

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610119439.1

[51] Int. Cl.

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 39/02 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 11 日

[11] 公开号 CN 1994307A

[22] 申请日 2006.12.12

[21] 申请号 200610119439.1

[71] 申请人 中国人民解放军第二军医大学

地址 200433 上海市杨浦区翔殷路 800 号

[72] 发明人 胡晋红 朱全刚 刘艳霞

[74] 专利代理机构 上海德昭知识产权代理有限公司

代理人 丁振英

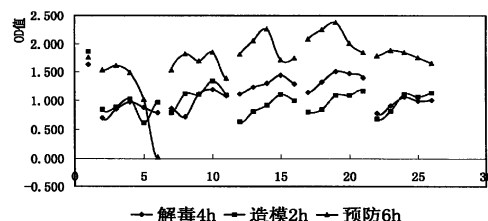
权利要求书 3 页 说明书 13 页 附图 1 页

[54] 发明名称

一种预防有机磷酸酯类化合物中毒的复方经皮给药制剂

[57] 摘要

本发明涉及医药技术领域，是一种预防有机磷酸酯类化合物中毒的复方经皮给药制剂，包括巴布膏剂和贴剂，其组成包括药物加兰他敏及其氢溴酸盐和东莨菪碱及其氢溴酸盐，其特征在于复方经皮给药制剂中东莨菪碱或它的氢溴酸盐为  $0.005\text{mg} \sim 8\text{mg}/\text{cm}^2$ ，加兰他敏或它的氢溴酸盐为  $0.007\text{mg} \sim 10\text{mg}/\text{cm}^2$ ，给药面积为  $2.5 \sim 70\text{cm}^2$ 。用于预防有机磷酸酯类化合物中毒，离体全血胆碱酯酶活性实验表明复方比单味药具有更好的预防效果，在体药效学实验表明该复方经口给药可有效预防敌敌畏引起的中毒。



- 1.一种预防有机磷酸酯类化合物中毒的复方经皮给药制剂,其组成包括药物加兰他敏加兰他敏及其氢溴酸盐和东莨菪碱及其氢溴酸盐,其特征在于复方经皮给药制剂中东莨菪碱或它的氢溴酸盐为  $0.005\text{mg}\sim 8\text{mg}/\text{cm}^2$ , 加兰他敏或它的氢溴酸盐为  $0.007\text{mg}\sim 10\text{mg}/\text{cm}^2$ , 给药面积为  $2.5\sim 70\text{cm}^2$ 。
- 2.如权利要求 1 所述的一种预防有机磷酸酯类化合物中毒的复方经皮给药制剂,其特征在于其复方配比中所述的复方经皮给药制剂包括巴布膏剂和贴剂。
- 3.如权利要求 1 或 2 所述的一种预防有机磷酸酯类化合物中毒的复方经皮给药制剂,其特征在于所述的巴布膏剂包括背衬层、亲水凝胶层和防粘层三层,亲水凝胶层由药物和基质组成,其中药物为由加兰他敏及其氢溴酸盐和东莨菪碱及其氢溴酸盐组成的复方;基质包含骨架材料、保湿剂、防腐剂、络合剂、交联剂、交联引发剂,亦可含有透皮吸收促进剂和交联抑制剂。
- 4.如权利要求 3 所述的一种预防有机磷酸酯类化合物中毒的复方经皮给药制剂巴布膏剂,其特征在于所述的骨架材料包括明胶、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、山梨醇、中和程度不等的聚丙烯酸、以及高岭土或氧化锌,其中聚乙烯吡咯烷酮包括 K30、K90 或 K90D 型号,中和程度不等的聚丙烯酸包括 NP-600、NP-700 或 PAS 7S 型号;保湿剂为甘油或丙二醇,防腐剂包括羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯;络合剂为依地酸二钠;交联剂包括氢氧化钙、氢氧化铝、氯化钙、氯化铝;交联引发剂包括酒石酸、枸橼酸;透皮吸收促进剂包括水杨酸甲酯、薄荷脑、樟脑、松节油、桉叶油、氮酮;交联抑制剂为乙醇;其配比为:

药物            氢溴酸加兰他敏或加兰他敏 0.1~3.2 份;

                 氢溴酸东莨菪碱或东莨菪碱 0.2~4 份;

骨架材料    明胶 1~2 份;

