

复方苯佐卡因凝胶的局部毒性研究

韦宝伟¹ 刘布鸣² 陈力力³ 刘元¹ 姚树汉³

(1.广西中医药研究院药理研究所; 2.重点实验室; 3.门诊部 南宁 530022)

[摘要] 目的 评价复方苯佐卡因凝胶的局部刺激性和致敏性。方法 依照国家食品药品监督管理局《化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》(以下简称指导原则), 采用大鼠口腔黏膜刺激性实验法、兔眼刺激性实验法以及豚鼠皮肤致敏实验法。结果 复方苯佐卡因凝胶给大鼠口腔正常黏膜连续涂药 3 次, 相当于 $3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 均无刺激和毒性反应; 一次性按每只 0.1 g 给兔眼结膜涂药, 亦未出现刺激性反应; 给每只豚鼠皮肤 0.2 g 致敏接触和激发接触, 均无过敏反应发生。结论 复方苯佐卡因凝胶对口腔黏膜无刺激性, 对皮肤也没有致敏性。

[关键词] 苯佐卡因; 凝胶; 刺激性; 致敏性; 家兔; 豚鼠; 局部毒性

[中图分类号] R 988.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.01.003

Studies on topical toxicity of Benzocaine compound gel Wei Baowei¹, Liu Buming², Chen Lili³, Liu Yuan¹, Yao Shuhan³. (1. Guangxi Institute of Traditional Medical & Pharmaceutical Sciences, Nanning 530022, China; 2. Key Laboratory, Guangxi Institute of Traditional Medical & Pharmaceutical Sciences, Nanning 530022, China; 3. Dept. of Out-patient, Guangxi Institute of Traditional Medical & Pharmaceutical Sciences, Nanning 530022, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the topical irritation and sensitization of Benzocaine compound gel. **Methods** Irritation tests of rat oral mucosa, rabbit eyes, and skin hypersensitivity tests in guinea pigs were used, in accordance with the ‘Guidance for Irritation, Sensitization and Hemolytic Tests for Chemicals’ by the State Food and Drug Administration. **Results** By application of $3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ to rat oral mucosa, or 0.1 g to rabbit eyes, Benzocaine compound gel exhibited no irritation or other toxicity. No sensitization was found when 0.2 g of the gel was applied to the guinea pig skin. **Conclusion** Benzocaine compound gel is not irritative to oral mucosa, and does not cause skin allergy.

[Key words] Benzocaine; gel; irritation; sensitization; rabbit; guinea pig; topical toxicity

复方苯佐卡因凝胶(以下简称凝胶)是南宁市迪智药业有限责任公司对美国非处方药品OMA (Orajel Mouth Aid)进行仿制的一种凝胶剂,2000年取得了国家食品药品监督管理局颁发的药品生产批准文号(国药准字H20064407),用于抗口腔溃疡。临床应用证明:该凝胶对牙痛和口腔溃疡均具有良好的疗效。被仿制的美国产品 OMA,是美国非处方药(OTC),美国食品药品监督管理局(FDA)批准的适应证为牙痛和口腔溃疡^[1]。本文研究该凝胶的局部毒性。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 受试药物 凝胶(南宁市迪智药业有限责任

[收稿日期] 2010-11-14; [修回日期] 2011-09-26

[作者简介] 韦宝伟(1956—),男,广西人,高级实验师

[通讯作者] 刘布鸣, Tel: 13878806646

公司),主要成分为苯佐卡因、苯扎氯铵、氯化锌。每克凝胶含有效成分 201.2 mg ,批号 20080-825。

1.1.2 动物 Wistar 大鼠,体重 $200\sim 220\text{ g}$,雌雄各半,合格证号 0001972;新西兰大耳家兔,体重 $2.5\sim 3\text{ kg}$,雌雄各半,合格证号 0005979;豚鼠,体重 $300\sim 350\text{ g}$,雌雄各半,合格证号 0005274 (广西医科大学实验动物中心,许可证号:SCXK桂 2006-0003)。

1.2 方法

1.2.1 大鼠口腔黏膜刺激性实验^[2] 选用体重为 $200\sim 220\text{ g}$ Wistar 大鼠 30 只,按性别、体重随机分为 3 组,每组 10 只。分别给空白对照组、基质对照组和凝胶给药组大鼠口腔正常黏膜同一部位涂抹 $0.1\text{ g}:100\text{ g}$ 体重的去离子水、基质和凝胶,每隔 3 h 涂药 1 次,连续 3 次,观察 24 h 内大鼠

