

# 马来酸依那普利叶酸的溶出度测定<sup>△</sup>

陈平<sup>1\*</sup>, 严全鸿<sup>2</sup>, 陈光亮<sup>3</sup>, 田敏卿<sup>1#</sup>(1.深圳奥萨制药有限公司, 广东深圳 518057; 2.广东省食品药品检验所, 广州 510180; 3.安徽中医药大学中西医结合临床学院, 合肥 230038)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)33-4693-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.33.30

**摘要** 目的: 考察马来酸依那普利叶酸的体外溶出度。方法: 采用高效液相色谱法。色谱柱为 Agilent HC-C<sub>18</sub>, 流动相 A 为乙腈-磷酸盐缓冲液(70:30, V/V), 流动相 B 为乙腈-磷酸盐缓冲液(5:95, V/V), 进行梯度洗脱, 流速为 1.0 ml/min, 检测波长为 215 nm, 柱温为 50 ℃, 进样量为 80 μl。以水、盐酸溶液(pH 1.2)、磷酸盐缓冲液(pH 5.0)、磷酸盐缓冲液(pH 6.8)为溶出介质, 溶出介质体积为 900 ml, 转速为 50 r/min。考察马来酸依那普利叶酸片在 4 种溶出介质中马来酸依那普利的溶出行为, 并与马来酸依那普利片原研制剂的体外溶出行为进行对比, 同时, 考察马来酸依那普利叶酸片在磷酸盐缓冲液(pH 5.0)中叶酸的溶出行为, 并与日本橙皮书中叶酸单方制剂的溶出度数据进行比较, 以评价该制剂的内在质量。结果: 马来酸依那普利与叶酸检测质量浓度线性范围分别为 0.561~14.03、0.043~1.085 μg/ml(*r* 均为 0.999 9); 仪器精密性、稳定性试验的 RSD < 2.0%; 上述 4 种溶出介质中马来酸依那普利的加样回收率依次为 100.63%~102.33%、99.27%~100.44%、99.71%~100.29%、96.74%~99.19%, RSD 分别为 0.72%、0.41%、0.15%、0.79% (*n*=9), 叶酸的加样回收率依次为 100.18%~101.63%、97.73%~101.81%、99.60%~102.24%、100.00%~102.76%, RSD 分别为 0.48%、1.32%、0.74%、0.90% (*n*=9)。马来酸依那普利叶酸片与原研制剂在 4 种溶出介质中 15 min 时马来酸依那普利溶出度均大于 85%; 马来酸依那普利叶酸片在磷酸盐缓冲液(pH 5.0)中的叶酸溶出明显快于且高于叶酸单方制剂。结论: 该方法适用于测定马来酸依那普利叶酸的溶出度; 马来酸依那普利叶酸片中的马来酸依那普利与原研制剂的体外溶出曲线具有相似性, 叶酸的体外溶出优于叶酸单方制剂。

