

# 兽用复方癣净凝胶剂对动物皮肤的刺激及过敏试验

陈 曦 冯万宇 张鹏宇 徐宗香 李 阳

黑龙江省兽医科学研究所,黑龙江齐齐哈尔 161006

**摘要** 为评价兽用复方癣净凝胶剂的安全性,试验以家兔为模型,通过一次给药及多次给药,观察兽用复方癣净凝胶剂对家兔皮肤的刺激性反应;同时建立豚鼠模型,观察兽用复方癣净凝胶剂对豚鼠皮肤的过敏反应。结果发现:兽用复方癣净凝胶剂对家兔完整皮肤刺激反应的平均分值小于 0.5、属于无刺激药物,但对破损皮肤有轻度刺激;对豚鼠皮肤过敏反应的分值为 0,致敏率为 0,具有弱致敏性。表明黑龙江省兽医科学研究所研制的兽用复方癣净凝胶剂用于治疗动物皮肤真菌病安全,但对破损皮肤有轻度刺激。

**关键词** 酮康唑;兽用复方癣净凝胶剂;兽用皮肤真菌病外用剂;皮肤刺激;皮肤过敏;完整皮肤;破损皮肤

兽用复方癣净凝胶剂是黑龙江省兽医科学研究所研制的以酮康唑为主药的抗真菌外用剂,本研究通过动物皮肤刺激及过敏试验,探讨其临床用药的安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂

兽用复方癣净凝胶剂(黑龙江省兽医科学研究所研制,批号 20130409);赋形剂(不含酮康唑的凝胶剂,批号 20130409);硫化钠(分析纯);2,4-二硝基氯苯(分析纯)。

### 1.2 试验动物

家兔 16 只,体重(1.95±0.30) kg;豚鼠 18 只,体重(0.330±0.009) kg。

### 1.3 家兔皮肤刺激试验

1)动物分组及给药方法。取 8 只健康家兔,雌雄各半,将其按性别和体重平均分为完整皮肤组和破损皮肤组 2 组。将家兔保定好,用电动剃毛器分别剔除脊柱两侧的毛发(单侧脱毛面积约为 50 cm<sup>2</sup>)并均匀涂抹 10%硫化钠脱毛剂脱去剩余毛茬;观察其脱毛皮肤是否有损伤,若有则不宜做此项试验。对破损皮肤组家兔,用灭菌的 16 号针头在去毛

皮肤上划出长约 2 cm 的“#”4 个,以不伤真皮、有轻微渗血为宜。试验采用自身对照方法<sup>[1]</sup>,左侧去毛区均匀涂抹约 2 g(厚度约为 1 mm)的赋形剂作为对照;右侧去毛区涂抹等量兽用复方癣净凝胶剂。两侧均用一层保鲜膜覆盖,之后再覆盖纱布并用医用胶布固定,将试验用家兔分笼饲养。

2)一次给药组。按上述方法给药 1 次,给药 24 h 后去掉保鲜膜及纱布,去除残留物,用 37 ℃左右的温水冲洗干净,并用滤纸吸干。分别于去除药物后 1、24、48 及 72 h 肉眼观察涂抹部位皮肤,并记录出现红斑及水肿的情况。

3)多次给药组。同法给药,每天给药 1 次,每次 24 h。连续给药 1 周后去掉保鲜膜及纱布,去除残留物,用温蒸馏水冲洗干净,并用滤纸吸干。分别于去除药物后 1、24、48 及 72 h 肉眼观察涂抹部位皮肤,并记录出现红斑和水肿的情况。

### 1.4 豚鼠皮肤致敏试验

1)动物分组及处理方法。取豚鼠 18 只,平均分为兽用复方癣净凝胶剂组、赋形剂组和阳性对照组 3 组(每组 6 只、雌雄各半)。脱毛方法同 1.3,单侧脱毛面积约为 9 cm<sup>2</sup>,阳性对照组涂抹致敏物(浓度为 1%的 2,4-二硝基氯苯)。

