

复方口腔溃疡复合膜的研制与应用

单振顺, 赵辉, 陈继英, 秦福, 周素珍(天津市大港医院, 天津 300270)

摘要:目的 研制复方口腔溃疡复合膜及其质量控制, 采用中西药结合配方。为临床提供一种治疗口腔溃疡局部给药新制剂。方法 利用成膜材料在口腔环境下溶解度的不同, 制成载药膜与患处接触易溶解、空白膜与唾液接触不易溶解的双层复合膜; 加入吸附剂使药膜吸附患处, 在患处不移位、脱落。保证复合膜在提高药物利用度和靶向给药方面具有明显优势。用紫外分光光度法进行质量控制。结果 该制剂制备工艺可行, $C=26.21A-0.158$, $r=0.9997$, 平均回收率为 99.06%, $RSD=0.77\%$ ($n=6$)。经临床 116 例疗效观察, 总有效率达 98.3%, 疗效确切。结论 该制剂制备方便, 检测方法简单可靠, 临床疗效确切, 适于临床推广使用。

关键词:替硝唑; 复合膜; 研制; 质量控制

替硝唑(Tinidazole, TNZ)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。冰片具有散结消肿、收敛生肌、活血止痛的功效。传统的口腔溃疡膜为单层, 遇唾液后易熔化, 药物弥散于口腔, 不但味苦, 而且药物浓度分散, 作用时间短, 且易移位。经多次实验, 利用不同规格 PVA 制成双成膜, 空白膜所用 PVA 在口腔温度下溶胀溶解速度非常缓慢^[1], 阻止载药膜与唾液接触, 使载药膜只向溃疡面单向释放药物, 延长作用时间长。加入羟丙甲基纤维素(HPMC), 防止膜移位。经临床应用, 疗效确切。报道如下。

1 仪器与试剂

760 紫外分光光度计(上海光学仪器厂); 上皿电子天平(上海分析仪器厂); 替硝唑(天津中央制药厂, 批号 010921); 冰片(青岛制药厂, 批号 990823)、聚乙烯醇(PVA05-88 江苏泰安瑞泰纤维素有限公司, 批号 0001-22)聚乙烯醇(PVA124 日本进口分装, 批号 0003-29)、羟丙甲基纤维素(HPMC 上海卡康公司, 批号 LA24012N71)纯化水(制剂室自制)。

2 处方与方法

2.1 药膜处方

替硝唑 2.0g, 冰片 1.5g, 甘油 4.0g, PVA05-88 3.7g, HPMC0.5g 纯化水加至 50mL; 空白膜处方: PVA124 5.5g,

纯化水加至 50mL。

2.2 制备

①按处方称取已醇处理过的 PVA05-88、HPMC 置于适量水中, 在常温下静置 1h 后, 在水浴(80~90℃)中制成均匀胶浆, 趁热过滤加甘油 2.0g。

②按处方量称取已醇处理过的 PVA124 置于适量水中, 在常温下静置 6h 后, 在水浴(80~90℃)中制成均匀胶浆。趁热过滤, 消泡, 备用。

③按处方称取替硝唑、冰片放入纯化水水浴加热使溶解, 趁热过滤, 加甘油 2.0g 研匀, 缓缓加入放置室温①中, 加水至足量, 匀放置, 水浴 40℃1h 消泡, 冷却后制膜。

④将②铺于玻璃板上(用石蜡做脱膜剂)制膜, 放置适宜时间后, 铺③于空白膜上即可, 制成复合膜。

⑤室温下自然干燥, 紫外线消毒 30min, 制成规格 1cm²/片, 每片含替硝唑 5mg。以上操作均在局部百级净化条件下进行。

3 质量控制

3.1 性状

本品为半透明复合膜, 有一定的韧性。

3.2 鉴别

替硝唑: 本品 10 片, 加硫酸溶液(3→100)3mL 使其溶解, 加三硝基苯酚 1mL, 即产生黄色沉淀。

冰片:取本品 10 片,加乙醇适量使溶解,加新制的 1% 香草醛硫酸溶液 1~2 滴,即呈紫色。

3.3 检查

按中国药典 2000 年版膜剂项下的有关各项规定。

3.3.1 溶解时限:①取载药膜成膜 3 片,照崩解时限检查法,均在 15min 内全部溶化,并通过筛网。②取空白膜 3 片,照崩解时限检查法,均在 180~220min 内全部溶化,并通过筛网(所用溶液模拟唾液环境)。

3.3.2 重量差异^[2]:取成膜 20 片,精密称量总重量,求得平均片重,并分别称得每片重量,每片重量与平均片重比较均符合要求。

3.3.3 pH 值检查:取成膜 10 片,加纯化水 20mL,水浴使其溶解,过滤,放冷,测 PH 值为 5.5~6.5。

3.3.4 替硝唑的含量测定

(1)测定波长选择 精密称取于 105℃ 干燥至恒重的对照品 TNZ 适量,用温纯化水稀释成取成约 12mgmL⁻¹作为标准液(Ⅰ液)。按处方比例称取其他药品及辅料加入纯化水、水浴使其溶解,过滤,配成溶液(Ⅱ液)。以纯化水为空白,于 200~400nm 波长范围分别绘制Ⅰ液、Ⅱ液及两者混合液的紫外吸收光谱。结果替硝唑在 317nm 波长有最大吸收,且在此波长处制剂的其他成分不干扰测定。

