防治犬真菌性皮肤病中药软膏剂的制备及质量评价

吴海港,刘锦妮,徐光科,刘纪成,易本驰*
(信阳农林学院,河南信阳 464000)

[收稿日期] 2013 - 08 - 08 [文献标识码]A [文章编号]1002 - 1280 (2016) 05 - 0052 - 05 [中图分类号]S852.65

[摘 要] 为寻找安全有效防治犬真菌性皮肤病的临床药物,采用乳化法制备出防治犬真菌性皮肤病的复方中药软膏剂,并通过对中药软膏的外观性状、稳定性、刺激性、局部致敏性等质量标准进行综合评价。试验结果表明,本试验制备的中药软膏剂外观细腻,质地均匀,质量稳定,无明显急性毒性反应、无刺激性、不产生局部及全身过敏反应。

[关键词] 中药软膏;真菌性皮肤病;犬;质量评价

Preparation and Quality Control of Prepared Traditional Chinese Herbal Medicines Ointment for Canine Dermatomycosis

WU Hai - gang, LIU Jin - ni, XU Guang - ke, LIU Ji - cheng, YI Ben - chi*
(*Xinyang College of Agricultural And Forestry*, *Xinyang* ,*Henan*, 464000)

Abstract: In this stduies, To prepare traditional Chinese herbal medicines ointment for canine dermatomycosis, and the emulsification method was prepared. In order to formulate a quality standard and establish its quality control method, The cutaneous acute toxicity, irritation and allergic tests were carried out on guinea pig to appraisement the security evaluation. Traditional Chinese herbal medicines ointment has exquisite appearance, homogeneous structure, stable quality. No significant acute toxicity, no irritation, no local or systemic allergic reactions were found in guinea pig and with a good developing prospect.

Key words: traditional Chinese medicine ointment; canine; dermatoycosis; quality appraisemen

在兽医临床实践中,犬真菌性皮肤病是一种十分常见和多发的疾病,平均发病率约为 10% ~ 40%[1],其病程长、治愈难、易复发,并可在动物与动物,人与人、人与动物间互相传播,造成严重的公共卫生问题[2]。犬真菌性皮肤病的传统治疗措施为抗菌消炎,改善环境,增强动物机体的抵抗力[3]。随着抗真菌药物长期大量的使用,真菌抗药性和药物残留等问题引出普遍关注,因此选择对病原微生物敏感、抑菌强度大、特异性高、稳定性好的新型药物来防治犬真菌性皮肤病,已成为宠物健康发展的一个重要课题。由于中药属于纯天然物质,标本兼治,毒性低,无残留,不产生抗药性,克服了抗生素的某些不足[4],已日益为专家学者所重视。

中兽医理论认为,犬真菌性皮肤病的致病因素

基金项目: 信阳农林学院青年教师基金项目(201401019);大别山区动物重大疫病综合防控技术科技创新团队项目(CXTD - 201602)

作者简介: 吴海港,讲师,硕士研究生,从事兽医临床药理学研究及教学。

通讯作者: 易本驰。E-mail:benchi@126.com

主要是湿、热、虫、毒。由于湿邪粘滞,病情缠绵,反复难愈。日久则伤津耗血。癖阻脉络,致血不荣肤。中兽医治疗该病,主要选择杀虫止痒,清热燥湿剂,以外治法为主,辅以内治[5]。本试验以蛇床子、苦参、川楝子、土茯苓、川芎、白芷、冰片等为主要处方成分,研制出一种在真菌性皮肤病治疗中易于涂布、透气性好、疗效确切、性质稳定的中药软膏制剂。同时根据兽用制剂临床研究要求,对复方抗真菌软膏的制剂工艺、质量标准、制剂稳定性等进行科学研究,为临床犬真菌性皮肤病防治提供安全有效药物奠定理论依据。

1　材　料

1.1　*药品与试剂*　蛇床子、苦参、川楝子等中药购于信阳市医药公司;硬脂酸、单硬脂酸甘油醋、白凡士林、羊毛脂、氮酮等试剂均为上海国药集团化学试剂有限公司生产。

1.2　*实验动物*　家兔6只,雌雄各半,体重(2.5±0.2)kg;豚鼠8只,雌雄各半,体重(250±20)g;均由信阳职业技术医学院实验动物中心提供。

1.3　*仪器*　GS12-2电子恒速搅拌机(上海医械机厂);电热套(上海越众仪器设备有限公司);旋转蒸发仪(北京莱伯泰科仪器股份有限公司);电热恒温水浴锅(上海医疗器械五厂)。

