

替硝唑剂型的开发及临床应用

李文杰 罗本周¹ 刘顺良 (解放军第251医院 张家口 075000; ¹河北宣化通信学院)

关键词 替硝唑; 制剂; 临床应用

替硝唑为近年问世的确基咪唑类衍生物,是继甲硝唑后研制的抗厌氧菌及抗原虫药物。经临床验证,替硝唑比甲硝唑疗效高,不易产生耐药性,体内分布广,并能有效地通过血脑屏障,且副作用也明显低于甲硝唑。国内1993年开发了片剂,1996年开发了大输液制剂,目前临床上又有一些新制剂,并取得了满意疗效,现就有关文献报道综述如下。

1 替硝唑阴道泡腾片

杜芬英等^[1]报道了替硝唑阴道泡腾片。处方: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,共制100片。该制剂解决了栓剂基质受体温作用熔融后连同药物流失而影响疗效,污染衣物及患者的不适感,避免了全身用药的不良反应。泡腾片在阴道滞留时间长,不妨碍患者正常活动,阴道炎患者采取本品治疗,每晚睡前塞入2片,隔日1次,用药2次后,42例患者中18例滴虫性阴道炎痊愈,所有8例霉菌性阴道炎患者痊愈,16例细菌性阴道炎患者中14例痊愈。陈家英等^[2]应用家兔阴道毛滴虫感染模型,对替硝唑,甲硝唑泡腾片抗阴道毛滴虫感染的作用进行了观察,结果表明,阴道毛滴虫半数抑虫率用药剂量,替硝唑为5.34mg/kg,甲硝唑为8.50mg/kg,两者有显著性差异,证实了替硝唑泡腾片抗阴道毛滴虫感染的效果强于甲硝唑泡腾片。

2 替硝唑栓剂

谷杰等^[3]报道了替硝唑栓剂。处方:替硝唑 50g,盐酸环丙沙星 25g,36型半合成脂肪酸

酯适量,调剂剂及润滑剂适量,制成重2g栓剂100枚。用本品治疗慢性盆腔炎患者,bid,早晚各1枚塞入肛门,14d为1疗程,连用2个疗程,420例慢性盆腔炎患者341例治愈,67例有效,总有效率97%。

王克森等^[4]报道的替硝唑阴道栓,每晚睡前放入1粒,隔日1次,用药2次后,583例阴道炎患者中,滴虫性阴道炎痊愈199例,占99%,老年性阴道炎痊愈184例,占100%,霉菌性阴道炎痊愈197例占99%,总有效率为100%。

3 替硝唑乳膏

谷杰等^[5]报道了替硝唑乳膏。处方:替硝唑 15g,盐酸环丙沙星 10g,白凡士林 100g,十六醇 80g,单硬脂酸甘油酯 60g,液体石蜡 40g,甘油 120g,十二烷基硫酸钠 6g,平平加-O₂₀ 4g,蒸馏水加至1000g。用本品涂抹方法治疗酒糟鼻患者36例,其中23例治疗前查到螨虫,bid,8周判定疗效,治疗结果,11例治愈,有效21例,总有效率88.9%,治疗后患者均为查到螨虫,对照组用甲氯霜(2%甲硝唑,0.5%氯霉素与相同基质制成乳膏)治疗40例,用药方法相同,治疗结果,3例治愈,有效23例,总有效率65.5%,治疗前21例查到螨虫,治疗后仍有6例查到螨虫,替硝唑乳膏杀螨率为100%,对照组杀螨率为71.4%,两组经统计学处理,治愈率,总有效率,及杀螨率P值均P<0.05,有显著性差异。

4 替硝唑棒剂

袁弘等^[6]报道了替硝唑棒剂。将药物分散于明胶溶液中,硬脂酸加热熔融后加入到明

胶溶液中,搅拌均匀,待稍冷后铺膜,干燥后切割成长30mm,宽2.0mm,厚0.7mm的棒剂,每根棒剂含替硝唑6.0mg,用于牙周袋内给药治疗牙周炎。用替硝唑棒剂治疗牙周炎解决了含片、膜剂作局部治疗由于唾液分泌和吞咽,使有效浓度难以持久,也解决了药物牙线置于牙周袋内复杂问题,棒剂本身有一定硬度,可插入到牙周袋内,长时间在牙周袋内维持较高的药物浓度,且不受进食因素的影响,1wk用药2~3次,效果比较理想,病人乐意接受。