羧甲基纤维素钠 2~4 份；

聚乙烯吡咯烷酮 2~4 份；

中和程度不等的聚丙烯酸 1~3 份；

高岭土或氧化锌 1~5 份；

山梨醇 15~30 份；

保湿剂 甘油 2~10 份，丙二醇 5~15 份；

防腐剂 0.05~0.1 份；

络合剂 依地酸二钠 0.04~0.1 份；

交联剂 0.1~0.5 份；

交联引发剂 0.05~0.25 份；

纯化水 20~40 份；

透皮吸收促进剂的用量不超过亲水凝胶层的 10%；

交联抑制剂乙醇的用量不超过亲水凝胶层 10%。

5.如权利要求 1 或 2 所述的一种预防有机磷酸酯类化合物中毒的复方经皮给药制剂，其特征在于所述的贴剂中药物为由防粘层、贮药层和背衬层三部分组成，其中贮药层包括药物、溶剂和压敏胶，压敏胶包括聚异丁烯压敏胶和丙烯酸酯压敏胶，其中丙烯酸酯压敏胶时包括溶剂型和乳液型，溶剂占贮药层的 5~10%，包括无水乙醇、碱性无水乙醇、丙二醇、二甲基吡咯烷酮（NMP），及透皮促进剂；其中以聚异丁烯压敏胶时可含有增粘剂、抗氧剂和透皮促进剂，增粘剂包括树脂类化合物、松香类化合物、甘油松香酯、氢化脂，可用一种或多种同用量占贮药层组成的 1~60%；透皮促进剂包括脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸脂、烷

基亚砷类化合物、氮酮类化合物、吡咯烷酮类化合物、表面活性剂、尿素类化合物、宁烯，以及其他脂溶性的透皮促进剂，可用一种或多种同用用量占贮药层组成的 0.01~35%；抗氧剂包括 2,6-二叔丁基对甲酚、叔丁基对甲氧酚和维生素 E，可用一种或多种同用，用量占贮药层组成的 0.01~2%。

## 一种预防有机磷酸酯类化合物中毒的复方经皮给药制剂

### 技术领域

本发明涉及医药技术领域，是一种由可预防有机磷酸酯类化合物中毒的药物加兰他敏和东莨菪碱组成的复方经皮给药制剂。

### 背景技术

有机磷农药是目前我国使用最广、用量最大的一类杀虫剂，常用的有数十种。由于其品种多、杀虫性能好、农作物中残留量较低，在农业生产中具有重要地位，中国投资与咨询网发布的《2005-2006年中国农药市场分析及投资咨询报告》指出敌敌畏等六种有机磷杀虫剂的用量仍在万吨以上。但对人畜有一定毒性，在保管不善、使用不慎、防护不严时易发生中毒，是我国城乡居民中导致急性中毒的主要化学品。化学战剂中的神经性毒性（如沙林、梭曼、维埃克斯等）亦为有机磷酸酯类化合物，同时也不排除有机磷酸酯类化合物被用于恐怖袭击的可能。

传统的解毒方式是采用抗胆碱能药物和胆碱酯酶复活剂联合治疗，在多年的临床实践中已经积累了大量的急救经验，但如果能研发出有效预防有机磷中毒的药物，对于从事有机磷农药生产的工人和喷洒有机磷农药的农民无疑是更安全、方便的保护措施。另一方面，化学战中，有效预防神经毒性毒剂中毒的药物，将有利于战斗力的保存，对于有预警的恐怖袭击，有效的预防神经性毒剂中毒的药物对于保护平民的生命安全也可发挥重要作用。

东莨菪碱是洋金花中提取物，胆碱受体阻滞药，能与胆碱受体结合而不产生拟胆碱作用，阻碍乙酰胆碱与胆碱受体结合，从而拮抗拟胆碱作用。已经被用于有机磷及氨基甲酸酯类农药中毒的临床治疗。但未见用于预防有机磷酸酯

类化合物中毒的报道。

加兰他敏 (Galanthamine) 系从紫花石蒜科植物中提取分离得到的一种菲啶类生物碱，是一个可逆的、选择性和竞争性胆碱酯酶抑制剂，具有抑制乙酰胆碱酯酶和调节烟碱乙酰胆碱受体的双重作用，通常用于治疗重症肌无力和小儿麻痹后遗症，近年来被应用于临床治疗阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD)，且效果明显。未见将其用于有机磷农药中毒的治疗或预防的报道。

经皮给药制剂是相对安全无创的给药方式，可以通过制剂控释和皮肤控释达到缓释的效果，使药物平稳释放，持久的维持平稳的血药浓度，使用药相对安全。从给药技术讲，无需特殊人员特殊技术，无论军事使用还是民用均方便普及，而且方便危险消除后药物及时去除。

