

非洛地平缓释片体内外相关性的研究

陈莹^{1,2}, 王东凯^{1*}

(1. 沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 沈阳沃森药物研究所, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 以阿斯利康公司生产的非洛地平缓释片为参比制剂, 与国产非洛地平缓释片的体外释放行为进行对比, 并进行人体内生物等效性研究, 评价药物的体内外相关性。**方法** 采用 HPLC 法测定非洛地平缓释片在含质量分数 0.2% SDS 的水溶液介质中的溶出/释放曲线, 并对药物在体内的释药行为进行研究, 评价药物的溶出/释放曲线与体内释放行为的相关性。**结果** 国产非洛地平缓释片与参比制剂在体外的释放曲线基本一致, 且药物在体内的释放行为生物等效。**结论** 药物在含质量分数 0.2% SDS 的水溶液介质中的溶出/释放曲线在一定程度上能够有效评价药物在体内的释放趋势, 药物在该条件下的溶出/释放曲线与药物在人体内的生物等效性具有正相关性。本研究能够为高变异药物非洛地平缓释片的生物等效性研究提供参考, 并为仿制药的一致性评价研究提供技术支持。

关键词: 药剂学; 非洛地平缓释片; 生物等效性; 溶出/释放曲线; 体内外相关性

中图分类号: R94 **文献标志码:** A

非洛地平 (felodipine) 是二氢吡啶类钙通道拮抗剂, 是一种长效钙通道阻滞剂, 首次由瑞典 Astra AB 公司的子公司 Hässl 发现, 并于 1979 年申请了专利。英国阿斯利康公司和法国赛诺菲公司 (前身为赛诺菲-安万特) 于 1988 年合作开发了非洛地平制剂, 用于高血压的口服治疗^[1-2]。目前有普通片剂和缓释片剂, 可单独与其他抗高血压药物联合用于治疗高血压, 也可用于预防心绞痛^[3]。历经多年临床应用, 非洛地平能有效控制血压且不影响心脏功能, 其缓释片剂在常用剂量下优于硝苯地平与尼群地平缓释制剂, 也适用于伴有糖尿病、肾功能不良或哮喘的高血压病人的治疗, 对稳定型心绞痛有较好的治疗效果, 优于硝苯地平片及其控释片。此外, 其对于充血性心衰或心绞痛病人的治疗作用已在临床研究中得到证实, 疗效、质量稳定性以及临床安全性均已经过验证^[4]。

体外溶出度/释放度是口服固体制剂处方工艺筛选的重要指标。制剂的体外释放行为与采用的释放度测定条件 (方法、介质、转速等) 有密切关系, 在不同的释放度测定条件下可能呈现不同的体外释放行为。已有研究表明, 非洛地平的血浆浓度曲线伴随食物摄取受到强烈影响, 与食物一起摄入后, 在胃近端混合不均匀会对药物吸收产生影响, 导致非洛地平的血浆峰值药物浓度增加^[5-6], 给非洛地平缓释片的生物等效性 (bioequivalence, BE) 研究带来较大的挑战。因此, 为更好地评价药物体内外的相关性, 本文作者对药品的释放曲线方法以及药品在体内的释放行为进行研究, 分析药物释放曲线与体内释药行为的相关性, 以期开发出一种评价体内外相关性的溶出/释放曲线测定方法, 预测药物在体内的释放行为。

收稿日期: 2024-06-28

作者简介: 陈莹 (1994-), 女 (汉族), 陕西宝鸡人, 硕士研究生, E-mail 1002913610@qq.com; *通信作者: 王东凯 (1962-), 男 (汉族), 辽宁沈阳人, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事药物制剂新剂型及缓控释制剂研究, Tel. 024-43520529, E-mail wangdksy@126.com。

1 仪器与材料

ME403E 型电子天平、XSE-105DU 型分析天平和 S210 型 pH 计[梅特勒-托利多国际贸易(上海)有限公司], FADT-1202RC 型智能溶出仪和 FAVD-25 型智能真空脱气机(上海富科思分析仪器有限公司), 708DS 型智能溶出仪(美国安捷伦科技有限公司), UV-2600 型紫外分光光度计(日本岛津公司)。

