

# H<sub>1</sub>受体拮抗药外用制剂的研究进展

柴俊<sup>1,2\*</sup>, 陈鹰<sup>1#</sup>, 李凯<sup>1,2</sup> (1.广州军区武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 2.湖北中医药大学药学院2012级研究生班, 武汉 430065)

中图分类号 R986 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3538-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.28

**摘要** 目的:了解H<sub>1</sub>受体拮抗药外用制剂的研究进展,为临床研制新型、高效、安全的抗过敏皮肤外用制剂提供参考。方法:检索2009—2013年PubMed、Springer、中国期刊全文数据库、维普中文期刊数据库、万方数据库中收录的相关文献,综述H<sub>1</sub>受体拮抗药外用制剂的特点及主要剂型的研究情况。结果与结论:共查询到相关文献697篇,其中有效文献26篇。将H<sub>1</sub>受体拮抗药制备成外用制剂后可局部外用,直接作用于患处,起效迅速;药物不经过胃肠道吸收,避免了肝脏首关效应,减少了全身性的毒副作用。目前,H<sub>1</sub>受体拮抗药外用制剂涉及的药物主要包括苯海拉明、赛庚啶、氯苯那敏、西替利嗪、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定等,所研发的剂型主要包括乳膏、透皮贴剂、鼻喷剂、凝胶、酞剂等传统制剂以及微乳、微球、柔性脂质体和弹性囊泡等新剂型。随着研究的不断深入,预计未来在皮肤科用药领域将有各种H<sub>1</sub>受体拮抗药的皮肤外用制剂问世。

**关键词** H<sub>1</sub>受体拮抗药;抗组胺药;外用制剂;经皮给药

H<sub>1</sub>受体拮抗药是治疗变应性皮肤病的主要药物之一,主要用于荨麻疹及其他过敏性疾病的治疗。H<sub>1</sub>受体拮抗药通常为口服制剂,具有严重的中枢抑制作用和全身性不良反应,将其制成外用制剂不仅可避免肝脏首关效应,而且可减少全身性不良反应。同时,目前用于治疗过敏性疾病的药物主要为口服的H<sub>1</sub>受体拮抗药和外用的激素类药物,但长期使用外用激素类药物不仅可导致浮肿、满月脸以及向心性肥胖,还可诱发或加重感染。因此,临床上亟需研制高效、安全的H<sub>1</sub>受体拮抗药外用制剂。本文拟通过检索2009—2013年PubMed、Springer、中国期刊全文数据库、维普中文期刊数据库、万方数据库中收录的H<sub>1</sub>受体拮抗药外用制剂的相关研发文献,结果共查询到相关文献697篇,其中有效文献26篇,现对H<sub>1</sub>受体拮抗药外用制剂的研究情况进行综述,为临床研制新型、高效、安全的抗过敏皮肤外用制剂提供参考。

## 1 H<sub>1</sub>受体拮抗药的种类与特点

### 1.1 H<sub>1</sub>受体拮抗药的种类

H<sub>1</sub>受体拮抗药亦称H<sub>1</sub>抗组胺药,是一类通过竞争性拮抗组胺与H<sub>1</sub>受体特异性结合而发挥作用的药物。根据化学成分的不同,一般将H<sub>1</sub>受体拮抗药分为烷基胺类、哌嗪类、哌啶类、乙醇胺类、乙二胺类、吩噻嗪类等6类<sup>[1]</sup>。目前,最常用的分类系统是按功能分类,即将H<sub>1</sub>受体拮抗药分为第一代、第二代和新型第二代H<sub>1</sub>受体拮抗药(亦称第三代H<sub>1</sub>受体拮抗药)<sup>[2]</sup>。H<sub>1</sub>受体拮抗药适用于各种变态反应性疾病,如荨麻疹、血管性水肿、药疹、湿疹和过敏性皮炎等。