**关键词** 马来酸依那普利叶酸片; 溶出度; 溶出曲线

## Determination of the Dissolution of Enalapril Maleate and Folic Acid Tablet

CHEN Ping<sup>1</sup>, YAN Quan-hong<sup>2</sup>, CHEN Guang-liang<sup>3</sup>, TIAN Min-qing<sup>1</sup>(1.Shenzhen AUSA Pharmaceutical Co., Ltd., Guangdong Shenzhen 518057, China; 2.Guangdong Institute for Food and Drug Control, Guangzhou 510180, China; 3.Chinese and Western Medicine Clinical College, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the *in vitro* dissolution of Enalapril maleate and folic acid tablet. METHODS: HPLC was performed on the column of Agilent HC-C<sub>18</sub> with mobile phase A of acetonitrile-phosphate buffer solution(70:30, V/V) and mobile phase B of acetonitrile-phosphate buffer solution(5:95, V/V) (gradient elution) at a flow rate of 1.0 ml/min, detection wavelength was 215 nm, column temperature was 50 ℃, and volume injection was 80 μl. Media were water, hydrochloric acid solution (pH 1.2), phosphate buffer solution (pH 5.0) and phosphate buffer solution (pH 6.8), medium volume was 900 ml and rotation speed was 50 r/min. The dissolution behavior of enalapril maleate in Enalapril maleate and folic acid tablet in 4 media were studied and compared with the dissolution behavior *in vitro* in original preparation of Enalapril maleate tablet, meanwhile, the dissolution behavior of folic acid in Enalapril maleate and folic acid tablet in phosphate buffer solution (pH 5.0) were studied and compared with dissolution data of folic acid preparation in Japanese Orange Book to evaluate the intrinsic quality. RESULTS: The linear range was 0.561-14.03 μg/ml for enalapril maleate(*r*=0.999 9) and 0.043-1.085 μg/ml for folic acid (*r*=0.999 9), respectively; RSDs of precision and stability tests were lower than 2.0%; recoveries of enalapril maleate in 4 media were 100.63%-102.33% (RSD=0.72%, *n*=9), 99.27%-100.44% (RSD=0.41%, *n*=9), 99.71%-100.29% (RSD=0.15%, *n*=9) and 96.74%-99.19% (RSD=0.79%, *n*=9), respectively. Recoveries of folic acid were 100.18%-101.63% (RSD=0.48%, *n*=9), 97.73%-101.81% (RSD=1.32%, *n*=9), 99.60%-102.24% (RSD=0.74%, *n*=9) and 100.00%-102.76% (RSD=0.90%, *n*=9), respectively. In 15 min, the dissolution of enalapril maleate of 2 preparations in 4 dissolution media were more than 85%; dissolution speed of folic acid in Enalapril maleate and folic acid tablet was faster than that in folic acid preparation in phosphate buffer solution (pH 5.0). CONCLUSIONS: The method is suitable to determine the dissolution of Enalapril maleate and folic acid tablet; the *in vitro* dissolution curve of enalapril maleate in Enalapril maleate and folic acid tablet is similar to Renitec, and the *in vitro* dissolution of folic acid is better than folic acid preparation.

**KEYWORDS** Enalapril maleate and folic acid tablet; Dissolution; Dissolution curve

<sup>△</sup> 基金项目: “重大新药创制”重大科技专项(No.2012ZX09101110 5); 广东省教育部科技部产学研结合项目(No.2011A091000031)

\* 工程师, 硕士。研究方向: 药物制剂与质量控制。电话: 0755-86142034-8205。E-mail: chenping@ausachina.com

# 通信作者: 高级工程师, 博士。研究方向: 复方创新药物。电话: 0755-86142034-8201。E-mail: tianminqing@ausachina.com

固定剂量复方制剂(FDC)对于慢性病的规范、长期治疗具有重要意义,有利于改善综合干预的依从性和效果,在我国社区慢性病防控中扮演着越来越重要的角色<sup>[1]</sup>。通常,FDC是针对相同适应证而作用机制不同的药物制成复方制剂,以达到增效减毒的目的。而由我国原国家食品药品监督管理局批准上市的一类新药马来酸依那普利叶酸片(商品名:依叶,国药准字:H20103723、H20103724、H20103783),为血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)依那普利和叶酸组成的多效固定复方制剂。其独特性在于,两种药物分别作用于降血压和降低血浆同型半胱氨酸(Hcy)两个环节,但最终达到的是更显著降低脑卒中风险的统一效应。我国学者将高血压和血浆Hcy升高同时存在的患者定义为H型高血压,并确认H型高血压的高发,是我国脑卒中发病和死亡率居高不下的重要原因之一<sup>[2]</sup>。马来酸依那普利叶酸片针对多环节、多靶点,可达到更显著的预防脑卒中发生的目的<sup>[3]</sup>,其也因此成为全球首个被批准用于治疗H型高血压的药物。

药品内在质量直接影响其临床疗效和安全性。而在多种pH溶出介质中溶出曲线的考察是目前国内外公认的用于评价口服固体制剂内在质量的一种重要手段<sup>[4]</sup>。本研究采用高效液相色谱(HPLC)法,考察马来酸依那普利叶酸片在4种溶出介质中马来酸依那普利的溶出曲线,并与马来酸依那普利片原研制剂(商品名:悦宁定)的体外溶出行为进行对比,同时,考察马来酸依那普利叶酸片在pH 5.0溶出介质中叶酸的溶出曲线,并与日本橙皮书中叶酸单方制剂的溶出度数据进行比较,以评价该制剂的内在质量。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Agilent 1200型HPLC仪,包括二极管阵列检测器(美国Agilent公司);ZRS-8G型智能溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);FE20型pH计(瑞士Mettler-Toledo公司);BP211D型电子天平(德国Sartorius公司);Simplicity超纯水仪(美国Millipore公司)。

