

• 药剂学 •

治疗砷中毒制剂砷肤灵软膏的毒性观察*

任渝江¹, 张爱华², 王宝佳¹, 林芳¹(1. 解放军第 44 医院, 贵阳 550009; 2. 贵阳医学院预防医学系, 贵阳 550004)

摘要:目的: 评价砷肤灵(主含维甲酸、二巯基丙醇、水杨酸等)软膏的皮肤安全性。方法: 常规急性毒性实验和皮肤粘膜刺激性实验。结果: 砷肤灵无皮肤吸收毒性, 对皮肤粘膜及眼结合膜有轻度刺激, 对皮肤不引起过敏反应。结论: 本制剂无毒性, 可供砷中毒所致掌趾角化患者使用。

关键词: 砷肤灵; 毒性; 刺激性; 过敏反应

中图分类号: R944.2⁺1 文献标识码: B 文章编号: 1006-0111(2000)03-0147-03

The observation of toxicity of Shenfuling ointment

REN Yu-jiang, ZHANG Ai-hua, WANG Bao-jia, Lin Fang(44th Hospital of PLA, Guiyang 550009)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To measure the safety of Shenfuling (made from tretinoin, dimercaprol and salicylic acid) ointment. **METHODS:** Acute toxicity tests and stimulation tests for skin and mucosa were used. **RESULTS:** Shenfuling ointment had no toxicity and hypersensitivity of skin and lower stimulation for skin and eyes. **CONCLUSION:** Shenfuling ointment has no toxicity. It can be used in the patient of chronic arsenic poisoning.

KEY WORDS: Shenfuling ointment; toxicity; stimulation; hypersensitivity

砷肤灵(复方维甲酸)软膏是我院研制的用于治疗贵州省兴仁县交乐乡燃煤砷中毒所致角化病的一种新制剂, 主要成份为芳香维甲酸、二巯基丙醇等, 外观为白色, pH6.0。本文根据国家药品监督管理局新药(西药)临床前研究指导原则, 对其进行毒性研究, 以期砷肤灵的安全使用提供依据。

1 材料

1.1 药物

受试物砷肤灵及其赋形剂由本院提供。2, 4-二硝基氯苯(DNCB)由上海试剂一厂生产。

1.2 动物

wistar 大鼠、日本大耳兔、豚鼠均由贵阳医学院实验动物中心提供。

2 方法及结果

2.1 大鼠急性经皮毒性试验

wistar 大鼠 40 只, 体重 180~240g, 雌雄各

半, 随机分为实验组(完整皮肤及破损皮肤各 1 组)和对照组(完整皮肤及破损皮肤各 1 组)共 4 组。给药前 24h 将大鼠背部脊柱两侧用电推剪除毛, 面积为 5cm × 8cm。破损皮肤组除毛后用碘酒及酒精消毒, 然后用手术刀在背部脊柱两侧平行划 6 条 5cm 长切口, 深度以渗血为度, 当日涂药。实验组在去毛区涂砷肤灵, 上下午各 1 次, 1g/次(共 2g); 对照组涂赋形剂 2g。给药后用双层纱布盖上, 用无刺激性胶布固定, 次日用温水冲洗给药局部, 观察 14d。

实验结果: 动物一般情况良好, 无明显全身症状, 无一死亡, 但涂药局部皮肤微红, 24h 内恢复。涂药局部的皮肤毛发生长, 体重均增加, 实验组与对照组比较无差异。

2.2 大鼠皮肤刺激性实验

wistar 大鼠 40 只, 雌雄各半, 体重 190~260g; 随机分为 6 组, 实验组(给药 1 组为原药, 给药 2 组为给药 1 组的 2 倍量)及对照组(软膏基质)均分完整皮肤及破损皮肤。实验前皮肤

* 国家自然科学基金资助项目, 资助号 39660070

处理同 2.1。给药 1 组在去毛区涂砷肤灵每天 1 次(1g), 给药 2 组每天上下午各涂药 1 次(共 2g), 对照组涂赋形剂 1g, 连续 21d。

实验结果: 实验期间, 动物除涂药局部皮肤微红外, 无任何不良反应, 破损皮肤(给药 1 组、给药 2 组及对照组)均在 1wk 左右结疤, 脱落痊愈; 涂药局部毛发生长。皮肤刺激反应评分 1 分, 表明砷肤灵对完整及破损皮肤有轻度刺激性, 但不影响伤口愈合和毛发生长。

