

## • 药剂学 •

## 肤乐灵霜的研制与临床应用

王嘉德, 周淑英, 刘永强, 张志国(解放军第88医院, 山东泰安 271000)

**摘要** 目的: 介绍中西药结合复方制剂肤乐灵霜的制备和临床应用。方法: 确定处方组成及制备工艺, 建立质量控制标准和动物实验方法, 并考察其治疗皮肤病临床疗效。并与恩肤霜作对照观察。结果: 其有效率为97.96%, 对照组恩肤霜有效率为93.33%。结论: 肤乐灵霜将中西药有机地结合, 分别以分子状态溶解于不同基质中, 改变了传统制备工艺中将药粉与基质直接混合而互不溶解的不足, 提高了制剂生物利用度, 质控方法可靠, 疗效确切, 是治疗多种皮肤病的一种理想制剂。

**关键词** 肤乐灵霜; 制备; 临床疗效; 皮肤病

中图分类号: R986

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2002)02-0075-03

皮肤病是临床常见病、多发病, 治疗病程长, 复发率高, 病人十分痛苦。为选择有效的治疗药物, 我们依据有关治病原理将中西药物有机地结合, 分别将中西药物以分子状态溶解于不同基质中, 制成了一种 o/w 型新制剂—肤乐灵霜, 经临床用于治疗各种原因引起的皮肤瘙痒症、疼痛(包括蚊虫叮咬)、银屑病、湿疹、荨麻疹、接触性皮炎、脂溢性皮炎等疗效显著。

## 1 处方组成与制备工艺

### 1.1 处方组成

十六醇 132g, 液状石蜡 56g, 白凡士林 141g, 十二烷基硫酸钠 14g, 二甲基亚砷 20g, 液化苯酚 10g, 甘油 56g, 对羟基苯甲酸乙酯 1g, 醋酸地塞米松 0.5g, 冰片 30g, 薄荷脑 30g, 蒸馏水适量, 全量 1 000g。

### 1.2 制备工艺

取十六醇, 白凡士林, 液状石蜡置水浴上加热溶化, 保持温度为 80℃左右, 另取十二烷基硫酸钠, 醋酸地塞米松, 二甲基亚砷, 甘油, 液化苯酚, 对羟基苯甲酸乙酯及蒸馏水, 加热至 80℃左右, 在搅拌下, 将水相缓缓加入油相中按同一方向随加随搅拌至 50℃以下时缓缓加入预先研磨共熔的冰片与薄荷脑, 继续搅拌均匀至冷凝, 即得。

## 2 质量标准

### 2.1 鉴别检查

本品为均匀、细腻白色乳膏。应具适当的粘稠性, 易于涂布在皮肤上无不良刺激, 无粗糙感。应无酸败、异臭和变色, 无油水分离现象。

取本品 10g(约相当于醋酸地塞米松 5mg) 加无水乙醇 30ml, 在水浴上加热使基质溶解, 放冷后滤

过, 滤液置水浴上蒸干, 残渣加甲醇 1ml, 微温溶解后, 加热的碱性酒石酸铜试液 1ml, 即产生红色沉淀。

### 2.2 卫生标准

应符合《中华人民共和国药典》2000 年版附录 102 页 1g 软膏中不得检出绿脓杆菌, 金黄色葡萄球菌等致病菌的有关规定。

## 3 急性毒性试验资料

### 3.1 实验材料

成年健康日本大耳白兔 12 只, 雌雄各半(解放军第 88 医院动物实验中心提供)。肤乐灵霜(解放军第 88 医院生产, 批号: 991017)。

### 3.2 方法

将家兔随机分为 3 组, 每组 4 只。A 组—赋形剂组; B 组—小剂量组, 临床应用剂量; C 组—大剂量组, 药物浓度提高 1 倍。给家兔在右侧背部脱毛 50cm<sup>2</sup>, 24h 后分别涂药 1g, 用纱布固定, 连续观察 1wk 家兔的行为活动, 皮毛光泽、饮食、体重和死亡情况并与对照组比较。如完整皮肤无毒性反应, 在左侧背部脱毛, 用细砂纸(400 号)在脱毛部位造成擦伤, 使皮肤出现密集出血点, 在擦伤部位涂药, 观察指标同上。

### 3.3 结果

肤乐灵霜在小剂量和大剂量外用时, 对完整皮肤和破损皮肤家兔的行为活动、饮食、皮毛光泽和体重(见表 1)无任何影响, 连续观察 14d, 家兔无死亡, 未出现任何急性毒性反应。

实验表明, 使用肤乐灵霜小剂量或大剂量对家兔在完整或破损皮肤上均未引起急性毒性反应, 体重也无明显差异( $P > 0.05$ )。

表1 肤乐灵霜外用用于完整和破损皮肤时  
对家兔体重的影响( $\bar{x} \pm SD$ )

| 组别  | 给药前体重<br>(kg) | 给药后 d7 体重(kg) |           |
|-----|---------------|---------------|-----------|
|     |               | 完整皮肤          | 破损皮肤      |
| 对照组 | 2.23±0.16     | 2.37±0.13     | 2.38±0.13 |
| 小剂量 | 2.21±0.21     | 2.29±0.15     | 2.37±0.12 |
| 大剂量 | 2.24±0.19     | 2.32±0.19     | 2.37±0.15 |

