

的生物相容性、成膜性,以及本身具有一定的疗效等特点,是一种极有潜力的新型药物制剂辅料。随着对甲壳素及其衍生物研究的不断深入,尤其是改性为水溶性材料后,作为新型辅料的开发利用,无疑将导致剂型的不断改变,并进一步推动药物制剂的发展。

参考文献:

- [1] Hou WM, Miyazaki S, Takada M, et al. Sustained release of indomethacin from chitosan granules [J]. Chem Pharm Bull, 1985, 33: 3985.
- [2] 日本公开特许: 昭 61- 268616 [P].
- [3] Acarturk F. Preparation of a prolonged- release tablet formulation of diclofenac sodium [J]. Pharmazie, 1989, 44: 621.
- [4] 李德平, 屈步华, 伍茂福, 等. 甲壳素- 双氯灭痛缓释片的研制 [J]. 中国生化药物杂志, 1995, 16: 171.
- [5] Sawayanagi Y, Nambu N, Nagai T. Directly compressed tablets containing chitin or chitosan in addition to mannitol [J]. Chem Pharm Bull, 1982, 30: 4216.
- [6] Kawashima Y, Lin SY, Kasai A, et al. Preparation of a prolonged release tablet of Aspirin with chitosan [J]. Chem Pharm Bull, 1985, 33: 2107.
- [7] Miyazaki S, Ishi K, Dachi T. The use of chitin and chitosan as drug carriers [J]. Chem Pharm Bull, 1981, 29: 3067.
- [8] 野シス 靖夫, 山皆贤一, 东山福司. Properties of chitin and

chitosan as raw additive materials for tablet contained a- amylose [J]. 药剂学, 1985, 45: 99.

- [9] Kanke M, Katayama H, Tsuzuki S, et al. Application of chitin and chitosan to pharmaceutical preparation. I. Film Preparation and in vitro evaluation [J]. Chem Pharm Bull, 1989, 37: 523.
- [10] 敬 松. 壳多糖人工皮肤 [J]. 化工新型材料, 1993, 10: 30.
- [11] 高怀生, 黄是是, 张世达, 等. 壳聚糖- 诺氟沙星烧伤生物敷料的研究 [J]. 军事医学科学院院刊, 1993, 17: 16.
- [12] 日本公开特许: 昭 61- 61197529 [P].
- [13] 日本公开特许: 昭 60- 6078634 [P].
- [14] Nishioka Y, Kyotani S, Okamura M, et al. Release characteristics of cisplatin chitosan microspheres and effect of containing chitin [J]. Chem Pharm Bull, 1990, 38: 287.
- [15] Nishioka Y, Kyotani S, Musui H, et al. Preparation and release characteristics of cisplatin albumin microspheres containing chitin and treated with chitosan [J]. Chem Pharm Bull, 1989, 37: 3074.
- [16] 康玉微. 脱乙酰甲壳质配制耦合剂及其临床疗效 [J]. 中国药房, 1992, 3(4): 22.
- [17] 日本公开特许: 昭 60- 142927 [P].
- [18] 日本公开特许: 昭 59- 27826 [P].
- [19] 高福顺, 卓仁禧. 侧链含 5- 氟尿嘧啶甲壳胺的合成及其抗肿瘤活性的研究 [J]. 高分子学报, 1990, 3: 332.
- [20] 日本公开特许: 昭 59- 46208 [P].