非洛地平(浙江苏泊尔制药有限公司), 盐酸(上海泰坦科技股份有限公司), 磷酸二氢钾(天津市光复科技有限公司), 氢氧化钠(天津市大茂化学试剂厂), 醋酸钠(北京化工厂), 冰醋酸(天津市大茂化学试剂厂), 十二烷基硫酸钠(SDS, 国药集团化学试剂有限公司), 参比制剂(规格 10 mg, 阿斯利康制药有限公司)。

2 方法与结果

2.1 处方工艺

2.1.1 处方组成

非洛地平缓释片的处方组成见表 1。

Table 1 Prescription composition of felodipine sustained-release tablets

表 1 非洛地平缓释片的处方组成

组分	剂量/mg
活性成分	10
羟丙纤维素	10
羟丙甲纤维素	100
乳糖	28
聚氧乙烯蓖麻油衍生物	10
微晶纤维素	3
脲丙酯	0.05
二氧化硅	47
硬脂富马酸钠	3.95
薄膜包衣预混剂	7

2.1.2 生产工艺

将羟丙甲纤维素与乳糖等物料加入湿法制粒机中进行预混合, 将活性成分加入聚氧乙烯蓖麻油衍生物中, 待完全溶解后喷入预混步骤的混合物中进行搅拌分散, 加入乙醇作为润湿剂进行制粒干燥, 最后加入二氧化硅、硬脂富马酸钠混合后压片并包衣。

2.2 方法的建立

2.2.1 溶出测定方法的建立

根据《国家药品标准》^[7]、《美国药典》(USP-NF2022)^[8]中记载的非洛地平缓释片溶出度标准, 建立溶出度与释放度的试验方法及供试品溶液检测方法见表 2。

Table 2 Dissolution method of felodipine sustained-release tablets

表 2 非洛地平缓释片的释放度测定方法

项目	内容
方法	浆法 + 药物释放装置
释放介质	质量分数 1% SDS + pH 6.5 磷酸盐缓冲液
释放度试验方法	介质体积 500 mL
	转速 50 r·min ⁻¹
	取样点 2 h, 6 h, 10 h
	测定方法 HPLC 法
	检测波长 362 nm
	色谱柱 十八烷基硅烷键合硅胶
供试品溶液检测 方法	流动相 乙腈-甲醇-磷酸盐缓冲液 (6.9 mg·mL ⁻¹ 磷酸二氢钠一水合物溶液, 用磷酸调节 pH 值至 3.0 ± 0.05), 体积比 25:10:20
	流速 1.0 mL·min ⁻¹
	柱温 30 °C
	进样量 50 μL

根据各国药典以及《国家药品标准》中收录的非洛地平缓释片溶出/释放度方法, 确认本品溶出/释放度测定方法, 经验证表明方法合理可行。

2.2.2 溶出介质的筛选与确定

(1) 饱和溶解度测定

根据文献^[9-11]报道以及日本上市非洛地平缓释片说明书^[12]中溶解度的相关信息可知, 非洛地平原料药在水溶液中几乎不溶, 其生物药剂学分类为 II 类药物 (低溶解、高渗透性), 其吸收主要取决于药物在体内的溶解情况, 决定药物吸收的主要因素为药物性质而非胃排空时间或肠道渗透性。因此, 参照《美国药典》中非洛地平缓释片的释放介质 (pH 6.5 磷酸盐缓冲液 + 质量分数 1.0% SDS), 在测定溶解度与溶出/释放度时选用常用的介质水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.0 醋酸盐缓冲液及 pH 6.5 磷酸盐缓冲液, 分别加入不同质量分数 (0%~1.0%) 的 SDS, 饱和溶解度曲线见图 1。

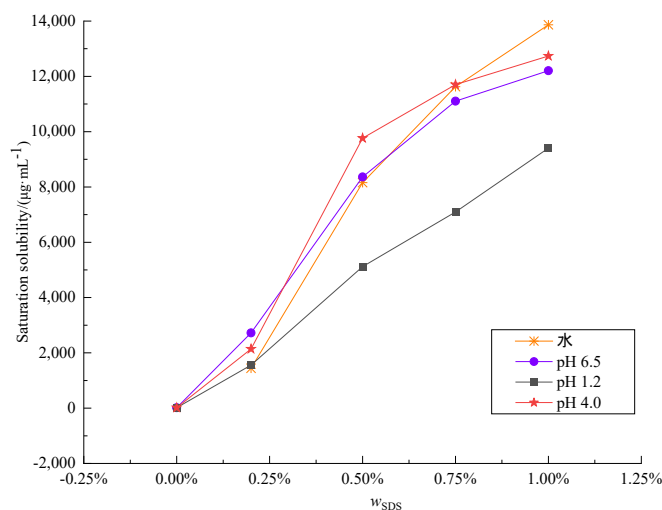


Fig.1 Saturation solubility curves of felodipine in different media (n = 1)