### 1.2 H<sub>1</sub>受体拮抗药的特点

第一代H<sub>1</sub>受体拮抗药如苯海拉明、氯苯那敏、赛庚啶等,因其具有脂溶性,且与组胺H<sub>1</sub>受体的结合缺乏选择性,能够透过血脑屏障,对中枢神经的组胺H<sub>1</sub>受体同样产生抑制作用,致使其突出的副作用就是镇静作用。此外,由于其代谢和清除较快,必须多次给药,用药剂量较大;而且,其还能与其他受体如胆碱能受体等结合产生口干、心动过速、胃肠道障碍等全身

性不良反应<sup>[3]</sup>。在欧洲,传统H<sub>1</sub>受体拮抗药因其不良反应一般已不用于过敏性疾病的治疗,只有盐酸羟嗪片(安泰乐),因其具有显著的止痒作用,还用于治疗慢性荨麻疹和异位性皮炎<sup>[4]</sup>。

与第一代H<sub>1</sub>受体拮抗药相比,第二代H<sub>1</sub>受体拮抗药的分子一般较大,有一条长侧链,脂溶性较低,故对血脑屏障的穿透性低,具有对中枢神经的抑制作用较轻的优点<sup>[1]</sup>。并且,其起效快、作用时间长,很少引起抗胆碱等毒副作用。临床上常见的有西替利嗪、氯雷他定、酮替芬、氮卓斯汀、特非那丁和阿司咪唑等。但这类药物也有不足之处,如心脏毒性就是其不容忽视的重要不良反应之一。目前,特非那丁和阿司咪唑因其可导致Q-T间期延长和心律失常等心脏毒性已被美国药品管理部门否定<sup>[5]</sup>。

第三代H<sub>1</sub>受体拮抗药是在第二代H<sub>1</sub>受体拮抗药的基础上研发出来的,其副作用更少、起效更快、心脏毒性很小,故临床应用更安全。主要包括左旋西替利嗪、非索非那丁、地氯雷他定和乙氟利嗪等<sup>[6]</sup>。

## 2 H<sub>1</sub>受体拮抗药外用的特点

H<sub>1</sub>受体拮抗药口服后经胃肠道吸收,通过血液循环到达皮肤的真皮组织。由于皮肤组织的血流分布相对较少,口服后经组织分布的药物不利于过敏性皮肤疾病和皮炎的治疗,若加大口服剂量又可能导致严重的全身不良反应,因此并非一种十分理想的给药方式。

将H<sub>1</sub>受体拮抗药制成局部外用制剂,药物直接施于患处,通过透皮吸收增加机体过敏炎症皮肤的局部组织游离药物浓度,能更好地发挥其抗过敏和抗炎疗效,同时降低不良反应。经皮给药可避免肝脏的首关效应及胃肠道酶解对药物的破坏作用使药物不断地经皮肤扩散、渗透吸收后进入血液循环,长时间维持稳定的血药浓度,提高药物的生物利用度,降低药物的毒性和不良反应;可减少给药次数和吸收代谢的个体差异,改善患者的耐受性,提高疗效和用药的安全性;且透皮给药应用方便,在发生问题时能简便迅速地停止给药<sup>[7]</sup>。

