用于治疗牙周炎的抗菌药局部缓释递送系统的研究进展

闫秋霖[1]，吴恒乾[2]，高　岩[2]，王正平[1,3]，韩　军[1,3]*

（1. 聊城大学生物制药研究院，山东聊城 252059；2. 济南大学化学化工学院，山东济南 250022；3. 聊城高新生物技术有限公司，山东聊城 252059）

摘要：牙周炎是由牙菌斑生物膜引起的牙周组织慢性感染，会导致牙齿松动、牙龈萎缩，主要致病菌包括牙龈卟啉单胞菌等。基于牙周袋内丰富的血管，局部递送抗菌药可使药物直接作用于病变部位，提高生物利用度。文章重点介绍了已上市的用于牙周炎治疗的可生物降解局部递药系统，总结了相关药物的处方及制备过程，以期为牙周炎治疗新剂型的开发提供参考。

关键词：牙周炎；局部药物递送；缓释；抗菌药；研究进展

中图分类号：R944.9；R781.42；R978.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255 (2024) 09-1186-07

引用：闫秋霖，吴恒乾，高　岩，等．用于治疗牙周炎的抗菌药局部缓释递送系统的研究进展 [J]．中国医药工业杂志，2024, 55 (9) : 1186-1192．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.09.003

Research Progress on the Local Sustained-release Delivery Systems of Antibacterial Drugs for Periodontitis Treatment

YAN Qiulin[1], WU Hengqian[3], GAO Yan[3], WANG Zhengping[1,2], HAN Jun[1,2]*

(*1. Institute of Biopharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059; 2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Jinan University, Jinan 250022; 3. Liaocheng High-Tech Biotechnology Co., Ltd., Liaocheng 252059*)

ABSTRACT: Periodontitis is a chronic infection of the periodontal tissue caused by the biofilm of dental plaque, which can lead to tooth loosening, gum atrophy. Its main pathogenic bacteria include *Porphyromonas gingivalis*. Based on the abundant blood vessels in the periodontal pocket, local delivery of antibacterial drugs can make drugs act directly on the lesion site and improve the bioavailability. This paper focuses on introducing biodegradable local drug delivery systems that have been marketed for the treatment of periodontitis, and summarizes the relevant drug prescriptions and preparation processes, hoping to provide a reference for the development of new dosage forms for the treatment of periodontitis.

Key Words: periodontitis; local drug delivery; sustained-release; antibacterial drug; research progress

根据病程的发展和牙周组织的不同损坏程度，牙周病分为牙龈病和牙周炎。单纯的牙龈炎症被称为牙龈病，即通常所说的牙龈炎[1]。牙周炎是由牙菌斑生物膜引起的牙周组织慢性感染，随着病情的加重，炎症会弥散至牙周组织，包括牙龈、牙槽骨，造成牙齿松动、牙龈萎缩，甚至牙齿脱落[2—4]；同时产生牙周袋（图 1）[5]，即指位于牙齿和牙龈之间的深口袋。牙周袋内氧气含量极低，革兰阴性厌氧菌会大量繁殖，附着于牙齿表面并产生牙菌斑[6—7]。研究[8—10]表明，牙周炎的主要致病菌为牙龈卟啉单胞菌、黏性放线菌、具核梭杆菌、中间普氏菌等。而细菌生物膜是抗菌药物难以达到预期治疗效果的一大阻碍。

目前牙周炎的治疗方法分为手术治疗和非手术治疗[11]。手术治疗可通过机械方式有效清除生物膜，但操作难度较高，且整个疗程需要进行多次手术，

收稿日期：2024-04-27

基金项目：“重大新药创制”科技重大专项（2017ZX09201003-013）、山东省泰山学者研究基金资助项目（319190201）、山东省抗体药物协同创新中心开放项目（CIC-AD1828）

