

## · 综 述 ·

# 中空栓剂在医院制剂中的发展前景

吴子梅 王广基(南京 210009 中国药科大学药代中心)

**摘要** 目的:展示一种新剂型中空栓剂作为医院制剂发展的前景及可行性。方法:参考国内外文献,概括中空栓剂的特性,并介绍其处方设计和制备方法。结果:中空栓剂具有生物利用度高,副作用小,制剂稳定性好,临床应用广泛等优点,而且便于个体化给药,尤适于小儿、呕吐及慢性病患者应用。其处方设计和制剂制备简单。结论:中空栓剂在医院制剂室中发展,具有良好的可行性和广阔的开发前景。

**关键词** 栓剂;制剂;生物利用度;首过效应;质量;稳定性

## Perspective for the applications of hollow type suppository in the hospital

Wu Zimei ( Wu ZM ), Wang Guangji ( Wang GJ ) ( Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics , China Pharmaceutical University , Nanjing 210009 )

**ABSTRACT OBJECTIVE:**To discuss the perspective and the feasibility for the development and applications of hollow type suppository( HTS ), a new dosage form ,as a hospital preparation . **METHOD:**Consulting the literatures at home and abroad ,the characteristics of HTS ,and its recipe design method and preparing technology were reviewed . **RESULTS :**HTS exhibits the advantages of high bioavailability ,less side effects ,better stability of preparation and wide clinical applications . It is also convenient for the individualization of dosage and especially suitable for children and vomiting sufferers and the patients with chronic disease .Both the recipe design and preparing technology are simple . **CONCLUSION:**It is feasible for HTS to be developed as a preparation of hospital with wide prospects of application .

**KEY WORDS** suppository ,preparation of hospital ,bioavailability ,first-pass-effect ,quality ,stability of preparation

栓剂在现代医学中可用于治疗多种疾病,既可产生局麻、抗痔等局部治疗作用,也可达抗菌、消炎、止咳、止吐等全身疗效。随着栓剂的发展,近几年又出现了中空栓剂(Hollow type suppository, HTS)<sup>[1]</sup>,其许多独特的优点,日益引起国内外专家的关注和兴趣并开展了不少研究,国内有的制剂手册也已有收载<sup>[2]</sup>。以下对 HTS 的特性、处方设计与制备方法及在医院制剂室开展 HTS 前景作一简要总结。

### 1 概述

HTS 是 1984 年始于日本的一种新型栓剂,其外层为基质制成的壳,中心部分可填充固体或液体形式的药物,它比普通栓剂具有更多的优点:①起效快,生物利用度高,避免胃肠反应<sup>[3]</sup>和肝脏首过效应<sup>[4,5]</sup>;可填充固体或液体形式的药物,中心是液体的 HTS 放入体内后外壳基质迅速熔融破裂,药物以溶液形式一次性释放,达峰时间短,起效快。②HTS 中心的药物添加适

当赋形剂,如 PVP、环糊精<sup>[5]</sup>,或制成固体分散体<sup>[4]</sup>使药物缓慢释放,因而具有缓释作用。③使用方便,无痛苦感。④制剂稳定性好。药物在基质内可免受空气的潮解与氧化作用,增加了药物的稳定性,同时由于药物与基质相对分开,不存在普通栓剂的释药困难问题,制剂质量考察如性状、软化点、融变时限及体外溶出度等均能符合有关规定<sup>[3]</sup>。⑤适用范围广泛。水溶性和脂溶性的药物都可选适当基质制备 HTS。⑥便于个体化用药。普通栓剂成形后剂量难以个体化,HTS 中心药量可以调整,在临床上可预先制备 HTS 外壳,根据临床需要临时填充药物,便于调节用药剂量<sup>[6]</sup>。对于治疗窗窄的药物,可根据血药浓度检测调整住院患者的用药方案,以确保疗效和减少毒副作用。

