



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102000341 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 11

(21) 申请号 201010227704. 4

业》. 2009, 第 18 卷 (第 4 期), 第 59 — 60 页.

(22) 申请日 2010. 07. 16

审查员 刘瑞华

(73) 专利权人 钟术光

地址 610066 四川省成都市青羊区转锦江
(区) 静安路 1 号万科花园 87 幢 D-101

(72) 发明人 钟术光

(51) Int. Cl.

A61K 47/34 (2006. 01)

A61K 9/02 (2006. 01)

A61K 45/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1280489 A, 2001. 01. 17, 说明书第 1 — 4 页.

US 6270789 B1, 2001. 08. 07, 权利要求 1 — 8, 实施例.

王淑萍等. 乳剂型栓剂基质的处方筛选. 《武警医学院学报》. 2008, 第 17 卷 (第 4 期), 第 272 — 274 页.

陈惠红. 栓剂基质研究进展. 《中国药

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 1 页

(54) 发明名称

在栓剂组合物中的聚氧化乙烯及基质型表面活性剂

(57) 摘要

本发明揭示了聚氧化乙烯及分子结构中含有聚氧乙烯基及 C8-C24 烷基的栓剂基质用于提高含有脂肪酸甘油酯基质的栓剂组合物稳定性的用途。它还揭示了一种稳定性及“内腔给药保留作用”被改善或提高的栓剂组合物, 包含一种脂肪酸甘油酯基质, 含量不低于 1% 的聚氧化乙烯, 一种含量不低于 10% 的分子结构中含有聚氧乙烯基及 C8-C24 烷基的栓剂基质, 和一种栓剂药物。

1. 分子量为 5 万～700 万的聚氧化乙烯及选自下列的栓剂基质物质 I 用于提高含有脂肪酸甘油酯基质的栓剂组合物的稳定性的用途,其中,上述的栓剂基质物质 I 选自聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚乙二醇 30 硬脂酸酯、聚乙二醇 40 硬脂酸酯或它们的混合物,上述的脂肪酸甘油酯选自脂肪酸甘油一酯、脂肪酸甘油二酯、脂肪酸甘油三酯及它们的混合物,所述脂肪酸为碳原子数为 C10～C18 的纯或混合脂肪酸,上述的栓剂组合物包含含量为 29.6～79% 的上述的脂肪酸甘油酯,含量为 1～20% 的上述的聚氧化乙烯,含量为 10～40% 的上述的栓剂基质物质 I 及含量为 0.1～10.4% 栓剂药物,上述成分的含量是以该栓剂组合物的总重量为基础计算的。

2. 根据权利要求 1 的用途,其中,所述的栓剂基质物质 I 选自聚山梨醇酯 61 或 / 和聚乙二醇 40 硬脂酸酯。

3. 根据权利要求 1 的用途,其中,所述的脂肪酸甘油酯基质选自脂肪酸甘油一酯、脂肪酸甘油二酯、脂肪酸甘油三酯及它们的混合物,所述脂肪酸为碳原子数为 C14～C18 的纯或混合脂肪酸。

4. 根据权利要求 1 的用途,其中,所述的聚氧化乙烯为分子量为 10 万～500 万的聚氧化乙烯。

5. 一种稳定性及“内腔给药保留作用”被提高的栓剂组合物,该栓剂组合物包含含量为 29.6～79% 的脂肪酸甘油酯,含量为 1～20% 的分子量为 5 万～700 万的聚氧化乙烯,含量为 10～40% 的栓剂基质物质 I 及含量为 0.1～10.4% 栓剂药物,其中,上述的脂肪酸甘油酯选自脂肪酸甘油一酯、脂肪酸甘油二酯、脂肪酸甘油三酯及它们的混合物,所述脂肪酸为碳原子数为 C10～C18 的纯或混合脂肪酸,上述的栓剂基质物质 I 选自聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚乙二醇 30 硬脂酸酯、聚乙二醇 40 硬脂酸酯或它们的混合物,上述成分的含量是以该栓剂组合物的总重量为基础计算的。

6. 根据权利要求 5 的栓剂组合物,其特征在于所述的栓剂基质物质 I 选自聚山梨醇酯 61 或 / 和聚乙二醇 40 硬脂酸酯。

7. 根据权利要求 5 的栓剂组合物,其特征在于所述的脂肪酸甘油酯基质选自脂肪酸甘油一酯、脂肪酸甘油二酯、脂肪酸甘油三酯及它们的混合物,所述脂肪酸为碳原子数为 C14～C18 的纯或混合脂肪酸。

