

第八章 栓剂

1



2

第八章 栓剂

- ※ 概述
- ※ 栓剂的处方组成
 - ◆ 药物
 - ◆ 基质
 - ◆ 添加剂
- ※ 栓剂的制备及处方举例
- ※ 栓剂的治疗作用
- ※ 栓剂的质量评价

4

一.概述

- ※ 栓剂Suppository: 药物与适宜的基质制成的具有一定形状供腔道给药的固体状外用制剂
- ※ 常温下固体, 塞入腔道后, 迅速软化, 熔融或溶解于分泌液, 释放药物而产生局部或全身治疗作用
- ※ 近百年历史:
 - ◆ 直肠、阴道给药 → 口腔、鼻腔给药
 - ◆ 局部作用 → 全身作用
 - ◆ 数量和品种显著增加

5

用途

- ※ 肛门栓—圆锥形、圆柱形、鱼雷形
L: 3-4 cm, W: 2g
(肛泰栓\美沙拉秦栓剂\复方角菜酸酯栓\野菊花栓)
- ※ 阴道栓—球形、卵形、鸭嘴形
d: 1.5-2.5 cm, W: 2-5g
(环吡酮胺阴道栓\壬苯醇醚栓\地诺前列酮栓)
- ※ 尿道栓: 前列地尔尿道栓
- ※ 耳用栓: 氯霉素耳栓
- ※ 牙用栓: 聚甲酚磺醛栓

6

栓剂形状



7

栓剂的作用

- ※ 局部作用——润滑、收敛、抗菌、杀虫、局麻
 - ◆ 阴道栓
 - ◆ 尿道栓
- ※ 全身作用——镇痛、镇静、兴奋、扩张支气管和血管、抗菌
(对乙酰氨基酚栓剂\酮洛芬栓\氨茶碱栓\双氯芬酸钠栓)
 - ◆ 直肠给药可减少或避免肝首过作用
 - ◆ 直肠给药不受胃肠道影响
 - ◆ 适合于口服有困难的患者

8

栓剂一般质量要求

- ※ 药物与基质应混合均匀
- ※ 外形完整、光滑
- ※ 塞入腔道无刺激性，应能融化、软化或溶解
- ※ 有适宜硬度

9

二、栓剂的处方组成

处方设计

1. 根据药理作用和用药目的：全身作用—释药迅速；局部作用—释药缓慢、持久
2. 剂型选择：速释或者缓释
3. 药物选择：适合通过栓剂产生全身作用的药物；难溶性药物和在直肠黏膜中呈离子型的药物不宜直肠给药
4. 基质选择：根据用药目的和药物性质决定

10

二、栓剂的处方组成

(一) 药物

- ◆ 药物可溶解或混悬于基质中
- ◆ 依据药物性质选择基质
- ◆ 提高药物在基质中的均匀度
- ◆ 固体药物，须预先粉碎制成细粉，全部通过六号筛

11

二、栓剂的处方组成

(二) 栓剂基质

基质要求：

1. 室温时 — 具有适宜的硬度
体温时 — 易融化、软化或溶化
2. 具有润湿或乳化能力，能混入较多水（水值较高）
3. 性质稳定—不因晶型的转化而影响栓剂的成型

12

(二) 栓剂基质

4. 熔点与凝固点的间距不宜过大
油脂性基质的酸价 <0.2 ，皂化值200-245，碘价 <7
5. 适用于冷压法及热溶法制备，易于脱膜
6. 释药速度应符合治疗要求
 - ◆ 全身作用—释药迅速
 - ◆ 局部作用—释药缓慢,持久

13

1. 油脂性基质

- ※ 可可豆脂
- ※ 半合成或全合成脂肪酸甘油酯
 - ◆ 半合成椰油酯
 - ◆ 半合成山苍子油酯
 - ◆ 半合成棕榈油酯
 - ◆ 硬脂酸丙二醇酯

14

可可豆脂(cocoa butter)

- ※ 可可树的种仁,经烘烤,压榨而得的固体脂肪,天然产物,产量少
- ※ 化学组成是各种脂肪酸(如硬脂酸、棕榈酸、油酸等)的三酸甘油酯
- ※ 常温下为黄白色蜡状固体,可塑性好,无刺激性,能与多种药物配伍,是公认的优良栓剂基质
- ※ 熔程 $31\sim 34^{\circ}\text{C}$,加热至 25°C 开始软化,体温时迅速融化。 $10\sim 20^{\circ}\text{C}$ 时易粉碎成粉末