收稿日期: 1999- 10- 26

国内替硝唑外用制剂的研究和临床应用

闫登亮¹, 赵喜荣¹, 宋守宗² (1. 解放军 264 医院药剂科, 太原 030001; 2. 北京军区天津药品采购供应站, 天津 300182)

摘要: 目的: 介绍替硝唑外用制剂的研究和临床应用。方法: 综述国内医药工作者开发研制的系列替硝唑外用制剂和应用现况。结果: 外用制剂可避免口服制剂所带来的不良反应, 更好地发挥其局部效应, 增加了临床应用的可选择性。结论: 替硝唑外用制剂值得推广应用。

关键词: 替硝唑; 外用制剂; 制备和应用

中图分类号: R978. 61

文献标识码: B

文章编号: 1006- 0111(2000) - 02- 0088- 03

替硝唑是继甲硝唑后新研制的一代疗效更高、疗程更短、耐受性更好的硝基咪唑类抗厌氧菌和抗原虫药。本品国产口服制剂的研究已较为成熟, 疗效显著, 但是口服给药仍有不良反应发生^[1]。为了满足临床需要, 更好地发挥药效,

国内医药工作者陆续开发研制了一系列的外用制剂, 并进行了临床应用, 本文就其外用制剂的研究和临床应用作一概述。

1 含漱剂

据湛建国报道^[2], 将替硝唑和醋酸氯己定

制成复方含漱剂,治疗口腔厌氧菌感染及其他细菌引起的咽峡炎及口腔溃疡等,疗效显著。其处方简单,制备方便,稳定性好,且局部刺激性小,杀菌作用强。处方为:替硝唑 0.2g,醋酸氯己定 0.2g,橘子精适量,加蒸馏水至 1000ml。孙伟等^[3]将 0.12% 替硝唑、0.12% 的醋酸洗必泰、5% 甘油、矫味剂适量制成复方替硝唑漱口液,临床试验结果表明该漱口液对牙周炎、冠周炎、牙周脓肿等均有良好的疗效。

2 膜剂

据周燕妮报道将 0.5g 替硝唑, PVA-1750 PVA-124 CMC-Na=1:1:2 适量,甘油 2ml,尼泊金乙酯 0.1g,蒸馏水加至 50ml。制成淡乳白色半透明的替硝唑缓释膜剂,本药膜经临床初步试验证明,对牙周炎及牙龈炎十分有效,而且本品安全、无毒、无刺激性,可吸收,成本低,制作简便,局部有效浓度大大高于口服和注射替硝唑的血药浓度,且可减轻由于全身给药而引起的胃肠道、肝、肾等不良反应^[4]。王震等^[5]将 2g 替硝唑, 0.45g 氧氟沙星, PVA₀₄₈₆ 15g, CMC-Na 5.0g, 甘油 3.5ml, 稀盐酸适量, 加蒸馏水 100ml 制备成复方替硝唑膜剂, 增强了抗炎活性, 避免了全身用药产生的副作用。

3 乳膏剂

郑学洪等^[6]将替硝唑 15g 溶于热的蒸馏水中,加甘油 50g、对羟基苯甲酸乙酯 1g 搅匀,此为水相;另取十八醇 100g、液状石蜡 100g、白凡士林 130g、平平加 0.25g,氮酮 20g 加热使熔,此为油相。在 80℃ 将油相加入到水相中使其充分乳化得到白色 O/W 型乳膏。作者并对 60 例痤疮患者作了疗效观察,结果发现该乳膏对有炎性皮损的痤疮疗效显著,总有效率达 81.7%。还有报道^[7]将替硝唑和环丙沙星制备成复方乳膏剂,治疗酒渣鼻,治愈率为 88.9%,杀螨率为 100%。

4 凝胶剂

丁玉峰等^[8]用卡波姆-940 作基质制成的替硝唑外用凝胶剂,产品晶莹透明,无刺激性,稳定性好,质量易于控制,能够满足临床需要。临床应用于毛囊虫感染性疾病,如痤疮、酒渣

鼻、毛囊虫病、疥疮等症的治疗。据报道^[9]氮酮能够选择性地促进替硝唑凝胶的透皮吸收。以 3% 或 5% 氮酮为促进剂研制而成的替硝唑凝胶剂,对离体皮肤有较好的透皮吸收作用。

