

文章编号: 1674-8085(2015)04-0001-05

两层基质性质不同的阿司匹林上下双层栓剂的 制备工艺探讨

*周秋贵, 曾红, 刘兵

(井冈山大学医学院, 江西, 吉安 343009)

摘要: 目的 为了有效阻止传统阿司匹林肛门栓剂所释放药物向上扩散, 避免部分药物经门肝系统吸收, 提高阿司匹林的生物利用度, 研制了阿司匹林上下双层栓剂, 并考察其上下两层基质性质不同时的制备工艺。方法 用脂溶性基质混合脂肪酸甘油酯制备阿司匹林双层栓剂的下层含药层, 用水溶性基质制备阿司匹林双层栓剂上层空白层。考察了空白层处方对空白层的融变时限、成栓性能与两层结合处牢固程度的影响。结果 空白层处方为 PEG4000 (1.4 g), PEG1000 (2.6 g), CMC-Na (1 g), Tween-80 (0.5 mL), 胭脂红 (适量), 水 (0.5 mL)。制备的双层栓融变时限合格、成栓性能良好、两层结合处牢固。结论 所研制的双层栓的外观美观, 工艺简单易行。

关键词: 阿司匹林; 双层栓剂; 融变时限; 成栓性能; 牢固程度

中图分类号: R944.2[†]3

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1674-8085.2015.04.018

STUDY ON THE PREPARATION OF ASPIRIN DOUBLE-LAYER SUPPOSITORY WITH DIFFERENT UPPER AND LOWER SUBSTRATE

*ZHOU Qiu-gui, ZENG Hong, LIU Bing

(School of Medicine, Jinggangshan University, Ji'an, Jiangxi 343009, China)

Abstract Objective: In order to effectively prevent the drug released by the traditional aspirin suppository to spread upward, and avoid the hepatic portal system absorbing part of the drug, improve the bioavailability of aspirin, aspirin suppository with double layer were prepared, and the preparation process was investigated for two layer substrates with different nature. **Methods:** Under drug layer of aspirin double-layer suppository was prepared by using fat soluble substrates mixed with fatty acid glyceride, and upper space layer was prepared by using water soluble substrates. The effects of the prescription of blank layer on its melting time, forming plug performance and the fastness degree of two layers were explored. **Results:** The prescription of blank layer included PEG4000 (1.4 g), PEG1000 (2.6 g), CMC-Na (1 g), tween-80 (0.5 mL), carmine (moderate), water (0.5 mL). **Conclusion:** The prepared double-deck has beautiful appearance, simple and easy process.

Key words: aspirin; double layer suppositories; melting time; the performance of a suppository; fastness degree

阿司匹林是一种历史悠久的解热镇痛药, 现有阿司匹林片、肠溶片、胶囊剂和栓剂等剂型; 阿司匹林具有对肝脏有首过效应, 对胃有刺激作用, 不

能耐酸碱等特点^[1-3]。双层栓剂是近年来出现的新剂型, 能适应临床治疗疾病的需要或不同性质药物的要求, 包括里外、上下两层等类型, 上下双层又包

收稿日期: 2015-03-17; 修改日期: 2015-05-27

基金项目: 吉安市科技支撑计划项目 (吉市科计字[2012]32 号)

作者简介: *周秋贵(1968-), 男, 江西泰和人, 副教授, 主要从事药物制剂的新技术与新剂型的研究(E-mail:2540401090@qq.com);

曾红(1982-), 女, 湖南益阳人, 讲师, 主要从事药物合成工艺的研究(E-mail:ziwang198200@163.com);

刘兵(1966-), 女, 江西永新人, 实验师, 主要从事药物分析研究(E-mail:1277544374@qq.com)。

括上下基质性质相同和不同等类型^[4-6]。为了有效阻止传统阿司匹林肛门栓剂所释放药物向上扩散,避免部分药物经门肝系统吸收,提高阿司匹林的生物利用度,本实验研制了阿司匹林上下双层栓剂。阿司匹林上下双层栓剂的上层为空白层,下层为含药层。基于阿司匹林含药层用脂溶性基质,空白层用亲水凝胶基质可更有效阻止后端药物向上扩散,避免相当部分药物经门肝系统吸收,提高其生物利用度^[7]。

基于双层栓含药层处方组成与普通阿司匹林栓剂一致,已有成熟的处方组成、阿司匹林含量测定方法和释放度测定方法,在2010版药典有详细记载,本次实验不作研究^[8]。本研究主要探讨空白层处方对空白层融变时限、成栓性能与两层结合处牢固程度的影响。