已经有用对抗晕动症的东莨菪碱单味药贴剂上市，也有关于加兰他敏体外透皮的研究报道，表明了氢溴酸东莨菪碱和氢溴酸加兰他敏对皮肤具有一定的透过性，我们所测试的氢溴酸加兰他敏与氢溴酸东莨菪碱配伍时的体外透皮速率表明二者配伍时不影响透皮速率，而且与单味药透皮速率相比配伍时透过率较高 (n=6)，也说明了该复方适于开发成透皮剂型。

## 发明内容

本发明的目的是提供一种可预防有机磷酸酯类化合物中毒的复方经皮给药制剂，能有效预防有机磷中毒，为从事有机磷农药生产和使用的人员提供一种更为安全、方便的保护措施。另一方面，化学战中，有效预防神经毒性毒剂中毒的药物，将有利于战斗力的保存，对于有预警的恐怖袭击，有效的预防神经性毒剂中毒的药物对于保护平民的生命安全也可发挥重要作用。

本发明一种预防有机磷酸酯类化合物中毒的复方经皮给药制剂的技术方案如下：

本发明是一种可预防有机磷酸酯类化合物中毒的复方经皮给药制剂，由药物加兰他敏及其氢溴酸盐和东莨菪碱及其氢溴酸盐组合而成，其特征在于复方经皮给药制剂中东莨菪碱或它的氢溴酸盐为为  $0.005\text{mg}\sim 8\text{mg}/\text{cm}^2$ ，加兰他敏或它的氢溴酸盐为为  $0.007\text{mg}\sim 10\text{mg}/\text{cm}^2$ ，给药面积为  $2.5\sim 70\text{cm}^2$ 。

本发明一种可预防有机磷酸酯类化合物中毒的复方经皮给药制剂，所述的经皮给药制剂包括巴布膏剂和贴剂。

巴布膏剂包括背衬层、亲水凝胶层和防粘层三层。亲水凝胶层由药物和基质组成，其中药物为由加兰他敏和东莨菪碱组成的复方，所述加兰他敏包括其本身及其氢溴酸盐，东莨菪碱亦包括其本身及其氢溴酸盐。基质包含骨架材料、保湿剂、防腐剂、络合剂、交联剂、交联引发剂，亦可含有透皮吸收促进剂和交联抑制剂。骨架材料由明胶、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、山梨醇、中和程度不等的聚丙烯酸、以及高岭土或氧化锌组成，其中聚乙烯吡咯烷酮选自 K30、K90 或 K90D 等型号，中和程度不等的聚丙烯酸选自 NP-600、NP-700 或 PAS 7S 等型号；保湿剂为甘油和丙二醇，防腐剂选自羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯，络合剂为依地酸二钠，交联剂选自氢氧化钙、氢氧化铝、氯化钙、氯化铝，交联引发剂选自酒石酸、枸橼酸，透皮吸收促进剂选自水杨酸甲酯、薄荷脑、樟脑、松节油、桉叶油、氮酮等，交联抑制剂为乙醇。

各组分的配比为：氢溴酸加兰他敏 0.1~3.2 份；氢溴酸东莨菪碱 0.2~4 份；明胶 1~2 份；羧甲基纤维素钠 2~4 份；聚乙烯吡咯烷酮 2~4 份；中和程度不等的聚丙烯酸 1~3 份；高岭土或氧化锌 1~5 份；山梨醇 15~30 份；甘油 2~10 份，丙二醇 5~15 份；防腐剂 0.05~0.1 份；依地酸二钠 0.04~0.1 份；交联剂 0.1~0.5 份；交联引发剂 0.05~0.25 份；纯化水 20~40 份；透皮吸收促进剂的用量不超过亲水凝胶层的 10%；交联抑制剂乙醇的用量不超过亲水凝胶层 10%。

本发明巴布膏剂的制备方法为：

1、制备（I）相溶液：按上述配比将明胶加水充分溶胀，将山梨醇、依地酸二钠、交联剂、高岭土或氧化锌、氢溴酸加兰他敏、氢溴酸东莨菪碱加入明胶中，充分搅拌、溶解，得（I）相溶液；

2、制备（II）相溶液：将防腐剂溶于丙二醇中，加入甘油、中和程度不等的聚丙烯酸、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、乙醇及透皮吸收促进剂，按常规溶胀，混合均匀，得（II）相溶液；

3、将（I）相溶液过 80 目筛，然后与（II）相溶液混合，分次加入交联引发剂的 10%水溶液，搅拌，铺于无纺布上，50℃烘 4~8 小时，覆盖防粘层，切割成  $7 \times 10 \text{cm}^2$  的巴布膏剂，密封包装。