8. 根据权利要求 5 的栓剂组合物,其特征在于所述的聚氧化乙烯为分子量为 10 万～500 万的聚氧化乙烯。

9. 根据权利要求 5 的栓剂组合物,其特征在于所述的栓剂药物选自适合腔道给药的解热 / 镇痛 / 消炎药、止痒药、伤口愈合剂、维生素、磺胺类药、抗生素、抗真菌剂、杀菌剂、抗病毒药、血管收缩药、抗组胺药、麻醉剂、收敛剂、避孕剂、终止妊娠药、排便促进剂、中枢神经系统作用药、骨骼肌松弛药、植物神经药、解痉剂、抗眩晕药、止吐剂、强心剂、抗心律失常药、利尿剂、抗高血压药、冠状血管舒张药、外周血管舒张药、抗高脂血药、呼吸加速剂、 β 2 受体激动剂、抗美尼尔氏症药、抗肿瘤剂、止泻 / 肠功能调节剂、溃疡性结肠炎治疗剂、消化溃疡治疗剂、抗性功能障碍药、引产药、驱肠虫药、支气管扩张药、生物制品、抗变态反应药、泻剂、灌肠剂、利胆药、激素及中草药及它们的混合物。

10. 根据权利要求 5 的栓剂组合物,其特征在于该组合物还含有单癸酰基丙三醇及单月桂酰基丙三醇。

11. 根据权利要求 5 的栓剂组合物,其特征在于该组合物还包含水溶性或非水溶性填充剂、水溶性表面活性剂、抗氧剂、防腐剂或着色剂或者它们的混合物。

12. 根据权利要求 5 的栓剂组合物,其特征在于该组合物为缓释方式释药的栓剂。

13. 根据权利要求 12 的栓剂组合物,其特征在于所述的聚氧化乙烯选自分子量为 60 万~500 万的聚氧化乙烯。

14. 根据权利要求 5 的栓剂组合物,其特征在于该组合物为非缓释方式释药的栓剂。

15. 根据权利要求 14 的栓剂组合物,其特征在于所述的聚氧化乙烯选自分子量为 8 万~35 万的聚氧化乙烯。

16. 根据权利要求 5 的栓剂组合物,其特征在于该组合物为阴道给药栓剂。

在栓剂组合物中的聚氧化乙烯及基质型表面活性剂

技术领域

[0001] 本发明涉及聚氧化乙烯及分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质在栓剂组合物中的用途。它还涉及一种稳定性及“内腔给药保留作用”被改善或提高的栓剂组合物,更具体说,该栓剂组合物包含脂肪酸甘油酯基质,含量不低于 1% 的聚氧化乙烯,含量不低于 10% 的分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质和一种栓剂药物。

[0002] 背景技术

[0003] 技术背景

[0004] 脂肪酸甘油酯是栓剂的一种常用基质。然而,以脂肪酸甘油酯为基质的栓剂具有“老化”特性,即在长期贮藏期后熔点常常有所上升,融变性能发生改变如体温下不能融变,释药速率改变,以致影响临床应用。已证实,此类栓剂中的基质成分脂肪酸甘油酯在制备和贮藏过程中,易发生多晶型转变。制成初期,基质是非稳定晶型(A型),贮藏后,逐渐转变成稳定的晶型(B型)。由于晶型的转变,物理性质发生变化,如熔点增高 2 ~ 4℃,软化时间延长、融变时间延长(通常超过 30min),释药速率变慢。

[0005] 此外,以脂肪酸甘油酯为基质的栓剂在贮藏过程中,尤其是包装不完好时,在高湿度环境下,栓剂中的亲水性较好、亲油性较差的添加剂及药物等成分,可能从栓剂中析出,在栓剂表面形成一层霜一样的东西,即出现所谓的“泛霜”现象,以致影响临床应用。

[0006] 虽然表面活性剂掺和以脂肪酸甘油酯为基质的栓剂中,可以一定程度地发延缓上述过程的发生,但是效果常常不令人满意。

[0007] 因此,现实中需要更为稳定的含有脂肪酸甘油酯基质的栓剂组合物。

[0008] 发明目的

[0009] 本发明的主要目的就是提供一种聚氧化乙烯及分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质在含有脂肪酸甘油酯基质的栓剂组合物中的用途。