5 棒剂

临床上将棒剂用于牙周袋内给药可延缓药物的吸收,延长药物的作用时间,减少给药次数和用量,减少毒副作用的发生。将替硝唑分散在明胶溶液中与硬脂酸按一定比例融合,制成含有替硝唑 0.6mg 的棒剂。作用效果良好,且不受进食的影响^[10]。杨莲芝等^[11]将替硝唑与环丙沙星等制成含替硝唑 10% 的复方牙棒,治疗各种口腔疾病患者 373 例。结果所有患者均在 3~5d 内痊愈。比口服消炎药、3% 双氧水局部冲洗后涂碘甘油治疗组提前 2~3d 痊愈,无任何不良反应发生。

6 栓剂

据报道^[12],将替硝唑 50g,盐酸环丙沙星 25g, 36 型半合成脂肪酸酯、调剂剂及润滑剂适量,制成重 2g 的复方替硝唑肛门栓,治疗慢性盆腔炎患者 420 例,其中治愈 341 例,有效 67 例,总有效率为 97%。何芙蓉等^[13]用 200g 替硝唑细粉,氧氟沙星 25g,半合成脂肪酸甘油酯适量,制成 1000 粒复方替硝唑栓,临床治疗 60 例滴虫性阴道炎患者,6d 为 1 疗程,用药 2 个疗程后,治愈 54 例,余 6 例为有效,治愈率为 90%,总有效率为 100%。所有患者治疗期间无任何不良反应发生。

7 阴道泡腾片

据杜芬英等^[14]报道,用替硝唑 50g,酒石酸 10.2g,碳酸氢钠 11.5g,吐温-80 1.2g,聚乙烯吡咯烷酮 3.2g,低取代羟丙基纤维素 1.6g,硬脂酸镁 0.64g,制成 100 片替硝唑泡腾片,用于治疗 42 例阴道炎患者,每晚 1 粒,隔日 1 次,用药 2 次后,滴虫性阴道炎患者 18 例全部痊愈,霉菌性阴道炎患者 8 例亦痊愈,细菌性阴道炎患者 16 例中,有 14 例痊愈。另据报道^[15],应用家兔阴道毛滴虫感染模型,对替硝唑和甲硝唑泡腾片分别进行抗阴道毛滴虫感染研究,结果发现,替硝唑泡腾片抗阴道毛滴虫感染的效

果明显强于甲硝唑泡腾片, 阴道给药的局部药物浓度高、疗程短、耐受性好、毒性低。

8 冻胶剂

据报道^[16], 采用临床分离的人毛滴虫感染家兔阴道, 测定了替硝唑冻胶剂(含替硝唑40mg/ml)体内抗人阴道毛滴虫的疗效。结果表明, 替硝唑冻胶剂基本保持了替硝唑的活性, 阴道给药效果显著, 不良反应小, 为临床引用替硝唑冻胶剂提供了依据。

9 明胶海绵剂

据报道^[17], 将替硝唑 1g, 明胶 20g, 37% 的甲醛 2ml, 水 200ml 制成替硝唑明胶海绵剂, 随机选择拔除下颌阻生智齿患者 56 名, 其中 28 例患者于拔牙后即将替硝唑明胶海绵置于拔牙创窝内, 另 28 名患者按说明口服替硝唑片, 连服 3d。二组患者术前下颌智齿阻生情况、局部软组织的炎症情况、拔牙手术时间均无明显差异。术后 5~6d 检查发现, 使用替硝唑明胶海绵的 28 例患者, 无 1 例发生干槽症, 使用过程中未见不良反应发生。而口服替硝唑片的 28 例患者中, 有 3 例发生干槽症。

10 搽剂

由替硝唑、水杨酸、薄荷脑、甘油等药物组成的外用搽剂, 具有抗炎、杀虫作用, 临床用于寻常痤疮、酒渣鼻等皮肤科疾病的治疗^[18]。其疗效显著, 性能稳定。

参考文献:

- [1] 魏育英, 吴熙瑞, 肖敦振, 等. 替硝唑治疗滴虫性阴道炎的疗效[J]. 同济医科大学学报, 1995, 24(2): 145.
- [2] 湛建国, 程泽能, 张郁丛. 复方替硝唑含漱剂的研制[J]. 中国药学杂志, 1997, 32(2): 94.

