论著

文章编号:1000-5404(2006)09-0990-02

奥硝唑牙栓的制备及质量控制

蒋 艳,刘鲁川,李 楠,段延华 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所口腔科,重庆 400042)

提 要:目的 制备奥硝唑牙科用栓剂,并建立质量控制标准。**方法** 筛选基质,并确定基质组成比例,采用紫外分光光度法测定牙栓中奥硝唑的含量。**结果** 以奥硝唑为主药,明胶甘油为基质制备成牙用栓剂。平均回收率为100.1%,RSD为0.3%。**结论** 该制剂制备工艺简单可行,质量控制方法准确、可靠,可望为牙周病治疗提供一种新的治疗手段。

关键词:奥硝唑;牙栓;紫外分光光度法

中图法分类号:R781.405;R944.23;R988.2 **文献标识码**:A

Preparation and quality control of ornidazole suppository

JIANG Yan, LIU Lu-chuan, LI Nan, DUAN Yan-hua (Department of Stomatology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To prepare ornidazole suppository and establish the quality standard for the treatment of periodontitis. Methods The proper base material was chosen and the proportion of main ingredients was determined. The content of ornidazole in the ornidazole suppository was detected by ultraviolet spectrophotometry. Results For the suppository prepared by ornidazole and gelatin glycerol, the recovery rate was 100.1%, RSD was 0.3%. Conclusion The preparation technique is simple, stable in quality, and convenient, accurate and precise in quality control. It is possible to supply a new therapy to periodontitis.

Key words: ornidazole; suppository; ultraviolet spectrophotometry

牙周病是一种以厌氧菌感染为主的局部细菌感染性疾病。局部使用抗菌药物治疗因抗菌能力强,副作用小而被广泛用于临床。从19世纪70年代起,各类抗生素药物以冲洗液、含漱液、膜剂、棒剂、凝胶等形式应用于牙周炎的治疗[1],均取得了较好的疗效。但由于上述方式存在作用时间短,操作不便,制剂易污染等弊端,使其作用受到局限。笔者研制的奥硝唑牙栓,采用新一代硝基咪唑类药物,强力抗厌氧菌,耐药菌株少,特殊的栓剂设计,具有减少患者不适,便于操作等优点。现将其制备及质量控制方法报告如下。

1 材料

1.1 试药、仪器

奥硝唑原料及对照品(西安博华制药公司),明胶(国药集团化学试剂公司),甘油(北京红星化工厂)DV-800分光光度计(美国贝克曼),栓剂模具(自制)。

1.2 处方与制备

1.2.1 制备模具 根据牙周炎形成窄而深的牙周袋的特性,分别设计适用于前后牙的牙栓模具,前牙尺寸为长4 mm,宽2 mm,厚350~500 μm;后牙尺寸长4 mm,宽4 mm,厚350~500 μm,均为扁梭形小体。现以后牙为例说明。

1.2.2 处方 奥硝唑84 mg,明胶523 mg,甘油313 mg,纯化水适量,共制成约100粒。

1.2.3 制备 取与处方量明胶1:2比例的纯化水,充分溶胀明胶后,加入甘油,水浴加热溶解,无需搅拌,蒸发水分;另取适量纯化水加热溶解处方量奥硝唑后,倒入明胶甘油基质中,搅拌均匀,水浴加热,待大部分水分蒸干后,灌注于事先灭菌预热并涂有液状石蜡的模具中,冷却成型,刮去溢出部分,脱模取出即得成形牙栓,紫外光消毒备用。

2 质量控制

2.1 性状

本品为黄色扁梭形半透明栓剂,每粒含奥硝唑约800 μg。

2.2 鉴别

取本品,加入纯化水适量溶解,过滤,取续滤液适量,加三硝基苯酚试液100 ml,即生成黄色沉淀。

2.3 检查

质量差异:取牙栓10枚,精密称定其总质量为94.8 mg,平均枚质量9.48,再分别精密称定各枚的质量,每枚重量与平均重量最大差异为±5.6%(≤10%)融变时限:取牙栓3枚,进行融变时限检查,均在60 min内全部溶解,符合2005年版《中国药典》规定。

2.4 含量测定

2.4.1 确定测定波长 精密称取于105 ℃干燥至恒重的奥

基金项目:重庆市科委基金资助项目(2004BB5065)
Supported by the Sci & Tech Research Project Foundation of Scientific Committee of Chongqing (2004BB5065)

作者简介:蒋 艳(1980-),女,重庆市人,硕士研究生,主要从事牙周病方面的研究。电话:(023)66882995

通讯作者:刘鲁川,电话:(023)68757738

收稿日期:2005-10-25;修回日期:2005-11-22

硝唑对照品适量，以0.1 mol/L盐酸溶液为溶媒制成20 μg/ml标准溶液，作为对照品溶液，以稀盐酸为空白，于200～400 nm波长范围内扫描，结果显示在276 nm处有最大吸光度。另按处方比例取栓剂空白基质适量，加0.1 mol/L盐酸解制成空白基质溶液，发现基质276 nm处几无紫外吸收，所以定276 nm为测定波长。

2.4.2　绘制标准曲线，建立回归方程　　精密称取于105 ℃干燥至恒重20 mg奥硝唑对照品，置于100 ml烧瓶中，适量0.1 mol/L稀盐酸溶解，超声振荡数分钟后，同浓度盐酸稀释定容至刻度，摇匀，制成标准溶液，再量取上述溶液1、2、3、4、5、6 ml置于50 ml烧瓶，稀盐酸定容，摇匀，即得4、8、12、16、20、24 μg/ml的奥硝唑盐酸溶液，以稀盐酸为空白，分别于测定波长处测其吸收度，以吸收度为纵坐标，药物浓度为横坐标绘制标准曲线，并建立回归方程：$A = 0.031\ 49C - 0.032\ 0$，$r = 0.999\ 9$。