作者简介：闫秋霖（1998—），女，硕士研究生，专业方向：分析化学。

通信作者：韩　军（1966—），男，教授，硕士生导师，从事药物新剂型的研究。

E-mail：junhanmail@163.com

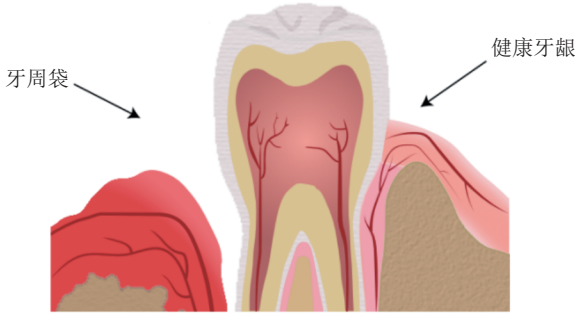


图 1 健康牙龈与牙周炎

Fig.1 Healthy Gum versus Periodontitis

患者的接受度低。采用传统方式口服抗菌药易产生耐药性以及胃肠道刺激性，且只有部分药物可到达牙周袋内，生物利用度低。

鉴于牙周袋内存在丰富的血管，可采用局部递送抗菌药的方式使药物直接作用于病变部位[12]，以提高药物的生物利用度。治疗牙周炎的局部递药系统所装载的药物包括抗菌药和外用消毒剂。常用的抗菌药包括米诺环素（minocycline，MIN）、多西环素（doxycycline，DX）、四环素以及甲硝唑等硝基咪唑类化合物；常用的外用消毒剂是氯己定（chlorhexidine，CHX）。根据载体材料是否可生物降解，可将牙周袋局部递药系统分为可生物降解系统和非生物降解系统[13]。后者应用后需通过手术取出，会破坏已愈合的创面，不利于伤口恢复；前者应用后无需取出，增强了患者的依从性。本文将介绍已上市的用于牙周炎治疗的可生物降解局部递药系统，并总结相关药物的处方及制备过程。表 1 总结了相关上市产品[14—20]。下面按剂型分别介绍。

1 微球（microspheres）

近年来，可生物降解微球因能通过多种途径递送各种性质的药物分子，以及低剂量、低不良反应的优点，在医学领域得到广泛应用[21]。已上市的这类代表药物为 Arestin®。Arestin® 由美国 Orapharma 公司研发，是负载盐酸米诺环素的 PLGA 微球制剂，平均粒径为 64.40 μm[22]，龈下注射给药，不需添加额外的黏合剂和敷料，即可在牙周袋内持续释放药物 14 ～ 21 d。

该微球通过相分离法制备。首先将 PLGA 溶于 DCM 中制备聚合物溶液，再将盐酸米诺环素包封在聚合物溶液中。然后，通过添加相诱导剂使聚合物溶液以液滴（凝聚物）形式分离，并附着在治疗剂相上。接着，在上述混合物中添加硬化剂（挥发性硅氧烷）并不断搅拌，收集生成的固体微粒进行减压干燥，即得[23]。

PLGA 载药微球的释放速率相对缓慢，释药周期长，可减少频繁给药带给患者的痛苦。而且，微球制剂可注射给药，能保持药物在局部的较高浓度[24]。

药物的溶出度 / 释放度检测是控制批次质量、确定成分、阐明药物释放机制的主要手段之一。但

表 1 已上市的治疗牙周炎的可降解局部递送系统

Tab.1 Listed Degradable Topical Delivery Systems for Periodontitis Treatment

商品名	剂型	规格	API	聚合物基质	作用时间 /d	作用机制	参考文献
Arestin®	微球	1 mg	盐酸米诺环素	PLGA	14 ～ 21	抑制蛋白质合成	[14]
Atridox®	凝胶	10%	盐酸多西环素	36.7% PLA、63.3% *N*- 甲基吡咯烷酮（NMP）	7	抑制蛋白质合成	[15]
Elyzol®	凝胶	25%	苯甲酸甲硝唑	单油酸甘油酯、芝麻油	7	干扰核酸代谢	[16]
Chlosite®[1)]	凝胶	1.5%	葡萄糖酸氯己定（chlorhexidine digluconate，CHG）、盐酸氯己定	黄原胶	15	沉淀细胞质内容物以及破坏细胞壁	[17]
PerioChip®	芯片	2.5 mg	CHG	水解明胶、戊二醛、甘油	7 ～ 10	沉淀细胞质内容物以及破坏细胞壁	[18]
Periocline®	软膏	2%	盐酸米诺环素	氯化镁、羟乙纤维素、Eudragit RS、三乙酸甘油酯、甘油	7 ～ 14	抑制蛋白质合成	[19]
Pericol-CG®	膜剂	2.5 mg	CHX	黄原胶	7	沉淀细胞质内容物以及破坏细胞壁	[20]

