

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00693

乳剂型大蒜素妇炎栓制备工艺研究

闵光宁^{1*}, 孟灵², 朱劲松¹, 潘兴军^{1,3}, 王奋刚¹, 曹超国⁴

1. 兰州大学第一医院药剂科, 兰州 730000
2. 兰州大学第二医院检验科, 兰州 730000
3. 江苏恒瑞医药股份有限公司制剂二厂, 连云港 222047
4. 兰州大学药学院, 兰州 730000

[关键词] 大蒜素; 乳状剂; 栓剂; 制药工艺学

[中图分类号] R 943.44 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2013)06-0693-03

Study on preparing techniques of emulsion allicin vaginal suppository

MIN Guang-ning^{1*}, MENG Ling², ZHU Jin-song¹, PAN Xing-jun^{1,3}, WANG Fen-gang¹, CAO Chao-guo⁴

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China
2. Department of Laboratory Medicine, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China
3. No. 2 Pharmaceutics Factory, Jiangsu Hengrui Medicine CO. LTD, Lianyungang 222047, Jiangsu, China
4. College of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China

[Key words] allicin; emulsions; suppositories; pharmaceutical technology

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(6): 693-695]

妇科炎症是妇科常见疾病,是由霉菌、白假丝酵母菌、衣原体等病原体单一或混合感染引发的疾病。研究表明大蒜素对霉菌、白假丝酵母菌、衣原体等病原体有着很好的抑制作用,并有增强人体免疫力的作用^[1-3],目前市场在售的外用药如甲硝唑栓剂、双唑泰栓等,多对细菌或真菌感染引起的妇科炎症有效,但其中的药物依据美国食品药品监督管理局(FDA)对妊娠期患者使用药物的分级,多不适用于妊娠期和哺乳期患者,而大蒜素是植物药,可以用于妊娠期和哺乳期的患者^[4]。本实验研制的大蒜素妇科栓剂主要成分为大蒜素,不仅对细菌引起的妇科炎症有效,同时对病毒和不典型病原体支原体、衣原体引起的妇科炎症均有治疗作用。试验表明将大蒜素直接加入到甘油明胶基质中时,对家兔的阴道有一定的刺激性(资料待发表)。为提高疗效和患者的依从性,我们对大蒜素妇炎栓的处方组成和制备工艺进行了进一步的研究,将大蒜素先制备成乳剂,再加入到栓剂的基质中,这样大蒜素妇炎栓对家

兔阴道黏膜无刺激性。

1 仪器与试剂

融变时限仪 RB-1(天津天光光学仪器有限公司);鸭嘴形栓剂模(浙江诸暨制药设备厂);电热恒温水浴锅(上海医疗器械厂);精科 pH 计 PHS-3B 型(上海精科公司天平仪器厂);大蒜素(江苏清江药业有限公司,批号:20080103);甘油(浙江凤凰化工股份有限公司,批号:20090808);明胶(莱阳化工实验厂,批号:20071002);壳聚糖(脱乙酰度 87%,相对分子质量 900 000,中国科学院兰州化学物理研究所);醋酸(天津南大化学试剂厂,批号:20001216);所用其他试剂均为分析纯。

2 处方组成及制备工艺

2.1 处方组成 大蒜素 200 mg,甘油 13.30 g,明胶 3.80 g,壳聚糖 0.20 g,醋酸适量,吐温-80 适量,蒸馏水

[收稿日期] 2013-03-07 [接受日期] 2013-04-28

[基金项目] 甘肃省科技支撑计划(0708NKCA114),兰州大学国家级大学生创新创业训练计划资助项目(860299)。Supported by Science and Technology Pillar Program of Gansu Province (0708NKCA114) and National Level Undergraduate Innovation & Entrepreneurship Training Program of Lanzhou University (860299).

[作者简介] 闵光宁,硕士,副教授。

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0931-8356579, E-mail: mgn10@163.com

1.90 g,共制5粒。将吐温-80分散于200 mg大蒜素中,加入壳聚糖凝胶,用玻璃棒沿同一方向均匀用力搅匀后,即得白色乳剂,放置,备用。

2.2 乳剂类型的鉴别 取上述乳剂少许涂在载玻片上,加油性苏丹红粉末少许,在显微镜下观察外相是否被染色。结果发现外相没有被染色,表明该乳剂为 o/w 型。

2.3 基质的选择 由于大蒜素为油性物质,故栓剂基质应为水溶性物质^[5]。又因本品为局部给药,腔道中的液体量有限,使水溶性基质溶解速度受限、释放药物缓慢,更有利于发挥局部药效。而甘油明胶常用于局部杀虫、抗菌的阴道栓基质,故选用甘油明胶为栓剂的基质。参考前期试验的结果,基本确定甘油、明胶和水的比例为7:2:1和7:3:1,在此基础上进行进一步的筛选。

