

月桂氮草酮的促渗和抑菌作用研究进展

宛超*, 黄明亚[#](上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1239-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.31

摘要 目的:综述月桂氮草酮(氮酮)在药物制剂中的促渗作用及抑菌作用研究情况。方法:总结氮酮在不同剂型中促进药物渗透的浓度关联性及其与其他促渗剂的比较和联用,同时介绍氮酮抑菌作用的研究概况。结果与结论:外用药物制剂中单用氮酮在1%~6%浓度时促渗作用较好。氮酮的促渗作用对于多数药物和制剂优于其他化学促渗剂。氮酮与其他化学促渗剂或其他促渗方法联用,能增加药物的渗透速率和累积渗透量。氮酮对一些细菌、真菌有抑制作用。

关键词 月桂氮草酮;渗透促进剂;抑菌作用;药物制剂;研究进展

月桂氮草酮(Laurocapram,以下简称氮酮,Azone),化学名为1-正十二烷基氮杂环庚-2-酮。其在医药、农业及化妆品等领域均有广泛应用,主要用作渗透促进剂,也有文献报道其具有抑菌作用。本文就近年来有关氮酮在不同药物、不同剂型中的促渗性能研究,以及与不同渗透剂和渗透方法比较和联合应用的研究情况作了综述,同时也介绍了氮酮抑菌作用的研究结果,旨在更为客观、全面地认识氮酮的作用和性能,使其在药物制剂的应用中发挥更加有效的作用。

1 氮酮在不同剂型中的渗透促进作用

氮酮能增加脂质的流动性,从而改变皮肤角质层的通透性,降低药物的扩散阻力。宇克莉等^[1]用柴胡解热方水提液加2%氮酮涂实验小鼠脱毛腹部皮肤,8 h后处死小鼠,用KYYY-1000B扫描电子显微镜观察涂药皮肤超微结构可见,角质层细胞疏松,略有破损,皮肤表面裂隙增加,毛囊孔口径增宽,有利于药物渗入皮肤。

氮酮对不同药物透皮吸收的影响不同,对水溶性药物有不同程度的促渗作用,而对一些脂溶性较强的药物促渗作用不明显,甚至可能有负效应。氮酮的常用浓度<10%,并非其浓度越高,促进透皮吸收作用越强,用量过多反而会得到相反

效果。其最佳促渗浓度与物理化学性质及制剂剂型有关。

1.1 凝胶剂

氮酮对水溶性药物的促渗作用较强,且毒性低、安全性高,为最常用的凝胶促渗剂之一。现今市面上氮酮有水溶性和脂溶性两种,水性凝胶基质具亲水性,从而使水溶性氮酮容易分配进入细胞间部位,发挥其促渗作用。氮酮浓度过高会增加凝胶的黏稠性,不利于凝胶中药物的透皮吸收。Cid YP等^[2]在塞来昔布的3.0%壳聚糖凝胶中加入2.0%或3.0%氮酮的体外研究显示,其具有最佳的黏附性能及黏膜滞留时间,但随着壳聚糖和氮酮的浓度增加,塞来昔布口腔给药的释药量减少。

1.2 乳膏剂

氮酮在乳膏剂中作为促渗剂应用广泛。符棘玉等^[3]研究发现,加入不同浓度氮酮的布洛芬乳膏样品渗透速率普遍比不添加氮酮的乳膏样品要大;而且氮酮浓度为3%时,布洛芬的透皮速率最大,12 h的累积渗透率达到了(48.8±7.62)%。于波涛等^[4]研究显示,不同浓度的氮酮对马尼地平乳膏透皮吸收均有一定的促进作用,24 h内其促渗作用大小顺序为:3%氮酮>5%氮酮>1%氮酮>不含氮酮。

blood-brain barrier using (R)-[(11)C] verapamil PET[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(5):942.

[24] Sugimoto H, Hirabayashi H, Kimura Y, et al. Quantitative investigation of the impact of P-glycoprotein inhibition on drug transport across blood-brain barrier in rats[J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(1):8.