注：[1)] 该产品属于医疗器械类。

目前尚无针对应用于牙周袋的 PLGA 微球制剂的标准化溶出 / 释放检测方法。PATEL 等 [25] 基于牙周袋的生理构造，构建了一种小体积的溶出设备。该设备通过 3D 打印技术制造了含有内部凹槽的微球储存器，并通过调整龈沟液的体积、组成和流速，尽可能地模拟牙周袋环境。采用不同的处方或工艺参数制备了负载盐酸米诺环素的 PLGA 微球，用以测试该溶出设备的检测效能。结果显示，采用该溶出方法能检测不同处方微球制剂溶出曲线的差异，说明该设备可用于牙周炎治疗用 PLGA 微球制剂的溶出度检测，并有助于研究不同微粒系统释放盐酸米诺环素的潜在机制。

2　纳米粒 (nanoparticles)

牙周炎的治疗需要考虑到多方面因素，药物联用往往疗效更优。阿托伐他汀 (atorvastatin，AS) 具有降血脂、抗炎、免疫调节、抗氧化及刺激骨形成的作用，有利于牙槽骨损伤的恢复 [26—27]。YILDIRIM 等 [28] 采用纳米沉淀技术开发了一种壳聚糖纳米颗粒 (chitosan nanoparticles，CSNP) 递药系统，以共负载用于牙周炎治疗的 AS 和 DX。结果显示，该负载 AS/DX 的体系包封率在 (81.6±1.8) %～ (90.4±2.4) %，可持续 9 d 释放药物，存在改善牙周疾病的可能性。

3　软膏剂 (ointments)

软膏作为一种半固体制剂，可长时间黏附在皮肤及黏膜表面，同时具有保护创面的作用，适用于慢性牙周炎的辅助治疗。Periocline® 是由日本 Sunstar 公司研发的盐酸米诺环素软膏，通过龈下注射的方式给药，缓释时间长达 7 d[29]。Periocline® 的制备方法如下：将羟乙纤维素和氯化镁分散在甘油中，加热溶解，冷却至 50 ℃后加入盐酸米诺环素，充分搅拌后，加入分散在三乙酸甘油酯中的 Eudragit RS，即得 [30]。

4　龈下植入剂 (implants)

传统植入剂是指一类经手术植入体内或皮下，或经穿刺导入皮下的控释药物制剂 [31]。而龈下植入剂可放置在因牙龈炎症所致的牙周袋内，无需手术或穿刺，大幅提高了患者依从性。以色列 Dexcel Pharma 公司研发了一款可降解性龈下植入薄片 PerioChip®（图 2 中箭头所示），药物缓释时间达 7～10 d[32]。该产品的 API 为 CHG，采用甘油为增塑剂以提高植入剂的柔韧性，采用医药级水解明胶 (Byco E®) 与戊二醛交联作为其聚合物基质。

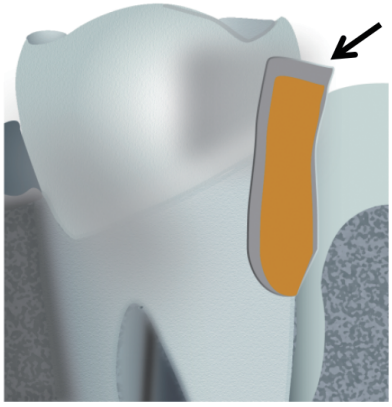


图 2　龈下植入剂
Fig.2　Subgingival Implants

OBAIDAT 等 [33] 通过挤出法制备了负载四环素的聚合物植入物。该制剂采用聚乙烯醇和山嵛酸甘油酯 (glyceryl behenate，GB) 为基质，通过添加不同比例的聚合物（黄原胶、卡拉胶、HPMC 和透明质酸钠），以控制药物释放，并筛选最佳处方。体外释放试验表明，当植入物中黄原胶含量较高时，50 %的四环素在不到 12　h 内释放，遵循 Fick 扩散定律；当卡拉胶的含量较高时，植入物的药物释放速度最低，且符合零级释放定律，表明四环素与卡拉胶的结合度较高。

