

盐酸特比萘芬凝胶的透皮吸收

陈铁锋, 余细勇, 林曙光, 杨敏, 江桂芬, 钱忆之(广东省心血管病研究所临床药理室, 广东 广州 510080)

摘要:目的 观察皮肤用1%盐酸特比萘芬凝胶后药物在体内的吸收和蓄积性。方法 6只新西兰大白兔每兔皮肤单次涂药胶8g/d, 24h内收集药时血样, 连续涂药胶7d, 收集每天峰、谷浓度血样。用高效液相色谱(HPLC)测定兔血清特比萘芬血药浓度。结果 特比萘芬药物透皮吸收于2~3h达峰 $C_{max} 8.6 \pm 1.8 \text{ mg/L}$, 随着血药浓度下降并维持一个较低水平。连续7d用药, 峰浓度在第4天的 $11.4 \pm 3.1 \text{ mg/L}$, 随后数天峰浓度略为下降并处于平衡状态, 谷浓度无明显的增高或下降。结论 1%盐酸特比萘芬凝胶皮肤用药后透皮吸收量很少, 体内无蓄积性。

关键词: 特比萘芬; 凝胶; 透皮吸收; 血药浓度; 蓄积性

Transdermic absorption of terbinafine agar

CHEN Tie-feng, YU Xi-yong, LIN Shu-guang, YANG min, JIANG Gui-fen, QIAN Yi-zhi(Division of Clinical Pharmacology, Guangdong Provincial Cardiovascular Institute, Guangzhou 510080)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the transdermic absorption and cumulative amounts in vivo after dermic administration of 1% agar of terbinafini hydrochloridum. **METHOD** New Zealand white rabbits were used in this experiment. Eight grams of the agar was coated on back skin of each rabbit. For single dose, blood was collected before and after single administration at 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 and 24h. For multiple dose, blood was collected at peak and rough points following continuous administrations, once per day for 7 days. The serum concentrations of terbinafine were determined by high-performance liquid chromatography. **RESULTS** The peak concentrations of terbinafine were arrived at 2~3h with $C_{max} 8.6 \pm 1.8 \text{ mg/L}$. After continuous multiple administration, the peak concentration of terbinafine ascend gradually, but there were only 1.33 times increase in fourth day than that in first day. In following three days, the peak concentrations tend to steady-state. During the observation period, there were no obvious increase or decrease in rough concentration. **CONCLUSION** The mounts of transdermic absorption were small after applying terbinafine agar. There was no cumulation in vivo in this agar preparation.

KEY WORDS: terbinafine; agar; transdermic absorption; serum concentration; cumulation

特比萘芬(terbinafine)是一种新型的丙烯胺类抗真菌药, 对皮肤真菌感染有较好疗效。广东顺峰药业有限公司研制成盐酸特比萘芬凝胶。为观察皮肤用药后药物在体内的吸收和蓄积性, 我室研究建立了高效液相色谱(HPLC)测定兔血清特比萘芬血药浓度方法, 对新西兰纯种大白兔皮肤单次和连续用药的血药浓度进行测定和研究。

1 方法与实验

1.1 实验材料

试剂: 1% 盐酸特比萘芬凝胶(批号 960629), 标准对照品均由广东顺峰药业有限公司提供, 盐酸心得安标准对照品(99%, 广州何济公药厂提供); 乙醚(分析纯); 甲醇(分析纯)。动物: 由广州国营九佛穗北兔场提供的新西兰白兔。

1.2 标准液配制

标准液: 精密称取盐酸特比萘芬标准对照品 5.0mg, 用甲醇稀释至 10mL, 再取此液 10 μ L, 用甲醇再稀释至 1.0mL, 浓度为 5ng/mL; 内标液: 精密称取盐酸心得安标准对照品 5.0mg, 用甲醇稀释至 10mL, 再取此液 100 μ L, 用甲醇再稀释至