### 1.2 药品与试剂

马来酸依那普利叶酸片(深圳奥萨制药有限公司,批号:20111130-1、20111130-2、20111130-3,规格:10.8 mg,含马来酸依那普利10 mg、叶酸0.8 mg);马来酸依那普利片(美国默沙东制药公司,批号:R3411);马来酸依那普利对照品(批号:100705-200401,纯度:100%)、叶酸对照品(批号:100074-200912,纯度:90.7%)均来源于中国食品药品检定研究院;乙腈为色谱纯(国药集团化学试剂有限公司),其他试剂均为市售分析纯,水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件和系统适用性试验

色谱柱:Agilent HC-C<sub>18</sub>(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相A为乙腈-磷酸盐缓冲液(0.01 mol/L磷酸二氢钾溶液,用磷酸调pH至2.0)(70:30, V/V),流动相B为乙腈-磷酸盐缓冲液(5:

95, V/V),进行梯度洗脱,洗脱程序见表1;流速:1.0 ml/min;检测波长:215 nm;柱温:50 ℃;进样量:80 μl。

表1 流动相梯度洗脱程序

Tab 1 Gradient elution program of mobile phase

时间,min	流动相A,%	流动相B,%
0	10	90
2	10	90
7	95	5
8	95	5
8.5	10	90
12	10	90

### 2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液 取马来酸依那普利和叶酸对照品各适量,精密称定,分别用磷酸盐缓冲液(pH 6.8)溶解并稀释制成每1 ml约含马来酸依那普利11.1 μg和叶酸0.89 μg的混合溶液,滤过,弃去3 ml初滤液,取续滤液作为对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 取供试片剂12片,照溶出度测定法[2015年版《中国药典》(四部)“0931”第二法]<sup>[5]</sup>,分别加水、盐酸溶液(pH 1.2)、磷酸盐缓冲液(pH 5.0)、磷酸盐缓冲液(pH 6.8)4种溶出介质各900 ml,设转速为50 r/min,依法操作,分别经10、15、20、30、45 min时,取溶出液5 ml,并即时补充溶出介质5 ml。将所取的5 ml溶出液经一次性针式过滤器(水系,0.45 μm)滤过,弃去3 ml初滤液,取续滤液作为供试品溶液。

2.2.3 空白辅料溶液 按处方比例取空白辅料适量,分别以“2.2.2”项所述4种溶出介质(以下同)制备空白辅料溶液。

### 2.3 滤膜吸附试验

取“2.2.1”项下对照品溶液制备过程中所得混合溶液,按“2.1”项下色谱条件直接进样测定;又经一次性针式过滤器(水系,0.45 μm)滤过,弃去3 ml初滤液,取续滤液,按“2.1”项下色谱条件进样测定。结果,对照品溶液滤过前、后的马来酸依那普利和叶酸峰面积均无明显变化,说明一次性针式过滤器(水系,0.45 μm)对马来酸依那普利和叶酸均没有吸附。

### 2.4 专属性试验

取“2.2”项下对照品溶液、4种空白辅料溶液、30 min时取样的4种供试品溶液和4种溶出介质各80 μl,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,详见图1[注:由于4种溶出介质及相应的供试品、空白辅料色谱基本一致,此处只提供磷酸盐缓冲液(pH 5.0)溶出介质相关的色谱]。结果表明,各成分峰基线分离良好,溶出介质及辅料对主成分的测定均无干扰。

### 2.5 线性关系考察

取马来酸依那普利对照品适量,精密称定,用磷酸盐缓冲液(pH 6.8)溶解制成质量浓度为56.1 μg/ml的溶液作为马来酸依那普利对照品贮备液;取叶酸对照品适量,精密称定,用磷酸盐缓冲液(pH 6.8)溶解制成质量浓度为43.4 μg/ml的溶液作为叶酸对照品贮备液。精密移取马来酸依那普利和叶酸对照品贮备液各适量,用磷酸盐缓冲液(pH 6.8)稀释制成马来酸依那普利质量浓度分别为0.561、1.12、2.24、4.49、5.61、6.73、