### 2 临床应用

#### 2.1 制备小儿制剂

由于服药困难小儿疾病往往需注射给药,存在很

多弊端。HTS 尤适合制备小儿制剂,不仅解决了服药困难问题,还减少了胃肠道刺激作用,用药剂量也准确。

杜青云等<sup>[6]</sup>用水合氯醛溶液填制的儿童用镇静中空栓即取得了很好的临床疗效。6-巯基嘌呤(6-MP)是治疗儿童急性淋巴细胞白血病的维持药物,由于口服具有首过效应,其直肠用生物利用度为口服散剂的43.9%<sup>[7]</sup>。解热镇痛药在临床上常可通过直肠给药。这些药物都有很大优势制备小儿 HTS。

## 2.2 慢性病治疗的用药途径

HTS 为哮喘、糖尿病、贫血和癌症患者等慢性病的长期治疗提供了适合的剂型,能替代某些注射剂、灌肠剂,剂量准确,应用方便。缓释 HTS 可减少用药频率,增加病人的顺应性。

哮喘患者往往需注射给药,过去茶碱类药物曾保留灌肠给药,英美各国已有氨茶碱灌肠剂的收载。近几年常用沙丁胺醇防治哮喘。沙丁胺醇普通栓剂的生物利用度与口服相似,且达峰时间短<sup>[7]</sup>。该类药物制成速释或控释型的 HTS 都将作为治疗哮喘特别是门诊治疗时很受欢迎的剂型。

癌痛病人的后期治疗中有必要改变注射给药途径,减少用药痛苦。HTS 这一剂型拓宽了这类药物的用药途径。实验表明,镇痛药如喷他佐新(pentazocine) HTS<sup>[8]</sup>、盐酸吗啡 THS<sup>[5,9]</sup>有较好的生物利用度,避免了药物的首过效应,是替代注射剂的较好剂型。

## 2.3 止吐药的合适剂型

对于难以口服的病人,直肠给药是一条较好的用药途径。如奥丹西隆(ondansetron),一种 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂,在临床上用作治疗化疗呕吐或顽固性呕吐,其直肠吸收与口服生物利用度相似<sup>[7]</sup>。制备成速效或缓释长效 HTS 无疑有较好的应用前景。

## 2.4 替代抗生素和多肽类药物注射剂

许多药学家致力于通常需注射用药的抗生素及多肽类药物的直肠吸收研究。直肠内的 pH 近于中性,缺乏消化酶,因此,不耐酸和酶的抗生素及多肽类药物在直肠内相对稳定,胰岛素的普通栓剂可有 50%左右的绝对生物利用度<sup>[10]</sup>。红霉素遇酸易破坏,直肠吸收较好;氯唑西林钠的普通栓剂<sup>[11]</sup>添加促收剂有较好的生物利用度。HTS 有望进一步改善这些药物的生物利用度。万古霉素(vancomycin)口服胃肠反应大,以中链透明质酸钠为促收剂的 HTS 生物利用度可达 36%<sup>[12]</sup>,可替代口服剂型。

## 3 处方设计

HTS 可根据临床病症需要进行处方设计,达缓释

或速释效果。

直肠吸收是一种通过类脂膜的简单扩散过程,它遵循 pH 分配理论。中心是液体的 HTS,药物呈分子分散状态,吸收快而完全。在适当促收剂存在时,也可使药物吸收加快,达速释作用。HTS 空心的药物若采用包合物、微囊等形式控制释药速度,以取得缓释 HTS。有人<sup>[4]</sup>用盐酸普萘洛尔(propranolol hydrochloride, PPH)的 Et 甲基纤维素固体分散体制备 HTS,动物实验的药物平均驻留时间(MRT, 23.99 min)比盐酸普萘洛尔固体制备的 HTS 的 MRT(8.66 min)明显延长。张秀荣<sup>[3]</sup>研制的诺氟沙星泡腾栓是诺氟沙星辅以有机酸和碳酸氢钠等泡腾剂制备的 HTS,在体内栓剂外壳融化后药物随形成的泡沫分散,达局部治疗或全身作用,是 HTS 处方设计的又一思路。

另外,若一部分药物以液态填充于 HTS 中空心或以其它状态填充于释放速度快的部位,以期达到部分药物首先释放达有效血药浓度,而另一部分药物加入外壳基质缓缓释放药物以维持有效血药浓度,这样得到的 HTS 可缩短达峰浓度时间,延长药物持续期,达长效目的,而峰浓度又不至于太高而造成副作用及毒性增加,但目前还缺乏该方面的研究。

