

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810138841.3

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 31/145 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61P 31/08 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 12 月 31 日

[11] 公开号 CN 101332187A

[22] 申请日 2008.8.4

[21] 申请号 200810138841.3

[71] 申请人 济南市皮肤病防治院

地址 250001 山东省济南市历下区经三路 165 号

[72] 发明人 闫 军 王晓东 陈声利

[74] 专利代理机构 济南金迪知识产权代理有限公司

代理人 王绪银

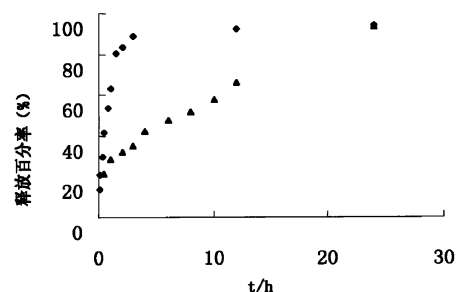
权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 1 页

[54] 发明名称

氨苯砒脂质体及其制备

[57] 摘要

本发明公开了一种氨苯砒脂质体，由氨苯砒、磷脂和亲脂性添加剂组成，其重量份数为：氨苯砒 1、磷脂 0.5 ~ 100、亲脂性添加剂 0.3 ~ 3。本发明的氨苯砒脂质体，较目前常用剂型能明显减少药物的刺激性和毒性，提高药物的生物利用度，改善患者用药的顺应性，具有极大的临床推广应用价值。



1. 一种氨苯砒脂质体, 其特征在于, 由氨苯砒、磷脂和亲脂性添加剂组成, 其重量份数为:

氨苯砒	1
磷 脂	0.5~100
亲脂性添加剂	0.3~3 。

2. 如权利要求 1 所述的氨苯砒脂质体, 其特征在于, 所述组分的重量份数为:

氨苯砒	1
磷 脂	0.5~20
亲脂性添加剂	0.5~1.5 。

3. 如权利要求 2 所述的氨苯砒脂质体, 其特征在于, 所述组分的重量份数为:

氨苯砒	1
磷 脂	1~10
亲脂性添加剂	0.7~1.2 。

4. 如权利要求 1~3 之一所述的氨苯砒脂质体, 其特征在于, 所述的磷脂是大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、氢化大豆卵磷脂、氢化蛋黄卵磷脂、双肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、双肉豆蔻酰磷脂酰甘油、二油酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酸、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰甘油或二硬脂酰磷脂酰胆碱, 或其任意重量比的混合物。

5. 如权利要求 4 所述的氨苯砒脂质体, 其特征在于, 所述的磷脂是大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、二棕榈酰磷脂酸、二棕榈酰磷脂酰胆碱或二棕榈酰磷脂酰甘油, 或其任意重量比的混合物。

6. 如权利要求 1~3 之一所述的氨苯砒脂质体, 其特征在于, 所述的亲脂性添加剂是硬脂胺、磷脂酸、维生素 E、甘露醇、胆固醇、胆固醇半琥珀酸酯或/和羊毛酯提取物。

7. 如权利要求 6 所述的氨苯砒脂质体, 其特征在于, 所述的亲脂性添加剂是胆固醇、维生素 E 或/和甘露醇。

8. 权利要求 1~3 之一所述氨苯砒脂质体的制备方法, 该方法选自薄膜法、逆相蒸发法、复乳法、注入法、熔融法、冷冻干燥法、表面活性剂法或钙诱导融合法。

9. 如权利要求 8 所述氨苯砒脂质体的制备方法, 其特征在于, 所述方法为薄膜法, 该方法的具体步骤为: 将处方量的氨苯砒、磷脂和亲脂性添加剂置于瓶中, 用其 2~5 倍体积量的有机溶剂溶解, 于 30-70℃温度下减压蒸发除去有机溶剂, 在瓶壁上形成薄膜, 加与有机溶剂等体积量的 pH4-8 的磷酸盐缓冲液, 以振摇、搅拌、超声或涡旋混合中的一种或几种方式使之充分水合, 混合时间为 10-120 分钟, 混合均匀即形成氨苯砒脂质体。

