

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.03.005

· 论著 ·

水溶性基质对乙酰氨基酚泡腾栓的制备及质量控制

张传香, 喻娅婷, 于倩 (湖南省儿童医院, 长沙 410007)

[摘要]目的: 制备对乙酰氨基酚泡腾栓并拟定质量控制标准。方法: 采用正交试验法筛选泡腾栓处方, 并制备对乙酰氨基酚泡腾栓。按《中国药典》通则栓剂项下的规定检查其性状外观、质量差异和融变时限等指标, 采用高效液相色谱 (HPLC) 法测定泡腾栓对乙酰氨基酚含量。结果: 对乙酰氨基酚泡腾栓为乳白色子弹型栓剂, 质量差异、融变时限符合《中国药典》规定, 最大发泡量 >10 mL, 对乙酰氨基酚含量为 49.69 mg/g, 相对标准偏差 (RSD) 为 0.6% ($n=9$)。结论: 该泡腾栓制备工艺简单易行, 质量控制方法稳定可靠。

[关键词] 正交试验; 对乙酰氨基酚; 泡腾栓; 直肠给药; 高效液相色谱

[中图分类号] R917

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)03-0020-03

Preparation and Quality Control of Acetaminophen Effervescent Suppository with Water-Soluble Matrix

Zhang Chuanxiang, Yu Yating, Yu Qian (Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare the acetaminophen effervescent suppository and establish its quality control standards. **Methods:** The formula of effervescent suppository was optimized by an orthogonal experiment and the acetaminophen effervescent suppository was fabricated. In accordance with the standard of suppository in the Chinese Pharmacopoeia, the appearance, weight difference and melting time limit were checked, and the content of acetaminophen in effervescent suppository was determined by high performance liquid chromatography. **Results:** The acetaminophen effervescent suppository showed milk white and bullet shape, the weight difference and melting time limit were in line with the standard of the Chinese Pharmacopoeia. The maximum foaming volume of suppository was determined to be more than 10 mL, and the content of acetaminophen was obtained to be 49.69 mg/g with relative standard deviation (RSD) of 0.6% ($n=9$). **Conclusion:** The preparation method explored for the effervescent suppository is considered to be simple, and the method for quality control is stable and reliable.

[Keywords] orthogonal experiment; acetaminophen; effervescent suppository; rectal administration; high performance liquid chromatography

对乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP), 又称扑热息痛, 是世界卫生组织推荐的儿科用解热镇痛药^[1], 按剂型分为片剂、颗粒剂、胶囊剂、滴剂、干混悬剂^[2]、注射剂^[3]、鼻用乳剂^[4]等。然而, 因婴幼儿用药依从性差, 传统口服给药直接刺激胃黏膜, 容易引起上腹不适、恶心或呕吐; 另一方面, 因不合理用药可能引起肝中毒或肝损伤^[5]。尽管注射剂可避免口服给药出现的不适症状、起效快, 但消除也快, 容易出现血药浓度的峰谷现象, 导致血药浓度不平稳^[3]。基于直肠给药的泡腾栓则是利用酸与碱在极少量水环境下发生反应而泡腾, 不仅解决了无法口服给药或吞咽障碍的患儿给药难题, 避免了肝脏的首过效应, 降低了对胃肠道的刺激^[6-7], 而且克服了普通栓剂不易分布于穹隆皱褶深部而吸收不良的缺点^[8], 在局部维持较高浓度, 提高了生物利用度, 进一步降低 APAP 的不良反应, 充分发挥药效, 可满足特殊患儿解热镇痛的用药需求。本研究采用正交试验法筛选泡腾栓组成, 并依据《中国药典》附录栓剂项下要求, 拟定了质量控制要求。

1 仪器与材料

AL204 电子天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公

司]; 电热鼓风干燥箱 (北京市永光明医疗仪器有限公司); 恒温水浴锅 (北京市永光明医疗仪器有限公司); 子弹型栓模 (湖南长沙益广制药机械有限公司); Warters 2695 高效液相色谱仪 (美国沃特世公司); 超声仪 (昆山市超声仪器有限公司)。APAP (上海麦克林生化科技有限公司, 批号 A800441); 碳酸氢钠 (国药集团化学试剂有限公司, 批号 20190822); 聚乙二醇 6000 (国药集团化学试剂有限公司, 批号 20190920); 聚乙二醇 400 (国药集团化学试剂有限公司, 批号 20191006); 柠檬酸 (国药集团化学试剂有限公司, 批号 20191109); 甲醇 (色谱纯, 美国 ACS 恩科化学试剂有限公司, 批号 40Y2206KB); 吐温-80、液体石蜡、磷酸、磷酸二氢钾、氢氧化钠均为分析纯 (国药集团化学试剂有限公司); 水为娃哈哈纯净水。