## 4 制备方法

HTS 为普通制剂,对制备操作条件要求不高。但因无理想的制备方法,使该剂型基本上停留在实验室研究或少量的临床观察水平。研究人员一般将基质熔融后加入普通栓剂模具中,等部分基质凝固后翻转模具使中心未凝的基质流出,形成空腔,然后填充药物,再用基质封口。现有人<sup>[13]</sup>已研制出小型 HTS 模具,制备成功率和产品合格率可达 100%,只需将基质加入模具的模空内,把阳模插入即能成腔,操作简单,适合医院制剂室及实验室规模推广应用。

## 5 结束语

栓剂的应用开始于 30 年代的欧洲,目前仍以欧洲国家使用较多。近几年东方国家也开始转变传统的观念和习俗,栓剂的使用逐渐被接受,栓剂的开发正成为剂型开发的热点。HTS 的兴起,以其速释、缓释等特点拓宽了普通栓剂的临床应用范围,不仅适于呕吐、哮喘等急性病症的治疗,还用于糖尿病、贫血、癌症患者等慢性病的长期治疗。国内于宝成等人<sup>[14,15]</sup>对多种 HTS 作过研究。近几年,中药的直肠给药也从原来的治疗局部疾病扩大到了临床各科的多种疾病甚至急性疾病。随着人们对 HTS 进一步研究和认识的深化,将有更多的药物开发为 HTS。由于其规格具有可调整性,非常适合医院制剂室发展,以满足广泛的临床需要。

## 参考文献

- 1 渡道善照,松本光雄.油性中空坐剂 ガウ の Brilliamt Blue FCF の 放出特性.药学杂志,1984,104(5): 479.
- 2 中国人民解放军总后勤部编.医疗单位制剂规范.北京:人民军医出版社,1993: 246.
- 3 张秀荣.诺氟沙星泡腾栓稳定性研究及体外溶出度测定.中国药学杂志,1995,30(5): 282.
- 4 Chung JeenHoon, Rhie JY, Ku YS, *et al*. Controlled release of propranolol hydrochloride ( PPH ) from PPH-solid dispersion system-polyvinylalcoholhydrogel hollow type suppository. Yakche Hakhoechi,1996,26(4): 299.
- 5 Kaneto U, Takashi K, Kiyotomo N, *et al*. Modification of rectal absorption of morphine from hollow-type suppositories with a combination of  $\alpha$ -cyclodextrin and viscosity-enhancing polysaccharide. J Pharm Sci,1995,84(1): 15.
- 6 杜青云,彭永富,王福利.儿童用镇静中空栓的研制及临床观察.中国药房,1994,5(4): 15.
- 7 Hermann TW. Recent research on bioavailability of drugs from suppository. Int J Pharm,1995,123(1): 1.
- 8 陈志成译.喷他佐新中空栓剂的家兔直肠吸收.国外医学-合成药.生化药.制剂分册,1994,15(1): 62.
- 9 Yoshiaki M, Yoshitern W, Ikuo Y, *et al*. Difference in rectal absorption of morphine from hollow-type and conventional suppositories in rabbits. Biol Pharm Bull,1993,16(2): 150.
- 10 宋友华,孙祥榴.胰岛素栓降血糖作用的研究和局部反应的观察.中国药学杂志,1991,26(2): 114.
- 11 杨振华,偶志红,徐丹丹.不同促收剂对氯唑西林栓溶出度和家兔血药浓度的比较.中国药学杂志,1998,18(1): 29.
- 12 松本宜明,渡道善照,山本郁生,他.ウサギにおけるヒロルロン酸もたな中鎖脂肪酸应用ソたバンコマイシン道腸吸収の改善.药剂学,1994,54(1): 29.
- 13 孔祥洪,王玉,吴子梅,等.中空栓剂模具的研制.中国医院药学杂志,1997,17(7): 321.
- 14 于宝成,杨佑淼,柳俊萍.异烟肼中空栓剂的生物利用度研究.中国医药工业杂志,1991,22(4): 161.
- 15 于宝成,杜青.扑热息痛中空栓剂的研制.中国医药工业杂志,1989,20(10): 459.

收稿日期:1998-04-13