

# 玻璃酸治疗糖尿病足及类似溃疡的疗效与安全性的系统评价

杨敏\*, 宁红, 饶友义\*(绵阳市中心医院药剂科, 四川绵阳 621000)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3049-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.24

**摘要** 目的:系统评价玻璃酸治疗糖尿病足及类似溃疡的疗效与安全性。方法:计算机检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库、Cochrane Library、EMbase、PubMed、SCI,纳入玻璃酸治疗糖尿病足及类似溃疡的随机对照试验(RCT)。根据纳入与排除标准筛选后,依照Cochrane Handbook对纳入的研究进行严格的质量评价,并通过Cochrane协作网提供的系统评价软件Rev Man 5.1进行Meta分析。结果:共纳入10项RCT,合计696例患者。Meta分析结果显示,试验组患者伤口缩小面积[MD=33.58,95%CI(30.80,36.35), $P<0.000$ ]、痊愈人数[RR=1.80,95%CI(1.22,2.65), $P=0.003$ ]、溃疡伤口平均愈合时间[MD=-8.57,95%CI(-10.79,-6.35), $P<0.000$ ]与对照组比较,差异均有统计学意义;两组患者总不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=0.96,95%CI(0.60,1.54), $P=0.86$ ]。结论:玻璃酸治疗糖尿病足及类似溃疡可加快溃疡的愈合,提高痊愈率,且不增加总不良反应发生率。后续的研究需增加对患者伤口修复的预后结局指标,同时对成本-效果进行分析。

**关键词** 玻璃酸;糖尿病足;溃疡;系统评价;Meta分析;疗效;安全性

## Hyaluronic Acid in the Treatment of Diabetic Foot and Similar Ulcers: Systematic Evaluation

YANG Min, NING Hong, RAO You-yi (Dept. of Pharmacy, Mianyang Central Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of hyaluronic acid in the treatment of diabetic foot and similar ulcers. METHODS: Retrieved from CBM, CNKI, VIP, Wanfang database, Cochrane library, Embase, PubMed and SCI, RCT about hyaluronic acid in the treatment of diabetic foot and similar ulcers were included. After screening the literatures based on included criteria, the quality of included studies were evaluated according to Cochrane handbook, and Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.1 software by Cochrane handbook. RESULTS: A total of 10 RCT were included involving 696 patients. Results of Meta-analysis showed that the reduction of wound area [MD=33.58, 95% CI (30.80, 36.35),  $P<0.000$ ], the number of cured patients [RR=1.80, 95% CI (1.22, 2.65),  $P=0.003$ ], the healing time of ulcer [MD=-8.57, 95% CI (-10.79, -6.35),  $P<0.000$ ] of experimental group and control group had statistical significance. There was no statistical difference in the incidence of ADR between 2 groups [RR=0.96, 95% CI (0.60, 1.54),  $P=0.86$ ]. CONCLUSIONS: Hyaluronic acid can accelerate the ulcer healing, meanwhile improve the cure rate. It will not increase the total incidence of ADR. Ulcer repair prognosis index and cost-effectiveness analysis are required for subsequent study.

**KEYWORDS** Hyaluronic acid; Diabetic foot; Ulcer; Systematic review; Meta-analysis; Effectiveness; Safety

慢性溃疡性伤口易合并感染、组织液渗出和组织坏死,同时还可导致局部代谢和机能退化等一系列的病变。糖尿病足溃疡患者中,40%~80%易合并感染<sup>[1]</sup>。我国的糖尿病足患者中约25%需要截肢治疗,其中因溃疡持续加重而死亡的患者每年达3%~5%<sup>[2]</sup>。

近年来,玻璃酸逐渐应用于糖尿病足及类似溃疡伤口的修复。玻璃酸是细胞和细胞间基质的主要成分,广泛分布于动物、人体的结缔组织和细胞外基质中<sup>[3-4]</sup>。它的生理作用有调节伤口炎症反应、刺激细胞的增殖和迁移、促进血管再生、促进角质细胞的增殖和分化、加快伤口的上皮化速度等。