图 1 非洛地平在不同介质中的饱和溶解度 (n = 1)

根据饱和溶解度测定结果可知,非洛地平在 pH 值 1.2~8.0 的介质(不含 SDS)中的饱和溶解度均未达到漏槽条件(饱和溶解度 $\geq 40 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),在 pH 值 1.2~6.5 的介质(含质量分数 0.2%~1.0% 的 SDS)中的饱和溶解度均满足漏槽条件。因此,在测定释放度时需在介质中加入 SDS 助溶。参考《美国药典》USP-NF2022 标准,结合原料药饱和溶解度测定结果,同时考虑实验的时效性,确定释放介质中 SDS 的用量为质量分数 0.2%~1.0%。

(2) 不同 SDS 浓度介质条件下的释放曲线对比

根据不同 SDS 用量介质中饱和溶解度的测定结果,分析体外释放介质中 SDS 用量可能对体外溶出曲线影响较大,改变溶出介质中 SDS 的质量分数可能提高溶出实验的预测能力。因此,分别选择标准介质(pH 6.5 磷酸盐缓冲液)以及区分力相对较强的水介质,采用 USP-NF2022 标准中的释放度测定方法进行试验,对比不同用量 SDS 介质中的释放曲线,结果见图 2 和图 3。

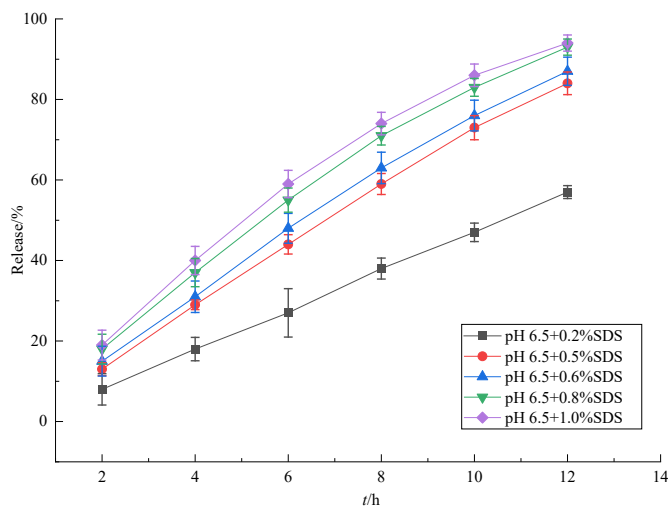


Fig.2 Release curves of felodipine sustained-release tablets in pH 6.5 phosphate buffer solutions containing different concentrations of SDS ($n = 6$)

图 2 非洛地平缓释片在含 SDS 的 pH 6.5 磷酸盐缓冲液介质中的释放曲线 ($n = 6$)

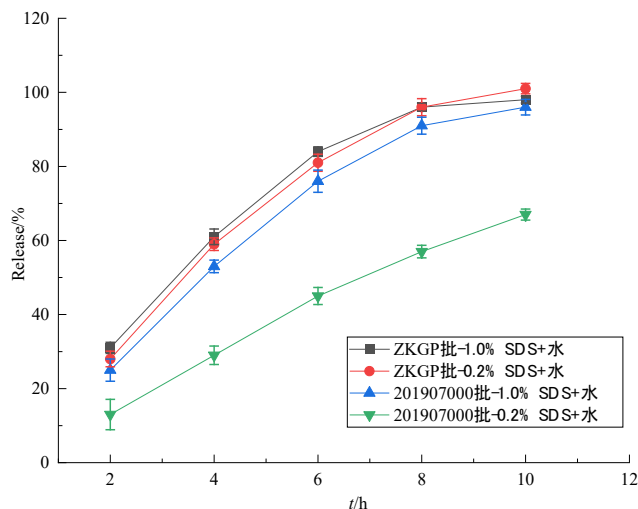


Fig.3 Release curves of felodipine sustained-release tablets in different concentrations of SDS media ($n = 6$)

图 3 非洛地平缓释片在不同质量分数 SDS 水溶液介质中的释放曲线 ($n = 6$)