5 替硝唑凝胶剂

雷嘉川等^[7]报道了替硝唑凝胶剂。处方:替硝唑50g,95%乙醇120g,丙二醇50g,三乙醇胺9g,4%卡巴甫-940水溶液125g,蒸馏水适量,制成约500g。本品可用于治疗痤疮、酒糟鼻、毛囊感染性疾病。该制剂具有释药快,作用迅速,无油腻性,易于涂层,对皮肤和粘膜无刺激,皮肤耦合效果好,因其见效快而深受患者好评。

郭青龙等^[8]对替硝唑胶冻剂抗阴道毛滴虫疗效进行了研究,对40只被阴道毛滴虫感染的家兔用替硝唑胶冻剂和甲硝唑分别对照治疗,替硝唑胶冻剂给药7d 10mg/(kg·d)就能全部杀灭虫体,而同样条件下甲硝唑则需20mg/(kg·d)才能达到同样效果。已证实替硝唑胶冻剂基本保持了替硝唑活性,阴道给药效果明显,副反应小,为临床应用替硝唑胶冻剂提供了依据。

6 替硝唑膜剂

王震等^[9]报道了替硝唑膜剂。处方:替硝唑2.0g,氧氟沙星0.45g,PVA₀₄₈₆15g,CMG-Na5.0g,甘油3.5ml,稀盐酸适量,蒸馏水加至100ml。将膜材料倾倒入预先涂有少量液体石蜡的玻璃板上,于超净工作台上制膜1200cm²,干燥脱膜,切成3.5cm×9cm块。膜剂中除主药替硝唑外,加入了抗菌谱广、高效、低毒的喹诺酮类抗生素,以增强抗菌消炎效果,本品无刺激性,经临床应用,疗效显著,避免了全身用药引起的副反应。

7 替硝唑含漱剂

湛建国等^[10]报道的替硝唑含漱剂。处方:替硝唑0.2g,醋酸氯己定0.2g,橘子香精适量,蒸馏水加至100ml。替硝唑含漱剂用于治疗口腔厌氧菌感染及其它细菌引起的咽峡炎,口腔溃疡等,用法用量为每4h1次,每次10~15ml,不必用清水漱口,以增加疗效,含漱时间不得少于30s,该制剂处方简单,制备容易,作为医院制剂开发很有前途。

8 替硝唑胶囊剂

李俊杰等^[11]对替硝唑胶囊剂的相对生物利用度进行了研究,结果证实,替硝唑胶囊与片剂的药物动力学参数相似,其药物动力学特征呈一房室开放模型,以替硝唑片剂为参比,替硝唑胶囊剂的相对生物利用度为97.6%,两种制剂的药物动力学参数 T_{max} 、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ 和 AUC ,经统计学处理差异不显著,说明两种制剂具有生物等效性。

9 替硝唑软膏

王志朝等^[12]报道的替硝唑软膏。处方:替硝唑5g,薄荷油5g,甘油160g,HPMC6g,CMC10g,SDS26g,碳酸钙410g,甜菊糖0.2g,食用香精2.0g,蒸馏水加至1000g。该制剂具有抗菌消炎,止痛减轻浮肿,促进肉芽生长,加速创面愈合等作用,是治疗牙周炎,牙龈炎感染的较好制剂,治疗方法,将1~2g软膏涂在牙刷上刷均匀起泡后,含4min清水漱口,早晚各1次,7d为1疗程,经治疗62例牙周炎、牙龈炎患者有效率为95.3%,治疗期间未见不良反应。

参考文献

- 1 杜芬莫,陈洪轩,王荔等.替硝唑阴道泡腾片的制备及临床疗效观察.中国药科大学学报,1996,27(10):637
- 2 陈家英,钱红美,替硝唑泡腾片抗家兔阴道毛滴虫感染效果.西北药学杂志,1998,13(1):17
- 3 谷杰,周仲强,卢宇平等.复方替硝唑栓的制备,质量控制及临床应用.中国药房,1996,7(6):262
- 4 王克森,徐传新,董衍等.替硝唑栓的研制及临床应用.中国医院药学杂志,1996,16(1):17
- 5 谷杰,初文英,孙然等.复方替硝唑乳膏的制备及临床应用.中国医院药学杂志,1997,17(11):513
- 6 袁弘.替硝唑棒剂的研制.中国现代应用药学,1997,14(5):28

