

替硝唑口腔凝胶剂的制备及临床应用

郭玉峰¹, 赵民生², 曹秀虹² (1. 山东省邹平县人民医院, 山东 邹平 256200; 2. 山东省滨州市中心医院, 山东 滨州 251700)

摘要 目的: 制备替硝唑口腔凝胶剂, 观察临床疗效。方法: 将替硝唑制成口腔凝胶剂, 用紫外分光光度法对替硝唑进行含量测定。将 165 例牙病患者随机分为治疗组 85 例和对照组 80 例, 2 组均用朵贝氏液漱口后再分别用替硝唑口腔凝胶剂和冰硼散, 3 次/d, 平均用药 4d。结果: 替硝唑口腔凝胶剂的含量测定方法简便可行。治疗组与对照组的总有效率分别为 98.8% 和 97.5% ($P > 0.05$), 治疗组与对照组的显效率分别为 96.5% 和 75.0% ($P < 0.01$)。结论: 该制剂工艺合理, 质量可控, 临床疗效满意。

关键词 替硝唑口腔凝胶剂; 制备; 临床应用

中图分类号: R988.2

文献标示码: A

文章编号: 1006-0111(2005)04-0211-02

替硝唑 (timidazole) 是新一代硝基咪唑类衍生物, 其抗厌氧菌效力是甲硝唑的 2~4 倍, 且副作用小, 对牙龈炎有显著疗效, 对牙周炎、咽炎及口腔溃疡等厌氧菌合并其它细菌感染的炎症也有较好的疗效。对改善牙龈状况, 抑制菌斑形成, 预防牙周病的发生, 都具有良好的效果。其含漱液对牙龈炎、冠周炎及口腔黏膜炎等有较好的治疗作用, 但主药与病变部位接触时间短^[1]。以聚乙烯醇-124 为凝胶基质时对牙龈有较好的粘附性, 故选用聚乙烯醇-124 为凝胶基质制备了替硝唑口腔凝胶, 并且对其含量测定和临床疗效进行研究, 经临床观察, 疗效良好, 现报道如下。

1 仪器与试剂

Ultraspec 2100 Pro 紫外分光光度计 (英国 Unicam 公司); AG204 电子分析天平 (瑞士梅特-托利多有限公司); H. H. S21-4 电热恒温水浴锅 (武汉建新器械厂)。替硝唑原料 (湖北广济药业济得制药厂, 含量 99.9%); 替硝唑口腔凝胶 (本医院自制); 替硝唑对照品 (浙江可立思安制药公司, 批号: 000302, 中国药品生物制品检定所提供); 氮酮 (Azone, 北京环联化工厂); 其余均为药用标准和分析纯试剂。

2 处方与制备

2.1 处方 替硝唑 5g, 聚乙烯醇-124 200g, 丙二醇 50g, 氮酮 30g, 95% 乙醇适量, 蒸馏水加至 1000g。

2.2 制备 取替硝唑、丙二醇、氮酮加入 95% 乙醇 (约 50mL) 中, 在水浴上搅拌溶解; 另取聚乙烯醇-124 加适量蒸馏水溶胀, 于 80℃ 水浴热溶成胶浆后, 加入上述药液中, 搅拌均匀, 最后再加蒸馏水至全

量, 搅拌均匀, 冷却, 即得。

3 含量测定

3.1 紫外吸收光谱 取替硝唑对照品配成 15 μg/mL 的溶液, 另取按处方制备的不含替硝唑的空白凝胶稀释至相同的浓度, 以蒸馏水为参比, 在 200~400nm 波长范围内绘制紫外吸收光谱。从光谱图中可见, 替硝唑在 317nm 波长处有最大吸收, 空白凝胶在此处无吸收。结果见图 1。

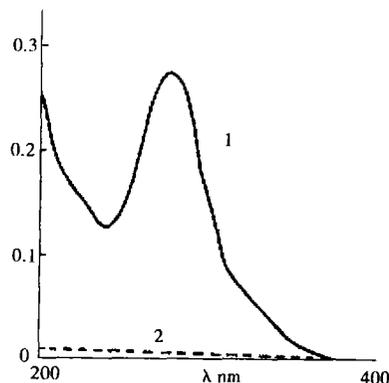


图 1 紫外吸收光谱图

1-替硝唑; 2-空白凝胶基质

3.2 标准曲线的绘制 精密称取干燥恒重的替硝唑对照品 40mg, 置于 200mL 量瓶中, 加蒸馏水稀释至刻度, 摇匀。分别精取 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0mL 置于 50mL 量瓶中, 加蒸馏水稀释至刻度, 摇匀。在 317nm 波长测定吸收度 A。以 A 为横坐标, 浓度 C 为纵坐标, 进行线性回归, 得标准曲线方程为: $C = 27.3700C - 0.05537$ ($r = 0.9998, n = 5$)。结果表明替硝唑在 4~24 μg/mL 浓度范围内, 浓度 C 与 A 值呈良好的线性关系。

3.3 精密度实验 按 3.2 项下操作, 精取浓度为

作者简介: 郭玉峰 (1963-), 男, 主管药师。Tel: 13589721166; E-mail: zhaominsheng@21cn.com.