的全身反应。24 h 后处死一半大鼠，取涂药部位口腔黏膜进行肉眼观察和组织学检查；另一半动物继续观察，记录 7 d 内动物的全身中毒表现和涂抹部位红肿、溃疡反应。用药 1 周后处死，取涂抹部位口腔黏膜及咽喉部黏膜进行肉眼观察和组织学检查。

按照指导原则中“皮肤刺激反应评分标准”记录，并用“皮肤刺激强度评价标准”评价药物的皮肤刺激性。

1.2.2 兔眼结膜刺激实验^[2] 选用体重为 2.5~3 kg 的新西兰大耳家兔，实验时将凝胶按每只 0.1 g 涂敷于兔左侧眼结膜囊内，右侧作为基质对照，涂药后使眼睛被动闭合 5~10 s，记录涂药后 6、24、48、72 h 至 7 d 眼的局部反应情况。

按照指导原则中“眼刺激反应分值标准”记录，并用“眼刺激性评价标准”评价药物的眼刺激性。

1.2.3 皮肤过敏实验^[2] 选择体重 300~350 g 白色豚鼠 40 只，于背部两侧剃毛，每侧面积约 3 cm×3 cm，24 h 后按性别随机分 4 组，每组 10 只，雌雄各半，于脱毛区左侧涂药。空白对照组按每只 0.2 mL 涂去离子水；基质对照组按每只 0.2 g 涂基质；凝胶给药组按每只 0.2 g 涂凝胶，阳性致敏组按每只 0.2 mL 涂质量分数为 1% 的硝基氯苯。7、14 d 分别重复 1 次，28 d 在各豚鼠脱毛区右侧激发接触涂药 1 次，6 h 后洗去药物，观察 0、24、48 h 皮肤过敏反应的情况。

按照指导原则中“皮肤过敏反应评分标准”记录，并用“皮肤过敏性评价标准”评价药物的致敏性。

1.3 统计学分析

采用 MS-excel 软件的 TTEST 功能，分别将各个组与对照组进行比较，以无效假设概率小于 5% ($P < 0.05$) 为差异显著性的标准进行组间差异的显著性 *t* 检验。

2 结果

2.1 凝胶对大鼠口腔黏膜的刺激性

凝胶按 1 g·kg⁻¹ 连续涂药 3 次。涂药后 7 d 内各鼠未见有毒性反应。各组大鼠涂药后口腔黏膜均无红肿、溃疡反应。凝胶给药组和基质对照组大鼠口腔黏膜平均分值与空白对照组比较，差异无统计学意义。组织学检查口腔黏膜涂药部位及咽喉部黏膜也未见与药物有关的损害，提示凝胶

对口腔黏膜无刺激性(表 1)。

表 1 凝胶对大鼠口腔黏膜的刺激性

Tab 1 Irritation tests of gel in rat oral mucosa

组别	累计剂量/g·kg ⁻¹	分值			
		24 h	48 h	72 h	7 d
空白对照	等体积水	0	0	0	1
基质对照	3	0	0	0	1
凝胶给药	3	0	0	0	1

2.2 凝胶对兔眼结膜的刺激性

凝胶按每只 0.1 g 涂敷左侧兔眼，右侧兔眼涂等量基质。涂药后 6、24、48、72 h 至 7 d 内，所有兔眼角膜均无混浊，虹膜正常，结膜无充血、水肿及分泌物。提示凝胶对兔眼结膜无刺激性(表 2)。

表 2 凝胶对兔眼的刺激性

Tab 2 Irritation tests of gel in rabbit eyes

组别	剂量/g	分值			
		24 h	48 h	72 h	7 d
基质对照	0.1	0	0	0	1
凝胶给药	0.1	0	0	0	1

2.3 凝胶对豚鼠皮肤的致敏性

阳性致敏组激发给药 6 h 后，豚鼠皮肤明显出现红斑、水肿，致敏率为 100%，空白对照组、基质对照组、凝胶给药组均无红斑、水肿。提示凝胶无致敏性(表 3)。

表 3 凝胶对豚鼠皮肤的致敏性

Tab 3 Sensitization tests of gel in guinea pig skin

组别	分值				致敏率/%
	6 h	24 h	48 h	72 h	
空白对照	0	0	0	0	0
基质对照	0	0	0	0	0
阳性致敏	2	4	4	2	100
凝胶给药	0	0	0	0	0