## 4 皮肤刺激试验

### 4.1 实验材料

健康成年豚鼠雌雄各半(解放军第88医院动物实验中心提供)。于给药前24h将动物脊柱两侧去毛约40cm<sup>2</sup>。肤乐灵霜(解放军第88医院研制,批号:991017)。

### 4.2 方法

将豚鼠分为两组,每组6只,一组在左侧去毛区涂临床应用浓度肤乐灵霜1g;另一组涂临床应用浓度2倍的肤乐灵霜1g,右侧分别涂乳膏基质作为对照,用纱布固定。给药24h后,用温水洗去残留乳膏和乳膏基质观察局部红斑和红肿反应,然后连续涂药7d,同样观察72h后的皮肤反应,然后在脱毛部位用砂纸(400号)造成局部擦伤,以同样方法观察皮肤刺激反应,结果未见明显的红斑和红肿反应。

实验表明,给予临床应用浓度和高一倍浓度肤乐灵霜对豚鼠的完整和破损皮肤均无刺激反应。

## 5 皮肤过敏试验

### 5.1 实验材料

健康成年豚鼠20只,体重(283±33)g,雌雄各

表2 肤乐灵霜治疗组与恩肤霜对照组疗效比较

| 组别       | 例数(%)     |           |           |         | 总有效例数(%)  |
|----------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|
|          | 治愈        | 显效        | 有效        | 无效      |           |
| 治疗组(98例) |           |           |           |         |           |
| 银屑病      | 27(47.37) | 16(28.07) | 12(21.05) | 2(3.51) | 57(96.49) |
| 湿疹       | 22(68.75) | 8(25.00)  | 2(6.25)   | 0       | 32(100)   |
| 接触性皮炎    | 7(77.77)  | 1(11.12)  | 1(11.12)  | 0       | 9(100)    |
| 对照组(60例) |           |           |           |         |           |
| 银屑病      | 13(34.21) | 13(34.21) | 9(23.69)  | 3(7.84) | 38(92.11) |
| 湿疹       | 9(52.94)  | 4(23.53)  | 3(17.65)  | 1(5.88) | 17(94.12) |
| 接触性皮炎    | 2(40.00)  | 1(20.00)  | 2(40.00)  | 0       | 5(100)    |

## 7 临床应用

### 7.1 病例选择及分组

选择临床和病理检查确诊为银屑病、湿疹、接触性皮炎的病例,分为治疗组与对照组。肤乐灵霜为治疗组98例(男62例,女36例),年龄最小3mo,最大79a,平均年龄28.7a,病程最长10年,最短2h,平均病程6mo;其中银屑病57例,湿疹(非急性渗出)32例,接触性皮炎9例。恩肤霜(安徽陇海制药厂)对照组60例(男40例,女20例),年龄最小10mo,年龄最大74a,平均年龄31.6a,病程最长11年,最

短4d,平均病程6.8mo。其中银屑病38例,湿疹17例,接触性皮炎5例。

### 5.2 方法

将20只豚鼠背部两侧对称脱毛3cm×3cm,雌雄各半,随机分为两组(肤乐灵霜组,乳膏基质组)每组10只。脱毛后24h在脱毛区分别涂药0.1g,连续3d,d14再重复1次,以致敏。此后14d(d28)再给药以激发过敏反应,6h后除掉药物,分别在24h、48h和72h观察。实验表明肤乐灵霜和乳膏基质均未使豚鼠皮肤出现红斑、水肿等过敏反应。