## 3 H<sub>1</sub>受体拮抗药外用制剂的研究情况

### 3.1 乳膏

乳膏剂(Cream)是用乳剂型基质制成的软膏,即药物溶解或分散于乳剂型基质中形成均匀的半固体制剂。乳剂型软膏

\* 硕士。研究方向:药物新剂型和新技术。电话:027-87649309。E-mail:chaijunjun125@163.com

# 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:药物新剂型和新技术。电话:027-87649309。E-mail:cy9262005@yahoo.com.cn

是常用的皮肤外用制剂,具有药物易释放并透过皮肤、与皮肤亲和性好、易于洗除的优点<sup>[8]</sup>。

郭美华等<sup>[9]</sup>以甘油、三乙醇胺、十二烷基硫酸钠、2,6-二叔丁基对甲酚为水相,硬脂酸、液体石蜡、白凡士林、单甘酯、尼泊金乙酯为油相,制备了一种水包油型盐酸苯海拉明乳膏的医院制剂,并建立了可靠的、全面的质量控制标准。经过多年的临床应用表明,该乳膏疗效确切,临床效果较好,具有抗过敏、止痒、消炎、消肿作用,可广泛用于亚急性湿疹、皮炎及其他各种过敏性皮肤病,亦可用于治疗虫咬、神经性皮炎等。

范新华等<sup>[10]</sup>制备了一种由盐酸赛庚啶、薄荷、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、三乙醇胺、甘油、白凡士林、纯化水组成的盐酸赛庚啶油/水型乳膏。其基质细腻,主药含量均匀,并有肉眼可见的0.5~1.0 mm低熔点酯内物质支撑的薄荷微丸分布其中,既有良好的视觉特征,又有清凉怡人的味觉特征,大大提高了患者用药的依从性。经过进一步离心、耐热等稳定性与长期稳定性实验考察表明,该乳膏稳定性好,在4、25、40℃条件下放置3个月后质量仍保持稳定。

### 3.2 透皮贴剂

透皮贴剂(Transdermal patches)是指可粘贴在皮肤表面,药物经皮肤吸收产生全身或局部治疗作用的薄片状制剂。透皮贴剂的优势在于去除了肝脏的首关清除效应,可避免药物化学与生物效应对胃肠道的刺激,降低或避免副作用的发生;而且由于药物的靶向性较好,药物的使用剂量也大为减少,患者使用也较方便<sup>[11]</sup>。

曾春香等<sup>[12]</sup>以高分子材料聚丙烯酸酯作为主要基质成分,初步研制了一种西替利嗪透皮贴剂。经家兔灌胃给药,单剂量40 mg给药1次后的血药峰浓度( $c_{max}$ )为(6.96 ± 2.17) μg/ml;而透皮给药也能达到(4.28 ± 0.84) μg/ml,且药物恒速平稳释放,避免了肝脏的首关效应及对胃肠道的刺激,减少了药物浪费。进一步研究发现,经透皮给药后,西替利嗪的血药浓度峰值变小,达峰时间延长,曲线趋向平缓,避免了药物的“峰-谷”现象,提高了临床用药的安全性。

范敏华等<sup>[13]</sup>通过将地氯雷他定制成β-环糊精包合物,以丙烯酸树脂酯为主要基质、N-甲基-吡咯烷酮为渗透促进剂,研制了一种地氯雷他定贴剂。其可根据患处面积和轻重程度,选择所需贴剂的剂量和覆盖面积的大小,疗效好、起效快、毒副作用小、使用方便。

### 3.3 鼻喷剂

喷雾剂(Sprays)是指将含药溶液、乳状液或混悬液填充于特定的装置中,使用时借动手动泵的压力、高压气体、超声振动或其他方法将内容物以雾状等形态喷出的制剂<sup>[14]</sup>。鼻喷剂的优点是定量喷雾于鼻腔黏膜给药,作用迅速,在鼻腔表面形成薄膜后利于发挥药效,能避免首关效应、减少药物用量。与滴鼻剂相比,鼻腔喷雾后的药物分布明显更加均匀,且主要聚集在鼻腔前部,延长了药物在鼻腔中的保存时间,有利于吸收和提高生物利用度<sup>[15]</sup>。

Ellis AK等<sup>[16]</sup>采用随机、双盲方法,比较了氮草斯汀鼻喷剂与口服H<sub>1</sub>受体拮抗药物治疗过敏性疾病时的疗效和起效速度。他们选取了70例年龄在18~65岁之间的健康受试者,通过花粉致敏成功模拟病理环境后,再分别给予氮草斯汀鼻喷剂、氯雷他定口服制剂、西替利嗪口服制剂和安慰剂。结果显示,氮草斯汀鼻喷剂的疗效优于或与口服H<sub>1</sub>受体拮抗药的疗效相当,但其起效速度明显优于H<sub>1</sub>受体拮抗药口服制剂,可替代口服H<sub>1</sub>受体拮抗药用于季节性过敏性鼻炎的治疗。