SDS 质量分数筛选样品的释放曲线结果显示, 当释放介质中 SDS 质量分数为 1.0% 时, 201907000 批自研制剂与 ZKGP 批参比制剂的释放曲线基本一致, SDS 质量分数为 0.2% 时, 201907000 批自研制剂释放速率显著减缓, ZKGP 批参比制剂的释放曲线测定结果与其在质量分数 1.0% SDS 条件下测定结果基本一致, 说明在含质量分数 0.2% SDS 的水溶液介质中测得样品的溶出曲线具有较强的区分能力。因此, 采用 USP-NF2022 标准中非洛地平缓释片溶出度方法(浆法 + 固定释药装置), 转速为 $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 含质量分数 0.2% SDS 的水溶液作为区分力介质, 在此条件下进行自研制剂与参比制剂体外释放曲线的相似度评价。

2.2.3 取样时间的确定

参考《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》与参比制剂标准介质中的释放曲线, 确定非洛地平缓释片释放曲线取样时间点分别为 2、4、6、8、10 和 12 h。根据《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》, 结合非洛地平缓释片生物等效性试验采血点和药品的药代动力学特点(血药浓度达峰时间约为服药后 2.5 ~ 5 h), 确定本品体内外相关性曲线的取样时间点分别为 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8 和 10 h。

2.3 溶出度/释放度的测定

参照溶出度与释放度测定法(《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0931 第二法), 取试验用药片, 分别置于一个特制的不锈钢丝网篮中(药片平放于网篮的对角位置), 网篮的侧面焊接在不锈钢管上。将杆组件安装并通过溶出杯的盖固定, 使其距离转杆中心 3.2 cm, 调整网篮的高度使底部距浆的上沿 1 cm, 以 500 mL 含质量分数 0.2% SDS 的水溶液为溶出介质, 转速为 $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 在 37°C 条件下, 依法操作, 分别于 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8 和 10 h 时取溶出液适量, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液。精密称定非洛地平对照品适量, 加无水乙醇溶解并定量制成约含 $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 非洛地平的溶液, 精密量取适量, 用溶出介质定量稀释制成约含 $20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 非洛地平的溶液, 摇匀作为对照品溶液。精密量取供试品溶液与对照品溶液, 注入液相色谱仪, 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 乙腈-甲醇-磷酸盐缓冲液($6.9 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的磷酸二氢钠溶液, 磷酸调节 pH 值至 3.0) (体积比 2.5:1:2) 为流动相, 检测波长为 362 nm, 柱温为 30°C , 流速为 $1.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 进样体积为 $50 \mu\text{L}$ 。记录色谱图, 按外标法以峰面积计算每片在不同时间的溶出量, 不同批次样品在区分力介质条件下的溶出/释放度检测结果见图 4。

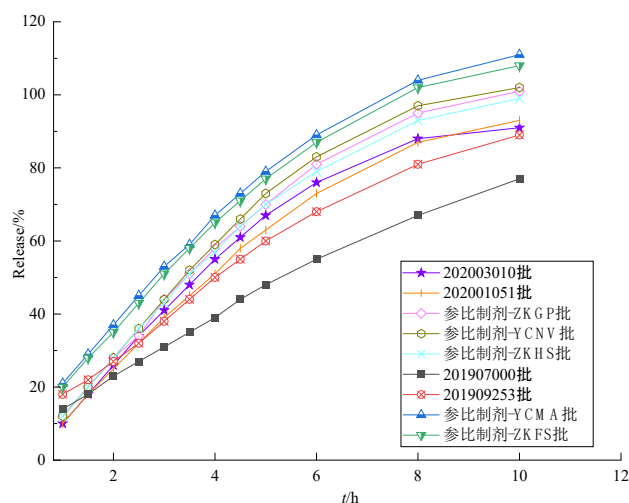


Fig.4 Release curves of different batches of felodipine sustained-release tablets in 0.2% SDS aqueous solution ($n = 6$)

图 4 不同批次非洛地平缓释片在含质量分数 0.2% SDS 水溶液介质中的释放曲线 ($n = 6$)

不同批次参比制剂在质量分数 0.2% SDS 水溶液介质中的溶出/释放曲线结果基本一致, 批间无明显差异。202001051 批与 202003010 批自研制剂在质量分数 0.2 % SDS 水溶液中与参比制剂释放曲线一致。201907000 批与 201909253 批自研制剂在质量分数 0.2% SDS 水溶液中的溶出行为与参比制剂不一致, 样品在质量分数 0.2% SDS 水溶液介质中的累积释放度-时间曲线表现出良好的区分力。

