

盐酸特比萘芬药物制剂的研究进展

邢文善*, 路芳, 王秋香(长春医学高等专科学校药学系药剂教研室, 长春 130031)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)04-0553-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.04.38

摘要 目的:为盐酸特比萘芬新剂型、经皮给药制剂的研发提供参考。方法:以“特比萘芬”“醇质体”“纳米乳”“Terbinafine hydrochloride”等为关键词,组合检索1995年1月—2015年8月在中国知网中收录的盐酸特比萘芬文献,综述其疗效研究、药动学研究、临床常用剂型以及新剂型、新载药体制备工艺的研究前景和方向。结果:共查阅到相关文献2769篇,其中有效文献26篇。盐酸特比萘芬抗真菌机制明确,抗真菌谱广,疗效确切;近年临床上作为一线抗真菌皮肤病用药,药动学研究文献详实;临床常用剂型多而各有用药特点;新剂型、新载药体制备工艺较少,主要有纳米乳、固体脂质纳米粒、 β -环糊精包合物、二元醇质体等。结论:现代载药制备工艺的不断深入研究和不断创新,为制备高效低毒新剂型、经皮给药制剂打下了坚实的基础。

关键词 盐酸特比萘芬;药动学;剂型;制剂;载药系统;经皮给药

盐酸特比萘芬是由瑞士山德士药厂开发,1994年开始应用于我国临床。通过20年来国内外科研工作者的研究,已经基本证实了盐酸特比萘芬是一种丙烯胺类广谱抗真菌药,其作用机制是能特异性干扰真菌固醇的早期生物合成,高选择性地抑制真菌的麦角鲨烯环氧化酶,使真菌细胞膜形成过程中,麦角鲨烯环氧化反应受阻,干扰真菌麦角甾醇的早期生物合成,从而达到杀灭或抑制真菌的作用。

笔者以“特比萘芬”“醇质体”“纳米乳”“Terbinafine hydrochloride”等为关键词,组合检索1995年1月—2015年8月在中国知网中盐酸特比萘芬文献。结果,共检索到相关文献2769篇,其中有效文献26篇。现综述其疗效研究、药动学研究、临床常用剂型以及新剂型、新载药体制备工艺的研究前景和研究方向,以期对盐酸特比萘芬新剂型、经皮给药制剂的研发提供参考。

1 盐酸特比萘芬抗真菌疗效的研究

盐酸特比萘芬是第一个口服丙烯胺类抗真菌药,其化学名称为:(*E*)-*N*-(6,6-二甲基庚-2-烯-4-炔基)-*N*-甲基-1-萘甲胺盐酸盐,分子式: $C_{21}H_{25}N \cdot HCl$,分子质量:327.90。其结构式见图1。

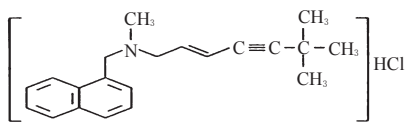


图1 盐酸特比萘芬的化学结构式

盐酸特比萘芬原料药呈白色结晶性粉末;其在甲醇中易溶,在乙醇或氯仿中溶解,在丙二醇中略溶,在水中微溶。

盐酸特比萘芬临床用于治疗各种皮肤真菌感染(脚癣、股癣和体癣)、念珠菌(如白色假丝酵母)和指甲真菌感染病,应用范围广,疗效较好,并且耐受良好、不良反应轻;临床对比研究表明,皮肤抗真菌其明显优于硝酸咪康唑、酮康唑、伊曲康唑、氟康唑、灰黄霉素等^[1-3];根据感染部位、严重性和范围及安全性,考虑外用或口服给药。

2 盐酸特比萘芬的药动学研究

文献[4-7]研究结果显示,单次口服盐酸特比萘芬250 mg, t_{max} 为1.38~2.4 h, c_{max} 为0.917~1.66 $\mu g/ml$, $t_{1/2}$ 为14.24~21.6 h,受试制剂相对于参比制剂的相对生物利用度为93.9%~

