

# 复方甲硝唑缓释药膜的制备与质量控制

杨凌辉 王淑霞 王全亮 段胜红( 马兰 841700 解放军新疆第 546 医院)

**摘要** 目的:研制一种局部吸收较好的复方甲硝唑缓释药膜。方法:40 例典型牙周病人分为 2 组,一组  $p_0$  甲硝唑 0.2g,另一组在牙周袋内插入缓释药膜,采用紫外分光光度法,测定龈沟中药物浓度。结果:复方甲硝唑缓释药膜的用量是片剂的 1/200,而龈沟中的药物浓度是片剂的 60 倍。在促渗透剂的联合作用下,吸收明显增强。结论:复方甲硝唑缓释药膜治疗牙周炎,局部用药优于全身用药。

**关键词** 甲硝唑;诺氟沙星;缓释药膜;质量控制;疗效观察

## The preparation and quality control of the gingival cnevicular fluid of compound metronidazole

Yang Linhui( Yang LH) , Wang Shuxia( Wang SX) , Wang Quanliang( Wang QL) , *et al* ( The 546th Hospital of the PLA , Malan 841700)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:**To develop the gingival cnevicular fluid of compound metronidazole ,which is well locally absorbed . **METHOD:**Forty patients suffering from periodantitis mene were divided into two groups . One group took 0.2g of metronidazole ,and the other mene inserted into their perodontal pockets with sustained - release film ,and then the drug consistency(tensity) in gingival sulci could be determined with ultraviolet spectrophotometry . **RESULTS:**The dose of sustained release film of compound metronidazole is as much as that of 1/200 of tablets ,while the drug consistency(tensity)

in gingival sulci is 60 times as much as that of tablets. In combination with penetrants, its absorption effect would be greatly improved. **CONCLUSION:** In treating periodontitis with gingival crevicular fluid of compound metronidazole, local pharmacy is superior to that of whole-body.

**KEY WORDS** metronidazole, proloxacin, gingival crevicular fluid, quality control, effect observation

为克服甲硝唑口服、静滴剂量大,药物不良反应重,病灶局部血药浓度低的缺点,我们以高分子材料为缓释载体,制成复方甲硝唑缓释药膜治疗牙周炎,经体外试验及临床观察,疗效确切,现报道如下。

## 1 仪器与试药

752-GW型紫外分光光度计(上海分析仪器厂)。

岛津UV240紫外分光光度计(日本);甲硝唑原料(湛江制药厂);诺氟沙星(天津河北制药厂);羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇124(美国进口分装);薄荷脑、氮酮及其它辅料均为药用纯;试剂均为分析纯。

## 2 处方及制备方法

### 2.1 处方

甲硝唑 1g, 诺氟沙星 1g, 薄荷脑 1g, 氮酮 1g, 羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇124、甘油、尼泊金乙酯适量, 蒸馏水加至 100ml。

### 2.2 制备

将甲硝唑、诺氟沙星分别溶于适量热蒸馏水中,调节pH值,搅拌使溶(I)。将羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇124分别用甘油湿润,加适量蒸馏水水溶溶解过滤,加入尼泊金乙酯(II)。乘热将(I)液倒入(II)液,搅拌中另入溶于适量乙醇的薄荷脑及氮酮,蒸馏水补足至足量。消泡,制成每平方米厘米含主药 1.2mg 的缓释药膜,自然干燥,紫外线消毒,洁净台分装即得。

## 3 质量控制

### 3.1 含量测定

**3.1.1 实验条件的确定及标准曲线的绘制:**取甲硝唑、诺氟沙星对照品适量,用 0.1 mol/L 盐酸分别配成 0.5mg 和 0.25mg/ml 的溶液,再用 0.01 mol/L 氢氧化钠稀释成浓度为 50 $\mu$ g 和 25 $\mu$ g/ml 的溶液,在波长 200~400nm 之间扫描。甲硝唑在 320.5 $\pm$ 1nm 处有最大吸收;诺氟沙星在 272 $\pm$ 1nm 处有最大吸收。在 5~25 $\mu$ g/ml 范围内,线性良好,其直线回归为:  $A = 0.0216 \pm 0.052c$ ,  $n = 5$ ,  $r = 0.999$ , 平均回收率为 99.32%。

**3.1.2 样品测定:**取缓释膜置小烧杯内,加入 0.1 mol/L 盐酸溶解成 25mg/ml 溶液,水浴微温至膜基质溶解,置冰箱内 20min 后过滤,依上法重复提取一次,小烧杯、漏斗用溶剂洗涤数次,滤液、洗液并入 50ml 量瓶中,用 0.1 mol/L 盐酸稀释至刻度,从中精密吸取 5ml 于 100ml 量瓶中,用 0.01 mol/L 氢氧化钠溶液为空白,在

320.5 $\pm$ 1nm 和 272 $\pm$ 1nm 处测定吸收度,计算出  $\Delta A_1$  和  $\Delta A_2$ 。将  $\Delta A$  值代入回归方程,计算出甲硝唑、诺氟沙星的含量,其含量范围在 95%~105%。