JAIN 等 [34] 设计了一种可降解的圆盘状聚合物植入剂，共载入 MIN（主要抗菌药）、塞来昔布、辛伐他汀和盐酸多西环素，进行联合给药。以醋酸邻苯二甲酸纤维素、泊洛沙姆（普朗尼克 F127）为控释载体，与 4 种药物研磨、混匀，通过压片法制备圆盘状聚合物植入剂，然后在该植入剂表面涂覆羟乙纤维素溶液，作为聚合物包衣层。通过山羊颊黏膜的体外黏附试验可知，该圆盘状聚合物植入剂的黏附时间为 9.0 ～ 12.5 h，并且 MIN、塞来昔布、盐酸多西环素、辛伐他汀在黏膜中 72 h 的渗透保留量分别为 7.33 %、6.59 %、8.77 %、5.22 %。与未处理

的牙周炎模型大鼠相比，用该植入剂处理的大鼠牙龈显示出更少的细菌菌落，说明该植入剂具有明显的抑菌活性，适用于急性期牙周炎的治疗。

甲硝唑是治疗牙周炎较为成熟的一种药物。与口服给药相比，使用负载甲硝唑牙用膜剂的患者，梭杆菌及革兰阴性厌氧菌的检出率以及牙周袋的深度和龈沟出血指数明显下降[35]。JUNMAHASATHIEN 等[36]研制了负载甲硝唑的果胶薄膜。体外释放试验结果显示，该负载甲硝唑的低甲氧基果胶薄膜在牙周袋内的药物释放时间长达 7 d，且对牙龈炎症的主要致病菌（牙龈卟啉单胞菌等）具有有效的抑制作用。

5 凝胶剂（gel）

5.1 水凝胶（hydrogels）

水凝胶是一种特殊的药物递送系统，含水量高、生物相容性良好、具有类生理组织的物理特性[37]，可负载不同类型药物，如抗菌药、抗菌肽及多酚类化合物等。JOHNSON 等[38]设计、制备了由纤维素纳米纤维和 κ- 卡拉胶寡糖纳米微粒组成的水凝胶，并负载表面活性素和 herbmedotcin（一种抗菌药）以实现联合给药。抗菌试验结果显示，该水凝胶对牙龈卟啉单胞菌、铜绿假单胞菌、具核梭杆菌和变异链球菌等牙周病致病菌具有较强的抑制活性。KERDMANEE 等[39]开发了一种以泊洛沙姆 407 和透明质酸为基质的囊泡凝胶，负载阿奇霉素（azithromycin，AZM）。与 AZM 溶液相比，添加 AZM 的囊泡凝胶可持续 72 h 释放药物。

肽类抗菌产品凭借耐药菌的低出现率和生物可代谢等优点，受到研究者的关注。彭湃然等[40]以抗菌肽 DP7 为 API，采用冷溶法构建了一种牙周抗菌肽缓释水凝胶。结果显示，该水凝胶制剂在 37 ℃下的胶凝时间为（15.40±0.89）s，药物缓释长达 7 d，可作为一种治疗牙周炎的辅助药物。

意大利 Ghimas 公司生产了一款以盐酸氯己定和 CHG 为 API、黄原胶作为凝胶载体的凝胶制剂——Chlosite®，该产品可在牙周袋内持续 15 d 释放药物，且无需在后期取出。KIM 等[41]以 Chlosite® 作为阳性对照，采用凝聚法制备了黄原胶 - 壳聚糖生物聚合物 CHX 凝胶。结果显示，CHX 从该凝胶中的体外释放符合非 Fick 扩散定律，且对人真皮层纤维细胞无细胞毒性。流变学分析表明，该凝胶表现出黏塑性行为，且对牙龈卟啉单胞菌表现出选择性抑制作用。