4.8、16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 替硝唑的对照品溶液,分别在日内每隔2h和日间(3d内)进行测定,共测5次。结果日内RSD分别为0.51%,0.49%,0.51%;日间RSD分别为0.72%,0.76%,0.67%。

3.4 重现性实验 精密称取本品(批号:030302)6份,每份0.3g,置于100mL量瓶中,用蒸馏水溶解,稀释至刻度,摇匀。分别测定替硝唑含量,结果其含量平均为99.01%,RSD为0.67%。

3.5 稳定性实验 精密称取本品0.3g,置于100mL量瓶中,用蒸馏水溶解,稀释至刻度,摇匀,成为供试品溶液。分别在0、2、4、8h测定替硝唑含量,结果其含量平均为98.12%,RSD为0.79%。表明8h内样品液稳定。

3.6 回收率实验 照处方比例,精密称取替硝唑对照品与其他组分配成模拟的替硝唑口腔凝胶剂,精密称取凝胶适量,用蒸馏水配成适当的浓度,在317nm波长处测定吸收度A值后代入标准曲线方程,测得结果范围98.9%~101.1%,平均回收率为99.95%,RSD为0.90%($n=6$),结果详见表1。

表1 替硝唑回收率实验结果(% , $n=6$)

加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
1.385	1.395	100.7		
1.452	1.439	99.1		
1.513	1.496	98.9	99.95	0.90
1.524	1.529	100.3		
1.610	1.628	101.1		
1.711	1.704	99.6		

3.7 样品含量测定 分别精密称取3批样品(批号:030212,030323,030404)0.3g,置于100mL量瓶中,用蒸馏水溶解,稀释至刻度,摇匀。测定的含量,平均操作3次,结果3批样品标示量百分含量分别为98.04%,99.87%,99.35%,RSD分别为0.41%,0.55%,0.43%,($n=3$)。

4 临床应用

4.1 病例选择 试验对象为身体健康的各种牙病患者,共165例患者,男92例,女73例,年龄11~65岁,平均39岁。患者牙龈出血、红肿、疼痛、肿胀或牙龈溃疡,菌斑指数2级以上。给予患者统一的牙刷和牙膏,随机分成治疗组85例和对照组80例。所有患者在本实验过程中未用其它任何药物。

4.2 治疗方法 治疗组用朵贝氏液漱口后,用棉签涂替硝唑口腔凝胶于患处,3次/d;对照组用朵贝氏液漱口后,用无菌棉签取适量冰硼散敷撒溃疡面置1~2min,1日3次。2组均以4d为一疗程。

4.3 判断标准 显效:牙龈外观正常,疼痛消失,探诊不出血,菌斑指数提高1个级别以上;有效:牙龈外观基本正常,疼痛减轻,探诊龈沟底有出血,菌斑指数提高0.5个级别以上;无效:治疗前后症状无明显改变。

4.4 治疗结果 详见表2。

表2 临床疗效观察数据($n, \%$)

组别	例数	显效(%)	有效(%)	无效(%)	总有效率(%)
治疗组	85	82(96.5)	2(2.4)	1(1.2)	98.8
对照组	80	60(75.0)	18(22.5)	2(2.5)	97.5

治疗组与对照组总有效率分别为98.8%和97.5%,经统计学处理,无明显差异($P>0.05$)。但在显效率上,治疗组与对照组差异非常显著,治疗组显效率96.5%,而对照组为75.0%($P<0.01$)。

5 讨论

5.1 本制剂制备工艺简单,含量测定方法准确且易操作。氮酮为一新型促渗剂,其在浓度为2%~5%时,能明显增加替硝唑的透皮吸收百分率^[2]。聚乙烯醇-124的化学性质稳定,无毒、无刺激性,不粘连正常皮肤,不为微生物破坏,不滋生霉菌,亦不为人体所吸收。以此作为载体制成的口腔凝胶剂具有一定的粘度,可附着于口腔粘膜和牙龈,形成一层薄膜,缓慢释放药物,滞留时间延长。氮酮和聚乙烯醇-124均有利最大程度地发挥主药的作用。

5.2 口腔溃疡的发生与厌氧菌有密切的关系,替硝唑对厌氧菌感染有很好的疗效,可口服时病变部位的药物浓度较低。为了提高治疗牙周病的疗效,减少口服药物带来的副作用,制成了可局部应用的替硝唑口腔凝胶,其凝胶在病变部位持续缓慢的释放药物,使之长时间的保持有效浓度,从而有利于控制或杀灭致病的厌氧菌,又可避免了全身用药产生的恶心、呕吐、厌食等胃肠道反应。临床疗效结果提示,替硝唑口腔凝胶可使96.5%的患者在4d内显效,而对照组则为75.0%,两组临床显效率有明显的差异性($P<0.01$)。但两组的总有效率无明显差异性($P>0.05$)。再加上冰硼散是治疗口腔溃疡的常用有效药物,更进一步表明替硝唑口腔凝胶是治疗口腔溃疡的有效药物,值得进一步推广应用。

参考文献:

- [1] 湛建国. 复方替硝唑含漱剂的研制[J]. 中国药学杂志, 1997, 32(2):94.
- [2] 陈淑萍, 陈世虎, 赵润鼎, 等. 月桂氮草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:2005-04-20