10. 如权利要求 8 所述氨苯砒脂质体的制备方法, 其特征在于, 所述有机溶剂是甲醇、乙醇、丙酮、氯仿、二氯甲烷或乙醚, 或其任意体积比的混合物。

氨苯砒脂质体及其制备

技术领域

本发明属于医药技术与药剂学领域，尤其涉及一种氨苯砒脂质体及其制备方法。

背景技术

氨苯砒（4，4'-二氨基二苯砒，DDS）为砒类抑菌剂，对麻风杆菌有较强的抑菌作用，大剂量时显示杀菌作用。其作用机制与磺胺类药物相似，作用于细菌的二氢叶酸合成酶，干扰叶酸的合成。两者的抗菌谱相似，均可为氨基苯甲酸所拮抗。本品亦可作为二氢叶酸还原酶抑制剂。此外，本品尚具免疫抑制作用，可能与抑制疱疹样皮炎的作用有关。如长期单用，麻风杆菌易对本品产生耐药。

目前应用的 DDS 是剂量为 50mg、100mg 不等的口服片剂，70%～80%经胃肠道吸收后与胆汁结合进入肝循环，2～6 小时后在血液中达高峰，终产物经尿液排出体外。因此测定尿中 DDS 及其代谢产物的浓度可估计病人服药的依从性：DDS 作为抗菌药应用于其它皮肤病的作用机理尚不清楚，由经验知其对以免疫复合物沉积和多形核白细胞提润为主要组织学特征的一组疾病疗效较好，这可能与 DDS 稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶的活性有关。

氨苯砒与其他抑制麻风药联合用于由麻风分枝杆菌引起的各种类型麻风和疱疹样皮炎的治疗，也用于脓疱性皮肤病、类天疱疮、坏死性脓皮病、复发性多软骨炎、环形肉芽肿、系统性红斑狼疮的某些皮肤病变、放线菌性足分支菌病、聚会性痤疮、银屑病、带状疱疹的治疗。可与甲氧苄啶联合治疗肺泡三者联合用于预防间日疟。

近年对氨苯砒的研究主要集中在除治疗麻风病以外的新适应症：聚会性痤疮、银屑病、带状疱疹，等，且疗效显著，目前，国外已有氨苯砒凝胶进入三期临床试验，并申请了凝胶、乳膏、洗剂专利，但尚未见新药问世。

氨苯砒片存在着一些不良反应：1. 治疗初期，部分患者可产生轻度不适，如恶心、上腹不适、纳差、头痛、头晕、失眠、无力等，但不久均可自行消失。2. 贫血，可由于溶血、缺铁或营养不良所致，一般见于治疗初期，且能自行纠正。亦可有粒细胞缺乏、白细胞减少等血液系统反应。3. 药疹，严重者表现为剥脱性皮炎，如有发热、淋巴结肿大、肝、肾功能损害和单核细胞增多，称为“氨苯砒综合征”。4. 急性中毒，一次服用大剂量本品可使血红蛋白转为高铁血红蛋白，造成组织缺氧、紫绀、中毒性肝炎、肾炎和神经精神等损害，如未及时治疗可致死亡。

脂质体制备工艺简单，将药物包封于脂质体中，能降低药物的毒性，增强药理活性及生物利用度，而且能够降低药物的消除速率，延长药物作用时间，增强药物在体内外的稳定性。同时，作为膜材的磷脂，本身无毒，对心脑血管疾病具有积极的预防作用。然而，在检索的有关氨苯砒制剂中，还未见有氨苯砒脂质体及其制备与应用的报道。

发明内容

针对现有技术的不足，本发明的目的是提供一种氨苯砒脂质体及其制备方法。

本发明所述的氨苯砒脂质体，其特征在于，由氨苯砒、磷脂和亲脂性添加剂组成，其重量份数为：

氨苯砒

1

磷 脂 0.5~100

亲脂性添加剂 0.3~3 。

上述的氨苯砒脂质体，其组分的重量份数优选：

氨苯砒 1

磷 脂 0.5~20

亲脂性添加剂 0.5~1.5 。

上述的氨苯砒脂质体，其组分的重量份数最优选：

氨苯砒 1

磷 脂 1~10

亲脂性添加剂 0.7~1.2 。

上述氨苯砒脂质体组分中，所述的磷脂是大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、氢化大豆卵磷脂、氢化蛋黄卵磷脂、双肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、双肉豆蔻酰磷脂酰甘油、二油酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酸、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰甘油或二硬脂酰磷脂酰胆碱，或其任意重量比的混合物。