5.2 原位成型凝胶（*in situ* forming gels，ISGs）

ISGs 是一种在室温下呈现液态的凝胶，具有缓控释作用；根据凝胶形成机制，可分为温敏性原位凝胶和溶剂交换性原位凝胶。温敏性原位凝胶能根据周围温度的变化发生胶凝；而溶剂交换性原位凝胶则是将不溶于水的凝胶基质溶于有机溶剂中，当凝胶遇水时，有机溶剂扩散至周围环境，水进入凝胶基质内部，从而实现液体到固体的转变[42]，是一种可使药物浓度维持在稳定、有效范围内的良好局部给药方式[43]。Atridox® 是由美国 DenMat 公司生产的一款盐酸多西环素凝胶，通过龈下注射方式给药，可自行降解，无需后期取出，药物缓慢释放时间可长达 7 d。该递药系统由黏性聚合物溶液（Atrigel® 递送系统，450 mg）和药物（盐酸多西环素，50 mg）2 部分组成，分别储存在注射器中，使用前来回推置，使二者充分混匀。递药基质由 36.7% PLA 溶于 63.3% NMP 中制得。但该药物在使用时往往需要用黏合剂封住牙周袋口以防止溢出，增加了操作难度。

随着科学技术的不断发展，一系列可降解的、具有缓释功能的天然或合成高分子材料被发现，由此也推动了治疗牙周炎的 ISGs 研发。胆固醇是动物细胞膜的重要组成部分，因具有良好的生物相容性而被广泛用于药物递送系统。PHAECHAMUD 等[44]将盐酸多西环素作为活性成分，设计了一款胆固醇原位凝胶。该药物递送系统以 NMP 为溶剂，同时添加薄荷醇、苯甲酸苄酯分别作为助溶剂和添加剂。薄荷醇可增加胆固醇在 NMP 中的溶解度，而苯甲酸苄酯可增加递药系统的黏度。体外释放试验结果显示，当苯甲酸苄酯含量增加到 30% 时，由于其不溶于水的性质降低了水扩散到系统中的速率，导致药物的释放速度变慢；苯甲酸苄酯含量为 10%～ 30% 时，该原位凝胶制剂的释放行为符合一

级释放模型；若不含苯甲酸苄酯，该体系的药物释放符合零级释放模型；含有10%苯甲酸苄酯的原位凝胶体系在牙周袋内持续释放药物时间可长达10 d。

松香是一种可生物降解的、具有生物相容性的天然材料，由90%的松香酸构成，已被广泛用作控释片、微球、纳米颗粒的前体基质，具有抗菌活性[45—46]。KHAING等[47]利用松香不溶于水的特性，将其作为凝胶基质，以DMSO为溶剂研制了一种溶剂交换性原位凝胶，并用以负载盐酸多西环素，并添加10%的莱姆精油以增加可注射性。结果显示，该原位凝胶制剂能可持续10 d释放药物，对金黄色葡萄球菌和牙龈卟啉单胞菌等抑菌活性较强，适用于牙周炎治疗。

SENARAT等[48]研制了使用不同型号Eudragit的载DX原位凝胶。试验结果表明，以NMP为溶剂时，Eudragit E、L、S、RL和RS基质在水相中表现出良好的相转化能力。随着Eudragit L含量（15%、20%、25%）的逐渐增加，基质的黏度也随之增加，可满足注射剂对黏度的要求。抗菌试验表明，该聚合物对牙周炎的主要致病菌表现出明显的抑制活性。使用NMP为溶剂的Eudragit L原位凝胶显示出在牙周袋内递送药物的良好潜力。