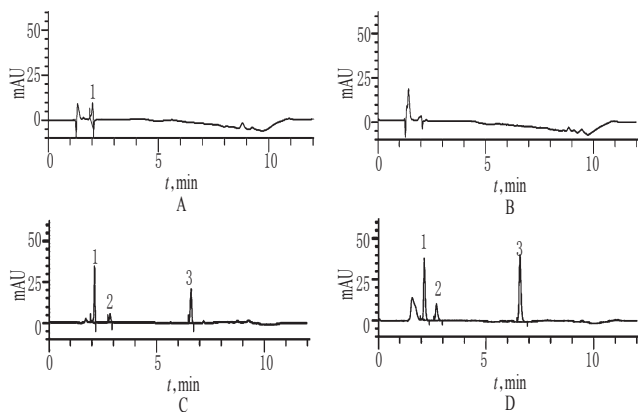


图1 高效液相色谱图

A.空白辅料;B.溶出介质;C.对照品;D.供试品;1.马来酸;2.叶酸;3.依那普利

Fig 1 HPLC chromatograms

A.blank excipient; B. blank solvent; C.reference substance; D.test sample; 1.maleic acid; 2.folic acid; 3.enalapril

11.22、14.03  $\mu\text{g/ml}$  和叶酸质量浓度分别为 0.043 4、0.086 8、0.174、0.347、0.434、0.521、0.868、1.085  $\mu\text{g/ml}$  系列质量浓度的对照品溶液。依次精密量取各对照品溶液 80  $\mu\text{l}$ , 注入 HPLC 仪, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。以峰面积 ( $x$ ) 为横坐标、质量浓度 ( $y, \mu\text{g/ml}$ ) 为纵坐标进行线性回归, 得依那普利回归方程为  $y=0.0217x+0.0205$  ( $r=0.0009$ ), 叶酸回归方程为  $y=0.0076x+0.0026$  ( $r=0.9999$ )。结果表明, 马来酸依那普利和叶酸检测质量浓度线性范围分别为 0.561~14.03、0.043~1.085  $\mu\text{g/ml}$ 。

## 2.6 精密度试验

2.6.1 仪器精密度 取“2.2.1”项下的对照品溶液适量, 按“2.1”项下色谱条件连续进样 5 次, 记录峰面积。结果, 依那普利和叶酸峰面积的 RSD 分别为 0.36%、0.21% ( $n=5$ ), 说明仪器精密度良好。

2.6.2 中间精密度 取同一批样品 (批号: 20111130-1), 分别在不同的仪器上 (Waters 和 Agilent), 由不同的人员投 6 片于磷酸盐缓冲液 (pH 5.0) 介质中, 测定并计算溶出度和 RSD。结果, 马来酸依那普利、叶酸平均溶出度分别为 100.2%、99.9% 和 98.7%、97.9%, RSD 分别为 2.7%、3.1% 和 1.9%、3.0% ( $n=6$ ), 说明本方法的中间精密度良好。

## 2.7 稳定性试验

取“2.2.2”项下 4 种溶出介质制备的 30 min 时取样的供试品溶液 (批号: 20111130-1) 适量, 分别于室温放置 0、2、4、8、16 h 时取样, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。结果, 依那普利、叶酸峰面积的 RSD 分别为 0.39%、0.20%、0.38%、0.32% 和 0.08%、0.23%、1.45%、1.04% ( $n=5$ ), 说明 4 种溶出介质制备的供试品溶液在 16 h 内稳定性良好。

## 2.8 回收率试验

分别将低、中、高质量分数的对照品设为相当于处方量的 40%、80%、120%。分别精密称取马来酸依那普利和叶酸对照品适量, 加磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 溶解并定量稀释制成质量

浓度分别约为 1.39 mg/ml、11.1  $\mu\text{g/ml}$  的溶液, 作为马来酸依那普利对照品贮备液和叶酸对照品贮备液。将空白辅料按照处方比例进行混合, 精密称取约 38.9 mg, 置于 250 ml 量瓶中, 按低、中、高 3 个水平分别精密加入马来酸依那普利对照品贮备液和叶酸对照品贮备液各适量, 每个水平平行制备 3 份, 分别用 4 种溶出介质制备供试品溶液, 再按“2.1”项下色谱条件进样测定并计算回收率和 RSD, 结果见表 2。