[25] Urquhart BL, Kim RB. Blood-brain barrier transporters and response to CNS-active drugs[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(11):1 063.

[26] Said hassane F, Saleh AF, Abes R, et al. Cell penetrating peptides: overview and applications to the delivery of oligonucleotides[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(5):715.

[27] Liu L, Guo K, Lu J, et al. Biologically active core/shell nanoparticles self-assembled from cholesterol-terminated

PEG-TAT for drug delivery across the blood-brain barrier [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(10):1 509.

[28] Gabathuler R. Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(1):48.

[29] 张洪,闫士君,张福明. 大黄素固体脂质纳米粒在小鼠体内的组织分布研究[J]. *中国药房*, 2012, 23(7):583.

[30] Batrakova EV, Kabanov AV. Pluronic block copolymers: evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers[J]. *J Control Release*, 2008, 130(2):98.

[31] Yamada T, Jung DY, Sawada R, et al. Effects intracerebral microinjection and intraperitoneal injection of [60] fullerene on brain functions differ in rats[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2008, 8(8):3 973.

(收稿日期:2012-04-25 修回日期:2012-07-29)

* 药剂师。研究方向:医院药学。E-mail:chriswan@126.com
通信作者:副主任药师。研究方向:医院制剂。电话:021-34186195。E-mail:im_hmy@163.com

1.3 贴剂

贴剂常用于中药透皮疗法,选择有关部位或穴位经皮给药。何群等^[6]考察氮酮用量为0、1%、2%、3%的颈瘤康贴剂中土贝母甘甲透皮速率及透皮总量,结果加1%或3%氮酮者的累积渗透量较多,是加氮酮为0者的4.5~4.9倍,且以加1%氮酮者最佳。苏小妹等^[9]发现生姜凝胶贴剂在不同促渗剂作用下,6-姜酚的经皮渗透速率依次为:4%氮酮>2%丙二醇+2%氮酮>4%薄荷脑>4%冰片>对照,表明其中氮酮的促渗作用最为显著;同时经过优选,得出促渗效果为:6%氮酮>4%氮酮>2%氮酮>1%氮酮,且加4%~6%氮酮者的药物的渗透速率相近。

1.4 巴布膏剂

巴布膏剂具有适当的弹性和黏性,及一定的稳定性和保湿性,逐渐受到关注并得到广泛应用。李璐等^[7]研究显示,含氮酮的吡啶美辛巴布膏剂较不含氮酮的巴布膏剂体外透皮速率显著增大,分别为71.3 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ 和47.8 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ 。另有试验显示,六白白疤巴布膏剂^[8]、乳康巴布膏^[9]中加入3%氮酮促渗效果最佳。

1.5 溶液剂

氮酮对溶液剂中药物的最佳促渗浓度也不完全相同。陈曹君等^[10]实验结果显示,氮酮可以极大地提高药物在渗析液及皮肤中的浓度,含2%和5%氮酮的表皮生长因子丙二醇溶液分别使渗析液中药物的稳态流量从0.001 $\mu\text{g}/\text{h}$ 提高到1.281 $\mu\text{g}/\text{h}$ 和1.824 $\mu\text{g}/\text{h}$ 。高金波等^[11]研究显示,2%水溶性氮酮和1%脂溶性氮酮对盐酸环丙沙星溶液的透皮促渗作用最佳,稳态渗透率分别为1.067 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{s})$ 和0.861 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{s})$ 。

1.6 滴鼻剂

刘霄等^[12]研究显示,加入1%氮酮作鼻黏膜吸收促进剂配制盐酸氯胺酮滴鼻液对家兔进行鼻腔给药,具有较长的麻醉时间和较好的麻醉深度,肌肉松弛时长为(21.4±7.1) min,眼睑反射消失时长为(11.4±4.6) min,痛觉消失时长为(15.6±5.7) min,翻正反射消失时长为(12.0±4.8) min,其麻醉效果显著优于加入其他渗透促进剂者。