2.3.1 甘油明胶基质组方及制备 甘油明胶基质的配比:甘油明胶基质由明胶、甘油、水组成,有弹性,易纳入腔道,体温下不融化,但能软化并缓溶于腔道分泌液中。甘油明胶基质的基本配比是:甘油70 g、明胶20 g(或30 g)、蒸馏水10 g,制成基质100 g。

甘油明胶基质的制备:称取处方量的明胶,置于适宜的容器中(连同使用的玻璃棒一起称质量),加入适量的蒸馏水(明胶用量的1~1.5倍)浸泡,待其充分溶胀后,于水浴中加热得明胶溶液,再加入处方量的甘油,轻搅使之混匀,继续加热搅拌,使水分蒸发至处方量为止,备用或冷藏^[6]。

2.3.2 基质筛选 耐热性实验:取供试品各3粒分别放在具塞试管中,将试管置恒温水浴中,从27℃开始每隔1℃为一个测定点,每一个测定点20 min,观察并记录供试品的任何部位开始软化或变形时的温度,两种不同配比的基质的耐热性均为33℃。

栓融变时限:取本品各3粒,在室温放置1 h后,用融变时限仪测定。将供试品分别放在金属架的下层圆板上,装入各自的套筒内,并用挂钩固定。除另有规定外,将上述装置分别垂直浸入盛有 ≥ 4 L的 (37.0 ± 0.5) ℃水的容器中,其上端位置应在水面下90 mm处。容器中装一转动器,每隔10 min在溶液中翻转该装置1次。观察并记录供试品完全溶解的时间,结果表明甘油:明胶:水=7:2:1和7:3:1的融变时限分别为32和45 min。

壳聚糖对栓剂耐热性及融变时限的影响:取已制备的甘油明胶基质,加入3 mL用4%醋酸溶解的壳聚糖,搅匀后趁热灌入已涂有液体石蜡的鸭嘴型栓剂模

内,冷却成型,脱模后分别制得加入壳聚糖的7:2:1和7:3:1基质栓。取本品各3粒,分别进行耐热性及融变时限试验,结果表明在不同配比的基质中加入壳聚糖对融变时限和耐热性均无影响。

7:3:1基质不能明显提高栓剂的耐热性,而融变时限时间却明显延长。在制备基质栓剂过程中,由于7:3:1基质中明胶的用量相对较多,因而物料粘稠度较大,浇注困难。因此,从融变时限、耐热性以及基质栓的硬度、粘稠度等方面考虑,选定甘油、明胶、水的比例为7:2:1为宜。

2.4 栓剂的制备 将装有甘油明胶基质(7:2:1)的研钵置水浴上加热至溶化,加入用4%的醋酸适量溶解的壳聚糖凝胶,搅匀后冷却至50℃左右,加入制备好的大蒜素乳剂,将容器置于50℃的水浴锅上,并迅速将乳剂与甘油明胶溶液用玻璃棒完全混匀后,趁热迅速灌入已涂有液体石蜡且在冰箱预冷的鸭嘴形栓剂模内,冷却成型,刮去溢出部分,取出,包装。

3 质量评价

3.1 性状及规格 本品为淡黄色鸭嘴形阴道栓,每粒含大蒜素40 mg。

3.2 质量差异 取本品10粒,精密称定总质量,求得平均粒质量后,再分别精密称定各粒的质量。每粒质量与平均质量比较,计算质量差异^[7]。结果栓剂质量差异为 (3.86 ± 0.05) g,符合《中国药典》(2010版)重量差异不超出 $\pm 5\%$ 的要求。

3.3 pH值 取本品5粒分别置于适宜容器中并分别加入5 mL水中,于40℃水浴加热约1 h后使其完全溶解,用pH计测定,结果pH值为 4.98 ± 0.01 ,符合阴道弱酸性环境的生理特点。同时,既可抑制细菌的生长、繁殖,又可防止因pH值的升高而使大蒜素稳定性降低导致的效价降低。

3.4 融变时限 取本品3粒,在室温放置1 h后,根据《中国药典》(2010版)二部规定进行融变时限考察^[8]。结果测得3粒栓剂均在40 min内全部溶解,符合《中国药典》(2010版)水溶性基质在60 min内全部溶解的要求。

3.5 耐热性试验^[9] 取本品3粒,根据《中国药典》(2010版)二部规定进行耐热试验考察,结果软化温度均在33℃,符合《中国药典》(2010版)规定的栓剂一般应于30℃以下密闭保存,以防止受热、受潮而变形的要求。