15

可可豆脂(cocoa butter)

- ※ 为同质多晶物— α 、 β 、 β' 、 γ 型
 - ◆ β 型-最稳定, m.p. 34°C ,其它晶型熔点 $<22^{\circ}\text{C}$
- 可可豆脂 $\xrightarrow{\text{缓缓加热}}$ $2/3$ 融化 $\xrightarrow[\text{余热}]{\text{停止加热}}$ 全部融化
- ※ 每100g可吸收20-30g水

16

可可豆脂(cocoa butter)

- ※ 可可豆脂加热至 36°C 熔化再凝固,熔点降至 24°C ,原因是稳定的 β 型(熔点 34°C)部分转变成不稳定的异构晶体(熔点 $<22^{\circ}\text{C}$),放置数天后,不稳定晶型又转变为稳定晶型(β 型)

17

半合成或全合成脂肪酸甘油酯

- ※ 为可可豆脂的代用品
- ※ 半合成脂肪酸酯由天然植物油(椰子油,棕榈种子油,山苍子油)水解 \rightarrow 分馏得到 $\text{C}_{12}\sim\text{C}_{18}$ 游离脂肪酸 \rightarrow 部分氢化 \rightarrow 与甘油酯化而得
- ※ 为甘油三酯、二酯、一酯的混合酯

18

半合成脂肪酸酯

- ※ 性质稳定，成形性良好
- ※ 熔点适宜，不易酸败
- ※ 目前取代天然油脂的较理想栓剂基质
- ※ 国内投产的产品：半合成椰油酯、半合成山苍子油酯、半合成棕榈油酯

19

半合成脂肪酸酯

※ 半合成椰油酯

- ◆ 椰子油+硬脂酸+甘油 → 椰油酯
- ◆ 乳白色块状，水不溶，m.p.33-41℃，凝固点31~36℃
- ◆ 吸水能力>20%

※ 半合成棕榈油酯

- ◆ 棕榈仁油+硬脂酸+甘油 → 棕榈油酯
- ◆ 乳白色固体，抗热能力强，酸价和碘价低，对黏膜无不良影响

20

半合成山苍子油酯

山苍子油 $\xrightarrow{\text{水解}}$ 月桂酸 + $\left\{ \begin{array}{l} \text{硬脂酸} \\ \text{甘油} \end{array} \right. \xrightarrow{\text{酯化}}$ 混合脂肪酸酯

月桂酸 }
甘油酯(混合物) }
硬脂酸 } $\left\{ \begin{array}{l} 34\text{型-m.p.}33\text{-}35^\circ\text{C} \\ 36\text{型-m.p.}35\text{-}37^\circ\text{C} \\ 38\text{型-m.p.}37\text{-}39^\circ\text{C} \text{ (应用最多)} \\ 40\text{型-m.p.}39\text{-}41^\circ\text{C} \end{array} \right.$

38型理化性质与可可豆脂相似

21

硬脂酸丙二醇酯

- ※ 硬脂酸丙二醇单酯和双酯混合物
- ※ 乳白色或微黄色，蜡状固体，水不溶
- ※ m.p.35-37℃
- ※ 水中不溶，热水膨胀
- ※ 对黏膜无明显刺激、安全、无毒

22

2. 水溶性基质

(1) 甘油明胶—由明胶、甘油、水组成(2:7:1)

- ◆ 有弹性，不易折断
- ◆ 体温时不融化，软化缓缓溶于分泌液中释放药物，作用缓和、持久
- ◆ 甘油、水↑ → 溶解↑
- ◆ 凡与蛋白质有配伍禁忌的药物不能用
- ◆ 多用做阴道栓剂基质

23

2. 水溶性基质-聚乙二醇(PEG)