实验提示,肤乐灵霜外用对豚鼠无皮肤过敏反应。

## 6 稳定性试验

### 6.1 离心试验

取上述肤乐灵霜3批各10g离心30min,霜剂无分层现象。

### 6.2 耐寒耐热试验

取3批样品,(每批20g)均匀装入密闭无菌PVC包装盒内,分别置55℃烘箱内恒温6h和-15℃冰箱内24h,待恢复室温后观察,霜剂均无油水分离现象。

### 6.3 常温储存观察

取肤乐灵霜3批样品留样观察6mo霜剂的外观、色泽均无明显变化。

### 6.4 细腻度观察

采用显微镜下观察和自身涂布分散均匀、细腻、无结晶析出,易涂布。

短4d,平均病程6.8mo。其中银屑病38例,湿疹17例,接触性皮炎5例。

### 7.2 治疗方法

患者病变部位皮肤清洗后,治疗组用肤乐灵霜均匀涂搽患处,tid;对照组用恩肤霜均匀涂搽患处,tid。观察表明,治疗过程中病人皮肤均未有渗出、糜烂。

### 7.3 疗效判断标准(皮肤病学)

痊愈:指皮疹消退,痒感症状消失。显效:指皮疹消退70%以上,痒感症状明显减轻。有效:指皮疹消退30~69%,痒感症状减轻。无效:指治疗前

与治疗皮疹无变化或皮疹消退 $< 30\%$ , 痒感同前, 体征无改善。

#### 7.4 结果

肤乐灵霜与恩肤霜治疗银屑病、湿疹、接触性皮炎的治愈率及总有效率, 经统计检验表明, 无显著差异( $P > 0.05$ )。

#### 8 讨论

银屑病, 湿疹, 接触性皮炎, 蚊虫叮咬引起的皮肤瘙痒、疼痛, 病人十分痛苦, 治疗不及时甚至引起继发性感染, 从而导致病情加重。用中药提取与西药有机结合, 采用新的制备工艺制成 O/W 型外用霜剂, 与传统软膏制剂相比, 改变了传统制备工艺中药粉与基质直接混合而互不溶解的不足, 传统配制工艺得以改进, 使药物能全部以分子状态溶解于不同基质中, 提高了药物生物利用度。处方中薄荷脑<sup>[1]</sup>具疏风散热, 祛风止痒, 清热解毒, 止痛作用。

其味辛凉, 能透入肌肤, 能治蜂蛰伤, 蚊虫叮咬, 愈皮肤瘙痒、痱子。冰片<sup>[2]</sup>能散郁火, 消肿止痛, 解毒清热之功效。醋酸地塞米松具有抗炎, 抗过敏, 调节机体的作用, 以减轻局部炎症反应。甘油润滑保湿软化鳞屑。液化苯酚防腐消毒止痒。二甲基亚砷不仅增加了药物的溶解度, 而且可使乳膏的皮肤穿透力加强, 促进药物的吸收, 此外还有消炎、止痛、抑菌和促进伤口愈合作用, 辅以适宜的 O/W 型基质为迅速渗透肌肤, 从而发挥诸药的协同作用。肤乐灵霜经动物急性毒性试验、皮肤刺激试验、皮肤过敏试验表明均无异常反应, 治疗皮肤病总有效率达 97.96% 是一种理想的治疗皮肤病的新制剂。

#### 参考文献:

- [1] 明, 李时珍, 本草纲目(M)上册, 人民卫生出版社, 1982: 917.  
[2] 中药辞海(M)第 1 卷, 中国医药科技出版社, 1993: 2230.

收稿日期: 2001-04-28

## 生物粘附给药系统进展概况

魏纪鲁, 毕云生(济南军区总医院, 济南 250031)

**摘要** 目的: 介绍生物粘附给药系统国内的研究状况。方法: 收集国内近年来有关文献, 内容包括生物粘附给药系统的作用机理、常用粘附剂的制剂、质量评价、测定方法等。结果: 生物粘附给药系统作用机理比较明确, 不同部位不同作用特点的粘膜制剂已有较多的报道和应用。结论: 生物粘附给药系统具有较高的生物利用度, 应用前景较好。

**关键词** 生物粘附; 粘膜给药系统; 粘附剂

中图分类号: R944.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2002)02-0077-05

生物粘附给药系统是以粘附性的聚合物为载体的一类药物, 通过载体的生物作用, 长时间粘附于粘膜而发挥疗效的剂型<sup>[1]</sup>。生物粘附剂给药部位可以是口腔、鼻腔、眼部、阴道、消化道及特定区段等。剂型根据需要可以是片剂、膜剂、颗粒剂、软膏剂等。药物既可以作用于局部, 又可以通过粘膜吸收作用于全身, 有些还可以根据需要随时终止给药。当与其他技术联合使用时, 可以满足特定的治疗需求, 尤其对那些不能口服而又需持续作用的药物是一种较为理想的给药形式。本文就其近年来发表的该制剂的作用机制、粘附材料、体外评价、制剂研究, 以及影响因素等有关资料综述如下。

#### 1 作用机制与特点

生物粘附给药系统是指药物与生物粘膜表面紧密接触, 通过该处上皮细胞进入循环系统的给药方

式。机体组织粘膜表面的良好润湿条件使可溶胀的聚合物材料与之产生紧密接触, 粘附材料的分子链嵌入细胞间隙或与粘液中的粘性链段互相穿透, 通过机械嵌合、共价键、静电吸引力、范德华力、氢键、疏水键等综合作用, 聚合物与粘膜紧密结合在一起, 从而产生生物粘附现象, 并可维持相当长的时间。

生物粘附给药系统其优越性主要有: ①延长在特定部位的停留时间, 提高生物利用度。②药物直接粘附于粘膜上, 由粘膜毛细血管直接吸收, 而不经过门肝系统的灭活, 避免肝脏的首过效应。③将药物直接放置于所需治疗部位或口服后粘附在消化道表面, 将药物靶向机体的特定区域, 并通过延长给药时间, 使一些在消化道内溶解度小或具有特定吸收部位的药物增加吸收, 并减少扩散途径, 达到提高局部浓度和生物有效性的目的。使药物的释放和吸收