2.4 人体生物等效性试验

2.4.1 试验方法

分别以 201907000 批、202003010 批非洛地平缓释片（10 mg 规格, 批量为 100 万片）为受试制剂, 阿斯利康制药有限公司生产的非洛地平缓释片（10 mg 规格, 商品名: Plendil, 批号: ZKPS、ZKGP）为参比制剂, 按照人体生物等效性试验的有关规定^[13], 开展随机、开放、单剂量、二序列、二周期, 空腹及高脂餐后状态下中国健康受试者人体生物等效性试验(临床试验批件号: B202200091; 伦理委员会批件号: XZEC2021001), 每周期志愿者分别服用非洛地平缓释片受试制剂 T 或参比制剂 R 各 1 片。分别在给药前 0 h 以及给药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、7、9、12、15、24、48 和 72 h 采集血样, 采用经验证的高效液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS) 测定分析血浆中非洛地平的浓度。

2.4.2 试验信息

试验通俗题目为: 评价非洛地平缓释片受试制剂与参比制剂等效性的人体生物等效试验; 试验专业题目为: 健康受试者单次口服非洛地平缓释片的随机、开放、二序列、二周期、双交叉, 空腹和高脂餐后给药条件下的人体生物等效性试验。

用法用量为: 口服, 空腹/餐后条件下单次给药 10 mg; 清洗期 7 天后服用参比制剂/受试制剂。用药时程: 单次给药; 第一周期给药 10 mg 受试制剂/参比制剂, 经 7 天清洗期后, 给药 10 mg 参比制剂/受试制剂。

试验机构为安徽省胸科医院, 年满 18 周岁及以上的男性或女性受试者, 所有受试者均自愿参加, 充分知情, 能够和研究者保持良好的沟通, 同意遵守试验管理规定, 自愿签署知情同意书, 并经伦理委员会审查同意。

2.4.3 体内外相关性分析

人体单剂量口服非洛地平缓释片参比制剂 R (R1: ZKGP 批、R2: ZKPS 批)、受试制剂 T (T1: 201907000 批、T2: 2019103020 批、T3: 202003010 批) 后的平均血药浓度-时间曲线及其在质量分数 0.2% SDS 水溶液介质中的释放曲线见图 5、图 6 和图 7, 各项参数比值的 90% 置信区间见表 3 和表 4。

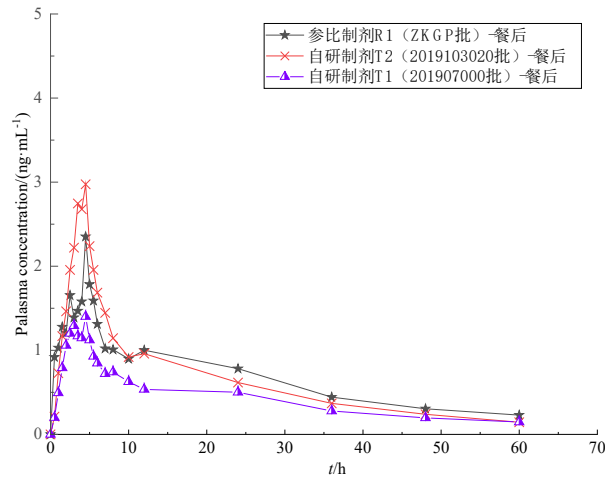


Fig.5 Comparison chart of blood drug concentrations between postprandial oral RLD and intended evaluation formulation ($n = 12$)

图 5 餐后口服参比制剂与受试制剂的血药浓度对比图 ($n = 12$)

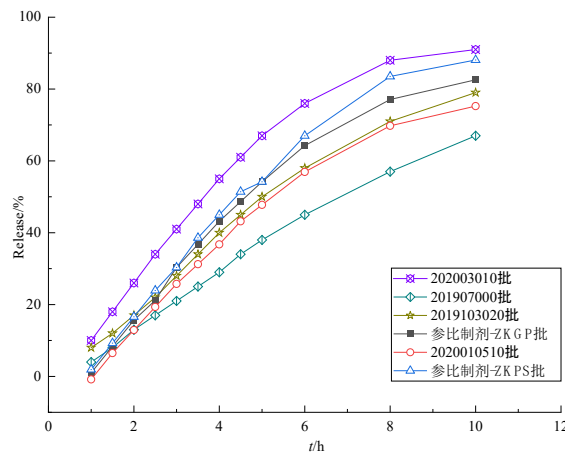


Fig.6 *In vitro* cumulative dissolution curves of felodipine sustained-release tablets (R and T) ($n = 12$)