- ◆ 体温下不熔化，但能缓缓溶于体液中而释放药物，为难溶性药物的常用基质。
- ◆ 吸湿性较强，受潮易变形
- ◆ 熔点较低，多用熔融法制备栓剂。
- ◆ 对粘膜有刺激性
 - 加入20%水
 - 用前先用水湿润
 - 表面涂鲸蜡醇或硬脂醇薄膜
- ※ 不宜与银盐，鞣酸，水杨酸，乙酰水杨酸，磺胺类配伍

24

聚氧乙烯(40)单硬脂酸酯类

- ※ 聚乙二醇的单硬脂酸酯和二硬脂酸酯的混合物，蜡状固体
- ※ 商品名Myri 52，商品代号S-40，可溶于水，不溶于液体石蜡
- ※ 白色-微黄色，无臭或稍具脂肪臭味的蜡状固体。m.p. 39-45℃，溶于水、乙醇、丙酮
- ※ 可与PEG混合使用，可制得性能稳定，崩解释放较好的栓剂

25

2. 水溶性基质-泊洛沙姆(Poloxamer)

- ※ 乙烯氧化物和丙烯氧化物的嵌段聚合物（聚醚）
聚合度↑，从液体→半固体→蜡状固体(易溶于水)
- ※ 常用poloxamer 188（商品名为pluronic F-68），m.p. 52℃
- ※ 能促进药物吸收，并起到缓释、延效作用。

26

(二) 添加剂

- 1 硬化剂：适量
白蜡、鲸蜡醇、硬脂醇、巴西棕榈蜡等
- 2 增稠剂
氢化蓖麻油、单甘酯、硬脂酸铝等
- 3 乳化剂
- 4 吸收促进剂
表面活性剂，Azone（月桂氮酮）
- 5 着色剂
- 6 抗氧化剂
- 7 防腐剂

27

三. 栓剂的制备

(一) 制备方法

- ※ 热熔法（fusion method）—应用广泛
基质 \triangle 熔化 药物 混合物 \rightarrow 倾入模具 \rightarrow 冷却
 \rightarrow 凝固 \rightarrow 削去溢出部分
- ※ 冷压法（cold compression method）：
手工搓捏和模型冷压

28

润滑剂分类

- ※ 脂肪性基质的栓剂：水性润滑剂
软肥皂：甘油：95%乙醇 = 1：1：5
- ※ 水溶性或亲水性基质的栓剂：油性润滑剂
液状石蜡或植物油

29

栓模 扁鸭嘴形
外形：圆锥形
鱼雷形



30



31

栓剂的生产设备

BZS-1 型半自动栓剂灌封机组

BZS-1 model semi-self-motion Suppository imbed machine group



ZS- 直线型全自动栓剂灌封机组

ZS-beeline model complete self-motion Suppository imbed machine group



32

栓剂的生产设备

SJZ- I 型栓剂高效均质机

SJZ- I model Suppository high efficiency mix round machine



栓剂药品包装带

Suppository medicine pack ring



33

栓剂制备中基质用量的确定:

※ 置换价 (displacement value, DV)

※ ——药物的重量与同体积基质重量的比值为该药对基质的置换价

$$DV = \frac{W}{G - (M - W)}$$

G—纯基质平均栓重
M—含药栓的平均重量
W—每个栓剂平均含药量

制备 n 枚栓剂需要基质的重量 $x = (G - W/DV) \cdot n$

34

四、影响栓剂吸收的因素

(-) 全身作用的栓剂

a. 通过门肝系统

药物 → 上直肠静脉 → 门静脉 → 肝脏 → 血液 → 全身作用

b. 不通过门肝系统

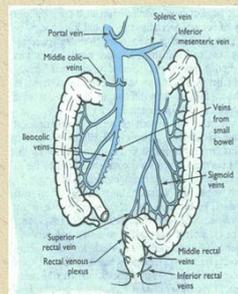
药物 → $\left. \begin{array}{l} \text{中直肠静脉} \\ \text{下直肠静脉} \\ \text{肛门静脉} \end{array} \right\} \rightarrow \text{下腔静脉} \rightarrow \text{血液} \rightarrow \text{全身作用}$

