

替硝唑的药理与制剂的开发和应用

何荣连(浙江省台州医院, 临海 317000)

摘要: 替硝唑有抗厌氧菌及抗原虫的独特疗效, 临床应用其不同制剂来治疗原虫及厌氧菌感染引起的疾病均取得了满意效果。随着制剂开发和研究的不断深入, 给药途径的增多, 替硝唑必将成为临床抗厌氧微生物感染的首选药物。

关键词: 替硝唑; 药理; 制剂; 开发; 应用

中图分类号: R978.61

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2000)04-0206-03

替硝唑(tinidazole, TNZ)是一种强力抗厌氧菌及抗原虫感染的国家二类新药,也是继甲硝唑后研制的疗效更高、疗程更短、耐受性更好、体内分布更广的硝基咪唑类衍生物。其化学名称为:1-[2-(乙基磺酰基)乙基]-2-甲基-5-硝基咪唑。该药于60年代后期由美国辉瑞公司研制开发成功,以后多个国家上市使用。国内1993年由湖北省医药工业研究所率先研制成功TNZ原料。并先后开发了片剂,大输液制剂等。目前,全国各地又有许多新剂型开发成功,并在临床上使用,取得了非常满意的疗效。现就有关药理以及制剂的开发和应用作一概述。

1 临床药理

1.1 药理作用

替硝唑对脆弱类杆菌、拟杆菌、消化链球菌、梭形杆菌等所有厌氧菌以及滴虫、阿米巴原虫、兰伯氏贾第虫等病原微生物均有较强的抑制杀灭作用。

1.2 作用机制

替硝唑进入易感的微生物细胞后,在无氧或少氧环境和较低的氧化还原电位下,其硝基易被电子传递蛋白还原成具细胞毒作用的氨基,抑制细胞DNA的合成,并使已合成的DNA降解,破坏DNA的双螺旋结构或阻断其转录复制,从而使细胞死亡^[1]。

1.3 药物体内过程

替硝唑口服后几乎完全吸收,相对生物利用度高于直肠给药。1次口服2g后3h内达血

浆峰浓度40mg/L,表现分布容积0.6L/kg,与血浆蛋白的结合率小于20%,血浆半衰期约13h,给药后72h,自尿中排出的药物为摄入量的37%,主要为原药,少量为羟基代谢物与葡萄糖醛酸的结合物,其生物活性较原药为差^[2]。

2 制剂的临床应用

2.1 口服制剂

替硝唑口服制剂多为片剂和胶囊剂,有报道认为两者具有生物等效性。可用于治疗阿米巴肝脓肿等组织内阿米巴病。亦可用于治疗急、慢性阿米巴痢疾及带虫者、阴道毛滴虫、非特异性阴道炎以及各种厌氧菌引起的口腔感染和预防术后感染等。魏育英等^[3]给予滴虫性阴道炎患者单剂量服用2g,8d后作妇科检查。结果300例患者中,临床症状消除273例,占91.0%,明显改善23例,占7.7%。滴虫检查转阴299例,占99.7%。王仁飞等^[4]对91例牙周炎患者首日顿服2g,d2、3各服1g,连服3d。结果91例患者中显效68例,进步22例,无效1例,总有效率为76.9%。治疗前后主要厌氧菌检出株数分别为191和21株。杀菌率为89.0%,抑菌率为93%。Pichardl等给予肝阿米巴病患者每天1次口服2g,服药3~9d(疗程长短视临床疗效进展而定)。10例患者均被治愈,随访9mo无1例复发。

2.2 输液剂

目前市场上替硝唑输液剂,主要是替硝唑葡萄糖注射液(含TNZ0.2%,葡萄糖5%)。倪

可夫等^[5]比较相同浓度的替硝唑葡萄糖注射液和甲硝唑葡萄糖注射液对口腔厌氧菌感染的疗效,结果:①对间隙感染和冠周炎的有效率,替硝唑为 89.0% 和 90.0%,甲硝唑为 72.9% 和 75.7%,两者有显著性差异。②不良反应发生率,替硝唑为 3.8%,甲硝唑为 19.3%,两者有显著性差异。③510 株厌氧菌对替硝唑和甲硝唑的敏感率分别为 85.9% 和 77.1%。比较结果表明替硝唑葡萄糖注射液具有抗厌氧作用强、临床疗效高和不良反应少等优点。

2.3 外用制剂

替硝唑的安全性较好,口服和腹腔注射的 LD_{50} 均大于 1.8g/kg。经临床观察,口服、静脉给药,疗效显著。但在剂量大、疗程长时,仍有恶心、呕吐、厌食、腹泻等胃肠道反应和头痛、眩晕、肢体麻木、共济失调等神经系统症状。注射给药时偶有血栓静脉炎产生。因此,为了更好地发挥药效,避免全身给药引起的不良反应,药学工作者陆续开发了 TNZ 外用系列制剂。经临床使用观察,均取得了较为满意的疗效。