2 方法

2.1 对乙酰氨基酚泡腾栓制备工艺

采用热熔法制备泡腾栓。取对乙酰氨基酚、碳酸氢钠和柠檬酸, 100 °C 干燥 2 h, 研细过 100 目筛; 在 60 °C 水浴条件下, 将聚乙二醇基质加热熔融, 依次加入 APAP、碳酸氢钠、吐温-80, 搅拌均匀后加入柠檬酸, 混匀后注入涂有石蜡的栓模, 冷却, 脱模, 即得。

基金项目: 湖南省自然科学基金, 编号 2022JJ80061。

作者简介: 张传香 (1983.10-), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事医院药学与药物制剂工作, E-mail: nncx@126.com。

2.2 正交试验设计

结合文献报道^[9-11]与单因素试验结果^[12],当基质与发泡剂质量比为 1.6 : 1 时,以 PEG6000 与 PEG400 混合基质质量比(A)、吐温-80 含量(B)、柠檬酸与碳酸氢钠质量比(C)为考察因素,按 $L_9(3^4)$ 正交表设计试验,因素与水平见表 1。以最大发泡量为筛选指标,优选对乙酰氨基酚泡腾栓处方。

表 1 正交试验因素与水平

水平	A	B	C
1	100 : 0	3.9%	1 : 2
2	90 : 10	4.5%	1 : 1
3	80 : 20	6.4%	2 : 1

2.3 发泡实验

取 50 mL 具塞刻度试管 10 支,精密加水 2 mL,置于 (37±1)℃ 水浴中 30 min 后,各投入供试品 1 枚,用塞子密封,观察并记录泡腾栓起泡时间与最大发泡量。

3 结果

3.1 泡腾栓处方优选

3.1.1 正交试验 结果见表 2。基于极差(R)可知泡腾栓发泡性能影响因素的重要性次序:酸碱比(C)>吐温-80 含量(B)>混合基质组成(A)。为了验证直观分析结果,对试验数据进行了方差分析,见表 3。结果表明 A、B 和 C 对试验结果影响均无统计学意义(P 均>0.05)^[13],可根据实际情况适当调整。结合成型性、起泡时间、泡沫细密程度等,筛选出 APAP 泡腾栓的最优组合为 $A_2B_3C_1$,即混合基质中 PEG6000 与 PEG400 质量比为 90 : 10,吐温-80 含量为 6.4%,发泡剂中柠檬酸与碳酸氢钠质量比为 1 : 2。

表 2 正交试验直观分析

编号	A	B	C	空白	平均最大发泡量/mL
1	1	1	1	1	17.9
2	1	2	2	2	10.9
3	1	3	3	3	13.3
4	2	1	2	3	14.8
5	2	2	3	1	12.9
6	2	3	1	2	15.6
7	3	1	3	2	10.8
8	3	2	1	3	13.8
9	3	3	2	1	16.6
k_1	14.03	14.50	15.77		
k_2	14.43	12.53	14.10		
k_3	13.73	15.17	12.33		
R	0.70	2.63	3.43		
优水平	A_2	B_3	C_1		

表 3 处方筛选方差分析

因素	偏差平方和	自由度	均方	F	P
A	0.740	2	0.370	0.043	>0.05
B	11.247	2	5.623	0.660	>0.05
C	17.687	2	8.843	1.038	>0.05

3.1.2 验证实验 对优选处方进行 3 批次实验验证,结果显示,按处方制备的栓剂外观光滑、无明显裂痕,3 批次泡腾栓平均最大发泡量为 16.2 mL,表明正交试验优选的处方可行,重现性好,可操作性强。见表 4。

表 4 验证实验

批次	起泡时间/s	平均最大发泡量/mL	泡沫细密程度
20221118	5.6	15.6	+++
20221120	6.2	16.7	+++
20221122	6.1	16.2	+++

3.2 性状外观

本品为均匀乳白色、光洁、完整无缺损的子弹型栓。

3.3 检查

3.3.1 质量差异 参照《中国药典》2020 版四部通则(栓剂)项下检查法,取 3 批次泡腾栓每批 10 粒,精密称量质量,结果质量差异限度均在±7.5% 范围内,符合规定。见表 5。

表 5 APAP 泡腾栓质量差异

批次	平均质量/g	质量范围/g	差异范围/%
20221118	2.926	2.900~2.963	-0.9~1.3
20221120	2.940	2.885~2.997	-1.9~1.9
20221122	2.953	2.901~2.990	-1.8~1.3