贴剂分为防粘层、贮药层和背衬层三部分。贮药层包括药物和基质，药物分散在不含水的基质中，一方面可以增强药物的稳定性，另一方面防止水过强的内聚力给铺胶带来麻烦。防粘层和背衬层同普通的皮肤贴剂，中间层为药库和压敏胶合并层，称为贮药层，主要由药物、溶剂和压敏胶组成，压敏胶可选自聚异丁烯压敏胶和丙烯酸酯压敏胶。丙烯酸酯压敏胶包括溶剂型和乳液型，以丙烯酸酯压敏胶为基质时，将药物溶于适当的溶剂，溶剂可选自无水乙醇、碱性无水乙醇、丙二醇、二甲基吡咯烷酮（NMP）等，再加入适当地透皮促进剂。以聚异丁烯为基质时，亦可含有增粘剂、抗氧剂和透皮促进剂等成分。增粘剂选自树脂类化合物、松香类化合物、甘油松香酯、氢化脂等，可选用一种或多种化合物，用量占贮药层组成的 1~60%；透皮促进剂选自脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯、烷基亚砷类化合物、氮酮类化合物、吡咯烷酮类化合物、表面活性剂、尿素类化合物、宁烯等，以及其他脂溶性的透皮促进剂，可选用一种或多种化合物，用量占贮药层组成的 0.01~35%；为防止贮药层的老化和药物的氧化，可



加入抗氧剂，抗氧剂选自 2,6—二叔丁基对甲酚、叔丁基对甲氧酚和维生素 E 中的一种或多种化合物，用量占贮药层组成的 0.01~2%。

加兰他敏与东莨菪碱，二者组成复方后具有协同作用，可比单味药时更有效地预防有机磷酸酯类化合物如敌敌畏对胆碱酯酶活性的抑制作用。动物实验也显示出复方能显著降低敌敌畏中毒引起的小鼠振颤、死亡，动物实验表明该复方具有预防有机磷酸酯类化合物中毒的作用。

本发明一种可预防有机磷酸酯类化合物中毒的复方制剂，能有效预防有机磷中毒，为从事有机磷农药生产和使用的人员提供一种更为安全、方便的保护措施。另一方面，化学战中，有效预防神经毒性毒剂中毒的药物，将有利于战斗力的保存，对于有预警的恐怖袭击，有效的预防神经性毒剂中毒的药物对于保护平民的生命安全也可发挥重要作用。

附图说明

图 1 为“全血胆碱酯酶活性 OD 值”图

具体实施方式

现结合实施例，对本发明作详细描述。

实施例 1. 加兰他敏与东莨菪碱复方对敌敌畏抑制全血胆碱酯酶活性的预防作用

因为临床常用的监测胆碱酯酶活性的纸片法是测定全血胆碱酯酶活性，所以我们选择测定全血胆碱酯酶活性。

## 1. 配制复方溶液

### 1). 配制东莨菪碱溶液

东莨菪碱 DMSO 母液 ( $100 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ )  $75 \mu\text{l}$  加生理盐水  $2925 \mu\text{l}$  混匀得溶液 4—0 ( $250 \mu\text{g}/\text{ml}$ )，取溶液 4—0  $1000 \mu\text{l}$  加生理盐水  $2000 \mu\text{l}$  混匀得溶液 3—0 ( $83.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ )，取溶液 3—0  $1000 \mu\text{l}$  加生理盐水  $2000 \mu\text{l}$  混匀得溶液 2—0 ( $27.8$

$\mu\text{g/ml}$ ), 取溶液 2—0  $1000\mu\text{l}$  加生理盐水  $2000\mu\text{l}$  混匀得溶液 1—0 ( $9.3\mu\text{g/ml}$ )。

## 2). 配制加兰他敏溶液

加兰他敏 DMSO 母液 ( $100\mu\text{g}/\mu\text{l}$ )  $37.5\mu\text{l}$  加生理盐水  $2963\mu\text{l}$  混匀得溶液 0—4 ( $125\mu\text{g/ml}$ ), 取溶液 0—4  $1000\mu\text{l}$  加生理盐水  $2000\mu\text{l}$  混匀得溶液 0—3 ( $41.7\mu\text{g/ml}$ ), 取溶液 0—3  $1000\mu\text{l}$  加生理盐水  $2000\mu\text{l}$  混匀得溶液 0—2 ( $13.9\mu\text{g/ml}$ ), 取溶液 0—2  $1000\mu\text{l}$  加生理盐水  $2000\mu\text{l}$  混匀得溶液 0—1 ( $4.6\mu\text{g/ml}$ )。