大量临床前研究表明,医用玻璃酸钠制剂能够促进伤口的修复,其在加快慢性溃疡性伤口愈合方面有独特的优势<sup>[5]</sup>。在动物实验的基础上,玻璃酸用于人体的临床试验相继开展<sup>[6-7]</sup>。然而,玻璃酸作为一种新型的治疗外伤药物,一方面其广泛应用于临床的疗效与安全性尚不明确;另一方面还可

能致使医疗成本增加。为了进一步明确玻璃酸对糖尿病足及类似溃疡的修复作用,笔者采用循证医学的方法,对相关临床研究进行系统评价,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外有关玻璃酸用于伤口修复方面的随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 年龄 $\geq 18$ 周岁;糖尿病足或静脉溃疡或混合性溃疡 $\geq 3$ 周且 $\leq 2$ 年,溃疡面积为 $5\sim 40\text{ cm}^2$ ;非卧床患者;3个月内未使用玻璃酸类药物;踝肱指数 $\geq 0.8$ 。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予玻璃酸制剂,对照组患者给予其他阳性药物或安慰剂。两组给药方式均限定为外用,联用或不联用其他阳性药物均可。若为联合用药,则除试验措施以外,其他治疗措施均一致。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:①伤口缩小面积,②总不良反应发生率;次要结局指标:③观察期痊愈人数,④溃疡伤口平均愈合时间。

### 1.2 排除标准

踝肱指数 $< 0.8$ ;组织坏死,或伴感染症状;伴肝、肾功能不

\*药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0816-2242469。E-mail:ym8710@126.com

#通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0816-2242469。E-mail:ryy4321@163.com

全,或Ⅲ~Ⅳ级左室心功能不全;肿瘤晚期,或人类获得性免疫缺陷病毒(HIV)阳性,或伴有其他影响组织修复的系统疾病;近期酮酸血症或糖化血红蛋白>10%;3个月内有静脉血栓形成;既往有多糖类物质过敏史;同时应用会延缓溃疡愈合的药物;卧床患者;妊娠或哺乳期妇女。

### 1.3 文献检索

计算机检索PubMed、Cochrane Library、EMBase、SCI、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库及维普数据库,中文检索词为“玻尿酸”“玻尿酸”“糖尿病足”“溃疡”“伤口”等;英文检索词为“hyaluronic acid”“hyaluronan”“diabetic foot”“Chronic wounds”等。检索时间均为建库起至2013年6月。

### 1.4 文献筛选和资料提取

由两名评价员根据统一规范的筛选、评价方法来筛选文献,并评价纳入文献。通过逐篇阅读,初选文献,填写纳入文献资料提取表。提取的文献资料包括原文题目、出处、作者、研究对象、研究方法、试验及对照措施、结局等。由两位研究者交叉核对纳入试验的结果,当有分歧而难以确定时通过讨论或由第三位研究者决定。

### 1.5 质量评价

根据“Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0”对纳入的研究进行方法学质量评价<sup>[8]</sup>。评价内容包括以下六方面:随机方法是否正确(正确、不清楚、不正确);是否进行分配隐藏(正确、不清楚、不正确);盲法实施情况(双盲、单盲、未描述、非盲);是否报道了失访和退出,若有失访或退出是否采用意向性(ITT)分析(充分、部分充分、不充分);是否存在选择性报道偏倚(有偏倚风险、不清楚、无偏倚风险);基线是否可比(可比、未描述、不可比)。

### 1.6 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1统计软件进行统计分析,若各个研究的数据能通过同质性检验( $P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$ ),则采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型分析。由于各研究纳入人群和方法学存在不可避免的差

异,对于连续性变量采用均数差(MD)及其95%可信区间(CI)表示;对于分类变量采用相对危险度(RR)及其95%CI表示。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