进一步的，所述的磷脂优选是大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、二棕榈酰磷脂酸、二棕榈酰磷脂酰胆碱或二棕榈酰磷脂酰甘油，或其任意重量比的混合物；最优选是大豆卵磷脂。

上述氨苯砒脂质体组分中，所述的亲脂性添加剂是硬脂胺、磷脂酸、维生素 E、甘露醇、胆固醇、胆固醇半琥珀酸酯或/和羊毛酯提取物。

进一步的，所述的亲脂性添加剂优选胆固醇、维生素 E 或/和甘露醇。

本发明所述氨苯砒脂质体的制备方法，该方法选自薄膜法、逆相蒸发法、复乳法、注入法、熔融法、冷冻干燥法、表面活性剂法或钙诱导融合法。

上述氨苯砒脂质体的制备方法中，进一步优选的方法为薄膜法，该方法的具体步骤为：将处方量的氨苯砒、磷脂和亲脂性添加剂置于瓶中，用其 2~5 倍体积量的有机溶剂溶解，于 30~70℃ 温度下减压蒸发除去有机溶剂，在瓶壁上形成薄膜，加与有机溶剂等体积量的 pH4~8 的磷酸盐缓冲液，以振摇、搅拌、超声或涡旋混合中的一种或几种方式使之充分水合，混合时间为 10~120 分钟，混合均匀即形成氨苯砒脂质体。

其中，所述有机溶剂是甲醇、乙醇、丙酮、氯仿、二氯甲烷或乙醚，或其任意体积比的混合物。

本发明方法制备的氨苯砒脂质体可以将氨苯砒包封于磷脂双分子层形成的薄膜中间，稳定性好，不易结晶，且易于溶解，更适于临床使用。本发明的氨苯砒脂质体可进一步制成片剂、粉末剂、颗粒剂、冲剂、胶囊剂、丸剂、洗剂、乳剂、软膏剂、凝胶剂、气雾剂、注射剂、粉针剂。

口服、外用或注射本发明所述的氨苯砒脂质体，较目前常用剂型能明显减少药物的刺激性和毒性，提高药物的生物利用度，改善患者用药的顺应性。

本发明的氨苯砒脂质体制剂，一般用于由麻风分枝杆菌引起的各种类型麻风和疱疹样皮炎的治疗，也用于脓疱性皮肤病、类天疱疮、坏死性脓皮病、复发性多软骨炎、环形肉芽肿、系统性红斑狼疮的某些皮肤病变、放线菌性足分支菌病、聚会性痤疮、银屑病、带状疱疹的治疗。本发明的氨苯砒脂质体制剂的使用剂量，以药典规定的剂量为使用量。

附图说明

图1 氨苯砒脂质体的释放曲线。

其中：◆ 氨苯砒混悬液；▲ 氨苯砒脂质体。

图2 氨苯砒凝胶累积渗透量 Q-t 曲线图。

其中：—◆— 5%氨苯砒凝胶； —■— 5%氨苯砒脂质体凝胶。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明作进一步的说明，但本发明的保护范围，不局限于此。

实施例1 逆相蒸发法制备氨苯砒脂质体

取大豆卵磷脂 0.7g、胆固醇 0.1g、氨苯砒 0.1g 及维生素 E 0.02g，置 500ml 茄形瓶中，加入 25ml CH_2Cl_2 溶解后，加入 pH6.8 磷酸盐缓冲液 10ml，振摇并超声使之分散成 W/O 型乳剂，置旋转蒸发仪上 50℃ 减压蒸发除去 CH_2Cl_2 ，到达胶态后，再加磷酸盐缓冲液 15ml，旋转蒸发使器壁上的凝胶脱落，继续减压蒸发得到氨苯砒脂质体。包封率为 46.59%。