3.3.2 融变时限 参照《中国药典》2020 版四部通则 0922 项下融变时限检查法,3 批次泡腾栓的融变时限均在 45 min 内。

3.3.3 发泡量 参照《中国药典》2020 版三部通则 0101 的检查法,3 批次泡腾栓平均最大发泡量为 15.9 mL,平均发泡量≥10 mL。

3.3.4 卫生学检查 参照《中国药典》2020 版四部通则 1105 微生物限度检查,3 批次检测样品中均未检出金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等致病菌。

3.4 含量测定

3.4.1 色谱条件 参照文献[14-16],色谱柱为十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Ultimate XB- C_{18} , 4.6 mm×150 mm, 5 μ m);流动相:0.01 mol/L 磷酸二氢钾溶液(pH 调至 3.0)-甲醇(70 : 30);检测波长 254 nm,流速 1.0 mL/min,柱温 30℃,进样量 20 μ L。

3.4.2 标准曲线的建立 精密称取 APAP 对照品置于 100 mL 量瓶中,加流动相溶解制成浓度为 1.078 mg/mL 的对照品储备液,分别取储备液 1、2、3、4、5、6 mL,置于 50 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,按上述色谱条件分别进样 20 μ L,以对照品溶液质量浓度(X)对峰面积(Y)作回归分析,得标准曲线: $Y = 70\,433X - 119\,000$ ($r = 0.999\,4$),APAP 浓度在 21.34~128.00 μ g/mL 内线性关系良好。

3.4.3 样品含量测定 取 APAP 泡腾栓 10 粒,精密称定,切碎,称取 2.047 4 g,置 100 mL 量瓶中,加约 60℃ 的 0.01 mol/L 氢氧化钠溶液 60 mL,振摇溶解,放冷至室温,再加 0.01 mol/L 氢氧化钠溶液稀释至刻度,滤过;精密量取续滤液 4 mL,置 50 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,即得供试品溶液。采用内标法计算得到泡

腾栓中 APAP 含量,重复测试 3 份供试品溶液,结果见表 6。结果表明,泡腾栓中 APAP 平均含量为 49.69 mg/g,相对标准偏差(RSD)为 0.6%,重复性良好。

表 6 泡腾栓中 APAP 含量测定 mg/g

批次	第 1 次	第 2 次	第 3 次
20221118	49.07	50.17	49.88
20221120	49.69	49.66	49.88
20221122	49.72	49.81	49.32

4 讨论

通常儿科药物制剂的研发目的主要是提高患儿用药依从性、降低毒副作用、提高生物利用度等^[17],并符合儿童的用药特点,而用药依从性和剂量准确的儿科药物制剂则是新剂型研究的主要目的,尤其适用于新生儿的用药研究。基于直肠给药的泡腾栓利用酸碱反应产生的泡腾作用,增加了药物与肠道接触的表面积,大大提升了生物利用度,从而最大限度发挥了药物疗效^[8]。本研究采用三因素三水平的正交试验法对栓剂组成进行了筛选,制备出乳白色的 APAP 泡腾栓。

有研究^[18]表明,泡腾栓剂的发泡量是影响栓剂药效作用时间、生物利用度的重要因素。正交设计是一种高效率、快速、经济的设计方法^[19-20],采用 $L_9(3^4)$ 正交试验设计,以最大发泡量为筛选指标。结果表明 PEG6000 与 PEG400 混合基质质量比、吐温-80 含量和柠檬酸与碳酸氢钠质量比对栓剂发泡量无显著影响。基质作为泡腾栓的重要组成,决定着药物是否成形,并影响着药物融变时限和释药速度,从而影响药物的吸收、释放和生物利用度。为保证泡腾栓良好的成形性与发泡性能,选择基质与发泡剂质量比为 1.6 : 1。由于腔道内的液体量有限,本研究采用聚乙二醇类水溶性基质,对组织细胞具有高度渗透性,更有利于提高局部药物浓度,最大限度发挥药效;然而,由于单一聚乙二醇作为栓剂基质加热熔融后稠度不太理想^[6],经多次实验优选 PEG6000 与 PEG400 混合基质为泡腾栓基质,以此基质制成的栓剂释放药物速度更为迅速,且无油腻性,不会造成不适感^[6]。吐温-80 作为附加剂可促进基质的溶解,提高起发泡性能,从而加快药物释放速度;相比之下,添加吐温-80 含量越高,制备的泡腾栓剂质更软^[11]。基于上述考虑,获得 APAP 泡腾栓的最优处方:基质与发泡剂质量比为 1.6 : 1,PEG6000 与 PEG400 质量比为 9 : 1,吐温-80 含量为 6.4%,柠檬酸与碳酸氢钠质量比为 1 : 2。

