

替硝唑棒剂的研制

袁 弘 (浙江医科大学药剂教研室, 杭州 310031)

严 玲 (杭州市中医院药剂科, 杭州 310006)

摘要 棒剂牙周袋内给药, 可延缓药物的释放, 延长作用时间, 减少给药次数, 减轻不良反应。通过多种材料筛选, 经对比, 以明胶和硬脂酸按一定配比制成的棒剂最符合使用要求, 其体外释放符合 Higuchi 方程, 释放速率 $61.42 \text{ mg/h}^{\frac{1}{2}}$ 。

关键词 替硝唑 棒剂 体外释放

替硝唑作为新一代硝基咪唑类药物, 具有抗厌氧菌谱广, 疗效显著, 耐药性小等优点。且其最小抑菌浓度为 0.125 ug/ml , 比甲硝唑 (0.25 ug/ml) 低, 抗厌氧菌作用比甲硝唑强 2—4 倍。用于治疗牙周炎、冠周炎, 有效率达 72.2%, 明显优于甲硝唑 (45.2%)。但目前用其片剂口服给药, 用量大, 首日剂量每日 2 g, 维持剂量每日 1 g, 不仅有肝脏的首过效应, 还可引起消化道不适等副反应。而用含片、膜剂作局部治疗, 则由于唾液的分泌和吞咽, 使有效浓度难以持久。牙周炎患者常伴有较深的牙周袋, 袋内栖居多种菌丛及螺旋体。有文献报道, 将药物甲硝唑、乙酰螺旋霉素等制成缓释牙线, 置于牙周袋内^{[1][2][3]}, 产生局部较高的药物浓度, 可迅速缓解症状, 同时避免了全身用药的不良反应, 是治疗牙周炎的一种较好的给药途径。但牙线放置较复杂, 病人自己使用有一定困难, 将药物与适宜的基质制成棒剂后, 制剂本身有一定硬度, 可插入到牙周袋中, 在较长的时间内接受持续释药, 比较方便, 易为病人所接受。

1 材料和步骤

1.1 材料

替硝唑(浙江可立思安制药有限公司) 硬脂酸(上海延安油脂厂) 明胶(上海明胶厂) 751型分光光度计(上海分析仪器厂) ZRS-4 型智能溶出仪(天津大学无线电厂)

1.2 方法

将药物分散于明胶溶液中, 硬脂酸加热熔融后

加入到明胶溶液中, 搅拌均匀, 待稍冷后铺膜, 干燥后切割成长 30 mm, 宽 2.0 mm, 厚 0.7 mm 的棒剂(每根棒剂含替硝唑 6.0 mg)。密闭, 避光保存。

1.3 体外溶出试验

由于该制剂体积小, 无法用常规方法测定溶出度, 因此采用其半成品进行溶出度测定, 考察其溶解性能。

取 $4 \times 5 \text{ cm}$ 大小的膜(约 1 g)置于 500 ml 蒸馏水中, $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 恒温, 浆法, 转速 50 rpm, 分别于 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3.5 h, 取出 4 ml, 并补充等体积蒸馏水, 精吸 1 ml 滤液于 25 ml 容量瓶中, 加蒸馏水定容, 摇匀, 317 nm 测定吸收度, 以标准浓度对照计算溶出液中药物浓度, 求得累积溶出百分率。

2 结果与讨论

该制剂设计是采用亲水凝胶骨架为释药基质, 药物混悬于骨架中, 通过溶剂对骨架的溶蚀而释药。药物累积释放量与时间平方根作图(附图 1)。可见线性关系良好, 相关系数 0.9969。该制剂的释放规律符合 Higuchi 方程, 即

$$M_t = A(2DC_s W_s)^{\frac{1}{2}}$$

M_t 表示 t 时间药物释放量; A 表示制剂表面积; D 表示扩散系数; C_s 为药物在凝胶中的溶解度; W_s 为凝胶中药物浓度。由图 1 得, 斜率为 61.42,

由于明胶吸水后可形成凝胶骨架, 在给药后的很短时间内, 就可在少量的牙根液液达到较高的浓度, 产生治疗作用, 而牙周袋内的牙根液体积很

小(约 0.5—1 ml), 制剂只能随牙龈液的分泌而逐步膨胀, 达到缓释的目的。牙周袋内环境受唾液循环的影响小, 袋内药物浓度不会因唾液的不断流动而稀释, 而使药物的释放减慢, 另外, 亲水凝胶骨架膨胀时, 吸收一定的水份, 进一步减弱了药物释放的动力, 从而使药物的释放可维持较长时间。且明胶本身为可溶性的材料, 在使用中可减少因残留而引起的刺激反应。但其本身具有很大的韧性, 难以赋予棒剂一定的硬度和脆性, 因此在处方中加入蜡质骨架材料硬脂酸, 使制剂的硬度和脆性都符合使用的要求, 同时, 硬脂酸的加入在亲水凝胶骨架中还起到阻滞剂的作用, 调节药物释放速度, 以达到延效的目的, 而少量的残留物可由牙周组织的分泌物带走。

替硝唑棒剂用于牙周袋内给药, 药物用量少, 可长时间在牙周袋中维持较高的药物浓度, 且不受进食等因素的影响。一般, 一周用药 2—3 次^[4]。同时还避免了全身用药的副作用。

参 考 文 献

- 1 徐璧华, 陈国耀. 乙酰螺旋霉素缓释牙用药线的研制及应用. 中国药学杂志, 1993, 28(4): 226
- 2 胡世木, 张奋奋. 甲硝唑制剂进展及临床应用. 药学情报通讯, 1993, 11: 48
- 3 王小群, 麦毅忠. 用于口腔疾病的甲硝唑制剂. 中国医院药学杂志, 1992, 12(3): 113
- 4 李屯, 晏玉英, 向一等. 甲硝唑棒剂溶出度的研究. 华西医科大学学报, 1990, 21(3): 315

收稿日期: 1996—07—09