2　方　法

2.1　*中药软膏剂处方*　中药浸膏25.0 g、硬脂酸10.0 g、单硬脂酸甘油脂3 g、液体石蜡5 g、凡士林2 g、羊毛脂5.0 g,三乙醇胺0.7 g、尼泊金乙酯0.5 g、氮酮1.0 g、蒸馏水加至100 g。

2.2　*中药浸膏的制备*　按照处方称取蛇床子100份、苦参80份、川楝子50份、土茯苓40份、川芎20份、白芷20份、冰片10份、斑蝥3份,粉碎后加65%乙醇煎煮2次,每次2 h,滤过,合并滤液,置于旋转蒸发仪上,85 ℃浓缩至半流体稠膏状浓缩,然后将半流体稠膏状置于80 ℃水浴中加热至稠膏,备用。

2.3　*中药软膏剂的制备*　参考文献方法[6],按比例称取硬脂酸、单甘脂、液体石蜡、凡士林、羊毛脂、氮酮置容器内,水浴加热至熔化,于水浴锅上70 ℃~80 ℃保温,作为油相;将三乙醇胺、尼泊金乙酯、蒸馏水,加热至完全溶解,作为水相。将水相缓慢倒入油相中,搅拌均匀后加入中药浸膏,边加边搅拌,至乳化完全,放冷即得。

2.4　*中药软膏剂的质量标准*

2.4.1　*中药软膏剂的稳定性试验*

2.4.1.1　*离心试验*　取中药软膏剂10 g放入带刻度离心管中,3000 r/min离心30 min,观察有无分层及破乳现象。

2.4.1.2　*耐寒耐热试验*　将中药软膏剂置于离心管内,分别置50 ℃恒温箱6 h和-20 ℃冰箱24 h,观察有无分层破乳、霉败以及色泽、均匀性改变等现象。

2.4.1.3　*加速试验*　将中药软膏剂装入离心管内,置于温度为(45±2) ℃、相对湿度为75%的恒温培养箱中,连续放置3个月,定期考察,观察有无分层破乳、霉败以及色泽、均匀性改变等现象。

2.4.2　*中药软膏剂的安全性试验*[7]

2.4.2.1　*刺激性试验*　取体重相近的白色家兔,脱毛后将无破损皮肤家兔分为完整皮肤给药组和破损皮肤给药组,每组3只。试验组家兔用使用无菌大头针划破表皮,不伤及真皮,以皮肤出现轻度渗血为度。2组家兔右侧脱毛区每天涂药2次,每次涂抹1 g,并用无刺激性胶布固定,左侧涂生理盐水2 mL作阴性对照,并分笼饲养,连续用药7 d,在最后一次给药12 h后取下包扎,分别在除去药物1、6、12、24、48、72、120 h观察皮肤有无红斑和水肿现象,并按照表1进行刺激强度评价。

2.4.2.2　*过敏性试验*　取白色豚鼠8只,硫化钠脱毛,选皮肤无破损的豚鼠随机分成两组,既对照组和试验组,每组4只。试验组豚鼠右侧脱毛区涂1 g中药乳膏剂,对照组豚鼠右侧脱毛区滴加浓度1%2,4-二硝基氯苯0.2 mL,左侧涂生理盐水2 mL为阴性对照,并用无刺激性胶布固定。隔日致敏1次,共3次,于每次致敏后6 h去除固定物并观察皮肤有无红斑、水肿等皮肤过敏反应出现,并按照表2进行评价分析。

表 1　皮肤刺激反应及评分标准

强度	皮肤反应		分值
	充血	水肿	
无刺激	无充血	无水肿	0~0.5
轻度刺激	勉强可见充血	勉强可见水肿	0.6~1.0
轻度刺激	明显充血	水肿隆起轮廓清楚	1.1~2.0
中度刺激	中等到严重充血	水肿隆起约 1cm	2.1~6.0
强刺激	紫色色斑有焦痂	水肿隆起超过 1cm,范围扩大	6.1~8.0

表 2　皮肤过敏反应及评分标准

强度	皮肤反应		分值
	充血	水肿	
无过敏	无充血	无水肿	0
轻度过敏	轻度充血	轻度水肿	1
中度过敏	中度充血,明显可见	明显水肿	2
重度过敏	重度充血	重度水肿	3
强过敏	水肿性充血		4