4 讨论

该处方组成及工艺制备的大蒜素妇炎栓, 其性状、质量差异、pH 值、融变时限、耐热性试验等均符合《中国药典》(2010 版) 规定。

前期实验的结果提示, 将大蒜素直接加至栓剂基质中制备的大蒜素妇炎栓对家兔的阴道黏膜有一定的刺激性, 安全性不符合要求, 不适于临床使用。综合考虑各种因素后, 调整了处方组成和制备工艺, 先以大蒜素为油相, 以壳聚糖凝胶为水相, 以吐温-80 为乳化剂, 将大蒜素制备成 o/w 型乳剂, 再加入栓剂中, 以避免其刺激性。

壳聚糖是自然界唯一的碱性多糖, 无毒且体内可降解, 具有良好的组织相容性、高电荷密度和和黏膜粘附性, 作为药物载体有着极大的优越性^[10]。壳聚糖作为药物载体可以控制药物释放、提高药物疗效、降低药物不良反应, 可以提高细胞膜对疏水性药物的通透性和药物稳定性, 对药物的细胞间隙吸收具有促渗透作用, 可促进药物的吸收; 壳聚糖生物相容性好、毒性低、可降解, 并且还具有抗菌、降血脂等生物学性质和促进组织愈合和修复的特性^[11-15]。壳聚糖呈弱碱性, 难溶于水及一般有机溶剂, 可溶于酸性溶液, 故配制时加酸溶液以帮助其溶解。用 4% 醋酸溶解一方面可促进壳聚糖溶解为凝胶, 另一方面能够使大蒜素栓剂保持弱酸性, 既符合阴道用药的生理特点, 又增加了药物自身的稳定性^[16]。在大蒜素栓剂中加入壳聚糖, 不但可与大蒜素、吐温-80 一起形成大蒜素乳剂, 而且由于壳聚糖具有抗菌、促进组织愈合和修复的特性, 大蒜素是疏水性药物, 而壳聚糖可提高细胞膜对疏水性药物的通透性和稳定性, 大蒜素和壳聚糖联用还可提高机体的免疫能力^[17], 两者合用制成的大蒜素妇炎栓较单用大蒜素制成的栓剂既增强了大蒜素妇炎栓的疗效, 又能减少大蒜素对阴道黏膜的刺激性, 促进创伤组织的再生、修复和愈合, 更有利于促进疾病的转归。

5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

【参考文献】

[1] 杨俊峰. 大蒜素研究进展[J]. 广州化工, 2011, 39: 32-34.

- [2] 熊延靖, 董群. 大蒜素抗白色念珠菌感染的免疫学机制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15: 866-870.
- [3] Haase H, Hieke N, Plum L M, Gruhlke M C, Slusarenko A J, Rink L. Impact of allicin on macrophage activity [J]. Food Chem, 2012, 134: 141-148.
- [4] 中国国家处方集编委会. 中国国家处方集[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 16-20.
- [5] 崔福德. 药剂学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 299-300.
- [6] 王炯. 中药栓剂在制备中应注意的几个问题[J]. 甘肃中医, 2000: 56.
- [7] 国家药典委员会. 中国药典[S]. 二部. 北京: 化学工业出版社, 2010: 附录 I D.
- [8] 国家药典委员会. 中国药典[S]. 二部. 北京: 化学工业出版社, 2010: 附录 X B.
- [9] 钱春梅, 季龙凤, 李进旺. 甘油明胶栓剂基质组方的改进研究[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2002, 23: 541-543.
- [10] Jarmila V, Vavriková E. Chitosan derivatives with antimicrobial, antitumour and antioxidant activities — a review[J]. Curr Pharm Des, 2011, 17: 3596-3607.
- [11] Yamamoto A, Tozaki H, Okada N, Fujita T. Colon-specific delivery of peptide drugs and anti-inflammatory drugs using chitosan capsules [J]. STP Pharm Sci, 2000, 10: 23-34.
- [12] Davide G, Andreas B S. *In vitro* evaluation of polymeric excipients protecting calcitonin against degradation by intestinal serine proteases [J]. Int J Pharm, 2003, 252: 187-196.
- [13] Vinsova J, Vavrikova E. Recent advances in drugs and prodrugs design of chitosan [J]. Curr Pharmes, 2008, 14: 1311-1326.
- [14] 郑小燕, 孙红娜. 低聚壳聚糖抗菌喷雾治疗细菌性阴道炎的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6: 83-84.
- [15] 李若慧, 张雪, 单丹彤, 袁志奎. 壳聚糖的生物相容性[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16: 2237-2240.
- [16] 时威, 张岩, 白阳, 刘颖. 大蒜素的抑菌作用及其稳定性研究[J]. 食品与发酵科技, 2011, 47: 76-78.
- [17] 王广斗, 刘芳兰, 孙雪文. 壳聚糖与大蒜素联合应用对小鼠免疫功能的影响[J]. 现代医药卫生, 2012, 28: 691-692.

【本文编辑】尹茶