### 3.4 凝胶剂

凝胶剂(Gel)是指将药物与凝胶基质混匀而成的混悬或乳状液型的稠厚液体或半固体制剂。凝胶剂多以水溶性高分子材料为基质制成外用制剂,具有与皮肤有良好的生物相容性、吸收速度快、生物利用度高、刺激性小、质地均匀、易于涂展和洗除等优点,适用于皮肤过敏等局部疾病的治疗。

Singh RM等<sup>[17]</sup>以β-环糊精为辅料制备一种氯雷他定/β-环糊精包合物鼻用的温敏凝胶,增加了难溶性药物氯雷他定的溶解度,避免了药物的首关效应,提高了其生物利用度。该凝胶稳定性好,对鼻黏膜组织无损伤,胶凝温度为(28.6 ± 0.47)℃,在6 h后的累积药物渗透率高达(97.74 ± 0.87)%。药物经β-环糊精包封后大幅增加了药物在皮肤中的扩散系数,显著提高了氯雷他定凝胶的透皮性。

Cho HJ等<sup>[18]</sup>以泊洛沙姆407(P407)/羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)为辅料制备了一种盐酸非索非那定鼻用的温敏凝胶,大大提高了非索非那定的渗透性和溶解性。该凝胶具有一定的胶凝温度和黏度,且加入壳聚糖后会增加凝胶的黏度以及小幅提升胶凝温度。经进一步研究表明,当处方中含有0.3%的壳聚糖时,非索非那定的生物利用度是处方中不含壳聚糖的温敏凝胶的18倍。由此表明,加入壳聚糖后制备的盐酸非索非那定温敏凝胶有望成为一种增加非索非那定鼻黏膜吸收的有效剂型。

### 3.5 酊剂

酊剂(Tincture)是指用规定浓度的乙醇浸出或溶解药物所制成的澄清液体制剂,亦可用流浸膏稀释所得。其具有药物分散度大、吸收较快、使用方便等优点。

邢俊家等<sup>[19]</sup>以马来酸氯苯那敏为主药、75%的乙醇为溶媒,制备了一种复方马来酸氯苯那敏酊的医院制剂,并对瘙痒症、神经性皮炎各80例患者进行了疗效观察。结果表明,该氯苯那敏酊剂稳定性好,对瘙痒症、神经性皮炎的治疗有效率分别为91.25%、90%,疗效显著。经中国医科大学附属第一医院多年的临床使用和疗效观察表明,该酊剂无刺激性、耐受性和安全性均好;配制简单、使用方便、疗效确切、无不良反应;剂型清洁,感觉舒服,患者愿意接受,宜于推广使用。

### 3.6 微乳

微乳(Microemulsion)是粒径为10~100 nm的乳滴分散在另一种液体中形成的热力学性质稳定、各向同性、外观澄明的胶体分散体系<sup>[20]</sup>。其具有改善皮肤和黏膜的渗透性、组织亲和力较强、延长药物作用时间、提高药物稳定性等优点。

Sun Y等<sup>[21]</sup>通过三相图优化处方研制了一种盐酸西替利嗪微乳液并考察了其质量。通过温度和pH等考察发现,该油包水型微乳在4℃时性质稳定,受pH影响不大,可制成皮肤局部外用制剂,通过皮肤或黏膜给药安全、有效。

