

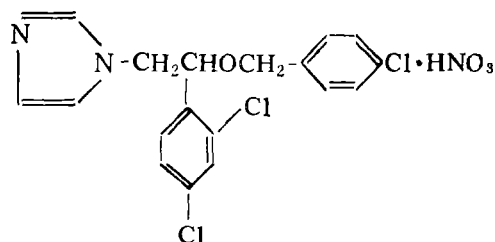
益康唑霜剂的制备和临床疗效观察

第二军医大学药学系药剂教研室 蒋雪涛

第二军医大学长海医院皮肤科 郑茂荣

第二军医大学朝晖药厂 戴烈贵

益康唑(Econazole)化学名为1-[β-(对氯苄氧基)-2'4'-二氯苯乙基]咪唑硝酸盐。是一种咪唑类广谱抗真菌药。它不仅对皮肤真菌及酵母样真菌有效,而且对革兰氏阳性细菌也有很强的作用。我系于1979年试制成功并配制成1%霜剂供长海医院皮肤科临床应用,总有效率为94.7%。上海卫生局已批准投产,今报告如下:



益康唑的抑菌试验

方法 将益康唑溶于甲醇后,加于沙博氏葡萄糖琼脂培养基内,制成每毫升培养基含益康唑1000 μ g、100 μ g、10 μ g三种不同浓度的培养基,按常规消毒分装备用。然后将白念珠菌、石膏样癣菌、石膏样小孢子菌、絮状表皮癣菌、毛霉菌、根霉菌及黄曲菌分别接种于上列三种不同浓度的培养基上,逐日观察其抑菌情况,共观察12天,同时取不加益康唑者作对照观察。抑菌结果见表1。

表1 益康唑在培养基中对霉菌的抑制浓度(μ g/ml)

| 菌种 | 全部抑制 | 部分抑制 |
|---------|------|------|
| 白念珠菌 | 1000 | 10 |
| 石膏样癣菌 | 1000 | 100 |
| 石膏样小孢子菌 | 100 | 10 |
| 絮状表皮癣菌 | 10 | |
| 毛霉菌 | 1000 | 100 |
| 根霉菌 | | 1000 |
| 黄曲菌 | 1000 | 100 |

益康唑霜的配制

处方 益康唑1g, 三乙醇胺0.8ml, 硼砂0.4g, 甘油16g, 硬脂酸15g, 单硬脂酸甘油酯3.5g, 白凡士林7g, 尼泊金乙酯适量, 香精适量, 蒸馏水加至100g。

制备 取益康唑1g, 溶于处方量的甘油中, 加入尼泊金使溶。另取处方量的三乙醇胺及硼砂溶于蒸馏水中, 加热至75℃为水相。再取处方量的硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、凡士林加热熔化, 放冷至约70℃, 并混入溶有益康唑的甘油作为油相。在急速搅拌下, 将水相缓缓加入到油相中, 并不断搅拌至冷, 加香精混匀即得。

说明: (1) 益康唑是一种硝酸盐, 极微溶于水(0.05%), 可溶于甲醇、丙二醇, 较易溶于热甘油和乙醇中。因此处方中甘油不仅是O/W型乳剂的保湿剂, 也是益康唑的溶剂。(2) 若将益康唑甘油液加到水相内, 会立即析出益康唑。但如将其加入到油相内, 虽在反应时亦有益康唑析出, 可因急速搅拌而析出的颗粒很细, 分散均匀。(3) 反应温度在70~80℃间所得成品细腻洁白, 质量好。温度过高, 反应激烈, 所得成品粗糙。温度太低, 反应缓慢, 甚至不完全, 乳化力差, 成品质量也不好。

含量测定 取益康唑霜10g(相当于益康唑0.1g), 加热破坏乳剂, 使油水分层。冷却至室温, 加20ml氯仿, 使油相全部溶于氯仿中。分离氯仿层, 水层再用氯仿提取2次, 合并氯仿液, 用水洗三次, 弃去水溶液和水洗液。回收氯仿, 于110℃烘干2小时, 然后重新加氯仿20ml溶解, 加醋酐10ml, 混匀, 加萘酚苯甲酯指示剂(0.2%)5滴, 随即用0.1NH₄ClO₄标准液滴定至绿色。同时用霜剂基质做空白校正。