2 氮酮与其他促渗剂比较

2.1 二甲基亚砜

二甲基亚砜是使用最早的经皮渗透促进剂之一,能使皮肤角质细胞内蛋白质变性,破坏角质层细胞间脂质的有序排列,脱去角质层脂质、脂蛋白而增强药物的渗透作用。刘广文等^[13]对氮酮、二甲基亚砜在中药软膏中绿原酸的渗透量进行比较研究发现,氮酮的促渗效果显著优于二甲基亚砜,5%氮酮对中药软膏的促渗作用最强;氮酮浓度再升高,促渗效果反而降低。从6 h药物累积渗透量看,二甲基亚砜对中药软膏也有明显的促渗作用,4%二甲基亚砜组为352.9 μg ,5%氮酮组为402.6 μg 。孙丽梅等^[14]研究显示,氮酮用量在1%~5%、二甲基亚砜用量在30%~35%时,对延胡索乙素有较好的促渗作用,其中2%脂溶性氮酮组最优,10 h累积渗透量达32.49 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。相比之下不难发现,实现同等促渗效果,氮酮的用量远小于二甲基亚砜,且其毒性更小,因此在实际应用中氮酮比二甲基亚砜更具竞争力。

2.2 萜烯类化合物

冰片、薄荷醇、樟脑等萜烯类化合物也常用作外用制剂的促渗剂,王晓颖等^[15]的天麻体外透皮试验结果显示,加5%氮

酮的天麻提取液的透皮速率为29.089 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$,优于加5%薄荷脑或5%冰片的药液;加5%氮酮的天麻提取液12 h后的促渗作用比前12 h更强,24 h内累积渗透量达23%以上。李理宇等^[16]研究显示,5%氮酮对氯诺昔康体外促渗作用最为显著,增渗倍数为3.551,优于其他促渗剂如油酸、薄荷醇、月桂醇等,但氮酮与油酸、薄荷醇、月桂醇等联用时对氯诺昔康促渗作用不及单用氮酮。

2.3 表面活性剂

表面活性剂也有一定的促渗作用,但是单独使用效果不及氮酮。Gu S等^[17]研究不同促渗剂对胡椒碱透皮吸收的影响,显示促渗强度依次为氮酮/*N*-甲基咯烷酮>油酸>氮酮/薄荷油>氮酮/油酸>氮酮/丙二醇>氮酮>薄荷油>*N*-甲基咯烷酮>丙二醇,最佳促渗配比为3% (*m/m*) 氮酮/7% *N*-甲基咯烷酮(3:7)。胡荣等^[18]制备冰黄凝胶过程中对几种常用促进渗透剂作了比较,发现4种促渗剂增加冰黄凝胶透皮吸收速率的顺序为:氮酮>樟脑>丙二醇>十二烷基硫酸钠>不加促进剂。

2.4 植物挥发油

丁香油、细辛挥发油等对某些药物的促渗效果优于或类似于氮酮。Shen Q等^[19]研究丁香油对布洛芬皮肤渗透增强效果,发现体外透皮速率为:1%丁香油组为239 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$,而3%丁香油组为293 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$,与2%氮酮组327 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ 类似;体内透皮速率:3%丁香油组为80.8 $\mu\text{g}/(\text{ml}\cdot\text{h})$,与2%氮酮组89.8 $\mu\text{g}/(\text{ml}\cdot\text{h})$ 类似。研究表明丁香油具有较大的渗透增强效果,有助于提高体外和体内布洛芬的吸收量。黄冬等^[20]研究显示,丁香挥发油和氮酮均有促进双氯芬酸钠经皮渗透的作用,增渗倍数分别为1.89和1.68,当二者合用时效果更显著,增渗倍数增至2.71。程欣等^[21]实验结果为15 mg/ml 镇痛定加入5%细辛挥发油或5%氮酮后,24 h平均累积渗透量分别为5.723×10³、4.384×10³ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,增渗倍数分别为37.09、29.12。显示5%细辛挥发油对镇痛定有较强的促透皮作用,其效果优于5%氮酮。