初检出386篇文献,其中CBM 96篇,CNKI 34篇,维普23篇,万方17篇,Cochrane 36篇,EMBase 24篇,PubMed 79篇,SCI 77篇。通过阅读文题、摘要以及全文,最终纳入10项RCT,其中英文文献8篇,中文文献2篇,合计696例患者。纳入研究筛选流程详见图1。

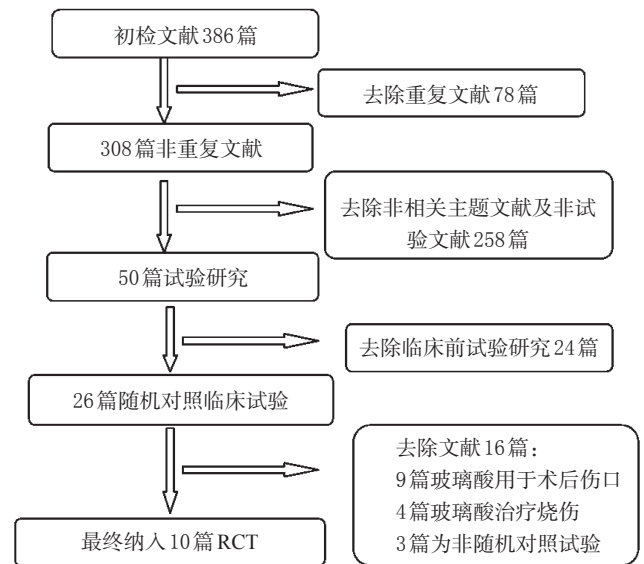


图1 纳入研究筛选流程

Fig 1 Flow chart of the selection of included studies

### 2.2 纳入研究基本信息

本次研究纳入的RCT中玻尿酸的给药方式均为局部外用。纳入研究基本信息详见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	组别	样本量,例	平均年龄,岁	男/女性别比例	干预措施	观察期	结局指标
Dereure O(2012) <sup>[9]</sup>	试验组	50	68.6±12.4	23/27	0.2%玻尿酸乳膏+加压包扎,qd	9周	①②③
	对照组	51	69.7±14.7	22/29	水包油空白乳膏+加压包扎,qd		
Abbruzzese L(2009) <sup>[10]</sup>	试验组	15	61.8±8.9	未描述	玻尿酸凝胶+加压包扎,qd	12周	①②③④
	对照组	15	62.4±7.4		惰性凝胶+加压包扎,qd		
Meaume S(2008) <sup>[11]</sup>	试验组	63	73±1.4	19/44	玻尿酸水凝胶,每4d换药1次	6周	②③
	对照组	62	75±1.4	35/27	空白水凝胶,每4d换药1次		
Wu G(2008) <sup>[12]</sup>	试验组	30	49.5±6.1	16/14	玻尿酸水凝胶(1ml/cm <sup>2</sup> )+消毒纱布覆盖创面	未描述	①④
	对照组	30	50.2±7.6	18/12	生理盐水冲洗+消毒纱布覆盖创面		
Ramos Cuevas F(2007) <sup>[13]</sup>	试验组	25	56.76±8.78	14/11	玻尿酸凝胶,qd	12周	③
	对照组	25	60.12±8.42	14/11	传统药物(具体不详),qd		
Taddeucci P(2004) <sup>[14]</sup>	试验组	12	>18,具体不详	未描述	玻尿酸+酯敷料+加压包扎,每2~3d换药1次	8周	②③
	对照组	12			石蜡抗黏敷料+加压包扎,每2~3d换药1次		
Tsvetalina T(2001) <sup>[15]</sup>	试验组	43	55.7±12.4	未描述	玻尿酸锌溶液2~4滴+清创消毒,qd	未描述	③④
	对照组	28			清创消毒,qd		
Ortonne JP(1996) <sup>[16]</sup>	试验组	27	66.2±3.1	10/17	玻尿酸,qd	3周	①②③
	对照组	24	69.7±3.6	7/17	聚糖酐贴,qd		
黄玲英(2011) <sup>[17]</sup>	试验组	72	63±18	30/42	玻尿酸锌,每1~3d换药1次	未描述	③④
	对照组	48			21/27		
白建兰(2009) <sup>[18]</sup>	试验组	44	37.4	31/13	玻尿酸钠注射液2.5ml+凡士林纱布,每1~3d换药1次	4周	③④
	对照组	20	33.7	16/4	生理盐水(剂量不详)+凡士林纱布,每1~3d换药1次		