*副教授。研究方向:药物制剂。电话:0431-84825155。E-mail: 13578878292@139.com

105.5%。盐酸特比萘芬约有70%~80%经胃肠道吸收,胃内容物不影响其生物利用度,其吸收半衰期为0.8~1.2 h;在50~750 mg的剂量范围内,AUC呈剂量相关性,约10~14 d达到稳态;其中药物与血浆蛋白的结合率为90%以上,并能迅速经真皮层弥散并集中在亲脂的角质层。盐酸特比萘芬也可散布在皮肤中,因而在毛囊、头发与多层脂的皮肤中可达相当高的浓度,且维持时间长,在医治最后的几周,盐酸特比萘芬即可进入甲板中^[8]。

盐酸特比萘芬不影响非特异性细胞色素(P_{450})酶系统,因而肝毒性低、不影响内分泌、不影响其他药物代谢;但利福平可促进其代谢,西咪替丁抑制其代谢。盐酸特比萘芬生物转化后的代谢物无抗真菌活性,它们主要从尿中排出,在体内无蓄积作用,其稳态血药浓度不受年龄影响。但肝、肾功能不全者的盐酸特比萘芬消除率可能降低,从而导致血药浓度升高^[9]。

3 常见剂型及给药特点

真菌病的共同特点是:发病率高、发病重,具有传染性,易复发或再感染,症状复杂多样,尤其不合理、不规范的治疗会造成反复发作、反复治疗,极大地影响患者的生活质量。为提高药物的生物利用度,避免或减轻药品不良反应,最大限度地提高药物的临床疗效,根据以上特点研究合适剂型和不同的给药途径的剂型,是药剂工作者的研究重点。

由于盐酸特比萘芬难溶于水、易溶于乙醇、略溶于丙二醇等特点,其药辅材料和制剂工艺是药剂工作者的重点研究内容。

3.1 片剂、胶囊剂

口服给药,适合于发病重、易复发的严重感染,但疗程长,容易引发一些不良发应。制剂工艺一般采用湿法制粒,为提高盐酸特比萘芬的溶出速率,选择理想辅料如:先用乙醇溶解或其他溶剂溶解等,也可使用冻干法或粉末直接压片法制备分散片,提高溶出速率。

3.2 乳膏剂

外用半固体制剂,制备简单,可供选择的辅料更广泛,可使用二甲基亚砜或丙二醇等溶解药物,添加并与已制备好的基质研磨均匀即可,同时辅料可促进皮肤吸收。乳膏具有起效快、杀菌活性强、疗效高、毒副作用低、使用方便、患者依从性好的优点,但患者易复发,若与口服药联用效果更好。

3.3 喷雾剂

外用液体制剂为上市品种,由于特比萘芬杀菌浓度与抑

菌浓度基本相同,最低有效浓度(MEC)范围为0.008~0.125 $\mu\text{g/ml}$,最低抑菌浓度(MIC)范围为0.008~0.25 $\mu\text{g/ml}$,是抗真菌药物中浓度最低的^[10],故适合制备成气雾剂。该产品使用方便、安全、疗效较好,适合初次发现、面积较小的皮肤真菌病患者,或用于联合口服治疗,效果更佳。

3.4 散剂

该制剂为已经上市品种,其制备简单、外用覆盖面大,具保护、收敛作用,能吸收组织渗出液,临床适用于典型症状的水疱、糜烂型浅部真菌病患者,尤其脚癣,而且可撒少量于鞋中、袜子内及脚上用来预防脚癣。

3.5 凝胶剂

该制剂制备简单,其优点为表面附着性强、涂展性好,可延长药物在附着面的滞留时间,强化了药物的作用。文献[11]报道了鼻用凝胶剂、眼用凝胶剂、皮肤用凝胶、阴道用凝胶、直肠凝胶剂、口腔凝胶等。经皮凝胶剂具有很大的发展空间。

3.5.1 外用半固体凝胶剂^[12-13] 以卡波姆940为凝胶基质,使用了三乙醇胺调节pH值(pH值为6~12时卡波姆的黏度最大),得到合适稠度的半固体凝胶,并使用了皮肤促进剂二甲基亚砷、丙二醇,具有能提高皮肤局部药物浓度、释放药物快、易清洗、无油腻感、效果优于乳膏^[13]等特点,可以用来治疗一般性皮肤性真菌病。

3.5.2 鼻用半固体凝胶剂^[14] 该制剂为水凝胶制剂,以卡波姆940为凝胶基质,使用三乙醇胺调节pH值,可以得到稠度合适鼻腔使用的凝胶剂;也可以增溶药物,即再使用聚山梨酯80作为药物的增溶剂,甘油作为保湿剂。该制剂无毒、无刺激、pH值符合生理要求,可用于治疗真菌性鼻窦炎。