[0010] 本发明的另一主要目的就是提供一种稳定的含有脂肪酸甘油酯基质的栓剂组合物。

[0011] 其他目的参见下列的说明书。

发明内容

[0012] 本发明人意外地发现,在以脂肪酸甘油酯为基质的栓剂组合物,加入聚氧化乙烯及一种分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质,如聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚乙二醇(30)硬脂酸酯、聚乙二醇(40)硬脂酸酯等基质型表面活性剂,可以提高该栓剂组合物的稳定性,延缓或阻止其“老化”现象及“泛霜”现象,特别是它们用量较大时。此外,本发明人还意外地发现,上述的聚氧化乙烯的粘膜粘附性能被改善或提高,或者说其“内腔给药保留作用”被改善或提高,即允许药物保留在给药部位如体腔较低部位的治疗点周围,防止或减少药物流失,以便药效进一步发挥。在此基

基础上,本发明人实现了本发明。

[0013] 本发明涉及聚氧化乙烯及一种分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质用于提高含有脂肪酸甘油酯基质的栓剂组合物的稳定性的用途。

[0014] 本发明还涉及一种稳定性及“内腔给药保留作用”被改善或提高的栓剂组合物,该栓剂组合物包含一种脂肪酸甘油酯基质,含量不低于 1% 的聚氧化乙烯,一种含量不低于 10% 的分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质,和一种栓剂药物,上述成分的含量是以栓剂组合物的总重量为基础计算的。

[0015] 本发明还涉及一种稳定性及“内腔给药保留作用”被改善或提高的栓剂组合物,该栓剂组合物包含一种脂肪酸甘油酯基质,单癸酰基丙三醇(monodecanoyl-glycerol),单月桂酰基丙三醇(monolauroyl-glycerol),含量不低于 1% 的聚氧化乙烯,一种含量不低于 10% 的分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质,和(F)一种栓剂药物,上述成分的含量是以栓剂组合物的总重量为基础计算的。

[0016] 本发明使用的术语“活性成分”、“生物活性成分”、“药用活性组分”、“活性物”、“活性剂”及“生物活性物质”、“药物”等是指任何物质当其施予活体时具有可检测的生物效应包括任何生理学的、诊断的、预防性的或药理学效应。此术语旨在包括但不限于任何药学的、治疗学的、预防性的、营养学的物质。

[0017] 本发明使用的术语“包含”及“含有”是指包括但不限于或除了此物还可以包含其他成分等类似的含义。

[0018] 本发明使用的术语“一种”是指至少包含一种,可以为一种、二种或更多种。

[0019] 发明详述

[0020] 下面对上述栓剂组合物作详细的说明。

[0021] 用于本发明的脂肪酸甘油酯基质,例如可以为脂肪酸甘油一酯、脂肪酸甘油二酯、脂肪酸甘油三酯及它们的混合物,此处所述脂肪酸通常为碳原子数为 C10 ~ C18 的纯或混合脂肪酸,更佳地碳原子数为 C14 ~ C18 的纯或混合脂肪酸,例如从椰子油、橄榄油中获得的植物脂肪酸。这些脂肪酸甘油酯的熔点通常不低于温度 25℃,较佳地不低于 37℃,但较佳地不高于 45℃,更佳地不高于 42℃。可用于本发明的脂肪酸甘油酯的实例如 Suppocire (Gattefosse Co., Ltd 制造), Witopsol (Dynamic Nobel Chemicals Co. Ltd 制造), Pharmasol (Nippon Oils and Fats 制造), Cremasol (Aarhus 制造), Akosoft ?? 或 Akosol ?? (Karlshamns 制造) Novata ?? (Cognis 制造), Wecobee ?? (Stepan 制造)。

[0022] 更佳地,上述脂肪酸甘油酯基质还含有单癸酰基丙三醇(单癸酸甘油酯,熔点 44 ~ 46℃,能在温水中分散)及单月桂酰基丙三醇(甘油单月桂酸酯,熔点 62 ~ 63℃,能在温水中分散),这是因为它们在体外具有较高的熔点而在体内具有低于体温的熔点,因而将使栓剂组合物具有较好的耐候性及较好的释药性。