## 2.3 纳入研究质量评价结果

纳入研究方法学质量评价结果详见表2。其中,6项指标完全正确的RCT 1篇<sup>[11]</sup>,5项指标正确的RCT 2篇<sup>[9-10]</sup>,3项指

标正确的RCT 2篇<sup>[16-17]</sup>,2项指标正确的RCT 2篇<sup>[12,18]</sup>,存在高偏倚风险的RCT 3篇<sup>[13-15]</sup>。

## 2.4 Meta分析结果

表2 纳入研究的质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of include studies

第一作者及发表年份	随机方法	方案隐藏	盲法实施	资料完整	选择性报道风险	基线是否可比
Dereure O(2012) <sup>[9]</sup>	正确(计算机)	不清楚	双盲	充分	无偏倚风险	可比
Abbruzzese L(2009) <sup>[10]</sup>	正确(计算机)	不清楚	双盲	充分	无偏倚风险	可比
Meaume S(2008) <sup>[11]</sup>	正确(计算机)	正确(信封)	单盲	充分	无偏倚风险	可比
Wu G(2008) <sup>[12]</sup>	提及(未描述)	不清楚	不清楚	充分	不清楚	可比
Ramos Cuevas F(2007) <sup>[13]</sup>	提及(未描述)	不清楚	双盲	充分	无偏倚风险	不可比
Taddeucci P(2004) <sup>[14]</sup>	提及(未描述)	不清楚	非盲法	充分	无偏倚风险	未描述
Tsvetalina T(2001) <sup>[15]</sup>	提及(未描述)	不清楚	非盲法	充分	无偏倚风险	可比
Ortonne JP(1996) <sup>[16]</sup>	提及(未描述)	不清楚	不清楚	充分	无偏倚风险	可比
黄玲英(2011) <sup>[17]</sup>	正确(随机数字表)	不清楚	不清楚	充分	不清楚	可比
白建兰(2009) <sup>[18]</sup>	提及(未描述)	不清楚	不清楚	充分	不清楚	可比

2.4.1 观察期伤口缩小面积 5项研究报道了观察期伤口缩小面积<sup>[9-11,12,14,16]</sup>,以百分率为统计单位。由于Taddeucci P等<sup>[14]</sup>报道的试验组患者溃疡伤口的平均缩小面积百分率为33%,对照组为1.8%,未给出标准差,因此不纳入合并分析,仅作描述。其余4项研究间无统计学异质性( $P=0.86, I^2=0$ ),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者伤口缩小面积比较差异有统计学意义[MD=33.58, 95% CI (30.80, 36.35),  $P<0.000$ ]。

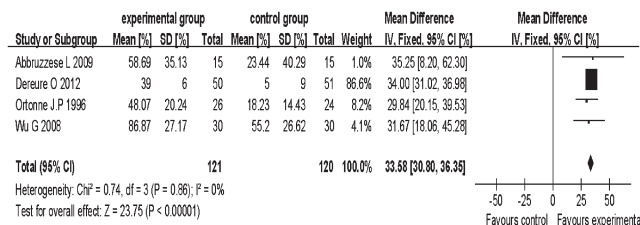


图2 两组患者伤口缩小面积的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the reduction of wound area in 2 groups during observation