非索非那定临床上常用其盐酸盐,对人鼻上皮单层细胞具有一定的渗透性。临床研究发现,其能快速、有效地缓解过敏性鼻炎的症状。为提高其生物利用度,Piao HM等<sup>[22]</sup>研制了一种通过鼻内给药的索非那定微乳,在给予SD大鼠1.0 mg/kg的剂量时,相对于口服给药组(非索非那定的水溶液)60 min的达峰时间,微乳化剂组的达峰时间仅为5 min,药物能快速吸收;并且,相对于静脉给药对照组(非索非那定的水溶液),微乳化剂组的绝对生物利用度约为68%,远远大于其口服给药组(6.6%)。

### 3.7 柔性脂质体

柔性脂质体(Flexible liposomes)亦称变形脂质体,主要用

于经皮给药系统,由卵磷脂和其他柔性成分(如胆酸钠、去氧胆酸钠)组成,变形能力比普通脂质体大5个数量级,可穿过自身大小1/5的小孔,转运各种极性药物透过皮肤,具有柔韧性好、渗透性强的特点<sup>[23]</sup>。

谢艳萍<sup>[24]</sup>采用逆向蒸发法以卵磷脂、胆固醇、去氧胆酸钠、三氯甲烷等制备了一种氯雷他定柔性脂质体,并采用改良的Franz扩散池研究了该脂质体中氯雷他定的体外透皮情况。试验制得的柔性脂质体粒径分布理想,包封率高;从体外透皮试验可见,该柔性脂质体的透皮吸收好,能明显增加氯雷他定的透皮吸收量和透皮速率,有望成为氯雷他定的一种新剂型。

### 3.8 其他

Goindi S等<sup>[25]</sup>制备了一种西替利嗪新型弹性囊泡,并以此为载体制备了外用的西替利嗪混悬液以及凝胶。经体外透皮试验显示,以脂质体为载体制得的混悬液和凝胶在8 h后的累积药物渗透率分别为(38.118 ± 0.867)%、(34.983 ± 0.741)%,而以弹性囊泡为载体制得的混悬液和凝胶在8 h后的累积药物渗透率则高达(60.001 ± 0.332)%、(50.143 ± 0.914)%,具有明显的透皮优势。进一步研究发现,通过薄膜分散法制得的弹性囊泡平均粒径约为139.7 nm,在4 °C下测得的药物泄漏率仅为5%,性质稳定,对皮肤无刺激性。

Hun Y等<sup>[26]</sup>研制了一种通过鼻内给药的含有聚乙二醇6000或胆酸钠的非索非那定的透明质酸载药微球。经过体外试验证实,聚乙二醇6000可提高药物的释放度,胆酸钠未改变其释放度,但可增加其对人鼻上皮单层细胞的渗透性;与对照组3%的生物利用度相比,该微球在兔体的生物利用度为48%,显著提高了非索非那定的生物利用度。

## 4 结语

近年来,H<sub>1</sub>受体拮抗药外用制剂的研究开展较为迅速,研究的品种与数量与日俱增。研究开发的剂型不仅包括乳膏、透皮贴剂、鼻喷剂、凝胶、酊剂等传统制剂,而且包括微乳、微球、柔性脂质体和弹性囊泡等新剂型。大量研究表明,H<sub>1</sub>受体拮抗药制成外用制剂后,不仅减少了全身性的毒副作用,而且增加了病灶周围的游离药物浓度,提高了生物利用度。更为重要的是,由于生物利用度提高的原因,随着新剂型与新技术的发展和完善,有望研制出更为高效、安全、合理的H<sub>1</sub>受体拮抗药的外用制剂。随着研究的不断深入,预计未来在皮肤科用药领域中将有更多H<sub>1</sub>受体拮抗药的皮肤外用制剂问世。