本研究基于直肠给药途径和泡腾栓的优势,采用热熔法制备的水溶性基质 APAP 泡腾栓外观光滑、无分层与裂纹现象、硬度适宜、起泡时间短;推测该泡腾栓具有水溶性好,几乎无刺激性,易于洗脱等诸多优点。泡腾栓质量差异、融变时限、发泡量和卫生学检测结果均符合《中国药典》质量标准。该泡腾栓经直肠给药,药物吸收可直接进入全身血循环,避免肝脏的首过效应和不受胃肠道的影

响,尤其适合不易和不愿吞服药物的患儿,提高患儿用药的依从性;同时该泡腾栓具体剂量可根据儿童体重质量随时调整的特点,作为儿童退烧用药的首选剂型,可满足特殊患儿对方便、高效、安全的退热用药需求。

综上所述,APAP 泡腾栓处方稳定性好、可靠性强,质量控制方法可行,便于医院制剂室配置。后续将围绕该泡腾栓体内外释药特性评价开展研究,为 APAP 泡腾栓剂的进一步推广提供参考。

参考文献:

- [1] 顾兴丽,孙继红,季晖. 扑热息痛肝损伤机制研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(5): 596-600.
- [2] 邹巧根. 一种用于治疗小儿感冒的复方干混悬剂的处方及制备方法[P]. CN201010261503. 6.
- [3] 马培奇. 美 FDA 批准静脉推注用对乙酰氨基酚制剂 Ofirmev 治疗疼痛和退热[J]. 上海医药, 2011, 32(2): 95-96.
- [4] 缪菊连,黄照昌,王成军. 对乙酰氨基酚鼻用乳剂的制备[J]. 医药导报, 2013, 32(9): 1214-1217.
- [5] STRAVITZ R T, LEE W M. Acute liver failure [J]. Lancet, 2019, 394(10201): 869-881.
- [6] 吴安超,林咏梅,张静,等. 药物栓剂基质的特性及应用范围研究概况[J]. 中国医药导刊, 2020, 22(10): 681-686.
- [7] 成丹. 复方甲硝唑泡腾栓的制备及质量控制[J]. 中南药学, 2012, 10(1): 35-38.
- [8] 李菲,田景振,王建筑,等. 直肠给药系统的研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(5): 1115-1118.
- [9] 宋伟,王军,续勇,等. 聚乙二醇 6000 作为 37 ℃ 标准粘度液候选物的可行性[J]. 医疗装备, 2017, 30(15): 49-51.
- [10] 吴毅,金少鸿. 药用辅料吐温 80 的药理、药动学及分析方法研究进展[J]. 中国药事, 2008, 22(8): 717-720.
- [11] 马冬冬,穆庆辉,樊冰,等. 泡腾栓发泡量的影响因素考察[J]. 中国药师, 2015, 18(7): 1113-1116.
- [12] 张传香,何苗,马丹凤. 对乙酰氨基酚泡腾栓发泡性能的影响因素[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(9): 44-47.
- [13] 黄庆宝,黄诗莹,陈剑平,等. 正交试验设计法优选六高康颗粒水提工艺[J]. 中国药业, 2020, 29(7): 74-77.
- [14] 徐靖,过芳,宋丹,等. 高效液相色谱法测定氟哌噻美利曲辛片有效成分含量[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(9): 41-44.
- [15] 郑江萍,梁俊,黄良永. 塞来昔布栓剂的制备及质量标准研究[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(9): 45-47.
- [16] 覃冬杰,梁婧,韦艳飞,等. 高效液相色谱法测定新生儿体内氟康唑的血药浓度[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(12): 40-43.
- [17] 王威,陈中亚,柴旭煜,等. 儿童药物制剂现状及开发策略分析[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(4): 412-417.
- [18] WEGEHAUPT F J, LUNGI N, HOGGER V M G, et al. Erosive potential of vitamin and vitamin + mineral effervescent tablets [J]. Swiss Dent J, 2016, 126(5): 457-465.
- [19] 蔡周权,代勇,李明芬. 正交设计法在药物制剂研究中的应用[J]. 中国药业, 2006, 15(4): 62-63.
- [20] 陀海燕,苏健,罗毅,等. 正交试验法优选复方清肺泡腾片成型工艺[J]. 食品研究与开发, 2018, 39(12): 52-56.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2023-02-07 修回日期:2023-03-22)