2.4.2 总不良反应发生率 5项研究报道了总不良反应发生率<sup>[9-11,14,16]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.73, I^2=0$ ),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者总不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=0.96, 95% CI (0.60, 1.54),  $P=0.86$ ]。

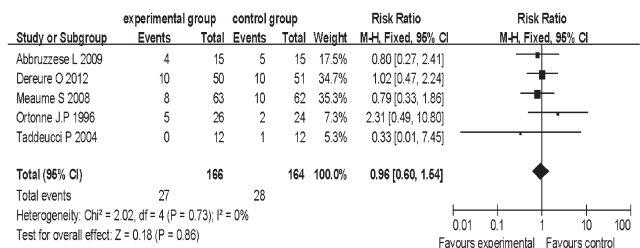


图3 两组患者总不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of total incidence of ADR in 2 groups

2.4.3 观察期痊愈人数 9项研究报道了观察期痊愈人数<sup>[9-11,13-18]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P<0.000, I^2=78%$ ),采用随机效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者观察期痊愈人数比较差异有统计学意义[RR=1.80, 95% CI (1.22, 2.65),  $P=0.003$ ]。

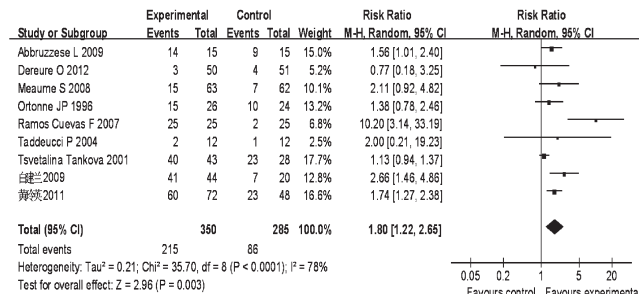


图4 两组患者观察期痊愈人数的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the number of cured patients in 2 groups during observation

2.4.4 溃疡伤口平均愈合时间 5项研究报道了溃疡伤口平均愈合时间<sup>[10,12,15,17-18]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P=0.05, I^2=59%$ ),采用随机效应模型分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者溃疡伤口平均愈合时间比较差异有统计学意义[MD=-8.57, 95% CI (-10.79, -6.35),  $P<0.000$ ]。

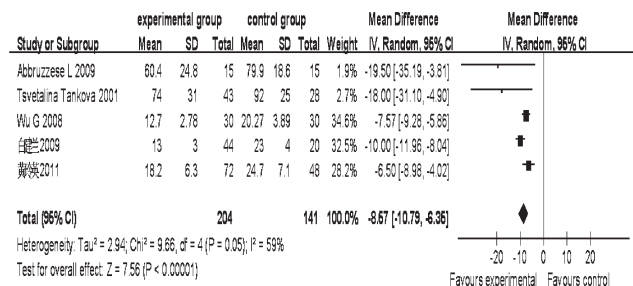


图5 两组患者溃疡伤口平均愈合时间的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the average healing time of wound in 2 groups

## 2.5 敏感性分析

2.5.1 观察期痊愈人数 排除Taddeucci P等<sup>[14]</sup>及Tsvetalina T等<sup>[15]</sup>两项非盲法研究、Ramos Cuevas F等<sup>[13]</sup>一项基线不可比研究进行敏感性分析,各研究间无统计学异质性( $P=0.51, I^2=0$ ),采用固定效应模型分析,详见图6。结果,两组患者观察期痊愈人数比较差异有统计学意义[RR=1.77, 95% CI (1.42, 2.21),  $P<0.000$ ]。

2.5.2 溃疡伤口平均愈合时间 由于Tsvetalina T等<sup>[15]</sup>和白建兰等<sup>[18]</sup>的研究报道的平均愈合时间只取天数的整数,排除这两项研究进行敏感性分析,各研究间无统计学异质性( $P=$

0.24,  $I^2=29\%$ ), 采用固定效应模型分析, 详见图7。结果, 两组患者溃疡伤口平均愈合时间比较差异有统计学意义[MD=-7.33, 95% CI(-9.29, -5.37),  $P<0.000$ ]。