3.6 栓剂与阴道泡腾片

这两种制剂常用于女性霉菌性阴道炎治疗,制备工艺简单、使用方便、疗效确切、安全性高。盐酸特比萘芬阴道泡腾片^[15],主要使用酒石酸、碳酸氢钠等泡腾剂,药物使用极细粉,采用一次性混合制片的方法,使崩解时限缩短至2.8 min,从而起效更快,是一种安全高效的外用药物。片剂可在阴道分泌液作用下润湿、崩解,产生细微而丰富的泡沫,扩大了药物与病灶部位的接触,因而局部药物浓度大、起效快,且无任何全身不良反应。但药物滞留病变部位时间短,需频繁用药,降低了患者用药的依从性。而栓剂^[16]通过采用水溶性的基质聚乙二醇(PEG4000-PEG6000=7:1),不仅达到预期的局部治疗目的,同时延长了药物在给药部位的作用时间,减少了用药次数且可保持长时间的抑菌及杀菌效果。

3.7 滴眼剂^[17]

辅料羟丙基 β -环糊精具有中空圆筒状结构,圆筒内亲水,圆筒外疏水。盐酸特比萘芬为脂溶性药物,不溶于水,刺激性大。由于羟丙基 β -环糊精和聚山梨酯80的加入,不仅可增加药物的溶解度,提高药物的稳定性和渗透性从而加快药物的吸收,还可掩盖药物的刺激性基团,降低眼球充血的发生率和严重性。该制剂符合滴眼剂质量要求,药动学研究表明,单次滴眼在兔眼角膜及房水中的含量均高于多数真菌的MIC^[18],可用于真菌性角膜炎的治疗。

3.8 搽剂、贴剂等

搽剂制备工艺简单、皮肤滞留时间短、使用量少,主要外用于皮肤真菌感染。通过实验表明,贴剂使用中药物可以贮

留在皮肤中,药物的皮肤透过率很低,且随着时间的延长,皮肤贮药量随之增加。因此该贴剂可发挥局部长效的治疗作用,有望开发成长效经皮给药制剂^[19]。

4 新药物制剂载药系统的研究

盐酸特比萘芬水溶性较差,属脂溶性药物,为进一步提高其生物利用度,避免或减少其口服带来的不良反应,最大限度地提高药物的临床疗效,国内外学者开展了该药的新剂型、新载药制备工艺的研究工作。

4.1 纳米乳

纳米乳是乳剂的一种,是由水相、油相、乳化剂适当比例组成的微粒载药系统,其微粒的粒径在10~100 nm之间。该系统稳定透明、低黏度,可以滤过,制成注射剂注射时不会引起疼痛;该制剂制备简单、安全性高、热力学稳定,可经灭菌处理;可增加难溶性药物的溶解度,提高易水解药物的稳定性;其缓释、靶向性可提高药物的生物利用度;纳米乳也可以口服、透皮给药、黏膜给药等^[20]。文献[21]研究了复方特比萘芬纳米乳的最佳处方的组成及其制备和含量测定,结果最佳配方中各组分的质量分数分别为:特比萘芬1.3%,丁香酚2.5%,红霉素1.3%,聚山梨酯80 24%,无水乙醇12%,肉豆蔻酸异丙酯2%,蒸馏水56.9%。透射电镜下,复方特比萘芬纳米乳呈圆球形,无粘连,其平均粒径(Z-Average)为11.9 nm,多分散系数(PDI)为0.06。另外还建立了精确测定复方特比萘芬纳米乳3种主药含量的高效液相色谱法。综上,复方特比萘芬纳米乳制备工艺简单,稳定性良好且质量可控,有望应用于临床。

该制剂油相为肉豆蔻酸异丙酯,非离子表面活性剂为毒性小的聚山梨酯80(24%),无水乙醇(12%)为助表面活性剂,可增加界面膜的柔顺性。作为一种广谱抗真菌药,有望应用到经皮给药外用杀菌治疗当中。纳米乳粒径小,有表面活性剂和助表面活性剂作用,和皮肤具有亲和性,能提高药物的渗透性,具有很好的透皮吸收作用。