1 仪器与材料

FA1004N 电子天平(上海天平厂); HH-4电热恒温水浴锅(苏州威尔实验用品有限公司); 10孔铝质肛门栓模(长沙市岳麓区常宏制药机械设备厂); RBY-4自动融变时限检查仪(天津天光光学仪器有限公司)。

阿司匹林(武汉三洄医药化工有限公司,药用级,批号20140807); 混合脂肪酸甘油酯36型(武汉汇丰达生物科技有限公司,批号20140605); PEG4000(北京市海淀区会友精细化工有限公司,批号20141027); PEG1000(辽阳奥克纳米材料有限公司,批号20140221); 羧甲基纤维素钠 CMC-Na(河北长荣化工有限公司,批号20140102); Tween-80(辽阳奥克纳米材料有限公司,批号20140526)。

2 方法与结果

2.1 空白层与含药层长度比的确定

空白层接触水后形成一团厚厚的凝胶,阻止后端药物向上扩散^[9]。考虑到含药层越长,药物量不变,基质量就要多,药物浓度就小,刺激性就小。空白层越短吸水后形成的凝胶数量少,不能有效阻止栓剂后端所释药物向上扩散^[10],综上所述且通过实验选择栓剂前端由大变细处分层,即空白层与含

药层长度比为1:5.5。

2.2 空白层的制备

根据处方量分别称取 PEG4000、PEG1000、CMC-Na、Tween-80、胭脂红与水,置蒸发皿中,于水浴上加热熔化,灌入涂有液体石蜡的栓模中。冷却凝固后削去溢出部分,脱模即得。按“2.1”项下确定比例切取前端,用加热到80~90℃直径为0.4 cm的铁棒在切面中央插一个0.2 cm深的孔,备用。

2.3 双层栓的制备

将上述制备的空白层放入栓模中,用玻棒轻轻压实,用肥皂涂栓模的剩余部分,将加热好的含药层溶液倒入,冷却,削平即得。

2.4 两层结合处牢固程度的测定方法

把双层栓固定在铁架台上空白层朝下,用一根处理过的竹签横向叉穿空白层,竹签的两端用一条细线的两端分别系上,把砝码固定在细线上,根据所承受的砝码重量,就代表含药层与空白层的结合的牢固程度。具体操作见图1。

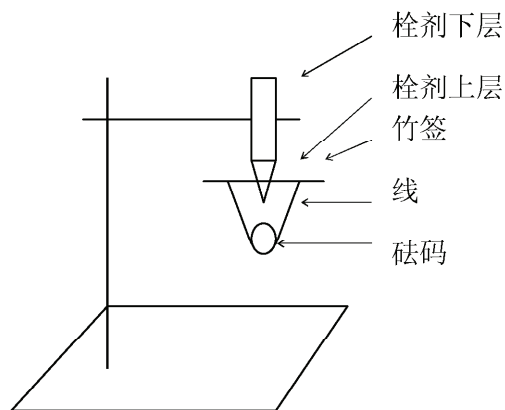


图1 牢固度的测定示意图

Fig.1 Diagram test the firm level of the double suppository

2.5 融变时限的测定方法

取双层栓3粒,用自动融变时限检查仪检查,按照《中国药典》2010年版附录XB方法,将栓剂分别放在3个金属架的下层圆板上,装入各自的套筒内,分别放入盛有4 L的(37.0±0.2)℃水的5 L大烧杯中,将桥板放回到水箱上,观察含药层全部融化时的时间与空白层全部溶解时的时间。

2.6 成栓性能指标

室温条件的硬度适宜,体温条件下易溶解,熔点和溶解后的稠度适宜,适用于热熔法,具有润湿

或乳化的能力。

2.7 空白层处方对空白层融变时限、成栓性能与两层结合处牢固程度的影响

2.7.1 PEG4000与 PEG1000的不同比例对融变时限、成栓性能与两层结合处牢固程度的影响

空白层选 PEG4000与 PEG1000的混合物作为骨架, 考虑到它有合适的熔点和水溶性, 能较快地形成凝胶栓, 也避开了与阿司匹林的配伍禁忌。照“2.2.1”项下第一段方法制备样品, 固定其他组分, 改变 PEG4000与 PEG1000的比例, 考察 PEG4000与 PEG1000的不同比例对融变时限、成栓性能与两层结合处牢固程度的影响, 结果见图2、图3。