原位成型微粒药物传递系统（*in situ* forming microparticle drug delivery systems，ISMs）是ISGs的另一种发展形式。ISMs是一种可注射的乳液，将含有药物及其溶剂的聚合物（相当于原位凝胶）作为内相，油作为外相，加入乳化剂后制成W/O型乳液。由于外部油相的阻隔，给药后可在药用部位形成微粒系统[49]。REIN等[50]以美洛昔康为API、β-环糊精为基质，同时比较了ISGs和ISMs 2种注射形式制品用于牙周袋的潜力。结果表明，含40% β-环糊精的负载美洛昔康的ISGs和ISMs均可达到缓释7 d的效果，且具有良好的降解性。由于山茶油的疏水性，以山茶油作为外相的ISMs释药速度较慢，表现出更优的缓释效果。

6　总结与展望

牙周炎的发病机制较为复杂，以牙周袋的形成为主要特征，且与全身性疾病密切关联，例如糖尿病、类风湿性关节炎和某些恶性肿瘤等[51]。由于牙周袋内缺少氧气，有利于革兰阴性厌氧菌大量繁殖，例如牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌、放线菌、齿垢密螺旋体等[52]。当前，各种抗菌缓释剂型是牙周炎治疗研究的热点，涉及微球、凝胶、植入剂、纤维等。中药材提取物和抗菌药物联合应用可以增强抗菌效果，减少牙龈刺激，也可能为牙周炎的治疗开启新思路。此外，牙周炎的临床治疗不仅需要抗菌、抗炎，还需要解决修复和再生牙周组织的问题[53]，也是未来牙周炎治疗的重要研究方向。

参考文献：

[1] KINANE D F, STATHOPOULOU P G, PAPAPANOU P N. Periodontal diseases [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, **3**: 17038.

[2] MIRZAEEI S, MOGHADAM F, ASARE-ADDO K, *et al*. Design of a nanofibrous guided tissue regeneration carrier as a potential drug delivery system for tetracycline hydrochloride in the management of periodontitis [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2022, **75**: 103722.

[3] HIRTZ C, O'FLYNN R, VOISIN P M, *et al*. The potential impact of salivary peptides in periodontitis [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2021, **58**(7): 479-492.

[4] SAH A K, DEWANGAN M, SURESH P K. Potential of chitosan-based carrier for periodontal drug delivery [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, **178**: 185-198.

[5] NAIR S C, ANOOP K R. Intraperiodontal pocket: an ideal route for local antimicrobial drug delivery [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2012, **3**(1): 9-15.

[6] KREVE S, REIS A C D. Bacterial adhesion to biomaterials: what regulates this attachment? A review [J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2021, **57**: 85-96.

[7] AMISSAH F, ANDEY T, AHLSCHWEDE K M. Nanotechnology-based therapies for the prevention and treatment of *Streptococcus* mutans-derived dental caries [J]. *J Oral Biosci*, 2021, **63**(4): 327-336.

[8] XU W Z, ZHOU W, WANG H Z, *et al*. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2020, **120**: 45-84.

[9] DEWHIRST F E, CHEN T, IZARD J, *et al*. The human oral

microbiome [J]. *J Bacteriol*, 2010, **192**(19): 5002-5017.

[10] MARSH P D, BRADSHAW D J. Dental plaque as a biofilm [J]. *J Ind Microbiol*, 1995, **15**(3): 169-175.

[11] BALTA M G, PAPATHANASIOU E, BLIX I J, *et al*. Host modulation and treatment of periodontal disease [J]. *J Dent Res*, 2021, **100**(8): 798-809.

[12] STEINBERG D, FRIEDMAN M. Sustained-release delivery of antimicrobial drugs for the treatment of periodontal diseases: fantasy or already reality? [J]. *Periodontol 2000*, 2020, **84**(1): 176-187.

[13] RAMESH A, PRAKASH A P, THOMAS B. Local drug delivery in periodontal diseases—a review [J]. *Nitte University J Health Sci*, 2016, **6**(1): 74-79.

[14] WILLIAMS R C, PAQUETTE D W, OFFENBACHER S, *et al*. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial [J]. *J Periodontol*, 2001, **72**(11): 1535-1544.