2.3.1 乳膏剂 谷杰等^[6]将 TNZ 与环丙沙星配伍制成 O/W 型乳膏,治疗酒渣鼻患者 36 例,其中 23 例治疗前查到螨虫。对照组用甲氯霜(2% 甲硝唑,0.5% 氯霉素,基质同上)治疗 40 例。结果:治疗组总有效率为 88.9%,杀螨率为 100%。对照组总有效率为 65.5%,杀螨率为 71.4%。经统计学处理,两者有显著性差异。

2.3.2 栓剂 王克森等^[7]用 36 号半合成脂肪酸甘油酯制成 1% TNZ 栓,治疗各种阴道炎患者 583 例,隔日给药,用药 2 次。滴虫性阴道炎 200 例,治愈率 99.5%,1 例好转;霉菌性阴道炎 199 例,治愈率 99.0%,2 例好转;老年性阴道炎 184 例,治愈率 100%。治疗期间无任何不良反应。谷杰等^[8]用 TNZ 与环丙沙星配伍制成肛门栓,用于治疗慢性盆腔炎 420 例,治愈 341 例,有效 67 例,总有效为 97%,疗效显著。

2.3.3 阴道泡腾片 栓剂基质常常受体温作用熔融后连同药物流失而影响疗效,且污染衣服,给患者带来不适感。杜芬英等^[9]将 TNZ 制成阴道泡腾片,克服了栓剂的以上缺点,并可使

药物在阴道内分布面更广,而提高药物的疗效。用阴道泡腾片治疗各种阴道炎患者 42 例,总有效率达 100%,且未出现不良反应。

2.3.4 凝胶剂 雷嘉川等^[10]针对痤疮、酒渣鼻等毛囊虫感染性疾病的发病机理,以新型卡巴甫-940 为基质制成替硝唑凝胶剂。用于治疗痤疮、酒渣鼻等。本品经临床试用 1 年,因其释药快,疗效迅速,无油腻,易于涂层,对皮肤和粘膜无刺激等,深受患者好评。

2.3.5 明胶海绵剂 邹纯才等^[11]将 TNZ 制成明胶海绵剂,用于预防拔牙术后干槽症的发生。临床随机任选拔除下颌阻生智齿的患者 56 例,进行双盲试验。28 例在拔牙术后即将 TNZ 明胶海绵置于拔牙创窝内,另 28 例拔牙术后按说明口服 TNZ 片,连服 3d,结果:术后 5~6d 检查发现,放置 TNZ 明胶海绵组无 1 例发生干槽症。使用过程未见不良反应。口服 TNZ 组有 3 例发生干槽症。

2.3.6 含漱剂 张如鸿等^[12]将 TNZ 和醋酸氯己定配伍薄荷油等制成爽口灵含漱液,用于治疗牙周炎、咽峡炎及口腔溃疡等厌氧菌合并其它杂菌感染的炎症,总有效率达 95%,疗效显著。

3 制剂的研究进展

因替硝唑在抗厌氧菌及抗原虫方面的独特疗效,其作用均优于甲硝唑,且组织分布广,副作用少。从临床应用及制剂开发方面看,大有取代甲硝唑的趋势。但是,由于 TNZ 水溶性差,使得其在制备过程中的剂型选择较为局限,局部吸收差,生物利用度不高。因此,设法增加其溶解度,促进药物的透皮吸收,减少药物的不良反应,如何提高生物利用度等,成为目前研究开发替硝唑制剂的发展方向。

3.1 制剂的稳定性研究

李士敏等^[13]用加温加速实验研究 TNZ 注射液(含 TNZ 0.2%,葡萄糖 5%)热稳定动力学。结果表明:TNZ 热降解反应为一级动力学过程, $t_{0.9}^{25^{\circ}\text{C}}$ 为 8.3 年, $t_{1/2}$ 为 39.5 年。涂家生等^[4]研究了 TNZ 溶液的稳定性,它的光解一级速率常数为 $6.07 \times 10^{-3} / \text{d}$, $t_{0.9} = 17.45 \text{d}$,在 pH4.0~5.5

范围内最稳定, 在 pH5.25 时研究得出, 25°C $t_{0.9} = 890\text{d} = 2.44$ 年。

3.2 药物的透皮吸收研究

陈淑萍等^[15]以 TNZ 为药物模型, 用小白鼠腹部离体皮肤, 研究了不同浓度的药物透皮吸收和促进剂月桂氮酮 (azone) 对药物透皮吸收的影响。结果表明: TNZ 可透过离体小白鼠皮肤, 当 azone 用量在 5% 以下时, TNZ 透皮吸收百分率随着 azone 浓度的提高而增加, 当含量达 8% 时, 透皮吸收反而下降。当 azone 浓度在 2% ~ 5% 范围时, 促进药物吸收作用为最佳。此实验为临床选择外用药物和促进剂适宜浓度提供了客观依据。

