

降糖搽剂药效学与毒性作用测定

周立国 李辅军 雷 刚(武汉 430030 华中科技大学同济医学院药学院)

摘要 目的: 通过降糖搽剂对皮肤用药的药效学研究以了解它是否优于口服用药以及了解它对局部用药的毒性强弱。方法: 按内分泌系统药物药效学指导原则中的胰岛类及降糖药试验方法和局部用药的毒性试验方法进行。结果: 降糖搽剂对大鼠和家兔皮肤给药降血糖试验表明: 以 3.2mg/kg、4.8mg/kg、8mg/kg (临床用量 7、10、16 倍) 给药, 对正常大鼠和家兔降血糖用量分别为 20%、30%、50% 及 10%、20%、30%。另外, 对大鼠和家兔糖耐量试验表明: 以 3.2mg/kg 的对大鼠和家兔糖耐量都没有降低的作用; 毒性作用测定结果表明: 本品对家兔皮肤急性毒性不引起动物死亡, 对豚鼠不致敏, 对家兔皮肤无刺激作用。结论: 降糖搽剂对大鼠和家兔皮肤用药的药效学作用比口服用药的药效学作用强。

关键词 降糖搽剂; 药效学; 毒性测定; 大鼠; 家兔

Studies on pharmacodynamics and toxic action of jiangtang ointment

Zhou Liguo (Zhou LG), Li Fujun (Li FJ), Lei Gang (Lei G) (Department of Pharmacy, Tongji Medical College Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the pharmacodynamics of Jiangtang ointment by endermosis and the toxic action at local application. **METHODS:** The studies have been done according to the experimental methods of insulin and hypoglycemic agents in pharmacodynamics guide principle on medicine of endocrine system and toxic test methods of traditional local application. **RESULTS:** It was showed that the dosage at 8mg/kg, 4.8mg/kg, 3.2mg/kg (16, 10, 7 times for clinical dosage) by endermosis has hypoglycemic effect as 50%, 30%, 20% on rats and 30%, 20%, 10% on rabbits respectively. In addition, when the dosage at 3.2mg/kg, reduce action of glucose tolerance on rats and rabbits were not found. The test results of toxic action showed Jiangtang ointment didn't lead to rats death, have no sensitization on suckling pigs and no stimulation on rabbits in skin acute toxicity, suckling pigs and no stimulation on rabbits in skin acute toxicity. **CONCLUSION:** pharmacodynamics of jiangtang ointment by endermosis on rats and rabbits stronger than oral administration.

KEY WORDS Jiangtang ointment, pharmacodynamics, toxicity, rats, rabbits

由优降糖、阿唑、聚乙醇、羧甲基甲基纤维素组成的降糖搽剂是华中科技大学药学院研制的一种新的降血糖外用剂, 经临床试用作用明显, 效果确切, 为使本品早日进入临床, 我们对本品按新药临床前申报的内分泌系统药物药效学指导原则中对胰岛素类及降血糖药的规定要求进行了药效学和毒性作用测定。现将研究结果报道如下:

1 材料和方法

1.1 受试物与动物: 降糖搽剂由华中科技大学同济医学院药学院提供(批号 9801012), 大白鼠, 家兔均由华中科技大学同济实验动物学部提供。

1.2 对大鼠血糖的测定

选用体重 200~300g 健康大鼠 32 只, 实验前用脱毛剂对每只大鼠颈椎脱毛, 禁食 8h (不禁水), 随后将大鼠随机分为 4 组, 每组 8 只雌雄各半, 每组分别取血, 然后再分别以 3.2mg/kg、4.8mg/kg、8mg/kg 对大鼠给药, 对照组给予赋形剂, 在给药后 1h、2h、3h 又分别对每组大鼠取血, 测定血清葡萄糖值, 进行统计学处理。并按照上述操作方法再重复两次。