### 3.2 药膜释放试验

**3.2.1 体外释放试验:**将药膜 1cm $\times$ 1cm (含药量 1.2mg),置于盛有 1ml 模拟唾液的玻璃试管内,37 $^{\circ}$ C 水浴 24h,每隔 1h 取样一次,每次取样 0.1ml,然后用模拟唾液补足 1ml,用紫外分光光度计在 320.5 $\pm$ 1nm 和 272 $\pm$ 1nm 处测定甲硝唑、诺氟沙星的含量。

**3.2.2 体内释放试验:**将受试者分为 2 组,男女比例相同。第一组 po 甲硝唑 0.2g;第二组插入自制的复方缓释药膜 0.4cm $\times$ 0.2cm (含主药 800 $\mu$ g)。第一组于给药后 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 和 4.0h;第二组于给药后 24h, 48h, 5d 后取样。用预先称重的 0.5cm $\times$ 1cm 的滤纸条,吸取病人一定量的龈沟液,放入预先称重的试管里,再称重计算龈沟液的重量,取出滤纸条用蒸馏水冲洗,充分振荡,用上清液进行测定。

**3.2.3 龈沟液药物浓度测定结果见表 1, 2。**

表 1 po 0.2g 甲硝唑片的龈沟液药物浓度( $\mu$ g/ml)

病 例	取样时间(h)				
	0.5	1	2	3	4
1	2.33	4.29	4.50	2.78	1.83
2	2.03	4.38	4.21	1.98	0.87
3	1.87	3.26	5.02	3.10	2.05
4	3.07	5.14	3.98	2.52	1.72
5	2.86	3.78	4.77	2.13	1.29
$\bar{x}$	2.43	4.17	4.50	2.50	1.55

表 2 插入缓释药膜的龈沟液药物浓度( $\mu$ g/ml)

病 例	取样时间					
	24h		48h		5d	
	甲	诺	甲	诺	甲	诺
1	303	313	178	185	52	60
2	267	259	132	126	28	45
3	275	271	124	113	-	26
4	213	205	106	117	34	58
5	286	284	137	146	37	52
$\bar{x}$	267	266	135	137	30	48

## 4 临床应用

### 4.1 病例

于1995年~1996年间,选择无其它全身疾病,1周内无抗生素治疗牙周病患者40例,初诊时记录临床症状及测患牙的CI、PPD、SBI、牙松动度、叩痛程度以及肿胀大小等,25例牙周炎严重者将药膜插入袋内,15例炎症较轻者将药膜贴于患处或含于颊部。5d后复查,再次记录上述指征。

#### 4.2 疗效判定标准<sup>[1]</sup>

显效:用药后出血、疼痛、肿胀、口臭等消失,红肿消退,SBI等较治疗前改善( $\geq 1$ );牙周袋变浅( $\geq 1$  mm)。有效:用药后疼痛、出血、肿胀等症状明显减轻,红肿缩小,SBI较前改善不明显。无效:用药5d,症状同前。

#### 4.3 治疗结果

符合临床统计病例40例。显著28例,占70%;有效11例,占27.5%;无效1例,占2.5%,总有效率97.5%。

### 5 讨论

5.1 牙周炎多为革兰氏阴性菌引起的细菌感染,诺氟沙星做为喹诺酮类抗菌药,具有广谱抗菌活性<sup>[2]</sup>。与甲硝唑配伍,制成复方缓释药膜局部治疗牙周炎,较单一药物更有效<sup>[3]</sup>,薄荷脑止痛矫味,驱除口腔异臭,与氮酮联合使用促渗透,使药物的吸收明显增强<sup>[4]</sup>。

5.2 本膜剂有较好的粘附性。贴于牙龈能保持3h,含在口腔颊部缓释达12h,插入龈沟内5d仍有吸收,可持续缓慢释放,长时间渗透,有效控制或杀灭口腔内的致病菌,减少复诊与局部冲洗处置的频度。

5.3 溶剂的选择是本品含量测定的难点,选用盐酸或水作溶媒,甲硝唑与诺氟沙星的紫外吸收光谱重叠,很难对该混合体用紫外分光光度法同时直接测定其含量<sup>[5]</sup>。本文采用盐酸提取,氢氧化钠定容可使甲硝唑红移,可不经分离直接测定含量,方法简便、准确。

#### 参考文献

- 1 郑麟蕃,张震康.实用口腔医学.北京:人民出版社,1993:128.
- 2 杨连辉.氟哌酸的应用及临床评价.临床医学,1988,8(2):78.
- 3 张广耘,姚志道.复方甲硝唑缓释药治疗慢性牙周炎的临床研究.实用口腔医学杂志,1997,13(4):267.
- 4 吴铁,崔燎,陈志东.薄荷脑促进甲硝唑经皮渗透作用研究.中国药学杂志,1996,31(8):457.
- 5 陈玮,潘忠孝,孙少颖.诺氟沙星联合用药体系的目标因子分析.中国药学杂志,1995,30(5):284.