实施例2 薄膜法制备氨苯砒脂质体

取大豆卵磷脂 1.4g，胆固醇 0.28g，氨苯砒 0.35g，维生素 E 0.05g，置 500ml 茄形瓶中，加入 20ml CH_2Cl_2 溶解，置旋转蒸发仪上 40℃ 减压干燥成膜。加 pH7 磷酸盐缓冲液 20ml，涡旋混合 30 分钟使之混合均匀，即得脂质体。包封率 72.34%。

实施例3 复乳法制备氨苯砒脂质体

取大豆卵磷脂 0.7g、胆固醇 0.14g、氨苯砒 0.18g 及维生素 E 0.03g，置 500ml 茄形瓶中，加入 30ml 氯仿溶解后，加入磷酸盐缓冲液 10ml，振摇并超声使之分散成 W/O 型乳剂，再加磷酸盐缓冲液 50ml，振摇并超声使之分散成 W/O/W 型乳剂，置旋转蒸发仪上 40℃ 减压蒸去 CH_2Cl_2 ，得氨苯砒脂质体。包封率 32.41%。

实施例4 注入法制备氨苯砒脂质体

取大豆卵磷脂 0.7g，胆固醇 0.2g，氨苯砒 0.2g，维生素 E 0.04g，用 30ml 乙醚溶解。取磷酸盐缓冲液保温在 60℃ 电磁恒温水浴中，用微量注射器将乙醚溶液缓缓注入缓冲液中，并同氮气去除残余乙醚蒸气，得到氨苯砒脂质体。包封率为 45.23%。

实施例5 氨苯砒脂质体片剂

将氨苯砒脂质体经冷冻干燥，粉碎，过筛，加常规辅料压片，得到氨苯砒脂质体片剂。

实施例6 氨苯砒脂质体颗粒剂

将氨苯砒脂质体经冷冻干燥，加入常规赋形剂，加常规黏合剂制软材，制粒，干燥，分装，得到氨苯砒脂质体颗粒剂。

实施例7 氨苯砒脂质体硬胶囊

将氨苯砒脂质体经冷冻干燥，粉碎，过筛，加常规辅料混合均匀，分装到胶囊壳内，

得到氨苯砒脂质体硬胶囊。

实施例 8 氨苯砒脂质体气雾剂

将氨苯砒脂质体混悬液与抛射剂一起装入气雾剂装置中，得到氨苯砒脂质体气雾剂。氨苯砒脂质体混悬液在抛射剂作用下呈气雾状喷出。

实施例 9 氨苯砒脂质体注射剂

将氨苯砒脂质体加生理盐水稀释，加注射剂常用附加剂，微孔滤膜滤过，灌装，灭菌，得氨苯砒脂质体注射剂。

实施例 10 脂质体的体外释放

制备 0.7%氨苯砒脂质体及 0.7%氨苯砒混悬液。精密量取 0.7%氨苯砒脂质体及 0.7%氨苯砒混悬液各 3 份，每份 1.0ml，分别置于面积同样大小的高密度透析袋中，固定于溶出仪的搅拌浆上，pH6.5 磷酸盐缓冲液 200ml 为释放介质，37℃，100r/m 条件下进行释放试验。

取体外释放试验所得的样品溶液，以甲醇为空白，在 295nm 处测定吸光度。计算各样品体外释放度。结果见下表 1 及图 1：

表 1 0.7%混悬液及脂质体体外释放度 (n=3)

时 间	0.7%DDS 混悬液释放度 (%)				时 间 (h)	0.7%DDS 脂质体释放度 (%)			
	①	②	③	平均		①	②	③	平均
5m	14.64	12.14	13.98	13.59	0.5	22.53	21.08	21.06	21.56
10m	21.96	18.68	20.98	20.54	1	28.55	27.64	29.16	28.45
20m	30.08	27.96	30.48	29.49	2	32.67	31.99	32.44	32.37
30m	42.14	39.98	42.43	41.52	3	33.43	34.01	38.33	35.26
45m	54.72	51.64	53.96	53.44	4	42.35	41.69	42.69	42.24
60m	63.76	62.12	64.01	63.30	6	47.09	47.64	48.41	47.71
90m	80.41	80.12	81.43	80.65	8	50.71	51.63	52.62	51.65
2h	82.43	83.64	83.41	83.16	10	56.98	57.64	58.66	57.76
3h	85.39	85.99	84.63	88.67	12	64.92	69.98	64.46	66.12
12h	90.50	91.63	91.97	92.03	24	92.87	94.16	93.39	93.47
24h	94.42	94.16	93.38	93.99					

