

较差,如 7c 和 7h。

致谢:药理实验得到曾凡波教授和林佳亮的帮助与支持,在此表示感谢。

[参考文献]

- [1] Haluska P, Dy G K, Adjei A A. Farnesyltransferase inhibitors as anticancer agents[J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(13): 1685-1700.
- [2] Hunt J T, Ding C Z, Batorsky R, et al. Discovery of (R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine (BMS-214662), a farnesyltransferase inhibitor with potent preclinical antitumor activity[J]. *J Med Chem*, 2000, 43(20): 3587-3595.
- [3] Lee H, Lee J, Lee S, et al. A novel class of highly potent,

selective, and non-peptidic inhibitor of ras farnesyltransferase (FTase)[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11(23): 3069-3072.

- [4] Nara S, Tanaka R, Eishima J, et al. Discovery and structure-activity relationships of novel piperidine inhibitors of farnesyltransferase[J]. *J Med Chem*, 2003, 46(12): 2467-2473.
- [5] 吴赛苏. [J]. *化学世界*, 2002, 43(11):599-601.
- [6] 俞善信,张鲁西,曾佑林. 硫酸铁铵催化合成肉桂酸甲酯[J]. *陕西化工*, 1999, 28(4): 12-13.
- [7] Ono N, Kamimura A, Kaji A. Michael addition of secondary nitroalkanes to β -substituted α, β -unsaturated compounds[J]. *Synthesis*, 1984, 3(2):226-227.

复方左氧氟沙星喷雾剂皮肤刺激性研究

黄良永¹,王正军¹,杜士明¹,崔德斌²

(1. 郧阳医学院附属太和医院药学部,湖北十堰 442000;2. 湖北省新华医院药剂科,武汉 430015)

[摘要] 目的 观察复方左氧氟沙星喷雾剂对皮肤的刺激作用,并进行安全性评价。方法 制备复方左氧氟沙星喷雾剂,用皮肤刺激反应评分表评价复方左氧氟沙星喷雾剂对家兔和人体皮肤的刺激反应。结果 复方左氧氟沙星喷雾剂对兔正常皮肤的刺激分值为 0,对破损皮肤的刺激分值为 0.25;对人体皮肤的刺激分值为 0。结论 复方左氧氟沙星喷雾剂对家兔和人体皮肤无刺激性,可安全使用。

[关键词] 左氧氟沙星喷雾剂,复方;皮肤刺激性

[中图分类号] R978.69;R965

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2005)07-0579-02

复方左氧氟沙星喷雾剂由郧阳医学院附属太和医院制剂室研制,主要成分为左氧氟沙星和更昔洛韦,治疗皮肤病和性病。为了科学的评价复方左氧氟沙星喷雾剂的安全性,笔者依据外用药物皮肤刺激性试验研究的要求^[1,2],观察受试药物在接触家兔皮肤和人体皮肤后,在规定时间内对皮肤的刺激反应。

1 实验材料

1.1 实验动物 大耳白家兔 16 只,体重约 2 kg,雌雄各半,由郧阳医学院动物中心提供。

1.2 脱毛剂的配制 取硫化钠($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) 50 g,加入约 300 mL 的纯化水至溶解,另取洗衣粉 10 g 加入上述溶液,均匀搅拌,再加入适量淀粉搅匀,最后加入纯化水至 500 mL,使成稀糊状即得。

1.3 处方与制备

1.3.1 处方 盐酸左氧氟沙星 2.2 g,更昔洛韦 1.0 g,甘油 20 mL,5% 羟苯乙酯溶液 6 mL,1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液适量,注射用水加至 1000 mL。

1.3.2 制备 称取盐酸左氧氟沙星 2.2 g 和更昔洛韦 1.0 g,加 700 mL 水溶解后,加入甘油 20 mL,在搅拌下缓缓加入 5% 羟苯乙酯溶液 6 mL,用 1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液调节 pH 值 7.5,然后加水至 1 000 mL,半成品送检。将喷雾瓶用 5% 洁消精温水溶液浸泡 12 h,用水冲洗干净,用新鲜注射用水冲洗 3 次,沥干水后,在净化环境内灌装,贴标签,即得。将产品送检,全检合格后方可使用。

1.4 对照品 空白对照品:处方中除盐酸左氧氟沙星、更昔洛韦外,由其他辅料混合制备。对照药物:0.9% 氯化钠注射液(太和医院灭菌制剂室,批号:2004052111)。

2 实验方法

2.1 动物实验

2.1.1 给药方法 将 16 只家兔,随机均分为实验组和对照组,每组 8 只(正常皮肤和破损皮肤各 4 只),雌雄各半,于实验前 24 h,用弯剪刀剪去家兔背部脊柱两侧的长毛,将脱毛剂均匀涂于去毛处,5 min 后,用玻璃棒轻轻去毛,用棉球沾温水将脱毛剂和脱落的毛一并洗去^[3](每侧约 50 cm²,无红斑、水肿及破损);同时在实验组和对照组建立皮肤破损模型,方法是在去毛处,用无菌针头划井字,以划破表皮不流血为宜。实验组家兔左侧脱毛区喷匀复方左氧氟沙星喷雾剂,右侧为空白对照,对