图 6 非洛地平缓释片 (R 和 T) 的体外累积释放曲线 ($n = 12$)

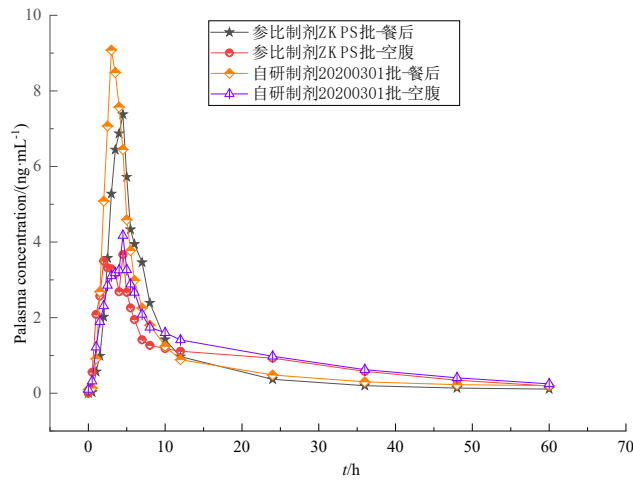


Fig.7 Concentration time curves of felodipine sustained-release tablets (R and T3) ($n = 60/32$)

图 7 非洛地平缓释片 (R 和 T3) 的血药浓度-时间曲线 ($n = 60/32$)

Table 3 Summary of BE study PK parameters for felodipine sustained-release tablets (R and T)

表3 非洛地平缓释片(R和T)的生物等效性研究及PK参数汇总

样品(餐后)	受试制剂和参比制剂各参数比率($n=10$)			相似因子 f_2
	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	
201907000 批自研制剂	0.60	0.69	0.63	43(与 ZKGP 批参比制剂对比) 31(与 ZKPS 批参比制剂对比)
2019103020 批自研制剂	0.76	0.92	0.91	52(与 ZKGP 批参比制剂对比) 39(与 ZKPS 批参比制剂对比)

Table 4 90% CI of GMR after oral administration of felodipine sustained-release tablets (R and T) in the fasting condition

表4 空腹状态下口服非洛地平缓释片(R和T)后GMR的90%置信区间

参数	几何均值		90% 置信区间 [85-125]	相似因子 f_2	
	受试制剂	参比制剂			
空腹 BE ($n=58$)	$C_{max}/(ng \cdot mL^{-1})$	3.14	3.35	85.52, 103.23	
	$AUC_{0-t}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	35.40	37.66	87.54, 100.91	
	$AUC_{0-\infty}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	40.98	44.17	85.90, 100.22	58(与 ZKPS 批参比制剂对比)
餐后 BE ($n=32$)	$C_{max}/(ng \cdot mL^{-1})$	11.64	12.13	89.73, 102.76	72(与 ZKGP 批参比制剂对比)
	$AUC_{0-t}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	67.05	68.86	92.57, 102.40	
	$AUC_{0-\infty}/(h \cdot ng \cdot mL^{-1})$	70.86	72.51	92.91, 102.79	

参比制剂与自研制剂的生物等效性试验数据结果显示,参比制剂达峰时间为3~4 h,201907000批自研制剂的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均低于参比制剂,自研制剂的释放与参比制剂生物不等效。

人体生物等效性研究结果表明,健康志愿者空腹口服10 mg非洛地平缓释片后,参比制剂R1与受试制剂T1或T2药代动力学参数的90%CI均超出了80%~125%,受试制剂与参比制剂未实现生物等效。非洛地平缓释片受试制剂T3与参比制剂R2的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何均数比均为80.00%~125.00%,餐后口服相同量药品时,受试制剂T3与参比制剂R2的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何均数比均为80.00%~125.00%,受试制剂T3与参比制剂R2在空腹及餐后状态下均具有生物等效性。同时参比制剂R2与受试制剂T3在体外的释放速度与释放程度基本一致(释放曲线相似因子 $f_2 > 50$),与体内生物等效性试验结果相吻合,表明二者在体内具有相关性。因此,评估区分力介质条件下测定的释放曲线与药品在人体内的行为具有相关性。