综上所述, 替硝唑以其高效低毒的良好性能, 在制剂及临床应用中愈来愈广, 制剂品种日渐丰富, 给药途径日益增多。虽然受其溶解性能的影响, 对其制剂的开发增加了不小难度。但是我们坚信, 经过广大制剂工作者的共同努力, 大量高生物利用度、低毒副作用、使用极其方便的新型制剂将会不断推出。替硝唑将真正成为临床抗厌氧微生物感染的首选药物。

参考文献:

- [1] 柏干荣, 胡友梅. 替硝唑的药理与临床应用进展[J]. 中国药房, 1998, 9(1): 42
- [2] 李家泰. 临床药理学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1998, 9(1): 42

(上接第 256 页) 王××, 男, 24a, 双手拇指患病 12mo, 因不重视, 遂当初不予治疗。后经介绍用该药膏, 治疗 1mo 起效, 坚持用药 3mo, 最后痊愈。

6 讨论

6.1 苯甲酸、水杨酸、咪康唑都对真菌有效, 起协同作用; 二甲亚砜既为溶剂, 又为渗透剂, 它有助于药物进入作用部位, 使药物发挥更好的疗效。

6.2 传统的苯甲酸软膏配制是将药物研磨于凡士林中, 制得的软膏颗粒较粗糙, 均匀性较差。而本文中的油膏制备是采用油熔法, 将药物溶解在基质中, 这样就达到了使药物微分化的目的。尽管基质冷却后, 油对药物的溶解性

社, 1998, 723.

- [3] 魏育英, 吴熙瑞, 肖敦振, 等. 替硝唑治疗滴虫性阴道炎临床疗效观察[J]. 同济医科大学学报, 1995, 24(2): 145.
- [4] 王仁飞, 陈莉丽, 倪可夫, 等. 替硝唑治疗成人牙周炎的疗效评价[J]. 中华口腔医学杂志, 1996, 31(5): 303.
- [5] 倪可夫, 来永胜, 陈莉丽, 等. 替硝唑与甲硝唑对口腔厌氧菌感染的疗效比较[J]. 现代应用药学, 1997, 14(3): 40.
- [6] 谷杰, 初文英, 孙然第, 等. 复方替硝唑乳膏的制备及临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(11): 513.
- [7] 王克森, 徐传新, 董衍, 等. 替硝唑栓的研究及临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 1996, 16(1): 17.
- [8] 谷杰, 周仲强, 卢宇平. 复方替硝唑栓的制备、质量控制及临床应用[J]. 中国药房, 1996, 7(6): 262.
- [9] 杜芬英, 陈洪轩, 王荔, 等. 替硝唑阴道泡腾片的制备及临床疗效观察[J]. 中国药科大学学报, 1996, 27(10): 637.
- [10] 雷嘉川, 任芷萍, 颜玉莲, 等. 替硝唑凝胶剂的研制与质量控制[J]. 中国药房, 1998, 9(2): 66.
- [11] 邹纯才, 鄢海燕, 林润台. 替硝唑明胶海绵剂的研制及临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(9): 525.
- [12] 张如鸿, 吴桂芳, 赵霞. 爽口灵含漱液的制备及临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 1998, 18(5): 209.
- [13] 李士敏, 陈建, 方玲, 等. 替硝唑葡萄糖注射液的稳定性研究[J]. 中国医药工业杂志, 1996, 27(5): 216.
- [14] 涂家生, 武志昂, 赵安虎. 替硝唑溶液稳定性研究[J]. 中国医科大学学报, 1996, 27(9): 525.
- [15] 陈淑萍, 陈世虎, 赵润鼎, 等. 月桂氮酮对替硝唑透皮吸收的作用[J]. 中国医院药学杂志, 1998, 18(7): 295.

收稿日期: 1999-12-06

减弱, 药物会从基质中析出, 但这时的药物已经是最小粒子分散于基质中。

6.3 有文献报道^[1], 影响病甲的菌种是: 皮肤癣菌数占 70.4%, 酵母菌占 14.8%, 其它霉菌占 14.8%。从中我们可以看出, 治甲病不仅仅是治霉菌, 还有酵母菌等其他菌种, 因此药膏中适量加入对酵母菌敏感的药物(麝香草酚), 更能提高治疗甲病的效果。

6.4 该药不经口服, 而是直接用于病甲部位的外用药, 避免了一些口服药口服后产生的副作用、不良反应, 达到直接起效的目的。

参考文献:

- [1] 杨国玲, 林熙然, 戴文英. 甲真菌病真菌分离培养[J]. 中华皮肤科杂志, 1998, 31(5): 315.

收稿日期: 2000-03-02