

## · 药剂学进展 ·

## 环己吡酮氨乙醇霜剂研制及动物试验

第二军医大学药学院药剂教研室 周全 马光大

第二军医大学流行病学教研室 倪仁宝 魏群生

环己吡酮氨乙醇 (Ciclopirox Olamine, HOE296) 是一种广谱抗菌作用的新型抗霉菌化合物<sup>(1)</sup>, 对假单胞菌属变形杆菌属和支原体菌属均有显著抗菌作用; 对原虫也有选择性杀灭效果。本品能穿透动物和人体的真皮层, 因此本品对治疗皮肤霉菌性疾病具有独特疗效。为该药进一步临床试验提供依据, 我们于1988年4~7月研制了霜剂并作了抗真菌动物试验。

## 一、处方及配制

## 处方

HOE296 (注1)	8.0
硬脂酸	80.0
蜂蜡	25.0
液体石蜡	100.0
三乙醇胺	7.36
辅助乳化剂	5.64
甘油	83.0
蒸馏水	600.0
吐温-80	1 ml

注1: 环己吡酮氨乙醇由天津医药工业研究所于1987年12月研制提供。

配制方法: 将硬脂酸、蜂蜡、液体石蜡及辅助乳化剂置于1000ml烧杯中, 在水浴上加热熔化, 并保温约80℃; 另将蒸馏水、甘油、吐温、三乙醇胺置另一1000ml烧杯中搅匀, 在水浴上加热至约80℃, 然后将此水溶液逐渐加入前述保温的油相溶液中, 边

加边搅, 加完后不断搅拌, 冷却至50℃左右, 将药物加入搅拌均匀, 待冷却完全, 置密闭、遮光容器中于阴凉处保存。

本品外观洁白有光泽, 质地细腻, 涂布于皮肤无微粒感, 并且能在-15℃的低温及40℃的高温条件下, 保持24小时无油水分离现象。经家兔背部皮肤及受试者上臂内侧皮肤涂布24小时后, 均未见局部水泡、皮疹及红肿等现象, 证明无任何刺激性。

## 二、动物试验方法及结果

动物试验采用自身对照试验。对照组使用2%硝酸咪康唑霜(注2), 以单纯随机化方法, 选择29只豚鼠的左侧为试验组, 右侧为对照组; 1只豚鼠为空白对照。每只豚鼠左右两侧对称选3处剃毛, 直径约2.5cm, 按常规方法人工感染石膏样毛癣菌(注3)。至第5天局部感染明显, 并经真菌培养证实, 对29只豚鼠分别作试验与对照治疗。每感染处用药量约0.1g, 2次/日, 连续3周。家兔皮肤刺激试验的两侧对照方法及药量同上。

试验结果: 不论试验组还是对照组, 治疗开始后2天皮痂逐渐剥落, 肿胀不断消退。5天后多数鳞屑消失, 局部长出新鲜的肉芽组织。20天后局部开始毛发生长, 至40天左右毛发基本恢复。两组治愈率及治愈天数比较统计结果如下表:

## 动物试验治愈率和天数比较

组别	8天治愈率(%)	最短治愈天数	最长治愈天数	$\bar{X}$ (天)	S (天)	95%CI (天)
试验组	90.80	5	11	6.55	6.55	6.46~6.64
对照组	87.36	3	22	8.02	2.22	7.55~8.49

经统计学处理, 试验组与对照组无显著性差异 ( $p > 0.05$ )。

注2: 2%硝酸咪康唑为上海第九制药厂生产, 批号1984-115。注3: 石膏样毛癣菌由上海医科大学华山医院皮肤科提供, 均系白色雄性, 体重约450g。

### 三、讨论

1. HOE296 m. p. 124°C; 水中略溶, 日光下直接照射或迁铁、铅等金属离子失效。因此配制时宜将见光不稳定的HOE296在乳化后加入; 配制时用具忌用铁器。

2. 本试验采用自身对照试验, 除治疗药物不同外, 试验组与对照组中的其他因素均一致可比。试验组的8天内治愈率及平均治愈天数, 均优于对照组。经统计学处理,

两者相差都不显著 ( $p > 0.05$ ), 表明国内首次合成的抗菌药在浅表真菌的动物试验中, 其疗效至少与目前国内外广泛应用的咪康唑一致。文献报道, 国产环己吡酮乙醇对12种常见真菌的药敏试验表明, 该药的MIC值与联邦德国Hoechst药厂生产的制品MIC值基本一致或接近<sup>(2,3)</sup>。总之, 环己吡酮乙醇是近30年来抗真菌药物研究的又一新成就, 对我国产品的临床疗效尚待进一步确证。

#### 主要参考文献

1. Dittmar W. et al: ArIneim-Forsch. (Drug Res.) 1973; 23 (5): 670
2. 郑岳臣等: 中华皮肤科杂志 1986; 19 (6): 330
3. 章强强等: 新药与临床 1987; 6 (5): 264

## 水解蛋白注射液除热原法初探

福州梅峰制药厂

李国帜

水解蛋白注射液因含有十多种氨基酸, 是重要的蛋白质营养剂, 故在生产过程中极易被微生物污染, 产生热原。国内目前多采用活性炭常规吸附法除去热原, 此法不仅活性炭用量大, 吸附次数多, 而且不彻底。为此我厂在制备工艺上进行改进, 兹将初步经验简介如下。

### 一、方法

取水解蛋白浓缩液按总氮稀释至2%左右, 加入0.5%活性炭, 于120°C保温2小时, 放置过夜; 次日加1.2%活性陶土加温搅拌45分钟, 过滤; 滤液再加1.5~2%活性炭

加热搅拌30分钟, 过滤; 滤液按总氮稀释至0.7%, 加入5%葡萄糖、0.05%偏重亚硫酸钠、0.03%色氨酸、0.1~0.15%活性炭搅匀, 精滤, 封装, 105°C45分钟灭菌。

### 二、结果与讨论

1. 加入活性炭后120°C保温2小时, 基本可破坏水解蛋白浓缩液中所含热原, 而后再辅以少量活性炭吸附, 可以达到完全除去热原的目的。活性炭保温法较其单纯用活性炭吸附法的效果可靠(表1); 此外, 活性炭用量约减少一半, 故亦可避免有效成份被活性炭吸附而受到损失。