## 2.9 样品溶出度测定

取 3 批样品各适量, 按“2.2.2”项下步骤, 以磷酸盐缓冲液 (pH 5.0) 900 ml 为溶出介质, 转速为 50 r/min, 依法操作, 经 30 min 时取溶出液 5 ml, 经一次性针式过滤器 (水系, 0.45  $\mu\text{m}$ ) 滤过, 弃去 3 ml 初滤液, 取续滤液作为供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 计算溶出度, 结果见表 3。

## 2.10 溶出曲线的绘制

2.10.1 马来酸依那普利溶出曲线的绘制 按“2.2.2”项下方法操作, 分别用 4 种溶出介质对马来酸依那普利叶酸片 (批号: 20111130-1) 与马来酸依那普利片 (各 12 片) 进行体外溶出试验, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 并计算各时间点的马来酸依那普利累积溶出度, 绘制溶出曲线, 结果见表 4 和图 2。

2.10.2 叶酸溶出曲线的绘制 按“2.2.2”项下方法操作, 用磷酸盐缓冲液 (pH 5.0) 对马来酸依那普利叶酸片 (批号: 20111130-1, 12 片) 进行体外溶出试验, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 并计算各时间点的叶酸累积溶出度, 绘制溶出曲线, 并与日本橙皮书中叶酸单方制剂的溶出曲线进行比较, 结果见表 5 和图 3。

## 3 讨论

### 3.1 马来酸依那普利叶酸片与马来酸依那普利片中马来酸依那普利的体外溶出曲线的相似性

溶出曲线的研究是评价固体制剂内在质量的重要手段, 是预测仿制制剂与原研制剂是否生物等效的体外评价手段, 与体内生物利用度试验相比, 具有简便、可控、准确、易重复等特点, 已得到广泛应用。马来酸依那普利叶酸片中主成分之一马来酸依那普利的生物药剂学分类 (BCS) 为 I 类 (即高溶解性、高通透性), 将其与原研单方制剂马来酸依那普利片进行溶出曲线的相似性比较, 对于从体外评价二者的质量一致性具有积极意义。本研究通过考察和比较两种制剂中马来酸依那普利在 4 种溶出介质中的溶出曲线, 发现两种制剂在 4 种介质中 15 min 累积溶出量均达到 85% 以上, 两种制剂体外溶出曲线具有相似性。

### 3.2 马来酸依那普利叶酸片与叶酸单方制剂中叶酸的体外溶出曲线的差异

马来酸依那普利叶酸片的另一主成分叶酸属于难溶性药物, 吸收部位主要为小肠 (pH 5.5~7.0)<sup>[6]</sup> 近端, 吸收部位相对较窄。在 pH 1.2、pH 5.0、pH 6.8 三种溶出介质中, 叶酸溶解度分别为 1.6、3.0、719  $\mu\text{g/ml}$ , 因此该制剂中叶酸如果在 pH 5.0 的溶出介质中有较高的溶出度, 即可保证其具有较高的生物利

表2 回收率试验结果(n=9)  
Tab 2 Results of recovery test(n=9)