- [3] 孙伟, 马传学, 奚平茹, 等. 系数倍率法测定复方替硝唑含漱剂中替硝唑和洗必泰的含量[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(7): 311.
- [4] 周燕妮. 牙用替硝唑缓释药膜的制备[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(6): 368.
- [5] 王震, 冒震, 朱兴年, 等. 复方替硝唑膜剂的研制[J]. 中国药房, 1998, 9(1): 23.
- [6] 郑学洪, 都成怀, 周建标, 等. 替硝唑乳膏的制备及临床应用[J]. 军队医药杂志, 1998, 8(5): 52.
- [7] 谷杰, 初文英, 孙然第, 等. 复方替硝唑乳膏的制备及临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 1998, 18(11): 513.
- [8] 丁玉峰, 王新桃, 曾勤. 替硝唑凝胶剂的研制[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(7): 403.
- [9] 柏干荣, 罗波. 氮酮对替硝唑凝胶透皮吸收作用影响的实验研究[J]. 军队医药杂志, 1998, 8(4): 35.
- [10] 袁弘, 严岭. 替硝唑棒剂的研制[J]. 中国现代应用药学, 1997, 14(5): 28.
- [11] 杨莲芝, 晏玉英, 张正福, 等. 复方牙棒的制备和临床应用[J]. 华西药学杂志, 1997, 12(4): 267.
- [12] 谷杰, 周仲强, 卢宇平. 复方替硝唑栓的制备、质量控制及临床应用[J]. 中国药房, 1996, 7(6): 262.
- [13] 何芙蓉, 翟建军, 闫小燕, 等. 复方替硝唑栓的研制与临床应用[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(9): 598.
- [14] 杜芬英, 陈洪轩, 王荔, 等. 替硝唑阴道泡腾片的制备及临床疗效观察[J]. 中国药科大学学报, 1996, 27(10): 637.
- [15] 陈家英, 钱红美, 王梦. 替硝唑阴道泡腾片抗家兔阴道毛滴虫感染效果[J]. 西北药学杂志, 1998, 13(1): 17.
- [16] 郭青龙, 倪梦祥, 王龙. 替硝唑冻胶剂对阴道毛滴虫的疗效[J]. 中国药科大学学报, 1996, 27(7): 432.
- [17] 邹纯才. 替硝唑明胶海绵剂的研制及临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(9): 525.
- [18] 刘晋华, 李建新, 李冬梅, 等. 高效液相色谱法测定复方替硝唑搽剂中替硝唑和水杨酸的含量[J]. 华北药学, 1999, 10(8): 13.

收稿日期: 1999-10-12

(上接第 79 页)

- [2] 刘彬. 活性氧与皮肤病[J]. 国外医学皮肤病学分册, 1989, 1: 1.
- [3] 八木国夫. 过酸化脂质の测定[J]. 临床病理, 1979, 23: 115.
- [4] 袁勤生. 邻苯三酚自氧化法测定 SOD 活性[J]. 医药工业, 1983, 16: 16.
- [5] Hafeman DG. Effect of dietary selenium on erythrocyte and liver glutathione peroxidase in the rat[J]. J Nutri, 1973, 104: 580.

- [6] Bradford M M. A rapid and sensitive method for the quantitative of microgram quantitative of protein utilizing the principle of protein-dye binding[J]. Anal Biochem, 1976, 72: 248.
- [7] 陈本懋. 自由基和过氧化脂质与医学的关系[J]. 河南医科大学学报, 1987, 3: 319.
- [8] 赵嘉荣, 郝晓菁, 贾义星, 等. 氧自由基与银屑病关系探讨[J]. 华北药学, 1997, 8(2): 12.

收稿日期: 1999-10-15