2)致敏接触。在兽用复方癣净凝胶剂组豚鼠左侧去毛区涂抹约 0.2 g(厚度约为 1 mm)兽用复方癣净凝胶剂,然后用一层保鲜膜覆盖,之后再覆盖纱布并用医用胶布固定,6 h 后去除凝胶,试验用豚鼠分笼饲养。第 7 天及第 14 天以同样方法重复 1 次。赋形剂组、阳性对照组同法操作。

3)激发接触。首次给药后第 28 天,在兽用复方癣净凝胶剂组豚鼠背部右侧去毛区涂抹 0.2 g 兽用复方癣净凝胶剂,6 h 后去除凝胶,分别于给药后 6、24、48 及 72 h 观察皮肤过敏情况。赋形剂组、阳性对照组同法操作。

## 2 结果与分析

### 2.1 家兔皮肤刺激试验结果

皮肤刺激反应的评分标准见表 1,刺激强度分

级<sup>[2]</sup>见表 2。家兔皮肤刺激的试验结果见表 3。

表 1 皮肤刺激反应评分标准

刺激反应		刺激性 分值
红斑、结痂	水肿	
无红斑	无水肿	0
轻微红斑(勉强可见)	轻微水肿(勉强可见)	1
中度红斑	轻微水肿(隆起轮廓清晰)	2
严重红斑	中度水肿(隆起约 1 mm)	3
紫红色红斑并有焦痂形成	重度水肿(隆起超过 1 mm,并超出敷药面积)	4

注:刺激性分值的总分为 8 分。

表 2 皮肤刺激强度评价

分值	评价
0.0~0.5	无刺激性
0.5~2.0	轻度刺激性
2.0~6.0	中度刺激性
6.0~8.0	强刺激性

表 3 家兔皮肤刺激试验结果

组别	受试物	家兔数量	分值和				平均分				皮肤刺激强度		
			1 h	24 h	48 h	72 h	1 h	24 h	48 h	72 h			
一次给药	完整皮肤组	赋形剂	4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	无刺激	
			4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	无刺激
一次给药	破损皮肤组	赋形剂	4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	无刺激
			4	1.00	0.00	0.00	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	无刺激
多次给药	完整皮肤组	赋形剂	4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	无刺激
			4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	无刺激
多次给药	破损皮肤组	赋形剂	4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	无刺激
			4	2.00	1.00	0.00	0.00	0.50	0.25	0.00	0.00	0.00	轻度刺激

由表 3 可知,出现刺激反应的家兔,刺激反应在 48 h 后消失,刺激反应平均分小于 0.5,说明兽用复方癣净凝胶剂对家兔完整皮肤无刺激、对破损皮肤有轻度刺激性。

### 2.2 豚鼠皮肤致敏试验结果

按表 1 判断家兔出现红斑及水肿的情况,通过下列公式<sup>[3]</sup>计算过敏反应平均值及致敏率,依照表 4 进行分析,致敏性结果见表 5。

反应平均值=(红斑形成总分+水肿形成总分)/动物总数

致敏率=(阳性反应动物数/受试动物总数)×100%

其中:阳性反应动物为皮肤出现红斑或水肿的动物

表 4 致敏率分类

致敏率/%	反应强度
0~10	弱致敏性
20~30	轻度致敏性
40~60	中度致敏性
70~80	高度致敏性
90~100	极度致敏性

表 5 豚鼠皮肤过敏试验结果

组别	时间/h				结果判定
	6	24	48	72	
药剂组	0.00	0.00	0.00	0.00	弱致敏性
赋形剂组	0.00	0.00	0.00	0.00	弱致敏性
阳性对照组	3.75	3.25	3.00	2.25	极度致敏性