- 7 雷嘉川, 颜玉莲, 罗顺德等. 替硝唑凝胶剂的研制. 中国药房, 1998, 9(2): 66
- 8 郭青龙, 倪孟祥, 王龙, 替硝唑胶冻剂对阴道毛滴虫的疗效. 中国药科大学学报, 1996, 27(7): 432
- 9 王震, 冒镇, 朱兴年等. 复方替硝唑膜剂的研制. 中国药房, 1998, 9(1): 23
- 10 湛建国, 程泽能, 张郁葱. 复方替硝唑含漱剂的研制. 中国药学杂志, 1997, 32(2): 94
- 11 李俊杰, 石克成, 曹世珍等. 替硝唑胶囊剂的相对生物利用度. 中国医院药学杂志, 1998, 18(8): 341
- 12 王志朝, 郑汉平, 张宜等. 替硝唑软膏的研制与临床应用. 军队医药杂志, 1998, 8(3): 46

(收稿: 1998-11-01)

维生素 B₆ 的临床新用途: 治疗自闭症

叶杉 (杭州中美华东制药有限公司 杭州 310011)

儿童自闭症 (Autism) 亦称孤独症, 是一种严重的全面发展障碍疾病。主要障碍是认识的发展困难, 表现出来的症状是认识、语言发展障碍和社交障碍。

世界上发达国家对自闭症的研究已有半个世纪, 但因对其病因的分歧, 还无特殊有效的药物治疗手段, 一般认为有效的方法是对自闭症儿童及早进行认识技能培养, 行为矫正和语言技能训练, 使患儿症状得到改善和康复。在我国, 虽然患儿数目庞大 (约几十万至上百万^[1]), 但对自闭症的研究才刚刚起步, 人们对此症知之甚少, 就连医学界对此症也还比较陌生, 有很大一部分病例被当作弱智进行治疗, 使得不少患儿丧失了最佳的治疗时机, 失去了康复的可能。

在国外多年的研究和治疗中, VitB₆ 是一种有效的安全治疗儿童自闭症的药物, 它对自闭症的有效性和安全性被不断地报道。VitB₆, 又称吡多辛, 它能促进氨基酸吸收和蛋白质合成, 催化谷氨酸变成 γ -氨基丁酸, 抑制中枢, 具有某种程度的抗惊厥和减少脑电图异常改变的功能, 在临床上它被用于其他 VB 缺乏时合用, 防治异烟肼的中枢兴奋和周围神经炎等。

用 VitB₆ 治疗自闭症始于60年代, 多年的临床研究显示大剂量口服 VitB₆ (0.2~1g/d), 特别是与镁联合治疗自闭症, 患儿的许多方面可得到显著改善, 这证明了 VitB₆ 对患儿和成

年人有很大好处。同时自60年代以来的众多研究中, 没有一个研究对 VitB₆ 的有效性提出过疑问, 至今还无其他药物得到过如此积极的结论, 同时也没有文献报道过 VitB₆ 会产生毒副作用, 估计也不会有此方面的报道。数千计的自闭症儿童在60年代、70年代和80年代初大剂量地服用 VitB₆, 也没有发生不良作用的报道。

但在1983年, 有篇报告^[2]报道每日服用 2~6g VitB₆ 的病人发生了不良反应, 表现为末梢神经痛, 即手和脚感到麻木和刺痛, 但不良反应发生率极低 (数千例病人中只有4例), 不是永久性的且未危及生命, 在中断 VB₆ 或明显减少剂量时不良反应症状很快消失。

另有文献^[2]报道发生这些副作用病人都是在大量服用 VitB₆ 时未摄取镁、其他 VB 或营养素, 因此推测副作用的发生可能不是 VitB₆ 的毒性而是缺少镁及其他 B 类维生素, 并报道了许多病人每日服用 1g VitB₆ (与 400mg 镁和其他营养素同服) 30a 而身体非常健康的实例, 从而显示 VitB₆ 用于自闭症的治疗是有效而安全的。

参考文献

- 李慧玲, 周耿主编. 孤独症儿童教育与训练文集. 北京: 北京出版社, 1997. 4
- <http://www.autism-society.org/News&Discussion>, 1998. 1

(收稿: 1998-08-31)