3 氮酮联用的促渗效果

通常透皮吸收促进剂单独使用的效果不太理想。联合使用2种及以上渗透促进剂可发挥协同作用,从而减少促渗剂的用量,显著降低皮肤刺激性,并通过协同作用提高药物的利用率。另外促渗剂与其他方法联用也可增强促渗效果。

3.1 氮酮与丙二醇联用

丙二醇是一种优良的助渗剂,常与氮酮、油酸、月桂醇硫酸钠等合用,产生显著的促渗作用。王岩等^[22]从氮酮、油酸、丙二醇中选择最佳促渗剂及最佳配比,结果显示氮酮和丙二醇为影响格列吡嗪透皮贴剂经皮吸收的主要因素,而油酸无明显作用,以6%氮酮+6%丙二醇作促渗剂获最大透皮速率,为6.174 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ 。姜建华等^[23]研究了氮酮、油酸、月桂醇与丙二醇单独使用或混合使用对萘普生经皮吸收的促渗效果,结果显示5%氮酮+20%丙二醇具最大促渗效果,经皮渗透速率为19.375 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$,而5%油酸+20%丙二醇的经皮渗透速率为16.825 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$,空白组经皮渗透速率为1.482 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ 。望开鹏等^[24]比较了不同浓度的氮酮、油酸、月桂醇、丙二醇、尿素单用及氮酮与其他辅料联用作为透皮促进剂,对环孢素A纳米粒丝素蛋白膜剂的经皮渗透研究显示,1%氮酮+2%丙二醇的透皮促进效果最好,令24 h内环孢素A累积

渗透量提高2.81倍,稳态透皮速率为 $6.59 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 。

3.2 氮酮与其他促渗剂联用

几种促渗剂对药物体外经皮渗透具有协同作用,沈非沉等^[25]研究不同浓度的氮酮、薄荷醇、冰片联用对双氯芬酸钠在离体裸小鼠背部皮肤上的透皮行为。结果2%氮酮、2%薄荷醇、1%冰片联用对双氯芬酸钠的促渗效果最好,增渗倍数为2.38,单用以氮酮的促渗作用最为明显。西娜等^[26]研究透皮促渗剂对醋酸地塞米松壳聚糖凝胶透皮特性的影响,发现5%二甲基亚砷+5%氮酮组成的二元透皮促进剂对醋酸地塞米松有最明显的促渗效果,醋酸地塞米松10 h累积透皮量达 $(49.20 \pm 4.74) \mu\text{g}/\text{ml}$ 。

3.3 氮酮与离子导入法联用

离子导入法是促进药物渗透皮肤的有效物理方法之一,在 $0.1 \text{ mA}/\text{cm}^2$ 左右的电流密度下,使药物离子化,主要通过汗腺和毛囊的空隙进入皮肤^[27]。Hu L等^[28]研究显示,氮酮作为化学促渗剂具有体外经皮离子导入治疗的增强效应,对盐酸利多卡因、酒石酸氢烟碱、盐酸地尔硫草透皮贴剂的药物离子导入有显著的增强作用。单独应用离子导入法和氮酮均可增加盐酸咪达唑仑渗透通过人体皮肤,而氮酮和离子导入法相联合能提高咪达唑仑通过人体皮肤的透过率,比单用氮酮效果更佳^[29]。实验证明氮酮化学预处理和 $0.50 \text{ mA}/\text{cm}^2$ 电流密度离子导入组联合是最有效的提高舒马曲坦透皮吸收的技术^[30]。

3.4 氮酮与脂质体联用

杨淑清等^[31]将补骨脂素脂质体凝胶用于离体及在体大鼠皮肤,显示其具有最大的皮内滞留量及显著的局部皮肤靶向性。Xu DH等^[32]研究脂质体和化学促渗剂对纳洛酮渗透人体皮肤具有增强的协同效应,3%氮酮+7%丙二醇预处理皮肤后脂质体纳洛酮体外透皮速率为 $(96.75 \pm 5.70) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$,而单脂质体纳洛酮的体外透皮速率为 $(20.56 \pm 1.67) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$,合用后24 h的累积渗透量也大幅增加。