4.2 固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒(Solid lipid nanoparticles, SLN)又称为固体脂质体,是一种室温下为固态的天然或合成的脂质或类脂质。SLN作为新型的亚微粒药物传递系统载体,将药物包裹于类脂核中制成粒径约50~1 000 nm的固体脂质粒子给药体系,主要适于包裹难溶性药物,可作为靶向定位和控释作用的载体。其具有生物相容性好、可生物降解、载药能力强、物理化学存储稳定、对靶器官有特异趋向性、成本低和利于大规模生产等优点。文献[22]采用正交试验法,以包封率和粒径作为考察指标,优化了药脂比、表面活性剂浓度、有机溶剂体积。以盐酸特比萘芬SLN优化处方,使用溶剂注入技术制备的该制剂包封率达 $(74.56 \pm 1.41)\%$,粒径为 (274.3 ± 9.49) nm, Zeta电位为 (-21.5 ± 1.3) mV。以卡波姆935凝胶为基质制备该制剂并研究了体内药效学及体外药物的释放考察、稳定性等,结果该制剂稳定性高,透皮给药杀菌效果明显,具有皮肤亲和性,并可作为治疗皮肤真菌感染的有效载体。

4.3 环糊精包合物

β -环糊精可以包络各种化合物分子,增加被包络物对光、热、氧的稳定性,改变被包络物质的理化性质。 β -环糊精可与多种药物形成包络复合物,使其稳定、增溶、缓释、乳化、抗氧化、抗分解、保温、防潮等,并具有掩蔽异味等作用,为新型分

子包裹材料。 β -环糊精作为一种新兴的水溶性添加物,常用于增加客体分子的溶解度和生物利用度,可提高难溶性药物的水溶性,便于药物的体内吸收、提高生物利用率。文献[23]研究了难溶性药物伊维菌素和特比萘芬混合物制成 β -环糊精包合物,通过比较确定研磨法来制备伊维菌素包合物,超声法制备特比萘芬包合物,通过正交试验和方差分析优化了包合物的最佳制备工艺:特比萘芬主客体物质的量比为1:1,包合温度为25℃,包合时间为1h。结果包合物的溶解性好且稳定;伊维菌素-特比萘芬(IVM-TBF)/ β -环糊精包合物的安全性和稳定性实验也证实,其安全稳定且疗效确定。

4.4 二元醇质体

醇质体是一种脂质体,因其系统中含有相对高浓度的乙醇而得名。与普通脂质体相比,其粒径小、结构稳定、包封率高,有更好的柔性,可以进入皮肤深层,从而显著提高了药物透皮速率及皮肤滞留量^[24]。二元醇质体是对醇质体改进的新型微粒载药系统,以乙醇为主加入适量的丙二醇可有效增加药物透皮深度和皮肤内滞留量,并且改善醇质体稳定性不佳的问题。有研究证明,一元醇质体凝胶在高温条件下乙醇的挥发较为明显,易引起粒径和含量的变化;而二元醇质体凝胶较稳定,乙醇与丙二醇协同作用更能促进药物的透皮效果^[25]。盐酸特比萘芬二元醇质体^[26]就是采用乙醇注入-超声法制备,通过正交试验优化处方,获得最佳处方,药脂比、药物质量分数、二元醇相质量分数、乙醇与丙二醇体积比对粒径、Zeta电位和包封率均有影响;又通过实验比较发现,二元醇质体中药物的渗透率比醇质体大,能使药物达到深部皮肤,增加表皮、真皮层药物滞留量。该制剂制备工艺简单可行,为新型经皮给药外用制剂的研发提供了依据。

5 结语

随着现代药剂学制剂工艺的发展和患者的临床需求及出于患者用药安全的考虑,有必要进一步研究盐酸特比萘芬新剂型、新载药制备工艺,以满足患者的需求。虽然以上新载药制备工艺尤其是经皮给药系统的研究仍处于研究阶段,但随着研究的深入和创新,为制备高效低毒新剂型、经皮给药制剂打下坚实的基础。目前的上市品种还不能完全满足临床的需要,亟待药理学工作者的努力,以期将来工业化生产高效低毒新剂型、经皮给药外用制剂,造福于患者。

参考文献

[1] 吴绍熙,郭宁如,张宏.特比萘芬与咪康唑治疗皮肤真菌病190例的比较[J].中国新药与临床杂志,1998,17(3):133.