(2)标准曲线的制备 精密称取于 105℃ 干燥至恒重的对照品 TNZ20mg 置于 100mL 容量瓶中用温纯化水溶解并稀释至刻度,在分别精密吸取 1,2,3,4,5,6mL 于 50mL 容量瓶中,纯净水稀释至刻度,在 317nm 波长处测定吸收度, TNZ 在 4.0~24.0μgmL⁻¹ 浓度范围内,吸收度与浓度线性关系良好。得回归方程: $C = 26.21A - 0.158$, $r = 0.9997$, $n = 6$ 。

(3)加样回收率试验 取已知含量的复合膜 2 片剪碎,再精密称取替硝唑对照品 10mg,共置于 100mL 容量瓶中,温纯化水定溶,充分振摇,待完全溶解后,过滤,弃去滤液,精密量取续滤液 5mL 置于 50mL 容量瓶中,用纯化水稀释至刻度,摇匀。在 317nm 处测定吸收度,测定计算结果见表 1。

表 1 回收率实验结果(n = 6)

Tab 1 Experimental results recovery(n = 6)

样品量 (mg)	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	X (%)	RSD (%)
10.1	10.2	20.4	100.4		
10.1	10.1	20.0	99.0		
10.1	9.6	19.6	99.5	99.06	0.77
10.1	10.3	20.1	98.5		
10.1	10.5	20.2	98.0		

(4)样品测定 取复合膜 6 片剪碎置于 100mL 容量瓶中加温水充分振摇使其溶解后,加温水至刻度摇匀。过滤,弃去初滤液,精密量取续滤液 5mL 置于 100mL 容量瓶中用纯化水稀释至刻度,摇匀。在 317nm 波长处测定吸收度,代入回归方程,计算其含量。结果见表 2。

表 2 样品的含量测定结果(n = 5)

Tab 2 Determinational results of the contents of tinidazole in samples (n = 5)

批号	含量(mg/片)	标示量(%)
010408	4.91	98.2
010607	5.10	102.0
010627	5.02	100.4
011011	4.86	97.2
020323	4.96	99.2

3.3.5 刺激试验

选用健康家兔 2 只,将复合膜贴于家兔上颚,兔嘴固定。观察并记录 0h、1h、2h 情况。结果:各贴膜部位均无红肿、红斑、水泡等反应,试验表明本品无刺激性,使用安全。

4 临床观察

自 2000 年 3 月~2002 年 6 月本院门诊随机选择口腔溃疡 116 例作为观察对象,其中男性 56 例,女性 60 例,年龄最小为 4 岁,最大 68 岁,口腔溃疡 81 例,创伤性溃疡 3 例,疱疹性口炎 20 例,扁平苔藓糜烂溃疡型 8 例,白塞氏综合症 4 例。

方法^[3]: (1)治疗前详细记录临床表现,化验室检查,进行正确诊断,并于用药后 3、5、7d 进行用药后病情记录,对化验室检查异常的病人,治愈后复查化验室检查、观察其临床表现,实验组为 A 组。 (2)选择口腔溃疡粉治疗 50 例作为对照组为 B 组。

疗效制定标准: 显效: 用药后疼痛减轻或消失、溃疡面明显缩小。 有效: 用药后仍有轻度疼痛, 溃疡面缩小。 无效: 用药后仍疼痛, 但溃疡面积增大或数量增多。

表 3 两组疗效比较

	分组	显效	有效	无效	合计	总有效率
3d	A	36	74	6	116	94.8%
	B	1	20	29	50	42.0%
5d	A	86	27	3	116	97.4%
	B	10	24	16	50	68.0%
7d	A	99	15	2	116	98.3%
	B	12	26	12	50	76.0%

结果表明: 用复方口腔溃疡复合膜治疗口腔溃疡总有效率为 98.3%, 无效率 1.7%, 用口腔溃疡粉总有效率为 76.0%, 无效率 24.0%, 说明复方口腔溃疡复合膜对治疗口腔溃疡优于口腔溃疡粉。

5 讨论

5.1 本复合膜中成分替硝唑为抗生素类药, 半衰期为 12~14h, 体外试验表明 4μg/mL 替硝唑抑制 90% 的厌氧菌生长。冰片消炎止痛、清热解毒、收敛生肌, 促进溃疡面愈合作用。而且具有穿透功能。

5.2 本复合膜在提高药物利用度和靶向给药方面具有明显优势。所用辅料: HPMC 聚合物能很好的粘附与生物膜上, 使病灶部位既能发挥疗效, 又能长时间维持疗效; PVC 利用成膜材料在口腔环境下溶解度的不同, 制成载药膜与患处接触易溶解、空白膜与唾液接触不易溶解的双层复合膜, 保证载药膜单向释放。

收稿日期: 2004-07-15