1.3 对家兔血糖测定

选用健康家兔 16 只, 体重 2.3~2.5kg, 随机分为 4 组,

每组 4 只, 按上述操作方法进行实验。

1.4 对大鼠糖耐量试验

选用健康大鼠 32 只, 体重 200~230g, 随机分为 4 组, 每组 8 只, 雌雄各半, 实验前先取禁食 8h 后动物的血(为零时), 然后以 3.2mg/kg、4.8mg/kg、8mg/kg 对大鼠灌药给药, 对照给予等量的赋形剂。给药 1h 后对每组实验动物灌胃给予葡萄糖(2.5g/kg), 然后测定给药后 0、0.5、1 和 2h 的血糖值, 进行统计学处理, 并按上述操作方法, 再重复两次。

1.5 对家兔糖耐量实验

选用健康家兔 16 只, 体重 2.3~2.5kg, 随机分为 4 组, 每组 4 只, 按上述操作方法进行实验。

1.6 对家兔皮肤给药急性毒性试验

设完整皮肤组, 破损皮肤组, 赋形剂对照组, 每组 4 只家兔, 以 1000mg/kg 常规皮肤给药进行试验(相当临床用量 1000 倍)。

1.7 对家兔皮肤刺激试验

作者简介: 周立国(1946-), 男(土家族), 湖北鹤峰县人, 副教授, 研究方向: 主要从事新药毒理学的研究。

选用家兔 6 只, 将受试物 1g 涂于受试物区, 固定 24 小时后用温水除去残留物, 随后观察 1、24、48 和 72h 涂抹部位有无红斑和水肿。

1.8 对豚鼠致敏试验

选用体重 350~400g 的白色豚鼠 30 只, 随机分为 3 组, 每组 10 只, 1 组给予受试物, 2 组为空白对照, 3 组为阳性对照(1% 2, 4-二甲硝基氯代苯), 实验前 24h, 将豚鼠背部左侧用脱毛剂脱毛, 实验组给 0.2g 受试物, 涂在动物左侧脱毛区, 持续 6h。第 7 天和第 14 天, 以同样方法重复一次。

表 1 降糖搽剂对大白鼠皮肤给药降血糖的药效学试验数据

给药时间	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前	90.26±9.27	88.30±9.18	84.70±17.09	98.75±10.5
给药后 1h	94.48±10.26	77.30±8.40	72.15±13.60	80.64±17.76
给药后 2h	80.70±7.75	70.80±9.70	64.90±12.60	70.70±18.20
给药后 3h	84.30±9.18	66.90±12.76	55.10±13.86	49.40±16.26

2.2 降糖搽剂对家兔以 3.2mg/kg、4.8mg/kg、8mg/kg 皮肤给药, 对正常家兔都有降血糖作用, 降糖量分别为 10%、

表 2 降糖搽剂对家兔皮肤给药降血糖的药效学试验数据

给药时间	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前	85.30±6.15	91.10±10.64	97.02±13.46	95.64±9.76
给药后 1h	95.70±10.49	88.60±8.70	89.82±12.41	85.55±7.86
给药后 2h	84.70±9.75	84.20±10.90	84.30±10.61	74.23±6.15
给药后 3h	83.40±15.81	80.30±12.60	74.25±8.60	59.90±3.43

2.3 降糖搽剂对大鼠以 3.2mg/kg、4.8mg/kg、8mg/kg 灌胃给药, 对正常大鼠的糖耐量有一定降低作用, 分别为 20%

表 3 降糖搽剂对大鼠经口腔给药的糖耐量的药效学试验数据

给药时间	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
零时	110.20±14.02	96.60±7.49	105.72±13.46	104.89±13.88
0 h	120.15±20.25	90.27±12.28	89.29±7.71	94.70±6.70
0.5h	147.78±30.16	115.65±19.61	110.90±8.76	85.20±17.50
1 h	120.40±18.62	121.60±17.80	90.90±5.50	70.81±11.75
2 h	207.50±19.27	145.70±18.20	86.70±7.81	49.01±12.51