释放曲线见图 1。

从上表 1 和图 1 中可以看出，混悬液在 1/2h 时释放即超过 40%，而脂质体只有 22%左右的释放，脂质体明显具有缓释作用。

实施例 11 脂质体凝胶的透皮吸收

制备 5%DDS 凝胶、5%DDS 脂质体凝胶，以进行脂质体凝胶的透皮吸收试验。

离体大鼠皮肤的制取：取体重为 200±20g 得 SD 雌性大鼠，自然饲养 1 天，于次日试验前断颈处死，立即剥离背部皮肤，分离皮下脂肪组织和粘连物，小心刮去背部毛，

用纯化水和生理盐水冲洗干净，浸泡于生理盐水中，置冰箱中 4℃ 保存备用。

透皮试验：采用改进的 Franz 扩散池在 $37 \pm 0.3^\circ\text{C}$ 进行透皮试验。将大鼠皮肤固定于供给室和接受室之间，皮肤表皮层面向供给室，真皮层面向接受室，扩散池的有效渗透面积为 2.8cm^2 ，接受液为含 0.09% 苯扎溴铵防腐剂的生理盐水，接受室体积为 6.5ml。

取 5%DDS 凝胶、5%DDS 脂质体凝胶各 3 份，每份各 0.5g，分别均匀涂布于供给室中的皮肤表面，安好装置，加入接受液，使皮肤与接受液接触，接受池置于 $37 \pm 0.3^\circ\text{C}$ 恒温水浴中，开启电磁搅拌以 300r/min 的速度搅拌。于 0.5、1、2、4、6、8、12、24h 时分别取出全部接受液，并立即加入新的接受液。将取出的各接受液分别精密加入甲醇 5ml，以甲醇为空白，在 295nm 处测定吸光度。计算各样品的累积渗透量。结果见下表 2 及图 2：

表 2 平均累积渗透量 ($Q=C_n \cdot V/A$)

时间 (h)	5%DDS 凝胶	5%DDS 脂质体凝胶
0.5	6.7701	7.5449
1	15.0164	16.6597
2	24.1562	27.8693
4	43.9995	52.3738
6	64.6878	78.2951
8	87.5381	106.2035
12	125.0392	152.6819
24	228.1669	277.4086

累积渗透曲线见图 2：

从上表 2 及图 2 中可以看出，由 DDS 脂质体制备的 5%DDS 脂质体凝胶透皮扩散较 5%DDS 凝胶好，具有明显的促透优势，可能是由于脂质体具有类细胞结构，可以和皮肤表面融合，有利于药物透过。

实施例 12 氨苯砜脂质体凝胶的皮肤刺激性试验

给药途径：涂抹家兔皮肤。

方法：单次给药与多次给药。

单次给药：取 6 只家兔，按照体重随机分为 2 组，每组 3 只，其中一组为完整皮肤，另一组为破损皮肤。实验前 24 小时于家兔背部脊柱两侧脱毛，面积每侧约 50cm^2 。破损皮肤组用 8 号灭菌针头将家兔背部两侧脱毛部位已消毒的皮肤各划“#”字形创面，横竖长度各约 2 cm（每侧 2 个“#”字形创面），深度以渗血为宜，致皮肤破损过程中应使脊柱两侧皮肤破损程度一致。两组家兔背部左侧均涂抹氨苯砜脂质体凝胶 1.0 g，背部右侧均涂抹赋形剂 1.0 g，用油纸和纱布包扎，胶布固定 24 小时后用温水洗净，观察去除受试物后 1、24、48、72 小时受试部位皮肤反应情况。

多次给药：取 6 只家兔，分组、备皮标准及受试物用量同单次给药，每日涂抹给药 1 次，用油纸和纱布包扎，胶布固定 6 小时，连续 7 天，每日观察受试部位皮肤反应情况。

评价标准见下表 3 及表 4:

表 3 皮肤刺激反应评分标准

红斑	分值	水肿	分值
无红斑	0	无水肿	0
勉强可见	1	勉强可见	1
明显可见	2	皮肤隆起, 轮廓清楚	2
中度红斑	3	水肿隆起 1mm 以上并范围扩大	4
紫红色红斑并有焦痂形成	4		