3 讨论

该凝胶主要是局部用于口腔溃疡的治疗和牙痛的缓解。参照国家食品药品监督管理局指导原则，本研究通过局部给药，采用大鼠口腔黏膜刺激性实验法、兔眼刺激性实验法以及豚鼠皮肤致敏实验法评价该凝胶的局部刺激性和致敏性。该凝胶给大鼠口腔黏膜用药，连续 3 次，均无刺激和毒性反应；一次性给兔眼结膜涂药，亦未出现

(下转第 15 页)

超过半年，神经退变明显，瘢痕增生较多，远段神经退行性变，神经干内纤维化，神经膜受到压迫而塌陷和萎缩，轴突再生不良，终末器官废用性萎缩不易恢复。因此，应特别重视神经损伤的情况，并及早进行正确的处理。

4 小结

地震常引起口腔颌面部创伤，颌面部创伤对咀嚼功能、人体形貌的破坏及其伴随的社会心理障碍，远远重于身体其他部位的损伤，及时救治颌面部的创伤及其引发的功能障碍对于恢复各颌面部器官的功能，提高伤员的生活质量有重要意义。本文分析总结了汶川地震所导致的颌面部创伤的功能损伤特点，希望可为今后中国创伤灾害医学在救治规范的完善等方面提供一定的参考和依据。

致谢：感谢在本课题研究中给予积极帮助的如下单位：四川大学华西医院，四川省人民医院，四川省骨科医院，重庆市西南医院，第三军医大学新桥医院，第三军医大学大坪医院，绵阳市中心医院，绵阳市中西医院，绵阳市第二人民医院，绵阳 404 医院，德阳市人民医院，德阳市第五人民医院，广汉市人民医院，南京市鼓楼医院，雅安市人民医院，重庆医科大学第一附属医院，重庆医科大学第二附属医院，重庆医科大学附属口腔医院，福建医科大学附属协和医院，中南大学湘雅医院，遵义医学院附属医院，郑州大学口腔医院，云南省武警总队医院，云南省第一人民医院，云南省第三人民医院，昆明医科大学第一附属医院，浙江省人民医院，成都军区总医院，重庆三峡中心医院，山东省千佛山医院，济南市第四人民医院，济南市中心医院，山东大学第二医院，华中科技大学同济医

学院附属协和医院，武汉市解放军 161 医院，武警湖北总医院，武汉市第三医院，武汉市普爱医院，广州军区武汉总医院，武汉大学中南医院等。

5 参考文献

- [1] 周树夏, 顾晓明. 现代颌面创伤救治的基本原则[J]. 中华口腔医学杂志, 2001, 36(2) :85-87.
- [2] Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. Evaluating trauma care : The TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score[J]. J Trauma, 1987, 27(4) :370-378.
- [3] Sastry SM, Sastry CM, Paul BK, et al. Leading causes of facial trauma in the major trauma outcome study[J]. Plast Reconstr Surg, 1995, 95(1) :196-197.
- [4] Plaisier BR, Punjabi AP, Super DM, et al. The relationship between facial fractures and death from neurologic injury[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2000, 58(7) :708-713.
- [5] Bynoe RP, Kerwin AJ, Parker HH 3rd, et al. Maxillofacial injuries and life-threatening hemorrhage : Treatment with transcatheter arterial embolization[J]. J Trauma, 2003, 55(1) :74-79.
- [6] Redmond AD. Natural disasters[J]. BMJ, 2005, 330(7502) :1259-1261.
- [7] Worthington P, Champy M. Monocortical miniplate osteosynthesis[J]. Otolaryngol Clin North Am, 1987, 20(3) :607-620.
- [8] Benoliel R, Birenboim R, Regev E, et al. Neurosensory changes in the infraorbital nerve following zygomatic fractures[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005, 99(6) :657-665.
- [9] 宋维铭, 孙广慈, 冯越蹇, 等. 外伤性面瘫的早期手术治疗[J]. 中华医学美容杂志, 2001, 7(5) :244-247.

(本文编辑 王晴)

(上接第11页)

刺激性反应；豚鼠皮肤致敏性实验也没有观察到过敏反应。

4 参考文献

- [1] Hersh EV, Stoopler ET, Secreto SA, et al. A study of

Benzocaine gel dosing for toothache[J]. J Clin Dent, 2005, 16(4) :103-108.

- [2] 化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则课题研究组. 化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则[S]. 国家药品监督管理局, 2005 2-7.

(本文编辑 王晴)