[0023] 聚氧化乙烯是一种耐酸又耐碱的、相对较低的吸水性及适度的溶胀性(溶胀约 2 ~ 8 倍)的、具有粘膜贴附性且对粘膜无刺激性及过敏性的生物相容性相对较好的高分子树脂,较适合作“内腔给药保留基质”。

[0024] 在本发明中的栓剂组合物,通常选用分子量为 5 万 ~ 700 万的聚氧化乙烯,较佳地为分子量为 10 万 ~ 500 万的聚氧化乙烯。当栓剂组合物为常规方式(非缓释方式,含速释方

式)释药的栓剂时,优选分子量为5万~40万(不含)的聚氧化乙烯,优选分子量为8万~35万的聚氧化乙烯;为缓释方式释药的栓剂时,优选分子量为40万~700万的聚氧化乙烯,更优选分子量为60万~500万的聚氧化乙烯。

[0025] 分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及碳原子数为C8~C24的烷基的栓剂基质,如聚山梨醇酯61、聚山梨醇酯65、聚乙二醇(30)硬脂酸酯及聚乙二醇(40)硬脂酸酯等基质型表面活性剂是优良的无毒性的对粘膜无刺激性的栓剂基质成分,不但与脂肪酸甘油酯有良好相容性,可以均匀地分散于基质脂肪酸甘油酯中,而且又可溶于水或分散于约温度37℃的温水中,特别适宜本发明作基质。它们具有非常适宜的特性如适宜的溶点、溶解性等物理特性、释药特性、生物相容性,在本发明栓剂基质中的比例可几乎不受限制或者高比例地应用,相对于普通表面活性剂可以更有效地起发挥表面活性剂对脂肪酸甘油酯基质的稳定作用,更有效地缓解、减轻聚氧化乙烯可能发生的“盐中毒”效应及“凝胶阻塞”效应的作用,提高聚氧化乙烯的功能的“内腔给药保留”作用。

[0026] 在本发明,分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及碳原子数为C8~C24的烷基的栓剂基质较佳地选用分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及碳原子数为C12~C18烷基的栓剂基质,优选实例如聚山梨醇酯61、聚山梨醇酯65、聚乙二醇(30)硬脂酸酯及聚乙二醇(40)硬脂酸酯或其混合物,更优选聚山梨醇酯61或/和聚乙二醇(40)硬脂酸酯,因其更好的理化性质如熔点及生物相容性。

[0027] 据信,分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及碳原子数为C8~C24的烷基的栓剂基质与聚氧化乙烯含有相同的基团 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$,二者间能形成较强的缔合物,互相间能产生协同作用,能提高各自的作用,如这种较强的缔合物能减少表面活性剂,如聚山梨醇酯61、聚山梨醇酯65、聚乙二醇(30)硬脂酸酯及聚乙二醇(40)硬脂酸酯等在脂肪酸甘油酯基质中“游走”性,从而提高它们对脂肪酸甘油酯基质的稳定作用。再如,通过这种缔合物能促进聚氧化乙烯在油性基质分散均匀,克服聚氧化乙烯在油性基质分散较难均匀等缺陷,形成均匀或基本均匀的基质,改善或提高聚氧化乙烯的“内腔给药保留”作用,有效避免或缓解栓剂组合物在批与批间及个体与个体间释药时表现出的不均一性及其他差异性如保留值差异性。

[0028] 据信,基质中的分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及碳原子数为C8~C24的烷基的栓剂基质与聚氧化乙烯间形成的缔合物能均匀或基本均匀地分布于脂肪酸甘油酯中,改变或破坏其原有晶体或晶型结构,能阻止或延缓其晶型转变,特别是减少分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及碳原子数为C8~C24的烷基的栓剂基质在脂肪酸甘油酯基质中“游走”性,增强了阻止或延缓脂肪酸甘油酯晶型转变的作用,从而更有利于改善或提高融变性能的稳定性,避免或缓解栓剂组合物融变性能改变、释药速率变慢等问题,特别是它们用量相对较大时。

[0029] 据信,基质中的分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及碳原子数为C8~C24的烷基的栓剂基质与聚氧化乙烯间形成的缔合物有较好的亲水性及亲油性,能与药物载体中的亲水性成分等通过氢键等形成作用力较强的缔合物,较大地增大其从油性基质“溢出”的能量壁垒,从而降低其从油性基质析出的可能性,缓解“泛霜”现象,特别是它们用量相对较大时。