3　试验结果

3.1　*中药软膏剂外观状况*　本试验所制备的中药软膏剂外观细腻,黄褐色,稠度适宜,易涂布。

3.2　*中药软膏剂的质量标准试验结果*

3.2.1　*中药软膏剂的稳定性试验结果*　本试验制备的中药软膏剂具有良好的稳定性,离心试验、耐寒耐热试验与加速试验中均未见乳膏出现分层破乳、霉败以及色泽、均匀性改变等现象。

图 1　耐热试验结果

图 2　耐寒试验结果

3.2.2　*中药软膏剂的安全性试验结果*

3.2.2.1　*中药软膏剂的刺激性试验结果*。　中药软膏剂对皮肤刺激性试验结果见表 3。结果显示:完整皮肤给药组受试兔皮肤未出现充血和水肿,破损皮肤给药组受试兔皮肤未出现水肿,但表现出轻微红斑,红斑在 6 h 内均消褪。在试验的一周内,6 只兔子精神良好,采食、尿液及粪便均正常,未见中毒或异常症状。

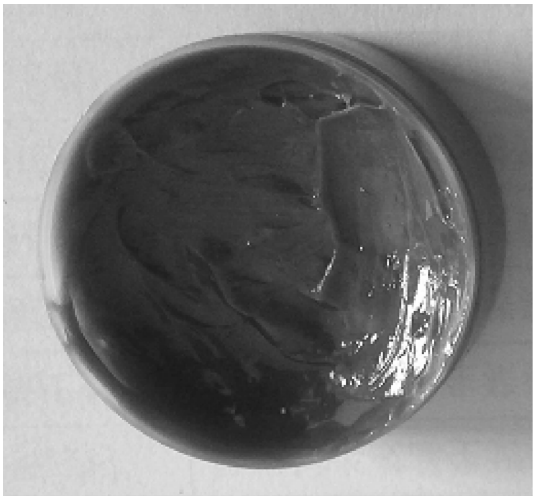

图3　加速试验结果

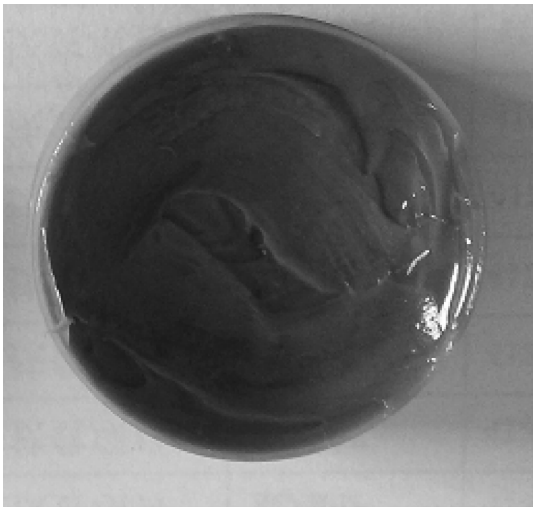

图4　加速试验结果

表3　中药软膏皮肤刺激性试验结果

时间	完整皮肤组		损失皮肤组	
	充血	水肿	充血	水肿
1 h	0	0	0.6	0
6 h	0	0	0	0
12 h	0	0	0	0
24 h	0	0	0	0
48 h	0	0	0	0
72 h	0	0	0	0
120 h	0	0	0	0

3.2.2.2　*中药软膏剂的过敏性试验结果*　中药软膏剂对皮肤过敏性试验结果见表4,结果显示:试验组豚鼠未出现红斑、水肿、休克等过敏症状。对照组豚鼠局部出现重度充血及水肿,而且还表现出疼痛、不安、躲闪等现象。

表4　中药软膏剂皮肤过敏性试验结果

时间	6 h	24 h	48 h	72 h	120 h
试验组	0	0	0	0	0
对照组	1	2	3	3	3

4　讨　论

4.1　*中药软膏剂的制备*　临床中使用的软膏基质主要分为三类,既油脂性、乳剂型和水溶性基质,在三种基质中以乳剂型基质中的药物释放、穿透、吸收速度最快,其次是油/水(o/w)型基质,药物的释放和穿透最慢的为水/油(w/o)型基质[8],因此本试验中采用油/水(o/w)型基质进行中药软膏的配制。通常情况下药物在软膏中溶解状态比混悬状态有较好的透皮效果,所以研究采用将中药提取液溶于水中,作为水相制成乳膏的方法。乳化方法采用连续相加到分散相中,水相缓缓加入油相,开始形成w/o,当继续加入水相时,乳剂转型,而形成o/w,从而产生更为细小的分散相粒子,以达到更好的透皮效果。