溶出介质	相当于处方量	马来酸依那普利					叶酸				
		加入量,mg	测得量,mg	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%	加入量,μg	测得量,μg	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
水	40%	1.100	1.109	100.82	101.7	0.72	92.1	92.8	100.76	101.0	0.48
		1.100	1.108	100.73			92.1	93.5	101.49		
		1.100	1.125	102.27			92.1	93.2	101.16		
	80%	2.062	2.102	101.94			184.2	187.2	101.63		
		2.062	2.110	102.33			184.2	186.8	101.41		
		2.062	2.075	100.63			184.2	186.2	101.09		
	120%	3.435	3.510	102.18			276.3	278.0	100.62		
		3.435	3.513	102.27			276.3	277.8	100.54		
		3.435	3.503	101.98			276.3	276.8	100.18		
盐酸溶液(pH 1.2)	40%	1.093	1.090	99.73	99.9	0.41	91.8	91.2	99.29	99.9	1.32
		1.093	1.088	99.54			91.8	89.7	97.73		
		1.093	1.090	99.73			91.8	92.9	101.21		
	80%	2.048	2.033	99.27			183.7	181.2	98.64		
		2.048	2.048	100.00			183.7	182.7	99.46		
		2.048	2.045	99.85			183.7	184.0	100.16		
	120%	3.415	3.425	100.29			275.5	278.5	101.09		
		3.415	3.430	100.44			275.5	280.5	101.81		
		3.415	3.430	100.44			275.5	274.3	99.56		
磷酸盐缓冲液(pH 5.0)	40%	1.110	1.110	100.00	100.1	0.15	87.2	86.8	99.60	101.0	0.74
		1.110	1.111	100.09			87.2	87.6	100.46		
		1.110	1.111	100.09			87.2	87.9	100.88		
	80%	2.081	2.084	100.14			174.4	176.8	101.38		
		2.081	2.083	100.10			174.4	176.9	101.43		
		2.081	2.087	100.29			174.4	178.3	102.24		
	120%	3.468	3.470	100.06			261.5	262.8	100.50		
		3.468	3.458	99.71			261.5	264.5	101.15		
		3.468	3.470	100.06			261.5	264.5	101.15		
磷酸盐缓冲液(pH 6.8)	40%	1.103	1.069	96.92	97.7	0.79	88.9	90.1	101.37	101.4	0.90
		1.103	1.067	96.74			88.9	89.8	100.98		
		1.103	1.070	97.01			88.9	90.4	101.65		
	80%	2.068	2.024	97.87			177.7	181.5	102.14		
		2.068	2.025	97.92			177.7	182.2	102.53		
		2.068	2.033	98.31			177.7	182.6	102.76		
	120%	3.448	3.365	97.59			266.5	269.3	101.05		
		3.448	3.420	99.19			266.5	266.5	100.00		
		3.448	3.360	97.45			266.5	268.0	100.56		

表3 样品溶出度测定结果(n=6)

Tab 3 Dissolution results of the samples(n=6)

指标	20111130-1	20111130-2	20111130-3
马来酸依那普利溶出度,%	100.2	99.9	100.3
叶酸溶出度,%	98.6	97.2	99.5

表4 两种制剂中马来酸依那普利在4种溶出介质中的累积溶出度(n=12,%)

Tab 4 Cumulate dissolution of enalapril maleate of 2 preparations in 4 mediums(n=12,%)

时间,min	水		盐酸溶液(pH 1.2)		磷酸盐缓冲液(pH 5.0)		磷酸盐缓冲液(pH 6.8)	
	马来酸依那普利片	马来酸依那普利叶酸片	马来酸依那普利片	马来酸依那普利叶酸片	马来酸依那普利片	马来酸依那普利叶酸片	马来酸依那普利片	马来酸依那普利叶酸片
10	60.2	99.1	78.0	94.2	57.2	97.2	67.8	99.4
15	92.4	99.5	97.7	98.7	87.2	97.0	93.9	99.2
20	98.8	99.6	99.0	99.3	99.5	97.1	99.4	99.4
30	99.0	99.5	98.9	100.4	100.2	97.3	99.6	99.5
45	98.9	99.6	99.0	101.6	100.2	97.3	99.5	99.3

本橙皮书),作为国内药品研发、审评的参考依据。本研究以pH接近叶酸吸收部位的磷酸盐缓冲液(pH 5.0介质)为溶出介质,进行叶酸溶出曲线绘制,并与日本橙皮书中的叶酸单方剂

用度。

马来酸依那普利叶酸片中含叶酸0.8 mg,市场上难以找到相同规格的叶酸单方制剂直接进行溶出曲线的比较。2011年,原国家食品药品监督管理局药品审评中心组织相关专家编译并构建了“日本厚生省药品体外溶出试验信息库”(即日

剂在pH 5.0溶出介质中叶酸溶出曲线进行了比较。结果显示,马来酸依那普利叶酸片与叶酸单方制剂相比,其叶酸可更快达到溶出平台,并且本品达到溶出平台累积溶出度高于叶