[0030] 本发明人发现采用较大用量的上述分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及

碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质及聚氧化乙烯有利于发挥其作用,以栓剂组合物的总重量为基础,通常分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质的用量不低于 10%,较佳地不低于 20%,更佳地不低于 30%,聚氧化乙烯的用量通常不低于 1%,较佳地不低于 3%,更佳地不低于 10%。

[0031] 为了让聚氧化乙烯被上述分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质较充分或较完全地胶束化(缔合),更好地发挥上述作用,分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质在栓剂组合物中应用适宜比例通常不高于 1 : 1,较佳地 1 : 100 ~ 1 : 2,更佳地 1 : 50 ~ 1 : 3。

[0032] 任何药物或活性成分都可以用于本发明。合适用于本发明的药物可以选自,但不局限于此:适合腔道给药的肾上腺皮质激素、局部麻醉剂、解热 / 镇痛 / 消炎药、消炎 / 止痒药、伤口愈合剂、维生素、磺胺类药、抗生素、抗真菌剂、杀菌剂、抗病毒药、血管收缩药、抗组胺药、麻醉剂、收敛剂、避孕剂、终止妊娠药、排便促进剂、催眠镇静剂、抗焦虑药、抗癫痫剂、兴奋提神剂、抗震颤麻痹药、中枢神经系统作用药、镇痛剂、骨骼肌松弛药、植物神经药、解痉剂、抗眩晕药、止吐剂、强心剂、抗心律失常药、利尿剂、抗高血压药、冠状血管舒张药、外周血管舒张药、抗高脂血药、呼吸加速剂、 $\beta 2$ 受体激动剂、抗美尼尔氏症药、抗肿瘤剂、止泻 / 肠功能调节剂、溃疡性结肠炎治疗剂、消化溃疡治疗剂、抗性功能障碍药、引产药、驱肠虫药、支气管扩张药、生物制品或肽类、抗变态反应药、泻剂、灌肠剂、利胆药、除肾上腺皮质激素以外的多种激素及中草药及其提取物中的至少一种或它们的混合物如化学药复方制剂、化学药 / 中草药复方制剂及中草药(复方)制剂。

[0033] 关于复合在本发明栓剂组合物中的具体药物,其例证可以是选自下列的一种或多种药物,但不局限于这些:

[0034] 肾上腺皮质激素,例如乙酸泼尼松龙、泼尼松龙、乙酸氢化可的松、氢化可的松、乙酸可的松、可的松、乙酸地塞米松、地塞米松、乙酸曲安西龙;

[0035] 局部麻醉剂,例如盐酸利多卡因、利多卡因、盐酸狄布卡因、狄布卡因、盐酸普鲁卡因、普鲁卡因、盐酸丁卡因、丁卡因、盐酸氯普鲁卡因、氯普鲁卡因、盐酸布比卡因、布比卡因、盐酸丙帕卡因(propalacaine)、丙帕卡因、盐酸美普卡因(mepurylcaine)、美普卡因、甲哌卡因、氨基苯甲酸乙酯、奥索卡因(orsocaine),羟乙卡因、乙基氨基苯甲酸酯、盐酸对丁氨基苯甲酰二乙氨基乙醇、氧化聚乙氧基癸烷或东花劳属提取物;

[0036] 解热 / 镇痛 / 消炎药,例如阿司匹林、对乙酰氨基酚、甲芬那酸、乙酰胺基苯、非那西汀、双氯芬酸钠、双氯芬酸钾、吲哚美辛、盐酸丁丙诺啡、异丁苯丙酸、甲灭酸、氨基比林、苯酮苯丙酸、吡氧噻嗪、布洛芬、右旋布洛芬、萘普生、柳氮磺吡啶、美沙拉秦、酮洛芬、美洛昔康、盐酸苄达明、乙水杨胺和吡罗昔康;

[0037] 消炎 / 止痒药,例如甘草次酸、盐酸溶菌酶、二甲异丙基萘、鱼石脂、樟脑、克罗他米通、氯化溶菌酶、三萜糖苷、硫酸铝钾、紫草根提取物、rosskastanien 提取物、北美金缕梅(witchhacel) 提取物、加工的 cana Brava、精制卵黄卵磷脂、卵黄油、d- 樟脑、dl- 樟脑、薄荷油、l- 薄荷醇、dl- 薄荷醇、桉树油;