2.4.3　稳定性考察　　取配置好的奥硝唑溶液在0、2、4、6、8 h时段测定波长吸光度，几无变化，说明本品8 h内在0.1 mol/L盐酸溶液中比较稳定。

2.4.4　供试品含量测定　　精密称取供试品适量置于50 ml量瓶中，以0.1 mol/L盐酸为溶媒，溶解定容，再精密吸取1 ml用同浓度稀盐酸定容至50 ml，摇匀，于276 nm处测定吸收度，代入回归方程计算含量。重复5次，结果显示奥硝唑的含量为标示量的97%。

2.4.5　回收率试验　　精密称取奥硝唑对照品适量，按处方量加入辅料，置于100 ml量瓶，0.1 mol/L盐酸溶解，混匀，同浓度稀盐酸定容，从中精密称取适量，配置成不同浓度溶液，于276 nm处测定吸收度，代入回归方程计算其含量，其平均回收率为100.1%，RSD为0.3%。结果见表1。

表1　回收率试验测定结果

组别	投入量(μg/ml)	测得量(μg/ml)	回收率(%)	变异系数(%)
1	4.1	4.08	99.51	—
2	6.13	6.10	99.51	—
3	8.15	8.13	99.75	0.3
4	20	20.3	101.5	—

2.5　初步稳定性试验

将3批牙栓在室温干燥处放置7 d，考察其性状、色泽、含量等稳定性指标，结果表明，含量均在其标示量的合格范围内，其余指标无明显改变。但于2500 LX光源下直接照射，样品硬度逐渐变硬，说明该制剂应避光保存。

3　讨论

牙周炎是口腔科常见的感染性疾病，以厌氧菌感染为主。牙周炎龈下菌斑中细菌的检出率可高达90%以上，而专性厌氧菌被认为是牙周炎主要致病菌之一。临床上使用抗厌氧菌感染药物治疗牙周病已取得较好的效果。然而随着时间的推移，一些厌氧菌的耐药性不断增强，因此笔者在处方设计上选用了第三代硝基咪唑类药物奥硝唑为主药，该药在牙周病治疗方面的作用已得到验证，体外试验证明奥硝唑对牙周优势病原菌牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、具核梭杆菌和消化链球菌都有显著的抑制作用[2]。且抗菌活性明显强于替硝唑与甲硝唑，而不良反应发生率为6.7%，具有良好的耐受性[3]。而全身使用抗菌药物，理论上药物能达到所有的牙周袋等致病菌匿藏部位，但药物仍大多集中于血清。要求反复给药，出现耐药菌株，口腔菌群失调及毒副作用的机会增加，依从性也较差。笔者选用奥硝唑栓剂局部治疗牙周病，只用了口服剂量的1/300，但体外试验显示其释放的药物浓度远远超过了奥硝唑对大多数牙周致病菌最小抑菌浓度3.1 μg/ml，提高了药物治疗强度，同时减少了副作用的发生。

栓剂外形设计上，克服了以往液体制剂易流失，药物成分难以渗透至牙周袋底，在患部存留时间短，膜剂、棒剂等形状不规则，造成患者不适，医务人员操作过程中易污染等缺点，参考了以往国内外报道的相关设计，结合临床经验，分别设计了适用于前后牙牙周袋的栓剂模具。外形上基本符合牙周袋形态，边缘圆钝，大小适中，无需修剪，同时基质具有良好的弹性，不易折断，易于纳入腔道，便于医务人员操作，避免污染。

选用水溶性明胶甘油基质，栓剂放入牙周袋后，药物随着基质在龈沟液中的缓慢溶解而逐渐释放，作用时间相对较长，且能促进药物对组织细胞的渗透性，在局部维持较高的有效抑菌浓度，能最大限度地发挥药效，更好地达到局部治疗目的[4]。水溶性基质主要分为聚乙二醇类、明胶甘油类等，聚乙二醇类易吸潮，刺激性大，无弹性，患者异物感明显；而明胶甘油生物相容性好，作用温和，无毒副作用，且制备简单，所以本研究以明胶甘油作为牙栓基质。在制备明胶甘油基质时，通过试验调整两者比例，根据其软硬度、融变时限筛选出合适的比例，制备时无需搅拌，以减少气泡产生，尽量蒸干水分，得到软硬适中的栓剂。本研究制备的牙栓短期内稳定，其长期稳定性、药效及安全性，有待进一步试验。

参考文献：

[1] TROMBELLI L, TATAKIS D N. Periodontal diseases: current and future indications for local antimicrobial therapy[J]. Oral Dis, 2003, 9 (Suppl 1): 11－15.

[2] 唐　明，肖晓蓉，章锦才，等. 奥硝唑对牙周病原菌的体外抗菌作用[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志，2003，13(3)：127－129.

[3] 丁俊清，周海孝，张远芳，等. 奥硝唑用于口腔厌氧菌感染的临床研究[J]. 临床口腔医学杂志，2001，17(2)：127－129.

[4] 钱春梅，季龙凤，李进旺. 甘油明胶栓剂基质组方的改进研究[J]. 西安交通大学学报：医学版，2002，23(6)：541－543.

（编辑　陈聪连）