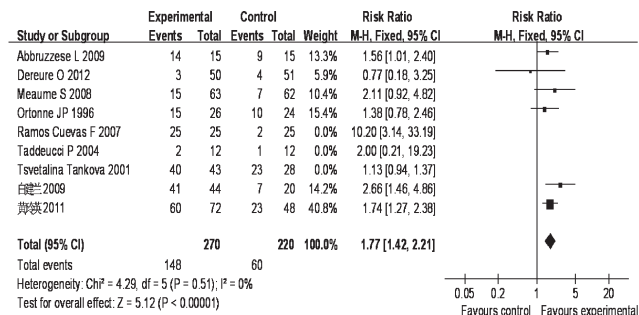


图6 两组患者观察期痊愈人数的敏感性分析森林图

Fig 6 Forest plot of sensitivity analysis of the number of cured patients in 2 groups

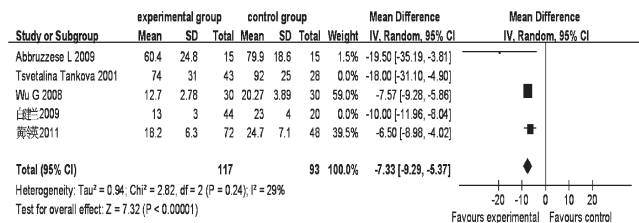


图7 两组患者溃疡伤口平均愈合时间的敏感性分析森林图  
Fig 7 Forest plot of sensitivity analysis of the average healing time of wound in 2 groups

### 3 讨论

由于慢性溃疡性伤口的愈合周期长, 不可能所有的受试对象都能在试验结束时完全愈合, 因此观察期内的伤口缩小面积在衡量药物的疗效方面具有重要的作用。本Meta分析结果表明, 观察期内试验组患者的伤口缩小面积比对照组高33.58%, 两组比较差异有统计学意义。在痊愈的患者中, 试验组的伤口平均愈合时间比对照组缩短了8~9 d, 两组比较差异亦有统计学意义。安全性方面, 两组患者均未见严重不良反应发生, 总不良反应发生率比较差异无统计学意义。

各研究间观察期痊愈人数及溃疡伤口平均愈合时间具有异质性, 而异质性会影响分析结果的稳定性和可靠性。因此, 笔者查找异质性的来源, 排除明显引起异质性的RCT, 进行敏感性分析。结果, 观察期痊愈人数和溃疡伤口平均愈合时间的敏感性分析与之前的分析结果一致, 进一步说明试验组患者观察期痊愈人数显著多于对照组, 溃疡伤口平均愈合时间显著少于对照组, 差异均有统计学意义。

本次系统评价纳入的RCT质量一般, 某些研究随机方法和分配隐藏不明, 对证据的可信度有所影响。纳入的RCT中, 对玻璃酸用于伤口修复的预后结局指标, 比如瘢痕、皮肤色泽等的研究较少。今后开展的RCT在试验设计和实施时, 方法学上应注意采用正确的随机方法, 尽量进行分配隐藏; 结局指标应增加对预后效果的观察。同时, 玻璃酸相对于碘伏等传统药物, 经济学优势尚不明显, 故其成本-效果分析也是亟待开展的研究方向。

综上所述, 玻璃酸治疗糖尿病足及类似溃疡可加快溃疡的愈合, 提高痊愈率, 且不增加总不良反应发生率。

### 参考文献

[1] Vazquez JR, Short B, Findlow AH, et al. Outcomes of

hyaluronan therapy in diabetic foot wounds[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003, 59(2):123.

[2] 关小宏, 李宝军, 肖黎, 等. 糖尿病足流行病学及糖尿病足截肢(趾)的临床情况分析[J]. *中华损伤与修复杂志: 电子版*, 2012, 7(4):406.