## 3). 配制混合药液

81 支 10ml 带磨口塞刻度离心管, 编号 NS1, NS2, NS3; KB1, KB2, KB3; 001, 002, 003; 011, 012, 013; 021, 022, 023; 031, 032, 033; 041, 042, 043; 101, 102, 103; 111, 112, 113; 121, 122, 123; 131, 132, 133; 141, 142, 143; 201, 202, 203; 211, 212, 213; 221, 222, 223; 231, 232, 233; 241, 242, 243; 301, 302, 303; 311, 312, 313; 321, 322, 323; 331, 332, 333; 341, 342, 343; 401, 402, 403; 411, 412, 413; 421, 422, 423; 431, 432, 433; 441, 442, 443。

NS、KB 及第一位为 0 的管分别加生理盐水  $100\mu\text{l}$ , 第一位为 1 的管分别加 1—0 液  $100\mu\text{l}$ , 第一位为 2 的管分别加 2—0 液  $100\mu\text{l}$ , 第一位为 3 的管分别加 3—0 液  $100\mu\text{l}$ , 第一位为 4 的管分别加 4—0 液  $100\mu\text{l}$ ; NS、KB 及第二位为

0 的管分别加生理盐水  $100\ \mu\text{l}$ ，第二位为 1 的管分别加 0—1 液  $100\ \mu\text{l}$ ，第二位为 2 的管分别加 0—2 液  $100\ \mu\text{l}$ ，第二位为 3 的管分别加 0—3 液  $100\ \mu\text{l}$ ，第二位为 4 的管分别加 0—4 液  $100\ \mu\text{l}$ 。

## 2. 新鲜血液制备

低分子量肝素将刻度试管内壁涂布均匀，检验科抽取 24 岁健康女性臂弯静脉血 5ml 加入管中，加塞，颠倒几次， $4^{\circ}\text{C}$  暂存，待用。

## 3. 测定加兰他敏与东莨菪碱复方对敌敌畏抑制全血胆碱酯酶活性的预防作用

NS 管各加生理盐水  $50\ \mu\text{l}$ 。血液混合均匀，其余各管每管分别加血液  $50\ \mu\text{l}$ 。水浴摇床  $37^{\circ}\text{C}$ ，90 转/分孵育，六小时后，振荡混匀后，每管取  $50\ \mu\text{l}$  反应液测定全血胆碱酯酶活性（硫代乙酰碘代胆碱、二硫双硝基苯甲酸作为底物，半自动生化分析仪于 405nm 测定吸光度。）敌敌畏终浓度  $5\ \mu\text{g}/\text{well}$  造模，生理盐水空白和血液空白各加  $50\ \mu\text{l}$  生理盐水，2 小时后如前测定胆碱酯酶活性，加氯解磷啶使其终浓度为  $200\ \mu\text{g}/\text{ml}$  解毒，4 小时后如前测定胆碱酯酶活性。结果以  $\bar{x} \pm s$  形式记录，见（表 1），以均值作图见（图 1）。计算抑制率。SPSS 软件进行析因设计方差分析，判断主效应和交互作用。

统计结果显示，解毒 4h 后，氢溴酸东莨菪碱与氢溴酸加兰他敏对全血胆碱酯酶活性差异均存在非常显著的作用，但尚不能认为二者存在交互作用。模型组的抑制率高于预防给药组，显示了药物可有效预防敌敌畏对离体血液胆碱酯酶活性的抑制作用。

图 1 中最左侧为血液空白对照，由左到右每五个点为一组，对应一个东莨菪碱剂量，五个组分别对应  $0\ \mu\text{g}/\text{ml}$ ， $3.70\ \mu\text{g}/\text{ml}$ ， $11.11\ \mu\text{g}/\text{ml}$ ， $33.33\ \mu\text{g}/\text{ml}$ ， $100\ \mu\text{g}/\text{ml}$ ，每一组的五个点由左到右对应加兰他敏的五个剂量，分别是： $0\ \mu$

g/ml, 1.85  $\mu$ g/ml, 5.56  $\mu$ g/ml, 16.67  $\mu$ g/ml, 50  $\mu$ g/ml。由图可见, 东莨菪碱 100/9、100/3  $\mu$ g/ml 组预防效果优于其他组, 其中又以加兰他敏 50/3  $\mu$ g/ml 时效果更好。由图 1 可见, 加兰他敏单独作用即东莨菪碱 0 剂量组无预防效果, 东莨菪碱单独作用即加兰他敏 0 剂量组预防效果依东莨菪碱剂量而定, 0  $\mu$ g/ml、3.70  $\mu$ g/ml、100  $\mu$ g/ml 时未见预防效果, 11.11  $\mu$ g/ml、33.33  $\mu$ g/ml 时具有一定预防作用, 但若于同等剂量下与加兰他敏同时存在时的预防效果。