1.0mL, 浓度为 50ng/mL。

1.3 色谱条件

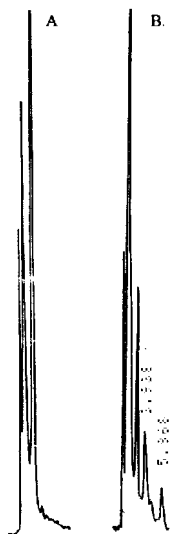
LC-3A 高效液相色谱仪及 C-R3A 数据处理仪(日本岛津公司产品); Spectra 100 型紫外检测器(SP 公司); ZORBAX ODS 色谱柱(4.6mm $\times$ 15cm); 流动相为 0.02 mol/L 乙酸-乙酸钠缓冲液(pH3.8); 甲醇: 三乙胺(15: 85: 0.025, V/V), 流速为 1mL/min; 柱温 30 $^{\circ}$ C, 柱压为 50kg/cm²; 检测波长: UV283。

1.4 样品处理

取 2mL 锥形玻璃带塞离心管, 内加入 1mL 内标液。吸取 200 μ L 带药血清到离心管内, 快速旋转振荡数秒后, 加入 400 μ L 乙醚, 快速旋转振荡 45s, 以 2000 $\times$ g 离心 3min, 吸尽乙醚层于另一支 2mL 离心管内, 于水浴 40 $^{\circ}$ C 通 N₂ 吹干。色谱分析前残留物用甲醇 20mL 快速旋转振荡数秒溶解, 精密吸取 5~10 μ L 进样行色谱测定。色谱图见图 1。

Fig 1 Chromatogram of HPLC in rabbit serum.

A. blank serum; B. serum with clobetasol terbinafine(5.8 min) and I.



S. (3.9 min)

1.5 标准曲线的测定

取4支2mL锥形离心管(已加有内标液1mL),分别加盐酸特比萘芬标准液(5ng/mL)0.5,1,2,4μL。各管再加入空白兔血清200μL,快速旋转振荡数秒,即配制成血药浓度分别为10,25,50,100μg/L的4支标准血样。每管加提取液按样品处理法进行测定。经HPLC分析,测得特比萘芬峰面积与内标峰面积之比(F)作纵坐标,以血清盐酸特比萘芬(C)作横坐标绘制标准曲线。在10~100μg/L范围内的血药浓度线性关系良好,其回归方程为: $F = 0.0036C + 0.0349$, $r = 0.9996$ 。

1.6 给药方法

实验分为单剂量给药透皮吸收试验和多剂量给药累积试验两部分。取新西兰大白兔6只,体重2.2~2.5kg,雌雄各半。兔背两侧部剪去毛,暴露皮肤面积大于150cm²。①单剂量给药:每兔皮肤一次涂药8g,早上8:30给药,兔背两侧涂药面积不能>150cm²(以免与兔毛接触影响清洗)。用药处用小纱布2层敷面,再用医用绷带和胶布包裹固定,单独关养,防止动物添吃药物。用药前和用药后0.5,1,1.5,2,3,4,6,8,12,24h从兔耳缘静脉吸取1.5μL血样进行血药浓度测定。②多剂量给药:连续用药组的动物于第二次用药前取下胶布纱布,用生理盐水清洗用药皮肤,吸干后再行上药固定。每天涂药一次,连续7d,每天用药后3、24h取血测定。

2 结果与讨论

2.1 方法学评价

本实验建立的HPLC测定特比萘芬兔血清药物浓度测定方法,保留时间为5.8min,内标为3.9min。经基质组动物血清分析对照色谱行为并无干扰峰出现,实验中并未发现被测定药物在兔体内代谢峰的干扰现象。特比萘芬的直接提取率分别为90%,最低检测浓度为5μg/L。为避免在实验中连续采血而影响兔的血容量,本测定法取血清量仅为200μL,样品处理用试剂量较少,提取过程简便。由于皮肤用药血药浓度水平甚低,本实验血药浓度标准曲线仅建立在10~100μg/L范围,除个别样品低于检测限外,其余基本都能