2.3 大鼠皮肤吸收毒性试验

动物品种、实验分组、实验前皮肤处理、给

药剂量及用药时间同 2.2。

实验结果: 实验期间动物活泼、大小便正常, 未见全身中毒症状, 无死亡, 涂药局部皮肤微红。实验结束, 各组动物体重增加, 血常规及肝肾检测实验组与对照组比较, 经 *t* 检验, 无显著性差异($P > 0.05$), 详见表 1 和表 2。皮肤、心、肝、脾、肺、肾等组织的肉眼观察未见异常。完整皮肤组的涂药局部皮肤、肝、肾病理检查正常, 而破损皮肤的实验组与对照组部分标本除有肝细胞浊肿现象及皮肤慢性炎症外, 无其它异常改变。表明砷肤灵无皮肤吸收毒性。

表 1 砷肤灵对大鼠体重及肝肾功能的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	体重(g)		BUN (mmol/l)	SGPT (IU)
	给药前	给药后		
完整皮肤				
对照组	225 ± 21.64	255.3 ± 19.23	6.78 ± 0.86	31.6 ± 6.60
给药 1 组	226 ± 18.57	253.3 ± 19.23	6.95 ± 0.49	30.4 ± 5.92
给药 2 组	225 ± 20.62	257.4 ± 17.70	7.76 ± 0.47	32.0 ± 5.37
破损皮肤				
对照组	228 ± 17.20	262.7 ± 16.20	6.89 ± 0.78	32.2 ± 5.69
给药 1 组	225 ± 19.10	264.2 ± 17.42	5.62 ± 0.70	30.5 ± 4.74
给药 2 组	227 ± 17.92	261.5 ± 18.60	7.52 ± 0.87	32.9 ± 5.43

表 2 砷肤灵对大鼠血象的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	血红蛋白 (g/L)	红细胞数 ($\times 10^{12}/L$)	白细胞数 ($\times 10^9/L$)	白细胞分类(%)		
				中性粒细胞	淋巴细胞	单核细胞
完整皮肤						
对照组	125.43 ± 8.28	6.16 ± 0.76	2.25 ± 1.39	31.3 ± 3.07	69.1 ± 2.51	1.6 ± 1.20
给药 1 组	126.17 ± 12.09	5.76 ± 0.50	11.35 ± 0.94	30.8 ± 4.26	67.7 ± 4.10	1.5 ± 1.02
给药 2 组	123.47 ± 9.89	6.29 ± 0.90	12.13 ± 0.99	31.1 ± 2.47	68.2 ± 2.40	1.7 ± 1.10
破损皮肤						
对照组	125.04 ± 11.01	5.56 ± 0.43	12.21 ± 1.55	31.4 ± 4.45	68.6 ± 3.90	2.0 ± 1.26
给药 1 组	127.84 ± 10.66	6.58 ± 0.41	10.46 ± 1.23	32.2 ± 2.92	66.1 ± 2.59	1.7 ± 1.10
给药 2 组	124.11 ± 13.39	5.65 ± 0.52	11.27 ± 1.21	32.9 ± 3.56	61.4 ± 3.58	1.7 ± 0.90

2.4 家兔皮肤及眼结合膜刺激性实验

2.4.1 家兔皮肤刺激性实验

日本大耳兔 8 只, 分给药 1 组与给药 2 组, 每组 4 只, 雌雄各半, 体重 2~2.5kg, 实验前 24h 背部脊柱两侧以电推剪除毛, 面积 6cm × 8cm, 试验采用同体左右两侧自身比较。给药剂量及用药时间同 2.2。涂药后用双层纱布盖上, 胶布固定, 4h 后去掉斑贴清洗皮肤, 观察 0.5、1、24、48 和 72h 的皮肤反应。

实验结果: 部分动物涂药局部皮肤轻微发红, 无水肿及糜烂, 24h 左右恢复, 无全身中毒

症状。皮肤刺激反应评分 1 分, 属轻度刺激性。

2.4.2 家兔眼结合膜刺激实验

日本大耳兔 8 只, 雌雄各半, 体重 2~2.5kg, 砷肤灵 0.1g 涂于左眼结合膜; 右眼涂等量的赋形剂, 连续涂药 7d。涂药后压住内眦, 使药物在眼内停留 1min。4h 内每 0.5h 观察 1 次, 以后每半天观察 1 次至 14d。