(表1) 血液胆碱酯酶活性OD值记录 (x $\pm$ s,n=3)

东莨菪碱 ( $\mu$ g/ml)	加兰他敏 ( $\mu$ g/ml)	全血胆碱酯酶活性测定OD值		
		预防6h	造模2h	解毒4h
空白对照		1.755 $\pm$ 0.119	1.862 $\pm$ 0.132	1.620 $\pm$ 0.242
0.00	0.00	1.727 $\pm$ 0.094	0.840 $\pm$ 0.032	0.698 $\pm$ 0.190
0.00	1.85	1.603 $\pm$ 0.191	0.883 $\pm$ 0.089	0.846 $\pm$ 0.090
0.00	5.56	1.480 $\pm$ 0.051	1.024 $\pm$ 0.088	0.971 $\pm$ 0.090
0.00	16.67	1.014 $\pm$ 0.393	0.613 $\pm$ 0.101	0.877 $\pm$ 0.138
0.00	50.00	0.022 $\pm$ 0.001	0.964 $\pm$ 0.073	0.785 $\pm$ 0.406
3.70	0.00	1.526 $\pm$ 0.232	0.788 $\pm$ 0.069	0.856 $\pm$ 0.093
3.70	1.85	1.818 $\pm$ 0.142	1.120 $\pm$ 0.100	0.715 $\pm$ 0.321
3.70	5.56	1.687 $\pm$ 0.025	1.108 $\pm$ 0.215	1.116 $\pm$ 0.087
3.70	16.67	1.850 $\pm$ 0.046	1.346 $\pm$ 0.039	1.197 $\pm$ 0.052
3.70	50.00	1.390 $\pm$ 0.235	1.100 $\pm$ 0.190	1.081 $\pm$ 0.077
11.11	0.00	1.812 $\pm$ 0.241	0.634 $\pm$ 0.067	1.115 $\pm$ 0.103
11.11	1.85	2.051 $\pm$ 0.064	0.807 $\pm$ 0.037	1.242 $\pm$ 0.059
11.11	5.56	2.250 $\pm$ 0.368	0.916 $\pm$ 0.060	1.306 $\pm$ 0.067
11.11	16.67	1.710 $\pm$ 0.646	1.106 $\pm$ 0.049	1.440 $\pm$ 0.113
11.11	50.00	1.741 $\pm$ 0.055	0.996 $\pm$ 0.036	1.296 $\pm$ 0.014
33.33	0.00	2.076 $\pm$ 0.006	0.802 $\pm$ 0.032	1.147 $\pm$ 0.092
33.33	1.85	2.240 $\pm$ 0.089	0.842 $\pm$ 0.047	1.328 $\pm$ 0.044
33.33	5.56	2.369 $\pm$ 0.225	1.094 $\pm$ 0.112	1.503 $\pm$ 0.030
33.33	16.67	2.006 $\pm$ 0.131	1.093 $\pm$ 0.112	1.470 $\pm$ 0.153
33.33	50.00	1.844 $\pm$ 0.010	1.168 $\pm$ 0.045	1.398 $\pm$ 0.049
100.00	0.00	1.781 $\pm$ 0.081	0.685 $\pm$ 0.055	0.780 $\pm$ 0.046
100.00	1.85	1.886 $\pm$ 0.059	0.816 $\pm$ 0.159	0.906 $\pm$ 0.077
100.00	5.56	1.847 $\pm$ 0.222	1.119 $\pm$ 0.054	1.060 $\pm$ 0.037
100.00	16.67	1.751 $\pm$ 0.081	1.064 $\pm$ 0.076	0.990 $\pm$ 0.071
100.00	50.00	1.646 $\pm$ 0.043	1.136 $\pm$ 0.035	1.004 $\pm$ 0.026

## 实施例 2. 加兰他敏与东莨菪碱复方对小鼠敌敌畏中毒的预防作用

1. 实验动物: 昆明种小白鼠 (第二军医大学实验动物中心提供), 体重 20~

22g，雌雄各半。

2. 动物分组：空白对照组、模型对照组、六个预防给药组。

### 3. 药液配制

加兰他敏 25mg 溶于 10ml 生理盐水得 01 号药液，取 01 号药液 1ml 加生理盐水 9ml 得 02 号药液，取 02 号药液 1ml 加生理盐水 9ml 得 03 号药液；