4 氮酮的抑菌作用

近年来发现,氮酮对多种微生物有抑菌作用,经透射电镜观测到敏感细菌经氮酮作用后菌体出现许多小孔、不规则断裂和菌体内容物膨出等变化,推测氮酮抑菌作用源于其破坏了敏感细菌的细胞壁结构。

4.1 氮酮对细菌的作用

氮酮对病原性球菌,如葡萄球菌属、链球菌属等革兰阳性球菌及奈瑟菌属的脑膜炎球菌和淋球菌有较强抑菌作用^[33-34]。这些细菌多数是致病菌和条件致病菌,尤其是葡萄球菌类是化脓性疾病的重要致病菌。刘体全等^[33]进行氮酮的抑菌试验,结果显示含 $40 \mu\text{g}/\text{ml}$ 氮酮的乳液对25株革兰阳性和革兰阴性菌繁殖体均有强抑菌作用;含 $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 氮酮的乳液对20株革兰阳性和革兰阴性杆菌和球菌也有较强的抑菌作用。氮酮对厌氧芽孢杆菌属(如破伤风梭状芽孢杆菌和产气荚膜杆菌)无论是繁殖体还是芽孢均有很强的抑菌作用,因为这些菌在感染中能引起严重的破伤风及气性坏疽^[34],故氮酮在外科感染领域具有重要临床意义。氮酮对解脲支原体亦有较强抑菌作用^[34],最低抑菌浓度为 $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。

4.2 氮酮对真菌的作用

马俊富等^[35]研究了氮酮对真菌的体外抑菌作用。真菌培养后加入氮酮试液,经MTT比色试验并使用酶标仪测定吸光度值,氮酮对几种常见致病菌即展青霉菌、黄曲霉菌、絮状表

皮癣菌的最低杀菌浓度分别为200、100、400 mg/L,其最低抑菌浓度为50~200 mg/L。试验显示,氮酮对常见的致病真菌有较强的抑菌作用,对皮肤癣菌有杀灭作用,但不能杀灭白色念珠菌。徐岩等^[36]研究发现氮酮对4种眼科丝状真菌即串珠镰刀菌、烟曲霉菌、黄曲霉菌和黑曲霉菌有明显的抑制作用,最低抑菌浓度分别为0.003 1、0.006 3、0.003 1、0.012 5 $\mu\text{l}/\text{ml}$ 。说明抗真菌滴眼剂中加入氮酮除可增加抗真菌药物角膜通透性外,还具有协同抗真菌作用。

5 结语

氮酮凭借其低毒性和高效促渗能力已在凝胶剂、乳膏剂、贴剂和巴布膏剂等透皮制剂的数百种药物中广泛使用,有望逐步取代二甲基亚砷等高毒性渗透促进剂。其联合使用丙二醇、薄荷醇、冰片等组成复合促渗剂,或与其他促渗方法联用,可有效增加药物的透皮吸收速率和累积渗透量,在保证安全性的同时提高药物治疗效果。近年来氮酮在抑菌方面的作用也被逐渐发掘出来,其对革兰阳性、阴性球菌,厌氧芽孢杆菌、支原体及一些表皮癣菌均具有一定的抑制作用。在不远的将来,氮酮在药物制剂及其他领域的应用可望得到进一步扩展。