本品含硝酸益康唑应为标示量的90~110%。

性状: 本品为白色带香的霜剂。

用法和用量: 肤表真菌病, 1日2次涂患部。

临床疗效观察

经我校长海医院皮肤科, 临床治疗皮肤霉菌及皮肤粘膜念珠菌病115例, 其中足癣49例, 手癣30例, 体癣30例, 甲癣1例, 耳道霉菌病2例, 花斑癣5例, 皮肤粘膜念珠菌病5例。其中男性79人、女性36人, 病期自3天~31年不等。绝大部分病例经霉菌刮片镜检证实。其中足癣及手癣表面为水疱、脱屑、趾间浸润或丘疹、红斑。5例皮肤粘膜念珠菌病中, 4例为肛周念珠菌病, 1例为女阴道炎。疗效见表2。

典型病例

例1: 钱××, 女, 31岁, 右小腿侧有一块大红斑, 边界清楚, 边缘有丘疹, 中央退, 病期一周, 痒。局部刮片见菌丝。诊断为体癣。经涂本品二次后, 局部就不痒, 3次后丘疹完全消失, 患者每日涂药2次, 共13天痊愈。

例2: 杨××, 女, 47岁, 右手1、4指掌侧脱屑, 右手背一片环形红斑, 边缘有丘疹, 中央退, 脱屑, 病期一月, 痒。右手1、4指刮片见菌丝, 诊断为手痒。经涂本品后当日不痒, 一周后皮疹全部消退, 皮肤光滑不留痕迹, 患者每日涂药2次, 共24天。

例3: 曹××, 男, 27岁, 两腋窝有散在性绿豆大红色斑疹, 轻度脱屑, 表皮发皱, 病期3年, 无自觉症状。诊断为花斑癣。经每日涂本品一次, 4天后皮疹消退, 共涂药20天, 斑疹消失, 无任何痕迹。

表2 1% 益康唑霜对皮肤真菌病等的疗效观察

| 疾 病 | 临床治愈* | 减轻 | 无效 | 总计 | 平均治愈日(天) |
|----------|-------|------|------|-----|----------|
| 足 癣 | 46 | 1 | 2 | 49 | 5.19 |
| 手 癣 | 14 | 1 | | 15 | 13 |
| 体 癣 | 37 | | 1 | 38 | 3.71 |
| 耳霉菌病 | 2 | | | 2 | 3.71 |
| 甲 癣 | | 1 | | 1 | |
| 皮肤粘膜念珠菌病 | 5 | | | 5 | 1.5 |
| 花 斑 癣 | 5 | | | 5 | 8.38 |
| 总 计 | 109 | 3 | 3 | 115 | 5.04 |
| 百 分 率 | 94.78 | 2.61 | 2.61 | 100 | |

*临床治愈指皮疹及自觉症状均消失

讨 论

(一) 抗菌机理与体内吸收: 益康唑系 Godefroi 等^[1]于 1969 年首先合成。其抗菌作用的机理主要是干扰真菌细胞膜的生物合成, 并破坏真菌的细胞系统, 引起细胞膜结构和功能障碍, 使细胞死亡^[2,3]。

本品涂于皮肤上时, 大量分布于角质层内, 维持抗真菌的必要浓度。少量透皮吸收进入体内, 但几乎全部被迅速代谢排出体外。据报道用益康唑¹⁴C 软膏涂于雄性大鼠正常皮肤时, 72 小时后的总排泄率约 2.3%^[4]。涂布其溶液时所得结果与软膏一致。

涂布于损伤皮肤时, 体内转运量比正常皮肤多, 速度也稍快, 72 小时后代谢物排泄率达 9.6%。因此, 益康唑外用皮肤时, 透皮吸收量较少。此外, 将 1% 益康唑软膏涂于人的皮肤上时, 大约有给药量的 90% 残留于皮肤上, 即使在密封条件下实验, 透皮吸收量也只有给药量的 2% 左右, 尿中排泄也迅速。