## 参考文献

- [1] 窦侠,陈连军.抗组胺药在皮肤科疾病治疗中的应用[J].上海医药,2010,31(4):153.
- [2] 李华斌,罗茜.口服抗组胺药物与变应性鼻炎的治疗[J].中国医学文摘耳鼻喉科学,2013,28(2):70.
- [3] 张燕.抗组胺药在变应性鼻炎中的应用[J].中国医学文摘耳鼻喉科学,2013,28(2):96.
- [4] Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines [J]. *Indian J Dermatol*, 2013, 58(3):219.
- [5] Simons FE, Simons KJ. Histamine and H<sub>1</sub>-antihistamines: celebrating a century of progress[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(6):1 139.
- [6] 李志平,范景辉,高月娟.新型抗过敏药的种类及临床应用[J].中国中医药,2010,25(1):76.
- [7] 熊欣,刘淑芝,陈燕军,等.新型载体经皮凝胶剂的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(22):244.

- [8] 姜旭,王森,朱卫丰,等.乳膏液晶胶网微观结构形成理论与表征的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(20):330.
- [9] 郭美华,马妍妍,刘世萍.盐酸苯海拉明乳膏的制备及质量控制[J].中国药师,2010,13(3):392.
- [10] 范新华,杨京华,张巍,等.一种盐酸赛庚啉乳膏剂及其制备方法:中国,200810202611.9[P].2009-03-25.
- [11] 殷文娟.贴剂的研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(9):93.
- [12] 曾春香,张斯汉,方云.西替利嗪透皮贴剂的制备及药代动力学研究[J].中国现代药物应用,2011,5(11):1.
- [13] 范敏华,刘华,周学来,等.地氯雷他定贴剂及其制备方法:中国,200910100104.9[P].2011-01-05.
- [14] 崔福德.药剂学[M].北京:人民卫生出版社,2007:209.
- [15] 刘飞,侯静,蔡超.鼻腔给药设备进展[J].中国医疗设备,2013,28(6):61.
- [16] Ellis AK, Zhu Y, Steacy LM, et al. A four-way, double-blind, randomized, placebo controlled study to determine the efficacy and speed of azelastine nasal spray, versus loratadine, and cetirizine in adult subjects with allergen-induced seasonal allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2013, 9(1):16.
- [17] Singh RM, Kumar A, Pathak K. Thermally triggered mucoadhesive in situ gel of loratadine: β-cyclodextrin complex for nasal delivery[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14(1):412.
- [18] Cho HJ, Park EK, Song KW, et al. Poloxamer/cyclodextrin/chitosan-based thermoreversible gel for intranasal delivery of fexofenadine hydrochloride[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(2):681.
- [19] 邢俊家,周晖.复方马来酸氯苯那敏酊的制备及疗效观察[J].中国现代应用药学杂志,2009,26(2):170.
- [20] 徐小燕,邱碧菡,潘林梅.微乳透皮给药载体的制备及透皮影响因素研究进展[J].中国药房,2011,22(37):3 528.
- [21] Sun Y, Jiang Y, An K. Preparation and the influencing factors of cetirizine hydrochloride microemulsion[J]. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*, 2011, 39(3):174.
- [22] Piao HM, Balakrishnan P, Cho HJ, et al. Preparation and evaluation of fexofenadine microemulsions for intranasal delivery[J]. *Int J Pharm*, 2010, 395(1/2):309.
- [23] 都慧慧.脂质体的应用研究进展[J].齐鲁药事,2011,30(3):166.
- [24] 谢艳萍.氯雷他定柔性脂质体的制备及体外透皮研究[J].中国药师,2012,15(4):445.
- [25] Goindi S, Kumar G, Kumar N, et al. Development of novel elastic vesicle-based topical formulation of cetirizine dihydrochloride for treatment of atopic dermatitis[J]. *AAAPS PharmSciTech*, 2013, 14(4):1 284.
- [26] Huh Y, Cho HJ, Yoon IS, et al. Preparation and evaluation of spray-dried hyaluronic acid microspheres for intranasal delivery of fexofenadine hydrochloride[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 40(1):9.

(收稿日期:2013-12-05 修回日期:2014-01-12)