参考文献

- [1] 宇克莉,孙建华.几种透皮吸收促进剂的作用机理探讨[J].山东医药,2007,47(1):30.
- [2] Cid YP, Pedrazzi V, de Sousa VP, et al. In vitro characterization of chitosan gels for buccal delivery of celecoxib: influence of a penetration enhancer[J]. AAPS PharmSci-Tech, 2012, 13(1):101.
- [3] 符棘玉,周本宏,陈明,等.氮酮对布洛芬乳膏体外透皮吸收的影响[J].湖北中医学院学报,2010,12(4):45.
- [4] 于波涛,范开华,金伟华,等.氮酮用量对马尼地平乳膏离体透皮吸收影响的研究[J].西南国防医药,2011,21(3):250.
- [5] 何群,黄海兵,郭建生,等.颈瘤康贴膏剂体外释放、透皮试验研究[J].中成药,2008,30(2):197.
- [6] 苏小妹,王芳,汪国华,等.生姜凝胶贴剂的制备及其体外透皮吸收的研究[J].江西中医药,2009,40(313):61.
- [7] 李璐,蔡丽娟,杨金荣,等.吡啶美辛巴布剂小鼠离体透皮透皮吸收实验研究[J].天津医药,2011,39(2):165.
- [8] 张伟,高文勇,张云丽,等.六白白疔巴布膏剂经皮吸收研究[J].齐鲁药事,2010,29(12):710.
- [9] 林桂涛,齐红,盛华刚.乳康巴布膏体外透皮吸收研究[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(3):16.
- [10] 陈曹君,刘玮,李锡军.经皮微透析技术涂抹表皮生长因子的小猪在体经皮吸收研究[J].中国现代医药杂志,2006,8(11):17.
- [11] 高金波,侯艳秋,周海瑞.氮酮对盐酸环丙沙星透皮吸收影响的研究[J].黑龙江医药科学,2009,32(1):1.
- [12] 刘霄,韦旭佳,胡巧红,等.加入不同吸收促进剂的盐酸氯胺酮鼻黏膜给药处方药效学研究[J].中国药房,2008,19(31):2417.
- [13] 刘广文,梁运霞,宋德花,等.氮酮、二甲基亚砷对中药软膏促透效果的比较研究[J].中国兽药杂志,2005,39(12):12.