[15] ADDY M, RENTON-HARPER P. Local and systemic chemotherapy in the management of periodontal disease: an opinion and review of the concept [J]. *J Oral Rehabil*, 1996, **23**(4): 219-231.

[16] SCHWACH-ABDELLAOUI K, VIVIEN-CASTIONI N, GURNY R. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, **50**(1): 83-99.

[17] JAIN M, DAVE D, JAIN P, *et al*. Efficacy of xanthan based chlorhexidine gel as an adjunct to scaling and root planing in treatment of the chronic periodontitis [J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2013, **17**(4): 439-443.

[18] 魏欣欣, 刘帮国, 李明春, 等. 牙周局部缓释药物治疗牙周炎的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, **36**(17): 1524-1529.

[19] KILLOY W J. Chemical treatment of periodontitis: local delivery of antimicrobials [J]. *Int Dent J*, 1998, **48**(3 Suppl 1): 305-315.

[20] PATTNAIK S, ANAND N, CHANDRASEKARAN S C, *et al*. Clinical and antimicrobial efficacy of a controlled-release device containing chlorhexidine in the treatment of chronic periodontitis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, **34**(10): 2103-2110.

[21] SU Y, ZHANG B L, SUN R W, *et al*. PLGA-based biodegradable microspheres in drug delivery: recent advances in research and application [J]. *Drug Deliv*, 2021, **28**(1): 1397-1418.

[22] WANG R F, BAO Q Y, CLARK A G, *et al*. Characterization and *in vitro* release of minocycline hydrochloride microspheres prepared via coacervation [J]. *Int J Pharm*, 2022, **628**: 122292.

[23] LAWTER J R, LANZILOTTI M G. Silicone-hardened pharmaceutical microcapsules: US, 5143661A [P]. 1992-09-01.

[24] 吴玉彬, 韩相恩, 徐延良, 等. PLGA 缓释微球的制备及其释药降解性能研究 [J]. 化工中间体, 2008, **4**(12): 37-42.

[25] PATEL S K, GREENE A C, DESAI S M, *et al*. Biorelevant and screening dissolution methods for minocycline hydrochloride microspheres intended for periodontal administration [J]. *Int J Pharm*, 2021, **596**: 120261.

[26] ZHOU Q, LIAO J K. Pleiotropic effects of statins: basic research and clinical perspectives [J]. *Circ J*, 2010, **74**(5): 818-826.

[27] WANG C Y, LIU P Y, LIAO J K. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results [J]. *Trends Mol Med*, 2008, **14**(1): 37-44.

[28] YILDIRIM Y, İNCE İ, GÜMÜSTAS B, *et al*. Development of doxycycline and atorvastatin-loaded chitosan nanoparticles for local delivery in periodontal disease [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2023, **82**: 104322.

[29] VAN STEENBERGHE D, BERCY P, KOHL J, *et al*. Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter study [J]. *J Periodontol*, 1993, **64**(7): 637-644.

[30] KENJI H, KOICHI N, TOHRU E, *et al*. Composition stably containing minocycline for treating periodontal diseases: US 4701320 [P]. 1987-10-20.

[31] 陆 彬. 药物新剂型与新技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998.

[32] PAOLANTONIO M, D'ANGELO M, GRASSI R F, *et al*. Clinical and microbiologic effects of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip in the treatment of periodontitis: a multicenter study [J]. *J Periodontol*, 2008, **79**(2): 271-282.

[33] OBAIDAT A A, HAMMAD M M. Sustained release of tetracycline from polymeric periodontal inserts prepared by extrusion [J]. *J Appl Polym Sci*, 2010, **116**(1): 333-336.

[34] JAIN P, MIRZA M A, TALEGAONKAR S, *et al*. Design and *in vitro*/*in vivo* evaluations of a multiple-drug-containing gingiva disc for periodontotherapy [J]. *RSC Adv*, 2020,

10(14): 8530-8538.

[35] 曹　霞. 甲硝唑牙用药膜与口服甲硝唑治疗牙周炎对比研究[J]. 智慧健康, 2020, **6**(28): 23-24.