由表 5 可知,兽用复方癣净凝胶剂致敏率为 0%,具有弱致敏性;阳性对照组致敏率为 100%,具有极度致敏性。

## 3 讨论

酮康唑是一种广谱抗真菌药,在人医临床上应用广泛,而兽医临床剂型较少;口服时用药方便、疗效确实,但其不良反应涉及机体各系统,具有肝脏毒性<sup>[4]</sup>并以肝损伤最多<sup>[5]</sup>。黑龙江省兽医科学研究所研制的兽用复方癣净凝胶剂以酮康唑为主药,是一种外用的水凝胶制剂,通过透皮给药方式直接作用于真菌感染的动物皮肤患处,能避免口服药物带来的毒副作用,达到高效、低毒、安全的目的。

兽用复方癣净凝胶剂对动物皮肤的刺激及过敏试验表明,该制剂用于治疗动物皮肤真菌病安全,但对破损皮肤有轻度刺激,使用时应加以注意。

### 参 考 文 献

[1] 徐端正. 生物统计在试验和临床药理学中的应用[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 363-364.

[2] 周立国. 药物毒理学[M]. 2 版. 北京: 中国医药科技出版社,

2009: 171-176.

[3] 梁运霞, 郑海洪, 庞淑华. 复方中药透皮软膏剂的药理与毒理作用研究[J]. 中兽医医药杂志, 2006(2): 12-14.

[4] 马越鸣, 马张庆, 桂常青, 等. 酮康唑在家兔体内的毒代动力学和毒效动力学研究[J]. 中国药理通讯, 2003, 20(1): 48.

[5] 邓培媛. 酮康唑与中毒性肝损害[J]. 中国药事, 1995, 9(1): 49-51.

(责任编辑: 郭会田)

## 解读兽药行业发展趋势

2008 年: 主要是严查禁药; 规范兽药包装说明, 法定标准样稿, 出台规范包装说明文件; 出台兽药 GSP 规范及相关文件; 职业兽医师考试初步定型。

2009 年: 主要是禁用药物基本被禁止; 规范包装说明使用期限到期, 企业规范包装完成; 兽药 GSP 认证工作初步开始。

2010 年: 兽药 GSP 认证工作进入高潮; 社会养殖散户改造初步开始; 着手制定药物残留和检验检疫制度; 开始严查食品加工业产品禁用药物, 打通禁药限制链条的各个环节, 使禁药检查系统化、制度化; 社会规模化养殖场初步兴建, 部分社会鸡头和兽药经销商开始入主养殖场。

2011 年: 生产企业基本按照法定标准组织生产; 同质化现象严重, 恶性竞争激烈, 一批生产企业因经营不善而倒闭或被兼并; 兽药 GSP 认证工作基本完成, 医药开始分离, 职业兽医师开始推广; 社会养殖散户改造继续深入, 各项管理制度基本开始正常运行; 一部分养殖水平不高的社会养殖散户开始受雇于规模化养殖场, 转变为养殖工人; 政府出台兽药残留、疫病监控等相关文件, 将养殖散户的改造引向深化; 政府开始发挥综合主导管理作用, 整个管理系统框架初步构建。

2012—2015 年: 社会养殖散户逐步减少, 规模化养殖场和一条龙自养稳步扩大, 养殖散户逐步转变为规模化养殖场的养殖工人; 生产企业注重研发创新, 开展各种联合研发模式, 其销售模式也逐步发生改变, 开始主攻一条龙自养和社会规模化养殖场; 兽药 GSP 经销商开始逐步萎缩, 部分经销商将向上游生产企业或下游规模化养殖场寻找出路, 转变为生产企业业主或规模化养殖场负责人。

2016—2020 年: 生产企业定位基本完成, 行业基本趋于稳定, 开始形成各自的特色; 兽药经销商大部分转行或搞多元经营, 只有小部分经销商开始服务于新兴的特色养殖和各种宠物行业; 大部分养殖散户转变为规模化养殖场的养殖工人, 小部分转为特色养殖, 原来的社会散养户基本消失; 社会规模化养殖形成规模, 并开始优化重组, 或者被一条龙集团并购, 或者多个养殖场合并为一个新集团。

来源: 中国兽药 114