[3] 员象敏, 凌沛学, 王凤山, 等. 玻璃酸在烧烫伤治疗中的研究概况[J]. *中国生化药物杂志*, 2003, 23(2):107.

[4] Draelos ZD. A clinical evaluation of the comparable efficacy of hyaluronic acid-based foam and ceramide-containing emulsion cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis[J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2011, 10(3):185.

[5] Shu B, Qi SH, Liu P, et al. Influence of skin-derived progenitor cell combining with hyaluronic acid on the wound healing of diabetic rat[J]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, 2007, 23(1):20.

[6] Gazzabin L, Bucalossi M, Mariani F, et al. Spray formulation of silver and hyaluronic acid in the treatment of superficial cutaneous ulcers of different etiopathogenesis: analysis of fifty-four clinical cases[J]. *Panminerva Med*, 2011, 53(3):185.

[7] Raspaldo H, De Boule K, Levy PM. Longevity of effects of hyaluronic acid plus lidocaine facial filler[J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2010, 9(1):11.

[8] Higgins JPT. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*[EB/OL]. (2011-03)[2014-02-07]. <http://www.cochrane-handbook.org/>.

[9] Dereure O, Czubeck M, Combemale P. Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers: a double-blind RCT[J]. *J Wound Care*, 2012, 21(3):131.

[10] Abbruzzese L, Rizzo L, Fanelli G, et al. Effectiveness and safety of a novel gel dressing in the management of neuropathic leg ulcers in diabetic patients: a prospective double-blind randomized trial[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2009, 8(3):134.

[11] Meaume S, Ourabah Z, Romanelli M, et al. Efficacy and tolerance of a hydrocolloid dressing containing hyaluronic acid for the treatment of leg ulcers of venous or mixed origin[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(10):2729.

[12] Wu G, Liu P, Zhang CY, et al. Study on treating residual cavity of body surface after abscess drainage by sodium hyaluronate hydrogel[J]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2008, 22(9):1082.

[13] Ramos Cuevas F, Velazquez Mendez A, Castaneda Andrade I. Zinc hyaluronate effects on ulcers in diabetic patients[J]. *Gerokomos*, 2007, 18(2):91.

[14] Taddeucci P, Pianigiani E, Colletta V, et al. An evaluation of Hyalofill-F plus compression bandaging in the treatment of chronic venous ulcers[J]. *J Wound Care*, 2004, 13(5):202.

[15] Tsvetalina T, Galina D, Dragomir K. Zinc hyaluronate in the treatment of diabetic foot ulcers: a controlled randomized open-label study[J]. *Diabetologia Croatica*, 2001, 30(3):93.

[16] Ortonne JP. A controlled study of the activity of hyaluron-

# 国内外不同厂家马来酸依那普利片在4种溶出介质中溶出曲线的比较

孙婷\*,姜建国#,宋更申,张西如(河北省药品检验研究院,石家庄 050011)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3053-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.25

**摘要** 目的:比较国产马来酸依那普利片与国外原研药在4种不同pH的溶出介质中的溶出曲线,为仿制药质量一致性评价工作的开展和该制剂生产工艺的提高提供参考。方法:采用高效液相色谱法进行溶出度测定。色谱柱为Agilent Zorbax Eclipse XDB-C<sub>8</sub>,流动相为0.01 mol/L磷酸二氢钾溶液(用磷酸调pH至2.2)-乙腈(75:25, V/V),流速为1.0 ml/min,检测波长为215 nm,进样量为50 μl,柱温为50 ℃。采用《中国药典》2010年版(二部)附录X C第二法(桨法),转速50 r/min,分别以pH 1.0盐酸溶液、pH 4.5磷酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液、水为溶出介质,溶出介质体积900 ml,于不同时点取样测定并绘制4种样品的溶出曲线,并采用 $f_2$ 相似因子法来考察其相似性。结果:马来酸依那普利检测质量浓度在1.0~20 μg/ml范围内与峰面积积分值呈良好的线性关系(0.999 9);精密度、稳定性试验的RSD≤0.66%;4种介质中的平均回收率分别为99.1%、99.1%、99.9%、100.2%,RSD分别为1.0%、0.7%、0.7%、0.6%(n=9)。国外原研药在4种溶出介质中的溶出曲线基本一致;但所测定国产马来酸依那普利片在4种溶出介质中的溶出曲线,仅有1家企业产品与原研药溶出曲线具有相似性。结论:国内外不同厂家的马来酸依那普利片在4种溶出介质中的溶出曲线存在差异,有必要加强对其多pH溶出曲线的实时监控,确保药品质量的有效性、均一性和稳定性。