[36] JUNMAHASATHIEN T, PANRAKSA P, PROTIARN P, *et al*. Preparation and evaluation of metronidazole-loaded pectin films for potentially targeting a microbial infection associated with periodontal disease[J]. *Polymers* (Basel), 2018, **10**(9): 1021.

[37] ZHONG Y J, XIAO H N, SEIDI F, *et al*. Natural polymer-based antimicrobial hydrogels without synthetic antibiotics as wound dressings[J]. *Biomacromolecules*, 2020, **21**(8): 2983-3006.

[38] JOHNSON A, KONG F B, MIAO S, *et al*. Therapeutic effects of antibiotics loaded cellulose nanofiber and κ-carrageenan oligosaccharide composite hydrogels for periodontitis treatment[J]. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 18037.

[39] KERDMANEE K, PHAECHAMUD T, LIMSITTHICHAIKOON S. Thermoresponsive azithromycin-loaded niosome gel based on Poloxamer 407 and hyaluronic interactions for periodontitis treatment[J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(10): 2032.

[40] 彭湃然, 任　静, 黄　杰, 等. 牙周抗菌肽缓释水凝胶的构建与性能研究[J]. 实用医院临床杂志, 2021, **18**(3): 5-8.

[41] KIM J, HWANG J, SEO Y, *et al*. Engineered chitosan-xanthan gum biopolymers effectively adhere to cells and readily release incorporated antiseptic molecules in a sustained manner[J]. *J Ind Eng Chem*, 2017, **46**: 68-79.

[42] 李玉芬, 代英辉, 王东凯. 原位凝胶在牙周炎治疗中的研究进展[J]. 中国药剂学杂志(网络版), 2022, **20**(3): 83-88.

[43] 魏　培, 邓树海, 李凌冰, 等. 原位凝胶缓释给药系统的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2007, **38**(12): 890-894.

[44] PHAECHAMUD T, SETTHAJINDALERT O. Cholesterol *in situ* forming gel loaded with doxycycline hyclate for intra-periodontal pocket delivery[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **99**: 258-265.

[45] KUMAR S, GUPTA S K. Rosin: a naturally derived excipient in drug delivery systems[J]. *Polim Med*, 2013, **43**(1): 45-48.

[46] SANTOVITO E, DAS NEVES J, GRECO D, *et al*. Antimicrobial properties of rosin acids-loaded nanoparticles against antibiotic-sensitive and antibiotic-resistant foodborne pathogens[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, **46**(sup3): S414-S422.

[47] KHAING E M, MAHADLEK J, OKONOGI S, *et al*. Lime peel oil-incorporated rosin-based antimicrobial *in situ* forming gel[J]. *Gels*, 2022, **8**(3): 169.

[48] SENARAT S, PICHAYAKORN W, PHAECHAMUD T, *et al*. Antisolvent Eudragit® polymers based *in situ* forming gel for periodontal controlled drug delivery[J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2023, **82**: 104361.

[49] CHUENBARN T, CHANTADEE T, PHAECHAMUD T. Doxycycline hyclate-loaded Eudragit® RS PO *in situ*-forming microparticles for periodontitis treatment[J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2022, **71**: 103294.

[50] REIN S M T, LWIN W W, TUNTARAWONGSA S, *et al*. Meloxicam-loaded solvent exchange-induced *in situ* forming beta-cyclodextrin gel and microparticle for periodontal pocket delivery[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, **117**: 111275.

[51] YOUSEFI L, LEYLABADLO H E, POURLAK T, *et al*. Oral spirochetes: pathogenic mechanisms in periodontal disease[J]. *Microb Pathog*, 2020, **144**: 104193.

[52] USUI M, ONIZUKA S, SATO T, *et al*. Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis—periodontal bacteria and inflammation[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2021, **57**: 201-208.

[53] YIN Y, TIAN B M, LI X, *et al*. Gold nanoparticles targeting the autophagy-lysosome system to combat the inflammation-compromised osteogenic potential of periodontal ligament stem cells: From mechanism to therapy[J]. *Biomaterials*, 2022, **288**: 121743.