2.4 降糖搽剂对家兔以 8mg/kg、4.8mg/kg 灌胃给药对正常家兔糖耐量有一定的降低作用, 分别为 30% 和 20% 左右,

表 4 降糖搽剂对家兔糖耐量的药效学试验数据

给药时间	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
零时	112.00±3.40	90.10±9.739	100.30±5.81	97.36±6.19
0 h	113.40±4.40	127.40±13.46	103.12±6.12	109.26±7.69
0.5h	168.13±5.11	140.10±5.47	107.61±6.80	105.43±5.02
1 h	248.70±23.40	131.10±10.91	91.65±7.20	86.38±3.40
2 h	190.50±8.46	117.30±10.16	81.30±3.90	66.70±10.80

2.5 对家兔皮肤给药急性毒性试验的结果表明: 对家兔皮肤给药急性毒性试验, 不引起动物死亡。

2.6 对家兔皮肤刺激试验的结果表明: 对家兔皮肤无刺激

对照组和阳性对照组方法同上。接触致敏后 21 天, 于豚鼠背部右侧脱毛区都以相同方法贴敷作激发接触一次, 并在 24 和 48h 后观察局部反应。

2 结果

2.1 降糖搽剂对大鼠皮肤以 3.2mg/kg、4.8mg/kg、8mg/kg 给药, 对正常大鼠都有降血糖作用, 降糖量分别为 20%、30%、50%, 经统计学处理, 与对照组比较有显著性差异, $P < 0.05$ 。

2.2 降糖搽剂对家兔以 3.2mg/kg、4.8mg/kg、8mg/kg 皮肤给药, 对正常家兔都有降血糖作用, 降糖量分别为 10%、20%、30% 经统计学处理, 与对照组比较有显著性差异 $P < 0.05$ 。但 3.2mg/kg 对皮肤给药作用不明显。

2.3 降糖搽剂对大鼠以 3.2mg/kg、4.8mg/kg、8mg/kg 灌胃给药, 对正常大鼠的糖耐量有一定降低作用, 分别为 20% 和 50%, 而 3.2mg/kg 对正常大鼠的糖耐量没有降低作用。

2.4 降糖搽剂对家兔以 8mg/kg、4.8mg/kg 灌胃给药对正常家兔糖耐量有一定的降低作用, 分别为 30% 和 20% 左右, 而 3.2% 对家兔没有降低作用。

2.5 对家兔皮肤给药急性毒性试验的结果表明: 对家兔皮肤给药急性毒性试验, 不引起动物死亡。

2.7 对豚鼠致敏试验的结果表明: 降糖搽剂对豚鼠无致敏作用, 而阳性对照 2, 4-二甲硝基氯代苯对豚鼠有高度的致敏

作用。

3 讨论

降糖搽剂是华中科技大学同济医学院药学院研制的一种新的降血糖外用药。因此,本试验必须按内分泌系统药物药效学指导原则中对胰岛素类及降血糖药的规定进行。

降血糖药都有刺激胰岛素分泌作用,因此试验不宜用化学试剂诱发高血糖动物模型,应进行正常动物血糖值的测定和耐糖量试验。

糖尿病是一种常见病、多发病,目前国内有糖尿病患者4000万人,且发病率呈较快的上升趋势,患糖尿病的老年人往往同时也患有其他的疾病。优降糖作为降血糖的药物在临床应用多年,对胃肠道有一定的毒副作用,同时还产生低血糖。因此研制治疗糖尿病新药新剂型具有一定的临床意义。

降糖搽剂处方中的阿唑、聚乙醇、羧丙基甲基纤维素均不能溶于水,不能制成注射剂,因此临床上就没有注射剂型。优降糖只能作为口服给药,现将优降糖的口服剂型改变成外用的搽剂,经透皮吸收给药,从而避免了口服降糖药所常见的胃肠道反应,同时也避免了对肝脏的直接损伤。由于皮肤的屏障作用,使用方便,也不易产生低血糖。另外这种新的剂型开发也是国内外药剂学剂型发展的新趋势。

我们对大鼠和家兔皮肤给药的药效学研究表明:降糖搽剂的降血糖的作用都比口服给药作用效果好,其药理作用是刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素而降低血糖。对豚鼠不致敏、对家兔无刺激作用。同时通过近三年200多例的临床试用观察,它使用方便、效果确切、作用明显,值得开发利用。

收稿日期:2000-10-12