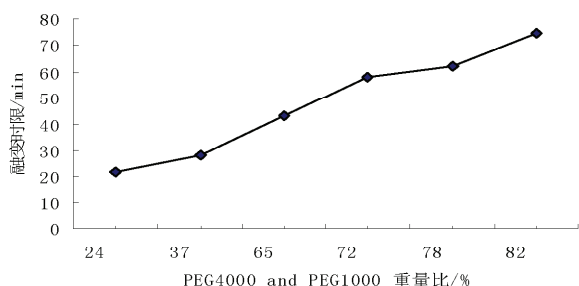


图2 使用不同PEG4000与 PEG1000的重量比例时空白层的融变时限曲线 ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Fig.2 Blank layer melt time profile with different PEG4000 and PEG1000 scale

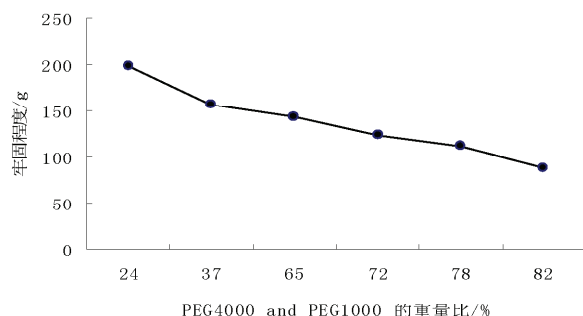


图3 使用不同PEG4000与 PEG1000的重量比时两层结合处牢固程度曲线 ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Fig.3 Two layer combined firm degree profile with different PEG4000 and PEG1000 scale.

从图2、图3中可知, PEG4000与 PEG1000的比例越大, 空白层融变时限越长, 两层结合处牢固程度越小。这是由于比例增大, PEG4000与 PEG1000的混合物的熔点变小, 有利于含药层灌注时的余热使空白层软化, 使两层结合更牢固; PEG4000与 PEG1000的混合物水溶性增加, 溶解时间缩短。在实验中发现 PEG4000与 PEG1000的比例太小或太大, 造成空白层太软或太硬, 成栓性能不好。基于含药层的融变时限在30 min 内, 空白层的解变时间

控制在30~40 min, 形成的凝胶栓才能有效防止含药层的药向上扩散; 基于两层结合处的牢固程度越大越好, 我们选择在处方中加入1.4 g PEG4000和2.6 g PEG1000, 其重量比为3/8。

2.7.2 CMC-Na 的不同用量对融变时限、成栓性能与两层结合处牢固程度的影响

CMC-Na 是空白层形成凝胶栓的关键物质, 它的用量不但影响凝胶栓的性能, 也影响空白层的性能。照“2.2.1”项下第一段方法制备样品, 固定其他组分, 改变 CMC-Na 的用量, 考察 CMC-Na 的不同用量对融变时限、成栓性能与两层结合处牢固程度的影响, 结果见图4、图5。

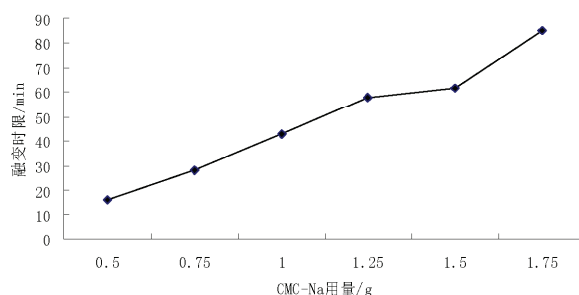


图4 使用不同用量的 CMC-Na 时空白层的融变时限曲线 ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Fig.4 Blank layer melt time profile with different CMC-Na levels

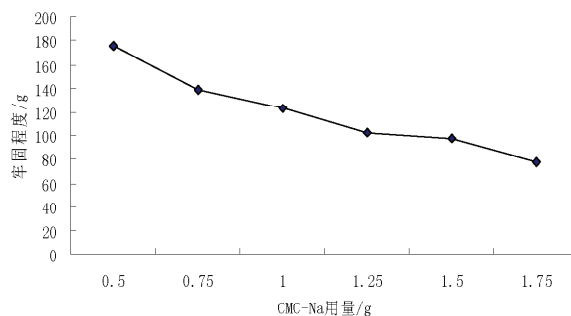


图5 使用不同用量的 CMC-Na 时两层结合处牢固程度曲线 ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Fig.5 Two layer combined firm degree profile with different CMC-Na levels

从图4、图5中可知, CMC-Na 的用量增加, 融变时限增加, 两层结合处牢固程度减小。这是由于 CMC-Na 溶解后形成的凝胶减小水分向内扩散的速度, 融变时限延长; CMC-Na 用量太多 PEG4000与 PEG1000的混合物的熔点增加, 两层结合处牢固程度不好, 且空白层太硬, 成栓性能差, CMC-Na 用量太少形成的凝胶太稀, 黏度不够。综上所述, 我们选择在处方中加入1 g CMC-Na。