(二) 实验室抑菌试验中, 在每毫升含益康唑 10 μ g 时, 可完全抑制絮状表皮癣菌的生长。含 100 μ g, 可完全抑制石膏样小孢子菌的生长。含 1000 μ g 时白念珠菌、石膏样癣菌、毛霉菌及黄曲菌的生长完全被抑制, 而且将这些被抑制的霉菌再接种于沙博氏培养基上观察 14 天, 均未再生长, 从而肯定了其抑菌作用。但这个抑菌浓度稍逊于国外报道, 这是否与试验中所用溶剂与培养基的高压消毒及试验方法有关, 有待进一步观察。

(三)应用1%益康唑霜在治疗115例皮肤真菌及皮肤粘膜念珠菌病患者中,虽未作更详细的细菌学观察及对照实验,但临床治愈率达94.78%,平均治愈日为5.69天(甲癣除外),与国外报道的益康唑的临床疗效一致。应用过程中未发现重度的副作用或不良反应,个别病例涂后稍有搔痒感和发热感。因此益康唑是一个较好的外用抗真菌药。

参 考 文 献

1. Godefroi, EF, et al. : J Med Chem, 12:784, 1969
2. 广东科学技术情报研究所:《来华技术座谈会资料》, 1977
3. 高杉益充等, 医药ジャーナル, 8:109, 1981
4. 高野正彦等, 药局, 32(2):29, 1981

[转载自《医院药学杂志》第三期, 第1页, 1982年]

· 文 摘 ·

专用牙膏有益于牙齿过敏

近两年来,美国牙科协会已认可两种称为顿克牌(Denquel)和扑罗敏司牌(Promise)的防敏牙膏,这对患有牙科最老和最常见疾病之一的牙敏病人来说,缓解其牙敏引起的不适和疼痛具有安全可靠的实用价值。

由于同冷的或热的液体和食物接触,甚至在冬天吸入寒风,都会使牙齿对敏发生偶尔轻微的不适甚至剧烈的疼痛。据估计美国人有四分之一在一生中至少遇到一次牙敏的问题。

药师重要的是帮助牙敏病人,明确牙痛并非是由于修复过程的龋齿(腐蚀)、牙齿的折断或其它某些类型的殆创伤所引起的。如果排除上述原因,而确是由于牙根表面暴露所致的敏感,那末药师就应向病人推荐为牙敏患者特意配制的药用牙膏。

遗憾的是,许多牙敏患者没有寻求专业上的治疗或缓解的方法,相反,他们偏爱对患部咀嚼或洗刷牙齿。这种疏忽对口腔健康是有害的,并可导致龋齿,最终引起牙周疾病。这种过敏的牙痛反应已知是由冷、热、机械或化学刺激传送到牙髓而引起的,它的疼痛可能是剧烈的,但一旦除去刺激,疼痛可迅速减退。

牙齿过敏常是由于珐琅质或牙骨质的损伤或损失、以至牙质完全暴露所致,常见的牙损伤是由于刷牙方法不当、因牙周疾病引起的牙龈退缩或牙周手术结果所造成的。

近年来的实验表明,牙膏添加剂如甲醛、硝酸钾、枸橼酸钠和氯化锶等可使患部脱敏或使传导阻断。研究证明,硝酸钾对于减轻牙质过敏所引起的疼痛和不适是有效的,顿克牌牙膏和扑罗敏司牌牙膏内都含有5%的硝酸钾作为有效成分。

经过临床和实验室对安全性及有效性进行评价之后,顿克牌牙膏已被美国牙科协会完全认可为第一种脱敏牙膏,在1981年底食品药品监督管理局也批准可作为零售产品而不需要处方出售。

注:我国各省、市的专科医院及大医院口腔科均备有特制的脱敏牙膏,需凭处方供应;此外市售的脱敏、防酸及防龋等类型的牙膏亦有多种,处方成分各有特点,可以自由选购。一校者

[Jean A. Borger, Pharmacy Times, 48(7):30, 1982]

葛志良摘译 张紫洞校