东莨菪碱 285mg 溶于 7.5ml 生理盐水得 10 号药液，取 10 号药液 0.8ml 加生理盐水 7.2ml 得 20 号药液；

01 号药液 2.5ml+10 号药液 2.5ml 得 1 号药；

01 号药液 2.5ml+20 号药液 2.5ml 得 2 号药；

02 号药液 2.5ml+10 号药液 2.5ml 得 3 号药；

02 号药液 2.5ml+20 号药液 2.5ml 得 4 号药；

03 号药液 2.5ml+10 号药液 2.5ml 得 5 号药；

03 号药液 2.5ml+20 号药液 2.5ml 得 6 号药。

### 4. 实验操作

0.2ml 药液每 20g 体重，空白对照组与模型对照组给予等体积生理盐水，经口给药六小时后，2.3mg/ml 敌敌畏标准品生理盐水溶液 0.18ml/20g 体重腹腔注射造模，观察症状并计算死亡率。Fisher 确定概率表方法  $\chi^2$  检验。

结果表明，氢溴酸加兰他敏和氢溴酸东莨菪碱复方对敌敌畏所致昆明种小白鼠中毒有显著的预防作用，有效提高存活率，降低震颤率，结果见表 2。

表 2 加兰他敏与东莨菪碱复方预防给药对敌敌畏致小鼠中毒的影响

组别	死亡数	存活数	发生振颤数
模型组	3	5	5
加0.125+东0.19	1	7	5
加0.125+东1.9	0	6	4
加0.125+东19	0	8	3
加1.25+东0.19	1	7	0
加1.25+东1.9	0	8	1
加1.25+东19	0	8	0

对死亡数、存活数进行 Fisher 确切概率法统计分析 ( $\chi^2$  检验), 单独检验时无统计学意义, 依据统计学要求, 无统计学意义的组别可合并检验, 将结果按同一药物同一剂量合并, 依然用 Fisher 确切概率法统计分析 ( $P < 0.05$  具有显著的统计学意义): 加兰他敏 0.125mg/ml 组  $P = 0.048$ ; 加兰他敏 1.25mg/ml 组  $P = 0.039$ ; 东莨菪碱 0.19mg/ml 组  $P = 0.186$ ; 东莨菪碱 1.9mg/ml 组  $P = 0.036$ ; 东莨菪碱 19mg/ml 组  $P = 0.028$ 。加兰他敏 0.125、1.25mg/ml, 东莨菪碱 1.9、19mg/ml 对预防敌敌畏中毒, 增加存活率均有显著效果。

### 实施例 3. 东莨菪碱与加兰他敏复方体外透皮实验

#### 1. 配制混合药液

加兰他敏 25mg 溶于 20ml pH6.8 磷酸盐缓冲液 (PBS), 东莨菪碱 380mg 溶于 20ml pH6.8 PBS, 备用。

#### 2. 皮肤处理

雄性 SD 大鼠 (第二军医大学实验动物中心提供) 两只, 体重 200~220g, 腹部用脱毛膏脱毛, 24 小时后颈部脱毛处死, 剪取脱毛处皮肤, 手术刀刮除皮下组织, 每只老鼠的皮肤剪成六片, 生理盐水洗净备用。

#### 3. 透皮实验池安装

透皮机设定 34°C, 水平透皮扩散池 1~12 编号, 各池中装星形磁力搅拌子, 测试搅拌子均转动良好。1~6 号池对应 1 号鼠的六块皮肤, 7~12 号

池对应2号鼠的皮肤,表皮侧朝向供给池测安装扩散池。接受池分别加 pH6.8 PBS 5ml, 1、2、5、6、7、8、11、12号池的供给池各加加兰他敏溶液 2.5ml, 3、4、5、6、9、10、11、12号池的供给池各加东莨菪碱溶液 2.5ml, 1、2、3、4、7、8、9、10号池的供给池各加 pH6.8 PBS 2.5ml。开动搅拌, 开始及计时。

#### 4. 取样测定

分别于 1h、2h、4h、6h、8h、12h、18h、24h 从接受池取样 1ml, 并补加 1ml pH6.8 PBS, 10000rpm 离心 10min, HPLC 测定加兰他敏、东莨菪碱浓度。

#### 5. 结果整理

加兰他敏单独存在时的透皮曲线为:  $y=2.7997x-6.2806$ ,  $R^2=0.9773$

东莨菪碱单独存在时的透皮曲线为:  $y=70.531x-121.76$ ,  $R^2=0.9887$

混合样品中加兰他敏的透皮曲线为:  $y=15.245x-4.8582$ ,  $R^2=0.9997$

混合样品中东莨菪碱的透皮曲线为:  $y=199.25x-89.446$ ,  $R^2=0.9999$

每条透皮曲线的斜率为透皮速率, 表示每小时透皮的药量 ( $\mu g$ ), 可见加兰他敏与东莨菪碱混合时, 二者的透皮速率均增加。

#### 实施例 4. 加兰他敏与东莨菪碱复方巴布膏剂

配方及配比:

氢溴酸加兰他敏	0.18g	氢溴酸东莨菪碱	0.23g
明胶	1g	羧甲基纤维素钠	2g
聚乙烯吡咯烷酮 K90	3g	山梨醇	19g
聚丙烯酸 NP700	1g	高岭土	5g
丙二醇	10g	甘油	5g

乙醇	5g	羟苯乙酯	0.08g
依地酸二钠	0.04g	氢氧化钙	0.25g
酒石酸	0.125g	纯化水	30ml

制备方法为：

1、制备（I）相溶液：按上述配比将明胶加水充分溶胀，60℃水浴下溶解，将山梨醇、依地酸二钠、氢氧化钙、高岭土、盐酸利多卡因及三七超细粉末加入明胶中，充分搅拌、溶解，得（I）相溶液；

2、将羟苯乙酯溶于丙二醇中，加入甘油、聚丙烯酸 NP700、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮 K90、乙醇，溶胀，混合均匀，得（II）相溶液；

3、将（I）相溶液过 80 目筛，然后与（II）相溶液混合，分次加入 10%酒石酸水溶液，搅拌，铺于 500 cm<sup>2</sup> 无纺布上，50℃烘 4 小时，覆盖防粘层，切割成 7×10cm<sup>2</sup> 的巴布膏剂，密封包装。

#### 实施例 5. 加兰他敏与东莨菪碱复方贴剂

配方及配比：

氢溴酸加兰他敏	0.14g
氢溴酸东莨菪碱	0.2g
丙烯酸酯乳液型压敏胶 YBJ-01	91.2g
无水乙醇	10g
氮酮（Azone）	2g

制备方法为：

将氢溴酸加兰他敏、氢溴酸东莨菪碱溶于无水乙醇，加入氮酮（Azone）混匀，加入丙烯酸酯乳液型压敏胶 YBJ-01，立即搅拌均匀，铺于 1000cm<sup>2</sup> 防粘纸上，80℃烘 10 分钟，转移至无纺布上，覆盖防粘层，切割成 1×2.5cm<sup>2</sup> 的贴剂，



密封包装。

#### 实施例 6. 加兰他敏与东莨菪碱复方贴剂

配方及配比：

加兰他敏	0.31g	东莨菪碱	0.04g
液体石蜡	5.4g	高分子量聚异丁烯	5.3g
树脂	7.0g	低分子量聚异丁烯	2.8g
2，6—二叔丁基对甲酚	14mg		
氮酮	1.8g	医用汽油	100mL

操作步骤：

按上述配比将非极性聚合物高分子量聚异丁烯和低分子量聚异丁烯、增塑剂液体石蜡和增粘剂树脂加入医用汽油中完全溶胀后，加入药物氢溴酸加兰他敏、氢溴酸东莨菪碱和透皮促进剂氮酮及抗氧剂 2，6—二叔丁基对甲酚，搅拌均匀，超声波排除气泡，然后按常规于涂布机上将其涂布于防粘层，边涂布边烘干，60℃ 烘干，再用背衬层覆盖并转移至背衬层。

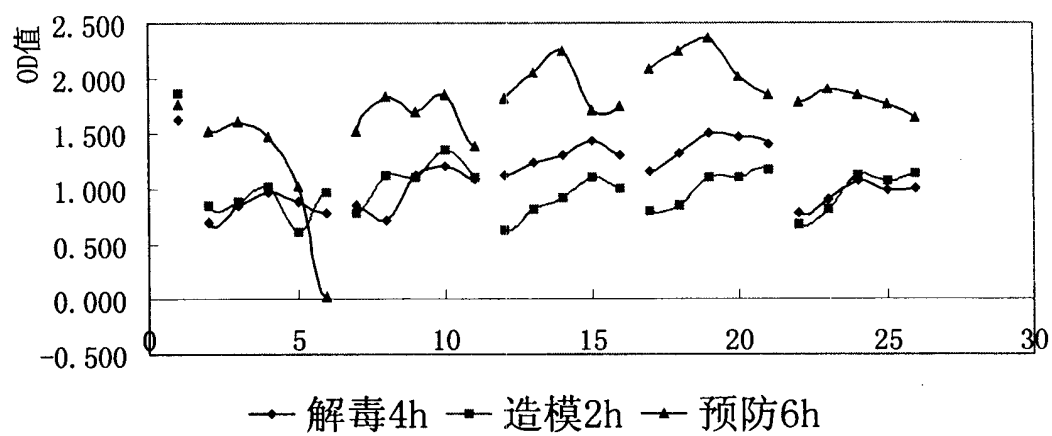


图 1