[2] 马超,牛丽敏,李淑玲,等.特比萘芬软膏与复方酮康唑乳膏治疗浅部真菌病疗效比较[J].实用全科医学,2006,4(3):308.

[3] 乔建军,张宏,石婧.四种抗真菌药物治疗甲癣疗效比较的文献系统复习[J].中国皮肤性病杂志,2005,19(7):419.

[4] 王灵杰,王娜,田媛,等.盐酸特比萘芬片人体药动学和生物等效性研究[J].中国现代应用药学杂志,2008,25(3):217.

[5] 陈红,孙艳伏,蔡丽伟,等.盐酸特比萘芬片在健康人体中的相对生物利用度及生物等效性试验[J].中国新药杂

志,2012,21(9):1016.

[6] 龚志成.人血浆中特比萘芬的HPLC测定及药动学[J].中国医药工业杂志,2008,39(8):603.

[7] 欧阳冬生,史卉妍,谭志荣,等.盐酸特比萘芬片的人体生物等效性研究[J].中国新药杂志,2008,17(14):1261.

[8] 刘伟,李若瑜.特比萘芬的体外抗真菌活性及药物动力学特征[J].中国新药与临床杂志,2000,19(7):8.

[9] 印绮平,王宏图.新型抗真菌药特比萘芬的药动学及临床应用[J].临床药学,1994,3(3):17.

[10] 谈鑫,潘炜华,邓淑文,等.国产盐酸特比萘芬对皮肤癣菌的体外抗菌活性研究[J].中国真菌学杂志,2015,10(1):22.

[11] 马维娜,谷福根.药用凝胶剂的研究进展[J].实用药物与临床,2014,17(12):1624.

[12] 王学艳,寇欣,王雷.盐酸特比萘芬凝胶的制备与质量控制[J].中国医院药学杂志,2005,25(7):642.

[13] 张灼锐,蔡恽,李腾蛟.盐酸特比萘芬凝胶的研制及临床疗效观察[J].中外医疗,2009,28(19):105.

[14] 谭爱萍,梁卉,潘明臣,等.盐酸特比萘芬鼻窦用凝胶剂的制备[J].中国医院药学杂志,2005,25(11):1083.

[15] 于顺萍.念珠菌性阴道炎的克星:盐酸特比萘芬阴道泡腾片[J].中国药房,2012,23(38):3581.

[16] 江维,寇耀红,马桂芝.盐酸特比萘芬栓剂的制备及质量标准研究[J].西北药学杂志,2011,26(4):283.

[17] 杨春丽,马晶,周英兰.盐酸特比萘芬滴眼剂的制备[J].中国医药工业杂志,2000,31(11):490.

[18] 刘宏伟,王香兰,周毅,等.特比萘芬滴眼液在家兔房水及角膜中的药代动力学研究[J].眼科研究,2006,24(1):15.

[19] 陈景勇,刘瑛,黄劲松,等.复方盐酸特比萘芬贴剂的制备与体外透皮性能研究[J].广东药学院学报,2015,31(3):1.

[20] 胡宏伟,李剑勇,吴培星,等.纳米乳在药剂学中的研究进展及其应用[J].湖北农业科学,2009,48(3):747.

[21] 刘梅雪,欧阳五庆,宋冰,等.复方特比萘芬纳米乳的制备及其含量测定[J].西北农林科技大学学报:自然科学版,2012,40(1):21.

[22] Vaghasiya H, Kumar A, Sawant K. Development of solid lipid nanoparticles based controlled release system for topical delivery of terbinafine hydrochloride[J]. Eur J Pharm Sci,2013,49(2):311.

[23] 张海亮.伊维菌素-特比萘芬环糊精包合物的研制[D].西安:西北农林科技大学动物医学院,2009:22.

[24] 李理宇,王洪权.新型经皮给药载体:醇质体的研究进展[J].中国新药杂志,2010,19(1):33.

[25] 谢志勇,王军.酮洛芬一元与二元醇质体凝胶稳定性及体外透皮性的比较研究[J].山西医科大学学报,2013,44(7):539.

[26] 何一鸣,何卓儒,朱秀城,等.盐酸特比萘芬二元醇质体的制备及体外评价[J].广东药学院学报,2015,31(2):1.

(收稿日期:2015-08-27 修回日期:2015-10-07)

(编辑:余庆华)