c. 药物 → 直肠分泌液 → 直肠粘膜 → 淋巴系统 → 吸收

药物直肠吸收途径

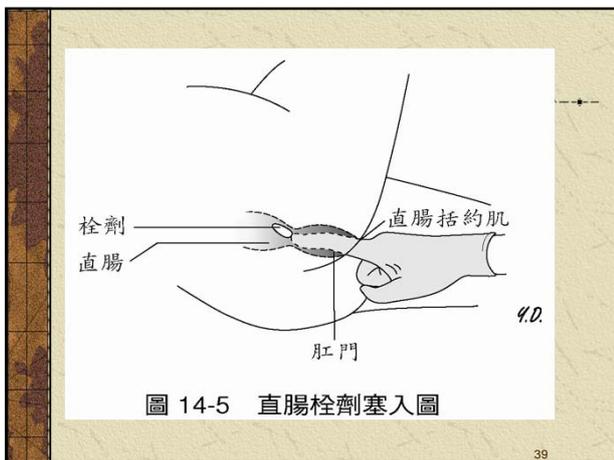
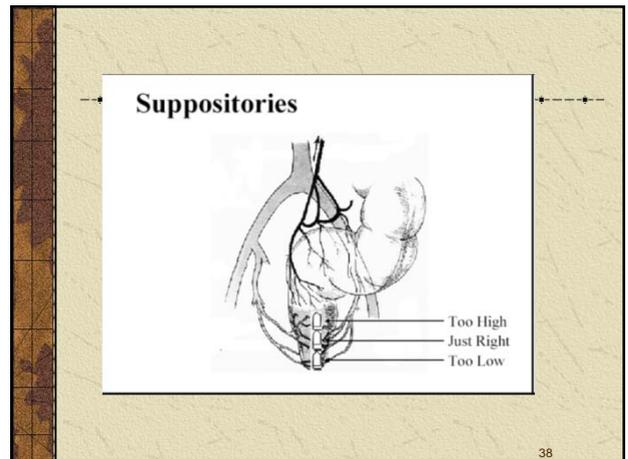
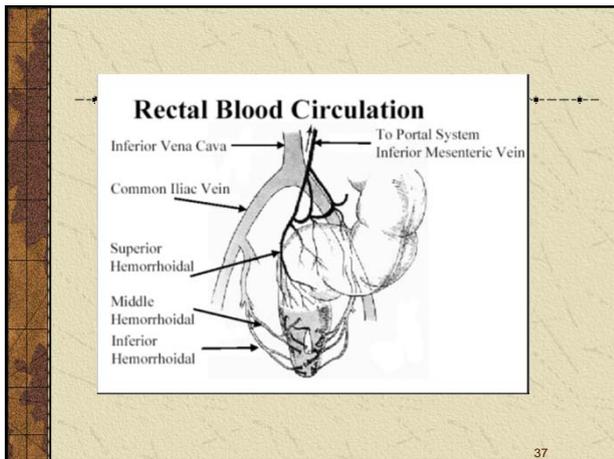
35

Anatomy and Physiology of Rectum



※ The rectal tissues are drained by the inferior, middle and superior haemorrhoidal veins, but only the superior vein connects with the hepatic-portal system.

36



四、影响栓剂吸收的因素

- (一) 全身作用的栓剂：要求迅速释放药物，特别是解热镇痛类药物
- ❖ 基质的影响：选择与药物溶解性相反的基质—脂溶性药物选择水溶性基质；水溶性药物选择脂溶性基质
- ❖ 药物分散度的影响：提高分散度
- ❖ 药物性质的影响：非解离型药物易透过粘膜吸收
- ❖ 附加剂的影响：使用促进剂
- ❖ 剂型的影响：选择双层栓，可延长在直肠下部停留时间的双层栓剂

40

四、影响栓剂吸收的因素

(二) 局部作用的栓剂

润滑、收敛、抗菌、消炎、杀虫、止痒、局麻

- ❖ 选择融化或溶解、释药速度慢的栓剂基质
- ❖ 水溶性基质较脂肪性基质更有利于局部治疗

41

五、栓剂的质量要求

- ❖ 重量差异
- ❖ 融变时限：脂肪性基质30min
水溶性基质60min
- ❖ 药物溶出速度和吸收试验
- ❖ 稳定性和刺激性试验

42

六、新型栓剂

- ◆ 中空栓剂
- ◆ 双层栓剂
- ◆ 微囊栓剂
- ◆ 渗透泵栓剂
- ◆ 缓释栓剂