完成实验。检测方法的回收率和重现性,高(100μg/L)、中(50μg/L)、低(10μg/L)三个浓度的相对回收率分别102.7%、97.4%、97%;日内RSD分别为:2.0%、4.3%、15.8%($n=3$);日间RSD为:5.8%、4.5%、23.3%($n=4$)。

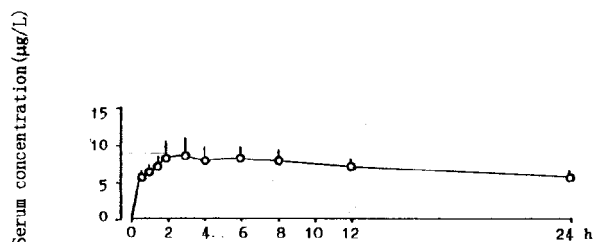


Fig 2 Serum concentration-time curve of terbinafine after coating 1% agar of terbinafini hydrochloridum with single dose of 8 grams in 6 rabbits.

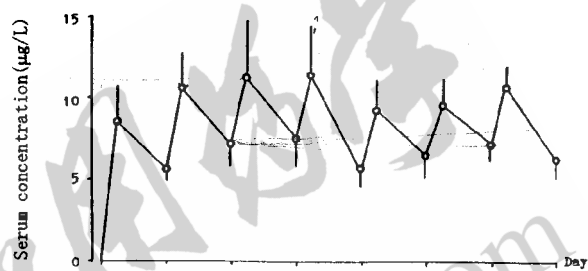


Fig 3 Fluctuation curve of serum concentration of terbinafine after coating 1% agar of terbinafini hydrochloridum with continuous multiple doses, once per day for 7 days, in 6 rabbits

2.2 单剂量给药透皮吸收试验

1%盐酸特比萘芬凝胶(8g/24h)的血药浓度数据显示其药物的透皮吸收于2~3h达峰,峰浓度 $\leq 11\mu\text{g/L}$,平均 $8.6 \pm 1.8\mu\text{g/L}$ 随后血药浓度略为下降,维持一个较低水平,见图2。文献[1]报道,健康志愿者给予1%特比萘芬凝胶剂皮肤用药,每天一次,连续8d,血浆药物浓度 $\leq 11.4\mu\text{g/L}$ 。若按人与兔子间体表面积折算的有效剂量比率14.2计算,本实验所用的剂量是文献[1]报道的人体剂量的10倍,而血药浓度却基本相近,显示此凝胶剂药物透皮吸收量很少。

2.3 多剂量累积实验

连续7d用药的峰浓度和谷浓度数据显示,特比萘芬峰浓度(每天用药后3h)从第一天的 $8.6 \pm 2.1\mu\text{g/L}$,上升到第四天的 $11.4 \pm 3.1\mu\text{g/L}$,增加了1.3倍;随后5、6、7三天,峰浓度略为下降并处于平衡状态。而谷浓度呈现锯齿状波动,无明显的增高或下降趋势,见图3。

动物的观察,实验前后各兔体重未发生变化,实验中各兔未见眼睛、行为和四肢的异常情况,如躁动、嗜睡、失明、跛行或瘫痪。亦无呼吸困难、心悸气促等呼吸和循环系统的异常表现。

实验结果显示广东顺峰药厂生产的1%盐酸特比萘芬凝胶剂的透皮吸收量很少,在体内没有发生蓄积现象。

参考文献

- [1] Dykes PJ, Thomas R, Lever L, Marks R. Pharmacokinetics of
Chin JMAP, 2004 September, Vol. 21 No. 8

topically applied terbinafine: results from studies in healthy volunteer subjects and patients with pityriasis versicolor. J Dermatol treat, 1990;1(Suppl:2):19.

dynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Superficial Mycoses. Drugs, 1992;43(2):259.

收稿日期:2003-06-22

[2] Balfour JA and Faulds D. Terbinafine: A Review of its Pharmaco-