[收稿日期] 2004-08-10

[修回日期] 2004-09-27

[作者简介] 黄良永(1966-),男,湖北郧县人,主管药师,学士,主要从事药物分析工作。电话:0719-6889775。

照组家兔左侧脱毛区喷匀 0.9% 氯化钠注射液,右侧为空白对照。观察并记录用药后 1,24,72 h 皮肤刺激反应。

2.1.2 刺激性评价 观察红斑(包括焦痂)和水肿的程度。①红斑反应:无红斑为 0 分,勉强可见红斑为 1 分,中度红斑为 2 分,严重红斑为 3 分,紫红色红斑并有焦痂形成 4 分;②水肿反应:无水肿为 0 分,勉强可见水肿为 1 分,皮肤隆起轮廓清楚为 2 分,水肿隆起约 1 cm 并范围扩大为 4 分。刺激分值=(红斑反应总分+水肿反应总分)/每组动物数,刺激分值 < 0.5 为无刺激;~2.0 为轻度刺激;~6 为中度刺激;>6 为强度刺激。

表1 复方左氧氟沙星喷雾剂对兔和人体皮肤刺激性实验结果

项目	红斑分值			水肿分值			刺激分值			结论
	1 h	24 h	72 h	1 h	24 h	72 h	1 h	24 h	72 h	
兔皮肤										
正常皮肤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	无刺激
破损皮肤	0.25	0	0	0	0	0	0.25	0	0	无刺激
人体正常皮肤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	无刺激

4 讨论

本实验为了考察实验药物对破损皮肤的刺激性,特设计了兔破损皮肤模型,实验表明该法简单可行;在动物脱毛时,实验人员应小心操作,要戴乳胶手套,以避免脱毛剂粘在手上。动物实验和人体实验表明,复方左氧氟沙星喷雾剂对家兔和人体皮肤无刺激性,可安全用于临床,该喷雾剂使用方便,临床研究证实(另文报道),复方左氧氟沙星喷雾剂治疗脓疱疮、毛囊炎、疖等各种皮肤病并发细菌感染;水痘、带状疱疹、单纯疱疹、生殖器

2.2 人体皮肤刺激性考察 在动物实验证明无刺激性的情况下,对健康人体皮肤进一步实验,以考察其对人体皮肤有无刺激。4 例健康受试者,男女各半,左右后臂内侧分别均匀喷上实验药物和空白药物,隔 12 h 后再喷 1 次,观察和判断方法同“2.1.2”。

3 结果

结果见表 1。实验结果显示,复方左氧氟沙星喷雾剂及 0.9% 氯化钠注射液对皮肤的刺激分值均 < 0.5,表明对家兔和人体皮肤均无刺激。

部位各类感染等,如硬下疳、软下疳、生殖器疱疹及各类包皮、龟头部位炎症等,有良好疗效。

[参考文献]

[1] 马剑文,韩永平,沈克温.现代药品检验学[M].北京:人民军医出版社,1994.853.

[2] 袁伯俊,王治乔.新药临床前安全性评价与实践[M].北京:军事医学科学出版社,1997.152.

[3] 孙敬方,朱德生,郝光荣,等.实验动物学技术[M].北京:科学技术文献出版社,1993.9.

洛美利嗪片体外溶出度研究

王贵发

(浙江省人民医院药剂科,杭州 310014)

[摘要] 目的 建立洛美利嗪片体外溶出度的测定方法。方法 以 0.1 mol · L⁻¹ 盐酸溶液为溶出递质,采用小杯法,转速为 75 r · min⁻¹,温度为 (37.0 ± 0.5) °C,进行累积溶出百分率测定。用紫外分光光度法在 225 nm 的波长处测定。结果 洛美利嗪在盐酸溶液中 8 ~ 20 μg · mL⁻¹ 范围内线性关系良好,平均回收率为 100.4%,RSD = 0.7% (n = 5)。洛美利嗪片 15 min 内容出 > 90.0%,45 min 时溶出度 RSD < 2.0%。结论 洛美利嗪片溶出速度快,溶出均一性好。

[关键词] 洛美利嗪片;溶出度;紫外分光光度法

[中图分类号] R971;R965 [文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2005)07-0580-02

洛美利嗪于 1999 年 7 月在日本首次上市,作为一种新型钙、钠二元拮抗药,有选择性抑制脑血管收缩、增加脑血流量、阻断 α₁ 受体和 5-HT₂ 受体等多种药理作用。对偏头痛的临床疗效肯定,不良反应小,且长期应用疗效不会降低^[1,2]。笔者对其溶出度的测定方法进行研究,现报道如下。

1 仪器与试药

岛津 UV-265 紫外可见分光光度计(日本岛津);ZRS-8 型

智能溶出试验仪(天津大学无线电厂)。对照品(精制品,含量 99.5%)。洛美利嗪片(武汉市麦林科学技术公司,每片含洛美利嗪 5 mg,批号:020211,020212,020218,020308)。

2 方法与结果

2.1 溶出度测定法的选择 本品系小剂量(5 mg)制剂,因此选择小杯法测定溶出度,即按《中华人民共和国药典》2000 年版二部附录 XC 溶出度测定方法中的第三法进行,搅拌浆转速为 75 r · min⁻¹。洛美利嗪在水中微溶,在 0.1 mol · L⁻¹ 盐酸溶液中略溶,在甲醇中易溶,根据其溶解度性质以及考虑到溶出度相关要求,选用 0.1 mol · L⁻¹ 盐酸溶液 200 mL 作溶出递质,温度

[收稿日期] 2005-03-04

[作者简介] 王贵发(1967 -),男,湖北应城人,主管药师,学士,从事医院药学工作。