实验结果: 涂药后, 兔眼结合膜、球结膜有不同程度的充血、水肿、分泌物增多。末次给药后 24h 充血减轻, 分泌物减少, 2d 后恢复正常。眼刺激反应分值 3.0, 属轻度刺激性。

乙酰螺旋霉素片的工艺研究

李月联¹, 夏 岭¹, 王健祥²(1 深圳仙诺制药有限公司, 深圳 518019; 2 常州第二制药厂, 常州 213011)

摘要:目的: 筛选乙酰螺旋霉素片最佳处方。方法: 考察预胶化淀粉、低取代羟丙基纤维素和吐温-80 对乙酰螺旋霉素片的质量影响, 并与 2 种市售乙酰螺旋霉素片作溶出度比较。结果: 筛选的最佳处方制备的乙酰螺旋霉素片, 体外溶出度大为提高。结论: 本法处方合理, 工艺简单, 适用于工业化生产。

关键词: 乙酰螺旋霉素片; 溶出度; 预胶化淀粉; L-HPC; 吐温-80

中图分类号: 944.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2000)03-0149-02

Technological study of acetylspiramycin tablets

LI Yue-lian¹, XIA Ling¹, Wang Jian-xiang²(1. Shenzhen Sinor Pharmaceutical Co. Ltd. Shenzhen 518019; 2. Changzhou Second Pharmaceutical Factory, Changzhou 213011)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To obtain the optimum prescription of acetylspiramycin tablets. **METHODS:** The effect of CMS-Na, L-HPC, and Tween-80 on the quality of acetylspiramycin tablets were studied. Its dissolvability was determined and compared with those manufactured by two different factories. **RESULTS:** The results showed that acetylspiramycin tablets prepared with this optimum prescription was much better in terms of dissolvability. **CONCLUSION:** The method is reasonable, simple, and production suitable to pharmaceutical factories.

KEY WORDS: acetylspiramycin tablets; dissolvability; pregelatinized starch; L-HPC; tween-80

乙酰螺旋霉素(acetylspiramycin)是一种合成大环内酯类抗生素, 临床上用于治疗扁桃体炎、支气管炎、肺炎、咽炎、牙科和眼科感染等^[1]。国内生产厂家较多, 不同厂家及同一厂

家不同批号的样品之间, 其溶出度有很大差异。乙酰螺旋霉素片可压性差, 易粘冲, 为生产带来极大的不便, 本文经过实验筛选出最佳处方和制备工艺, 彻底改善了乙酰螺旋霉素片的可压

2.5 豚鼠皮肤致敏试验

豚鼠 30 只, 雌雄各半, 体重 280~330g, 随机分为实验组、阳性对照组及阴性对照组。给药前 24h 将豚鼠脊柱两侧去毛, 每侧面积为 4cm×5cm, 左侧除毛区为致敏用药, 右侧为激发用药。实验组涂砷肤灵 1g, 阳性对照组涂 1% 2,4-二硝基氯苯(DNCB) 0.2ml, 阴性对照组涂赋形剂 1g。涂药后用双层纱布复盖, 6h 后温水清洗, d7 和 d14, 以同样剂量重复 1 次(共 3 次); 末次致敏后 14d, 除阳性对照组用 0.1% DNCB 0.2ml 外, 实验组和阴性对照组用药量均与致敏相同, 6h 后洗掉受试物, 即刻及 24、68h

分别观察皮肤过敏反应。

实验结果: 激发后 6h 实验及阴阳性对照组用药部位皮肤无任何不良反应, 而阳性对照组出现红斑水肿, 表明砷肤灵不引起豚鼠皮肤过敏反应。

3 讨论

砷肤灵大鼠急性经皮肤毒性试验无动物死亡, 对大鼠完整皮肤及破损皮肤有轻度刺激性, 但不延缓破损伤口愈口及毛发生长, 无皮肤吸收毒性, 对家兔皮肤及眼结合膜有轻度刺激性, 对豚鼠不引起皮肤过敏反应。