综上所述,区分力介质所选定的取样时间是基于药物在人体内生物等效性试验采血点时间设定,在试验过程中,该介质条件下的释放曲线能够明显区分不同处方或工艺的自研制剂,同时测得多批次参比制剂释放曲线批间差异较小。因此,以该介质作为体内预测介质测定制剂产品的溶出/释放曲线时,能够为药品的人体生物等效性试验提供一定的参考依据。在区分力介质条件下样品释放趋势与参比制剂基本一致的制剂产品,其在体内具有更高的生物等效的可能性,能够较好地预测药品在体内的释放行为,有利于在药品开发过程中充分优化制剂产品的处方组成及生产工艺,降低药品的临床使用风险。

参考文献：

- [1] TODD P A, 肖学成, 奚忠. 非洛地平缓释制剂[J]. 国外医药—合成药, 生化药, 制剂分册, 1993(5): 293–295.
- [2] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1–44.
- [3] 徐军, 李俭春, 李晖, 等. 非洛地平缓释片治疗心绞痛的临床研究[J]. 南京大学学报(自然科学版), 1998(5): 96–99.
- [4] 王智慧, 赵忠谱, 耿月娥. 非洛地平治疗冠心病心绞痛的临床疗效[J]. 国外医学—心血管疾病分册, 1998(3): 164–166.
- [5] 董新洪. 分析非洛地平缓释片在高血压治疗中的应用效果[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(84): 25–26.
- [6] 吴正宇, 李相鸿, 周理想, 等. 空腹与餐后条件下非洛地平缓释片在健康人体内的药代动力学比较研究[J]. 药学研究, 2019, 38(5): 257–261.
- [7] 国家药典委员会. 非洛地平缓释片质量标准 WS₁-(X-152)-2005Z 国家药品标准[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2006.
- [8] The United States Pharmacopeial Convention. Felodipine extended-release tablets[EB/OL]. (2022-07-25) [2022-12-30]. https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M32660_04_01.html.
- [9] World Health Organization. Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms[J]. Work Doc Qual Assur Specif, 2005, 109(4): 1–45.
- [10] NICHHD. Intra-agency agreement between the Eunice Kennedy Shriver NICHD and FDA[EB/OL]. (2011-01-14) [2024-05-15]. <https://docslib.org/doc/6480026/intra-agency-agreement-between-the-nichd-and-the-fda-oral>.
- [11] LESLIE Z B, FABIO B, TUDOR I O. BDDCS applied to over 900 drugs[J]. AAPS J, 2011, 13(4): 519–547.
- [12] 阿斯利康株式会社. Splendil tablet (非洛地平缓释片) 2.5 mg, 5 mg[EB/OL]. (2023-07-31)[2024-05-15]. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>.
- [13] 国家药品监督管理局. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. (2016-03-08)[2024-05-15]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/fullsearchpage>.

Study on *in vivo-in vitro* correlation of felodipine sustained-release tablets

CHEN Ying^{1,2}, WANG Dongkai^{1*}

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Shenyang Wosen Institute of Pharmacy, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective The *in vitro* release behavior of felodipine sustained-release tablets produced by AstraZeneca with domestic felodipine sustained-release tablets were compared and their bioequivalence in humans was studied. The *in vivo* and *in vitro* correlation of drugs were evaluated by studying their release curves and bioequivalence in the human body. **Methods** The dissolution/release curves of felodipine sustained-release tablets were determined by HPLC in 0.2% (w/w) SDS aqueous solution medium, and the drug release behavior *in vivo* was also studied to evaluate the correlation between the drug dissolution/release curves and the drug release behavior *in vivo*. **Results** The release curves of domestic sustained-release tablets of felodipine were basically consistent with the reference formulation *in vitro*, and the drug's release behavior *in vivo* was bioequivalent. **Conclusion** The dissolution/release curves of drugs

in aqueous solutions containing 0.2% (w/w) SDS can effectively evaluate the release trend of drugs *in vivo* to a certain extent. The dissolution/release curve of drugs under this condition is positively correlated with their bioequivalence in the human body. This study can provide reference for the BE research of high variability drug felodipine sustained-release tablets, as well as technical support for the consistency evaluation of generic drugs.

Key words: pharmacy; felodipine sustained-release tablets; bioequivalence; dissolution/release curve; *in vivo* and *in vitro* correlation