- [14] 孙丽梅,周忠光,郭建敏,等.不同促透剂对脂溶性基质制剂脐中穴经皮给药作用研究[J].*中医药信息*,2010,27(1):20.
- [15] 王晓颖,陈丹,李孝栋,等.不同浓度氮酮对天麻体外透皮吸收的影响[J].*福建中医学院学报*,2010,20(3):39.
- [16] 李理宇,张东娜,窦媛媛,等.不同促渗剂对氯诺昔康体外经皮吸收的影响[J].*解放军药学学报*,2011,27(4):20.
- [17] Gu S, Gao J, Hou X, *et al.* Effects of penetration enhancers on Shuangwu traumatic formula: In vitro percutaneous absorption and in vivo pharmacodynamic evaluation of an herb medicine[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 73(3):385.
- [18] 胡荣,华文进,沈海俊,等.透皮吸收促进剂对冰黄凝胶治疗作用的影响[J].*实用临床医药杂志*,2009,13(3):27.
- [19] Shen Q, Li W, Li W. The effect of clove oil on the transdermal delivery of ibuprofen in the rabbit by in vitro and in vivo methods[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(12): 1 369.
- [20] 黄冬,吴铁,林坚涛,等.丁香挥发油与氮酮对双氯芬酸钠促透作用的比较研究[J].*中国药房*,2008,19(21):1 623.
- [21] 程欣,马云淑,阎红,等.细辛挥发油对镇痛用的裸鼠体外促透的作用[J].*华西药学杂志*,2008,23(1):4.
- [22] 王岩,丛振娜.均匀设计法筛选格列吡嗪透皮贴剂的促渗剂[J].*广东药学院学报*,2010,26(5):441.
- [23] 姜建华,周晓芳,叶金翠.透皮促进剂对蔡普生的促透效果研究[J].*中国药业*,2011,20(4):24
- [24] 望开鹏,房志刚,宋玉玲,等.不同透皮促进剂对环孢素A纳米粒丝素蛋白膜剂经皮渗透的影响研究[J].*中国药房*,2011,22(9):801.
- [25] 沈非沉,王晖,郭源源,等.几种促透剂联合使用对双氯芬酸钠体外经裸小鼠皮肤吸收的影响[J].*数理医药学杂志*,2007,20(3):362.
- [26] 西娜,段同华,西传坡,等.透皮促渗剂对醋酸地塞米松壳聚糖凝胶透皮特性的影响[J].*医药导报*,2011,30(5):573.
- [27] Kalia NY, Naik A, Garrison J, *et al.* Iontophoretic drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(5):619.
- [28] Hu L, Silva SM, Damaj BB, *et al.* Transdermal and transbuccal drug delivery systems: Enhancement using iontophoretic and chemical approaches[J]. *Int J Pharm*, 2011, 421(1): 53.
- [29] Balaguer-Fernández C, Femenía-Font A, Muedra V, *et al.* Combined strategies for enhancing the transdermal absorption of midazolam through human skin[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 62(9):1 096.
- [30] Femenía-Font A, Balaguer-Fernández C, Merino V, *et al.* Combination strategies for enhancing transdermal absorption of sumatriptan through skin[J]. *Int J Pharm*, 2006, 323(1/2):125.
- [31] 杨淑清,郭咸希.补骨脂素脂质体凝胶的皮肤渗透性研究[J].*中国药师*,2007,10(9):845.
- [32] Xu DH, Zhang Q, Feng X, *et al.* Synergistic effects of ethosomes and chemical enhancers on enhancement of naloxone permeation through human skin[J]. *Pharmazie*, 2007, 62(4):316.
- [33] 刘体全,王雅莉,齐林,等.月桂氮草酮的抑菌谱研究[J].*中国消毒学杂志*,2006,23(6):536.
- [34] 赵秀琴,马俊富,王雅莉.氮酮的抑菌实验研究[J].*现代中西医结合杂志*,2011,20(4):473.
- [35] 马俊富,赵秀琴,王雅莉.氮酮对真菌的体外抑制作用研究[J].*现代中西医结合杂志*,2011,20(10):1 243.
- [36] 徐岩,庞广仁,宋洁贞,等.月桂氮草酮抗眼科丝状真菌活性的体外研究[J].*中国药学杂志*,2005,40(1):70.

(收稿日期:2012-06-12 修回日期:2012-07-14)

国家食品药品监督管理局提醒关注中西药复方制剂珍菊降压片的用药风险

本刊讯 2013年3月,国家食品药品监督管理局发布第52期《药品不良反应信息通报》,提示关注中西药复方制剂珍菊降压片的用药风险。

珍菊降压片是中西药复方制剂,由野菊花膏粉、珍珠层粉2种中药成分及盐酸可乐定、氢氯噻嗪和芦丁3种化药成分组成。适应证为:降压,用于高血压症。2012年,国家药品不良反应监测中心病例报告数据库中有有关珍菊降压片的不良反应病例报告共计443例。病例报告数据库信息分析提示,珍菊降压片的不良反应主要与其化药成分有关,联合用药时严重不良反应病例的比例增加。珍菊降压片在临床使用中易忽略化药成分的不良不良反应,增加用药风险。

根据病例报告数据库信息分析情况及相关安全风险因素

分析,国家食品药品监督管理局建议:(1)广大医务人员及患者在使用珍菊降压片前,应仔细阅读药品说明书,充分了解珍菊降压片的用药风险,并详细了解患者疾病史及用药史,避免或减少不良反应的发生。患者在服药过程中如发生不良反应需及时就诊,如需停药,应在医师指导下停药。(2)相关生产企业应尽快完善药品说明书的安全性信息,增加或修订警示语、不良反应、注意事项、禁忌、特殊人群用药及药物相互作用等内容;同时应加强药品不良反应监测和临床合理用药的宣传,采取有效措施,降低用药风险。

如需了解详细信息,请登陆国家食品药品监督管理局网站(<http://www.sfda.gov.cn>)或国家药品不良反应监测中心网站(<http://www.cdr.gov.cn>)。