**关键词** 高效液相色谱法;马来酸依那普利片;溶出曲线;相似因子 $f_2$

## Comparison of Dissolution Curves of Enalaprilmaleate Tablets from Domestic and Foreign Different Manufacturers in 4 Kinds of Mediums

SUN Ting, JIANG Jiang-guo, SONG Geng-shen, ZHANG Xi-ru (Hebei Provincial Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare the dissolution curves of domestic Enalaprilmaleate tablets and foreign original drug in 4 kinds of mediums, and to provide reference for generic drugs quality consistency evaluation and the improvement of production technology. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Agilent Zorbax Eclipse XDB-C<sub>8</sub> column with mobile phase consisted of 0.01 mol/L monopotassium phosphate solution (pH adjusted to 2.2 using phosphoric acid)-acetonitrile (75:25, V/V) at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 215 nm, and sample size was 50 μl. The column temperature was 50 ℃. According to the second dissolution method (paddle method) stated in appendix X of Chinese Pharmacopoeia (2010 edition), the rotation speed was 50 r/min with dissolution medium volume of 900 ml. The dissolution profiles of 4 kinds of Enalaprilmaleate tablets in 4 different mediums (pH1.0 hydrochloric acid solution, pH4.5 phosphate buffer, pH6.8 phosphate buffer and water) were determined by HPLC. The similarity was investigated by similarity factors ( $f_2$ ). RESULTS: The linear range of enalaprilmaleate were 1.0-20 μg/ml ( $r=0.999\ 9$ ). RSDs of precision and stability tests were lower than 0.66%. Average recoveries were 99.1% (RSD=1.0%,  $n=9$ ), 99.1% (RSD=0.7%,  $n=9$ ), 99.9% (RSD=0.7%,  $n=9$ ) and 100.2% (RSD=0.6%,  $n=9$ ) in 4 mediums, respectively. The dissolution curves of foreign original drugs were similar in 4 kinds of medium. But only one of the dissolution curves of domestic Enalaprilmaleate tablets in 4 different mediums was similar to original drugs. CONCLUSIONS: There are important differences in the dissolution curves of domestic and foreign Enalaprilmaleate tablets in 4 different mediums. It is necessary to strengthen monitoring of dissolution profiles, to ensure effectiveness, homogeneous and stability of drug quality.

**KEYWORDS** HPLC; Enalaprilmaleate tablets; Dissolution curves; Similarity factors  $f_2$

ic acid in the treatment of venous leg ulcers[J]. *Journal of*

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 药物分析、杂质鉴定、结构检定、仿制药质量一致性评价。电话: 0311-85212009-8038。E-mail: 122547652@qq.com

# 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 药物分析、杂质鉴定、结构检定、药品标准制定。电话: 0311-85212009-80387。E-mail: 1343777894@qq.com

*Dermatological Treatment*, 1996, 7(2): 75.

[17] 黄玲英, 罗建武. 愈肤欣用于伤口换药的临床观察[J]. 海南医学, 2011, 22(6): 155.

[18] 白建兰, 张殿玺. 玻璃酸钠在慢性溃疡创面中的应用[J]. 药物流行病学杂志, 2009, 18(5): 321.

(收稿日期: 2013-10-11 修回日期: 2014-06-29)