2.7.3 Tween-80的不同用量对融变时限、成栓性能与两层结合处牢固程度的影响

Tween-80是改善上下两层界面张力的表面活性剂,它的用量直接影响两层结合处牢固程度。照“2.2.1”项下第一段方法制备样品,固定其他组分,改变 Tween-80的用量,考察 Tween-80的不同用量对融变时限、成栓性能与两层结合处牢固程度的影响,结果见图6。

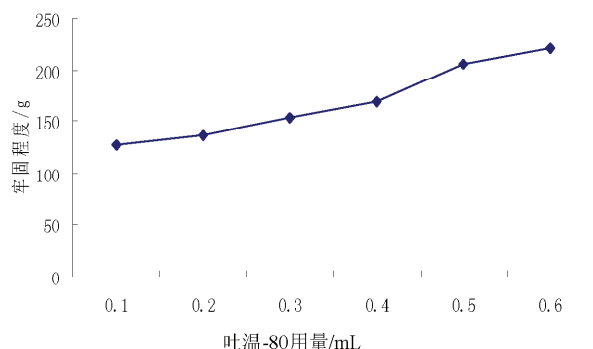


图6 使用不同用量的 Tween-80时两层结合处牢固程度曲线 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

Fig.6 Two layer combined firm degree profile with different Tween-80 levels

从图6中可知, Tween-80用量增加, 两层结合处牢固程度增加,可能是由于 Tween-80减少了两层的界面张力的结果。实验发现 Tween-80对融变时限、成栓性能无明显影响,我们选择在处方中加入 0.5 mL Tween-80。

综上三项试验结果空白层的处方定为: PEG4000 (1.4 g), PEG1000(2.6 g), CMC-Na(1g), Tween-80 (0.5 mL), 胭脂红(适量), 水(0.5 mL)。

3 讨论

为避免栓剂的首过效应,我们应注意用药部位,一般加到离肛门口2 cm处比较适宜^[1]。塞入的栓剂会自动进入深部,双层栓的前端由溶解性高、能迅速吸水膨胀形成凝胶壮而抑制栓剂向上移动,药物置于后端,这样就可达到避免栓剂的首过效应的目的^[3]。

空白层中加入胭脂红是便于分析时把两层分

开,也有利于双层栓的美观;加入水有利于空白层的成栓性能,减小 PEG4000与 PEG1000的混合物对肠道的刺激性^[3]。由于上下层基质性质不同,界面张力较大,虽然上层栓在处方设计时用适量 Tween-80和制作时用润滑剂肥皂酯,一定程度上消除了部分界面张力,但还需用加热到80~90 °C直径为0.4 cm的铁棒在切面中央插一个0.2 cm深的孔,才能获得理想的两层结合的牢固度。我们在实验中试验过在空白层中央不用插一个0.2 cm深的孔而直接用火烫化含药层和空白层接触面直接对接,可以获得不错的牢固度,但外观较差未采用;我们还试验过用空白层或含药层基质加热融化成的液体在两层结合处涂一圈,得到的牢固度更好,但增加了工序,不利于机械化大生产;现在普通栓已实现了自动化模制机生产,上下基质性质不同的双层栓要实现还需进一步研究。

参考文献:

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 17版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 180-181.
- [2] 王丽,常珊珊,张庆富.阿司匹林对 B-Z 化学振荡体系的影响及其分析检测[J]. 井冈山大学学报:自然科学版, 2013,34(1):31-32.
- [3] 李艳春,刘乐乐,高荣.栓剂的研究进展与临床应用[J]. 内蒙古医学院学报, 2010, 32(3): 33-36.
- [4] 张培培,唐忠锋. 药物阿司匹林剂型的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(7): 542-545.
- [5] 焦万田,韩琰璋.双层栓模型制法[J]. 中国医院药学杂志, 1991, 11(12): 42.
- [6] 崔福德.药剂学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 302-303.
- [7] 杜士明,陈永顺,周本宏. 新型栓剂的研究进展[J]. 中国药房, 2008, 19(16): 1259-1261.
- [8] 中国药典委员会.中国药典(一部) [M]. 北京:化学工业出版社, 2010: 74.
- [9] 崔福德. 药剂学实验指导[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 131-138.
- [10] 李喜香,刘效栓,包强,等. 新型栓剂制备工艺及其药动学特征研究进展[J]. 中国药事, 2013, 27(7): 740-744.