

甲硝唑药线的试制及其应用

上海第二医科大学附属第九人民医院(上海市, 200011) 徐璧华

牙周病是一种极为普遍的疾病, 已成为成年人失牙的主要原因。牙周炎的主要病因是细菌^[1], 尤其是龈下菌斑中某些厌氧菌^{[2][3][4]}。牙周炎患者常伴有较深的牙周袋^[5], 由于围绕于牙颈部的软组织较紧, 致使袋口部分或全部地封闭, 限制了分泌物的引流形成牙周脓肿。除机体抵抗力下降外, 此时细菌毒力和数量对脓肿的发作的速度与破坏程度起决定性作用。及时治疗, 有效控制感染源就显得十分重要。一般牙周脓肿急性发作, 切开引流, 也有同时给予全身抗菌药物治疗^[6], 但全身用药常引起胃肠道反应等副作用。作者采用甲基丙烯酸甲酯与丙烯酸甲酯的共聚改性塑料为载体的甲硝唑的缓释制剂, 置入牙周袋治疗牙周炎^{[7][8][9]}。

实验与结果

一、仪器和材料

仪器 HKCB-3型恒控磁力搅拌器: 温州市医疗电器厂。隔水式电热恒温培养箱: 上海跃进医疗器械一厂。754-光栅分光光度计: 浙江省新安江生化仪器厂。

材料 甲基丙烯酸甲酯与丙烯酸甲酯的共聚改性塑料(自凝造牙粉)与自凝牙托水(以甲基丙烯酸甲酯为主体并加有促进剂与紫外吸收剂); 上海第二医科大学口腔材料厂。

甲硝唑: 天津利民制药厂生产

二、处方设计

甲硝唑系水溶性药物。故采用高分子阻

滞材料——甲基丙烯酸甲酯与丙烯酸甲酯的共聚改性塑料为骨架, 制成缓释药线。根据牙周袋的宽度与深度, 将药线1至2根置于其中, 持续释放药物。骨架三天后取出。

处方: 甲硝唑40克、甲基丙烯酸甲酯与丙烯酸甲酯共聚改性塑料60克、自凝牙托水适量。

制法: 将甲硝唑、甲基丙烯酸甲酯与丙烯酸甲酯共聚改性塑料和适量自凝牙托水混匀, 加压处理成薄片(2吨/厘米²)再切成0.5毫米宽、1~1.5厘米长的线状备用。(每根药线含甲硝唑为5毫克)

三、药线体外溶出试验

精密称取甲硝唑药线1.25克, 置于500毫升注射用水的碘量瓶中。温度为37±1℃、搅拌60次/分。定时取出0.5毫升用0.1 mol/L盐酸稀释至50毫升, 于波长276 nm处测吸收值。以0.1 mol/L盐酸为空白对照。按甲硝唑的吸收系数 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 为377计算。

$$\text{累积释药}\% = \frac{A}{E_{1\%}^{1\text{cm}}} \times \frac{50}{0.5} \\ \div \frac{1.25 \times 40\% \times 100}{500} \times 100$$

结果见下表:

数据经统计处理得回归方程:

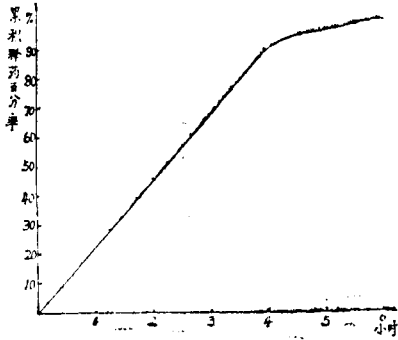
$$\text{累积释药}\% = 2.7371 + 21.6884\sqrt{t}$$

$$r = 0.9972$$

甲硝唑药线的体外释药曲线如下图;

甲硝唑药线的体外溶出试验测定结果

时间(小时)	0.5	1	1.5	2	4	8	12	16	20	24	32	36
吸收值	0.068	0.096	0.108	0.119	0.175	0.256	0.283	0.338	0.356	0.365	0.374	0.378
累积释药(%)	18.04	25.46	28.65	31.56	46.42	67.90	75.07	89.66	94.43	96.82	99.20	100.3



讨 论

1. 甲硝唑药线置于牙周袋治疗牙周炎、牙周脓肿、剂量小，为口服剂量的百分之一。避免了肝脏首过作用，也免除因全身用药而引起的毒副作用，又因药物作用部位集中，局部浓度高，能较快控制炎症、消除脓肿。一次放药可维持二天的药效。经体外药物释放试验表明：在十六小时内累积释药百分率与时间的开方成线性关系，符合 Higuchi 方程。其后释放逐渐减少。置药半小时后释药浓度为 0.18 mg/ml，卅六小时后药物全部释放。据文献报道^[10]甲硝唑抑制厌氧菌的最低浓度 2 μg/ml^[11]，因而对患者牙周袋一次置药后足以使临床症状得到迅速改善。经我院口腔科临床使用，对 30 多名患者进行疗效观察：多数患者置药一次后脓肿消除、红肿减退、疼痛消失、牙周袋变浅均

获得较好效果。

2. 采用局部置药。改变了传统的全身给药方法，故对妊娠期牙周炎和伴有全身系统疾病而采用姑息疗法的患者提供了有效的治疗手段，尤其对拔牙禁忌者可缓解症状，减轻痛苦。开辟了新的给药途径。

3. 自凝造牙粉性稳定、无毒性，作为骨架材料是安全的^[12]。甲硝唑药线性稳定，便于长期保存。局部置药无明显异物感。病人乐于接受。

参 考 文 献

- [1] 袁诗芬：华西口腔医学杂志1987；5(4):217
- [2] 彭式根等：口腔医学1983；3(2):62
- [3] 今井久夫等：国外医学口腔医学分册1984；11(3):173
- [4] 李德德：国外医学口腔医学分册1986；13(3):147
- [5] 国外医学口腔医学分册1984；11(3):177
- [6] 穆板祥：人民军医1981；7:15
- [7] Mitchell DA: J Clin Peridont 1984；11(3):145
- [8] 张举之：国外医学口腔医学分册1984；11(3):133
- [9] 南京药学院编：药剂学，第二版，943页，人民卫生出版社，北京，1985
- [10] Ciancio SG: Dent Clin North Am. 1980；24:813
- [11] 杨中隆：国外医学口腔医学分册1985；18:199
- [12] 刘振华：口腔医学1987；7(3):152