vitro* evaluation of smotically controlled oral drug delivery system of carvedilol [J]. *Int J Pharm Sci Drug Res*, 2009, 1(2): 80-82.
- [10] Liu, Yang X G, Nie S F, *et al.* Chitosan-based controlled porosity osmotic pump for colon-specific delivery system: Screening of formulation variables and *in vitro* investigation [J]. *Int J Pharm*, 2007, 332: 115-124.
- [11] Wang C, Chen F, Li J Z, *et al.* A novel osmotic pump tablet using core of drug-resin complexes for time-controlled delivery system [J]. *Pharm Soc Jpn*, 2008, 128(5): 773-782.
- [12] Shahla J, Reza F. Development of a controlled release low dose class II drug-Glipizide [J]. *Int J Pharm*, 2006, 312: 24-32.
- [13] 许小红, 黎聪, 徐霞. 三七总皂苷微孔渗透泵片的制备 [J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(6): 457-458.
- [14] 金玲宇, 张宇, 韩飞, 等. 包衣处方对盐酸文拉法辛微孔渗透泵型控释片体外释药的影响 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2008, 25(8): 594-597.
- [15] 张辉, 王文苹. 赤芍总苷微孔渗透泵控释片的处方优化研究 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(19): 2185-2187.
- [16] 魏萍, 尹蓉莉, 李东芬, 等. 淫羊藿总黄酮微孔渗透泵控释片的制备及体外释药因素的考察 [J]. *成都中医药大学学报*, 2009, 32(4): 78-80.
- [17] Rao P B, Geethal M, Purushothama N, *et al.* Optimization and development of swellable controlled porosity osmotic pump tablet for theophylline [J]. *Trop J Pharm Res*, 2009, 8(3): 247-255.
- [18] 唐蕾, 张文彬, 唐仕炜, 等. 枸橼酸坦度螺酮渗透泵型控释片的制备及体外释药因素的考察 [J]. *华西药学杂志*, 2009, 24(3): 232-234.
- [19] Mahalaxmi R, Phanidhar S, Ravi K, *et al.* Enhancement of dissolution of glipizide from controlled porosity osmotic pump using a wicking agent and a solubilizing agent [J]. *Int J Pharm Tech Res*, 2009, 1(3): 705-711.

经集中程序获得共同体上市授权的新药 (2011-07-04 和 2011-07-29 公布)

商品名	开发公司	获批时间	适应证	专利/优先日及国家
Bromfenac	Croma Pharma GmbH	2011-05-18	滴眼液	EP 2098500 08-03-07 (EP)
Apixaban	Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG	2011-05-18	抗凝血药	WO 2003026652 01-09-21 (US)
C1 inhibitor, human	ViroPharma SPRL	2011-06-15	抗癌药	WO1996010400 94-09-30 (US)
Rivastigmine	Actavis Group PTC ehf.	2011-06-16	阿尔茨海默症用药	DK 198801125 87-03-04 (DE)
Exenatide	Eli Lilly Nederland B.V.	2011-06-17	抗糖尿病用药	CA 2262647 97-01-07 (US)
Belatacept	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2011-06-17	抗排斥药	AU2006330593 05-12-20 (US)
Aliskiren/ hydrochlorothiazide	Novartis Europharm Limited	2011-06-23	抗高血压药	FI 199501771 94-05-03 (CH)
Denosumab	Amgen Europe B.V.	2011-07-13	抗骨质酥松药	CA 2655246 06-06-09 (US)
Ipilimumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2011-07-13	抗癌药	WO2006101691 05-03-23 (US)
Belimumab	Glaxo Group Limited	2011-07-18	红斑狼疮用药	CA 2655246 06-06-09 (US)
Boceprevir	Merck Sharp & Dohme Ltd	2011-07-18	丙肝治疗药	CA 2410662 00-07-21 (US)
Fampridine	Biogen Idec Ltd	2011-07-20	多发性硬化症用药	US 5011832 90-06-26 (US)
Tobramycin	Novartis Europharm Limited	2011-07-20	眼药膏	US 3691279 70-04-15 (US)