表 4 皮肤刺激反应强度评价标准

强度	分值
无刺激性	< 0.5
轻度刺激性	< 3.0
中度刺激性	< 6.0
强刺激性	> 6.0

结果: 氨苯砜脂质体凝胶一次涂抹给药对家兔完整皮肤和破损皮肤刺激作用见表 5, 多次给药对家兔完整皮肤和破损皮肤刺激作用见表 6。

表 5 氨苯砜脂质体凝胶一次涂抹给药对家兔皮肤刺激作用结果 (n = 3)

组别		各时间点（小时）评分（平均值）				刺激强度
		1	24	48	72	
完整皮肤	脂质体凝胶	0	0	0	0	无
	赋形剂	0	0	0	0	无
破损皮肤	脂质体凝胶	0	0	0	0	无
	赋形剂	0	0	0	0	无

表 6 氨苯砜脂质体凝胶多次涂抹给药对家兔皮肤刺激作用结果 (n = 3)

		各时间点 (天) 评分 (平均值)							刺激强度
组别		1	2	3	4	5	6	7	
完整皮肤	脂质体凝胶	0	0	0	0	0	0	0	无
	赋形剂	0	0	0	0	0	0	0	无
破损皮肤	脂质体凝胶	0	0	0	0	0	0	0	无
	赋形剂	0	0	0	0	0	0	0	无

由表 5 可见, 家兔受试部位在去除药物后 1、24、48、72 小时, 对完整皮肤和破损皮肤均无刺激作用。

由表 6 可见，家兔连续涂抹氨苯砒脂质体凝胶 7 天，对完整皮肤和破损皮肤均无刺激作用。

结论：以上试验说明，对家兔皮肤单次和多次局部涂抹给药，氨苯砒脂质体凝胶对完整皮肤和破损皮肤均无刺激作用。

实施例 13 氨苯砒脂质体凝胶的皮肤过敏性试验

给药途径：涂抹皮肤

方法：致敏接触与激发接触

分组给药：将动物随机分为三组，10 只/组，分别为阳性对照物（2，4-二硝基氯代苯）组、氨苯砒脂质体凝胶组及赋形剂对照组。在给药前 24 小时将豚鼠背部左侧或右侧与脱毛，左、右两侧脱毛面积分别约为 3×3 cm²。

致敏接触：取氨苯砒脂质体凝胶（0.2 g/侧），涂抹于该组豚鼠左侧背部脱毛区皮肤，赋形剂（0.2 g /侧）组及阳性对照物（1.0 % 2，4-二硝基氯代苯 0.1 ml /侧）组方法同上，并以油纸和纱布包扎，胶布固定 6 小时，于第 7 天和第 14 天以同样方法重复一次。

激发接触：于末次致敏接触后 14 天，氨苯砒脂质体凝胶组和赋形剂组各以 0.2 g 涂抹于该组豚鼠右侧背部脱毛区皮肤，阳性对照组以 1.0 % 2，4-二硝基氯代苯 0.1 ml /侧涂抹，覆盖固定 6 小时后去除覆盖物，即刻观察，然后于 24、48 和 72 小时分别观察皮肤过敏反应情况。

评价标准：见表 7 和表 8。

表 7		皮肤过敏反应评分标准	
红斑	分值	水肿	分值
无红斑	0	无水肿	0
轻度红斑	1	轻度水肿	1
中度红斑	2	中度水肿	2
重度红斑	3	重度水肿	4
紫红色红斑并有焦痂形成	4		

反应平均值 =（红斑形成总分 + 水肿形成总分）/每组动物数

表 8		皮肤致敏率分类
致敏率（%）	反应强度	
0-10	弱致敏性	
11-30	轻度致敏性	
31-60	中度致敏性	
61-80	重度致敏性	
81-100	极度致敏性	