4.2　*中药软膏剂质量评价*　中药制剂具有相对的安全性,但是中药的成分十分复杂,一些成份有可能引发过敏反应或毒副作用,甚至引起变应性皮肤病,重者危及生命,因此有必要对中药安全性进行评价。软膏剂是外用制剂,临床用以患部涂擦,临床应用中可能会出现局部刺激性反应,因此外用药物临床用药前毒理学评价主要以考察其皮肤刺激性[9-10]。本试验选择家兔和豚鼠为模型,考察中药软膏剂的刺激性和过敏性,试验结果显示完整皮肤组受试兔在药物处理后未表现刺激和毒性反应,而受损皮肤组有轻微刺激表现,但在药物去除6 h后表现正常,且无毒性反应,这和文献报道外用制剂对破损皮肤有轻度的刺激相一致[11]。试验组豚鼠未出现充血、水肿、哮喘或体克的现象等过敏反应,表明此中药软膏剂对豚鼠无致敏性。

本试验制备的中药软膏色泽均匀,质地细腻,粘稠度适当,易于涂布皮肤,而且稳定性高、无致敏性、无刺激性,具有良好的开发应用前景。

参考文献:

[1]　贺星亮. 某犬场犬主要体外寄生虫和皮肤病调查及采取的措施[D]. 南京农业大学,2003.

兽药粉(散)剂、预混剂与饲料添加剂的管理探析

顾进华

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2016 - 03 - 08 [文献标识码]A [文章编号]1002 - 1280 (2016) 05 - 0056 - 04 [中图分类号]S851.66

[摘 要] 结合兽医用药和畜牧业生产实践,对现行管理法规界定下的兽药粉(散)剂及预混剂等有关概念进行剖析,研究各组概念的区别和内在联系,探讨如何准确定位、科学管理兽药粉(散)剂、预混剂以及饲料添加剂,建议在动物疫病防控和畜牧业生产中协同发挥各类投入品作用。

[关键词] 兽药、粉(散)剂;预混剂;饲料添加剂;管理

Analysis on the Management of Veterinary Drug Powders, Premixes and Feed Additive

GU Jin - hua

(*China Institute of Veterinary Drug Control*, *Beijing* 100081, *China*)

Abstract: According to veterinary medicine and animal husbandry production practice, the concept of the veterinary drug powders and premixes under the definition of the current management regulations were analyzed, the differences and internal relations of the concepts of each group were studied, things about how to accurately locate and scientifically manage veterinary drug powders, premixes and feed additive were explored, and suggestions were proposed on playing the role of various inputs in the animal disease prevention and control and the production of animal husbandry.

Key words: veterinary drug; powders; premixes; feed additives; management

作者简介:顾进华,副研究员,从事兽药科技管理和科研工作。E - mail:gujinhua@ sohu.com

[2] Slesenop U, Busse M, Bohn K H. The importance of dematophytsis in dogs and cats areviav of 11 year of routine mycological diagnostic work[J]. Kleintierpraxls, 1996 41 (7):483 - 491.

[3] 金艺鹏,林德贵. 盐酸特比萘芬对犬猫皮肤真菌病的疗效观察[J]. 中国兽医杂志,2003,39(06):21 - 23.

[4] 周秋平,范小平. 简述真菌性疾病治疗药物的临床应用[J]. 中国兽药杂志,2003,37(9):56 - 57.

[5] 刘钟杰,许剑琴. 中兽医学[M]. 北京:中国农业出版社,2003.

[6] 梁煜霞,李 萍. 苦参软膏的制备及质量评价[J]. 国际医药卫生导报,2012,18(1):77 - 79.

[7] 黄芝瑛. 中药新药一般毒理试验及评价[J]. 药品评价,2004,1(1):50 - 52.

[8] 张志荣. 药剂学[M]. 北京:高等教育出版社,2013.

[9] 郝智慧,张瑞丽,刘元元,等. 复方氟康唑软膏对家兔皮肤的刺激性观察[J]. 中国兽药杂志,2012,46(8):17 - 19.

[10] 顾亚凤. 蝇蛆油对实验动物皮肤的刺激性、过敏性及烫伤治疗药效研究[J]. 中国兽药杂志,2004,38(10):16 - 17,38.

[11] 马 琪. 犬皮肤真菌病治疗药物的筛选与临床疗效试验[D]. 南京农业大学. 2008.

(编 辑:陈 希)