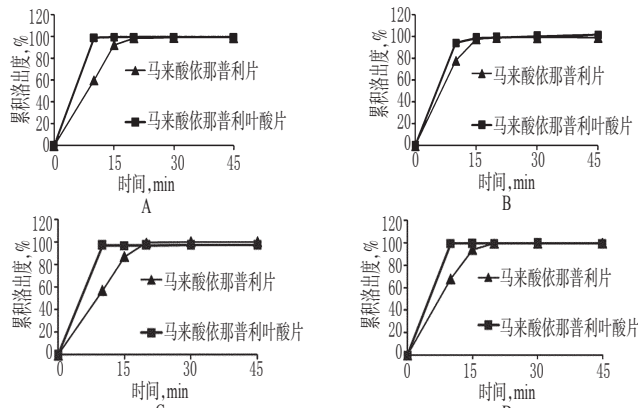


图2 两种制剂中马来酸依那普利在4种溶出介质中的溶出曲线

A.水;B.盐酸溶液(pH 1.2);C.磷酸盐缓冲液(pH 5.0);D.磷酸盐缓冲液(pH 6.8)

Fig 2 Dissolution curves of enalapril maleate of 2 preparations in 4 media

A.water;B.hydrochloric acid solutions(pH 1.2);C.phosphate buffer solution(pH 5.0);D.phosphate buffer solution(pH 6.8)

表5 马来酸依那普利叶酸片与叶酸单方制剂中叶酸在磷酸盐缓冲液(pH 5.0)中的累积溶出度(n=12, %)

Tab 5 Cumulate dissolution of folic acid in Enalapril maleate and folic acid tablet and folic acid preparation in phosphate buffer solution (pH 5.0) (n=12, %)

时间/min	叶酸单方制剂	马来酸依那普利叶酸片
10	43.2	88.4
15	54.1	93.3
20	63.6	96.9
30	71.4	100.6
45	79.3	102.3
60	84.3	102.8
90	90.0	
120	94.1	

酸单方制剂,提示本品在体内的叶酸生物利用度可能会优于叶酸单方制剂。

由此看来,多效固定复方制剂除了有利于增加患者依从性外,由于其所采用的辅料、制剂工艺与各单方制剂存在差异,各有效成分间的协同作用也可能与各单方制剂的联合使用存在差异。

### 3.3 溶出介质的选择

马来酸依那普利叶酸片为复方制剂,溶出介质的选择需要兼顾2个主成分。其中,马来酸依那普利在4种溶出介质中的溶解度均非常好(32~49 mg/ml),测得的4条溶出曲线也基

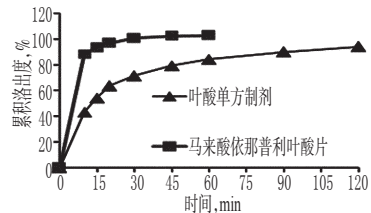


图3 马来酸依那普利叶酸片与叶酸单方制剂中叶酸在磷酸盐缓冲液(pH 5.0)中的溶出曲线

Fig 3 Dissolution curve of folic acid in Enalapril maleate and folic acid tablet and folic acid preparation in phosphate buffer solution (pH 5.0)

本一致,15 min累积溶出度均达到85%以上,因此其溶出介质的选择不受溶出介质pH的影响;而叶酸的溶解度与溶出介质的pH相关性较大,溶出介质越偏碱性,溶解度越高,在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中,5 min即可达到溶出平台,但因溶出太快而不具备质量区分力,不能很好地反映本品的内在质量,因此最终选择了溶出速度适中、具有良好区分力的磷酸盐缓冲液(pH 5.0)作为测定马来酸依那普利叶酸片中叶酸溶出度的溶出介质。

### 参考文献

- [1] Malekzadeh F, Marshall T, Pourshams A, et al. A pilot double-blind randomized placebo-controlled trial of the effects of fixed-dose combination therapy ('polypill') on cardiovascular risk factors [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64 (9): 1 220.
- [2] 胡大一,徐希平.有效控制“H型”高血压—预防卒中的新思路[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(12):976.
- [3] 刘力生.中国高血压防治指南[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19 (8):701.
- [4] Zhang QM, Xie MF, Ning BM, et al. Evaluation of solid oral products by dissolution profiles in different mediums [J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2009, 40(12): 946.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社, 2015:121-124.
- [6] 梁文权,李高,刘建平.生物药剂学与药物动力学[M]. 3版.北京:人民卫生出版社, 2010:60.

(收稿日期:2014-12-27 修回日期:2015-09-08)

(编辑:周 箫)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