致敏率（%） = 出现皮肤过敏的动物数/每组动物数

结果：各组分别经致敏接触与激发接触试验后，在限定的时间内观察结果，见表 9。

表9 氨苯砒脂质体凝胶皮肤过敏试验结果

不同时间各组动物皮肤过敏积分($\bar{X} \pm SD$)						
组别	动物数 (只)	0 h	24 h	48 h	72h	致敏率 (%)
赋形剂组	10	0	0	0	0	0
阳性对照组	10	2.0 ± 0.00	2.0 ± 0.00	1.8 ± 0.42	1.7 ± 0.48	100
脂质体凝胶	10	0	0	0	0	0

由表9可见,氨苯砒脂质体凝胶组和赋形剂组豚鼠受试区皮肤自激发接触6小时后即刻观察至72小时均未出现红斑或水肿,致敏率均为0。阳性对照组豚鼠受试区皮肤自激发接触6小时后即刻观察,有中度或轻度红斑出现并持续至72小时,未见明显水肿出现,致敏率为100%。

结论:氨苯砒脂质体凝胶豚鼠皮肤过敏性试验结果为阴性。

实施例14 氨苯砒脂质体凝胶临床应用

氨苯砒脂质体凝胶治疗儿童掌跖脓疱病

儿童掌跖脓疱病32例,男18例,女14例。年龄6~14岁。病程0.5~2年。跖部双侧患病5例。32例病人皮疹主要见于掌跖部,多对称分布。25例患者手掌皮疹见于大小鱼际处,7例皮疹累及远端。皮疹多为红斑、水疱、脓疱,表面有大量鳞屑剥脱。掌跖皮肤粗糙增厚。氨苯砒脂质体凝胶外用擦患处,每天2~3次,2周后皮损消退,全部临床治愈。未发现副作用,随访半年无复发。

氨苯砒脂质体凝胶治疗痤疮

寻常型痤疮患者100例,男55例,女45例。年龄15~20岁。病程1~3年。以病变面部炎症为主,少数罹患胸背部。氨苯砒脂质体凝胶外用擦患处,每天2~3次,12周后,治愈76.3%。未发现副作用,随访半年33.1%复发。

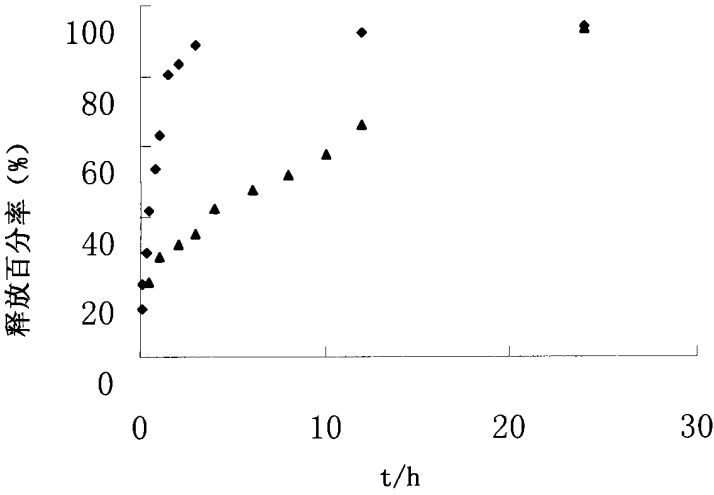


图 1

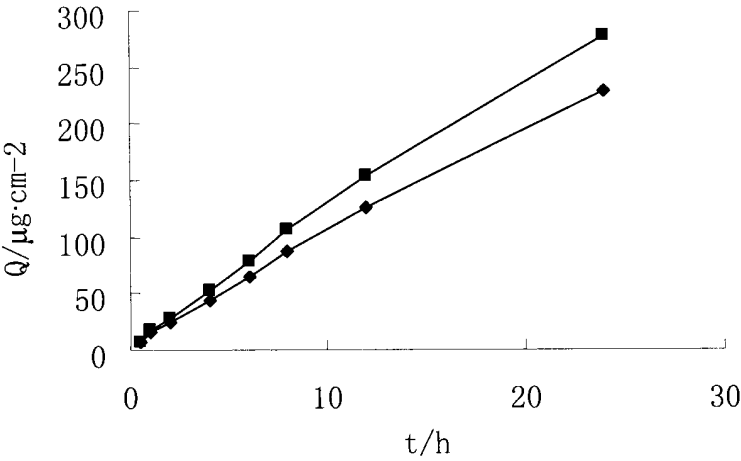


图 2