[0038] 维生素,例如乙酸生育酚、生育酚、维生素 D2、棕榈酸视黄醇、乙酸视黄醇、盐酸吡哆辛、盐酸吡哆胺、磷酸吡哆胺、盐酸吡哆醛、磷酸吡哆醛、核黄素、丁酸核黄素、维生素 A

油、维生素 C、维生素 B6、维生素 E 乙酸酯、高级肝油或肝油；

[0039] 磺胺类药，例如磺胺嘧啶、磺胺索嘧啶、磺胺索嘧啶钠、高磺酰胺、磺胺异二甲嘧啶、磺胺异二甲嘧啶钠、氨苄磺胺；

[0040] 抗生素或抗真菌剂，例如头孢菌素类如头孢唑肟钠，青霉素类如氨苄青霉素钠，喹诺酮类如诺氟沙星、氧氟沙星、盐酸环丙沙星、乳酸环丙沙星、甲磺酸培氟沙星、乳酸左氧氟沙星，大环内酯类如红霉素，四环素类如四环素、盐酸四环素、盐酸土霉素，抗真菌类如克霉唑、咪康唑、替硝唑、硝酸咪康唑、硝酸益康唑、特康唑、酮康唑、硝酸布康唑、硝酸舍他康唑、氧康唑、硝酸异康唑、曲古霉素、制霉菌素、那他霉素、环吡酮胺、硝呋太尔、氯苯甲氧咪唑、硝酸氯苯甲氧咪唑、双氯苯咪唑、硝酸双氯苯咪唑、氯三苯甲基咪唑、联苯苄唑、盐酸特比萘芬和盐酸布替萘芬，其他抗生素如硫酸链霉素、硫酸庆大霉素、盐酸林可霉素、克林霉素磷酸酯、硫酸新霉素、两性霉素 B、硫酸卡那霉素、甲硝唑、奥硝唑、塞克硝唑、氯霉素、呋喃妥因、黄藤素、苦参碱、鱼腥草素钠、匹马菌素；

[0041] 杀菌剂，例如利凡诺、醋酸氯己定、聚氨基乙基甘氨酸烷基酯、异丙基甲酚、鲸蜡基吡啶鎓氯、地喹氯铵、氯化小檗碱、苯扎氯铵、盐酸氯己定、溴化十六烷基三甲铵、氯化十氢化萘、苯酚、雷琐辛、聚甲酚磺醛、聚维酮碘；

[0042] 收敛剂，例如氧化锌、鞣酸、白蛋白鞣酸酯和硫酸钾铝；

[0043] 创伤愈合促进剂，例如尿囊素和氯羟尿囊素铝；

[0044] 血管收缩药，例如盐酸肾上腺素、盐酸麻黄碱、盐酸四氢唑啉、盐酸萘唑啉、盐酸苯福林、盐酸 d1- 甲基麻黄碱和盐酸羟甲唑啉；

[0045] 抗组胺药，例如苯海拉明、盐酸苯海拉明、苯海拉明鞣酸盐、苯海拉明月桂基硫酸盐、氯苯吡胺马来酸盐或盐酸二苯拉林；

[0046] 麻醉剂，例如盐酸吗啡、盐酸乙基吗啡、硫酸吗啡、磷酸可待因、磷酸二氢可待因、盐酸可卡因或盐酸哌替啶；

[0047] 避孕药，例如扁桃酸、壬苯醇醚；

[0048] 终止妊娠药，例如卡前列甲酯、地诺前列酮；

[0049] 排便促进剂，例如比沙可啶、甘油；

[0050] 消化溃疡治疗剂，例如红古豆醇酯；

[0051] 止吐剂，例如多潘立酮、盐酸昂丹司琼；

[0052] 孕激素类药，例如黄体酮；

[0053] 抗性功能障碍药，例如前列地尔、甲磺酸酚妥拉明；

[0054] 驱肠虫药，例如双羟萘酸噻嘧啶、盐酸左旋咪唑栓；

[0055] 抗病毒药，例如齐多夫定；

[0056] 孕激素类药，例如黄体酮；

[0057] 雌激素类药，例如雌三醇、雌二醇、普罗雌烯；

[0058] 引产药，例如前列腺素 E2；

[0059] 甾体激素类，例如达那唑；

[0060] 溃疡性结肠炎治疗剂，例如美沙拉秦；

[0061] 镇痛剂，例如硫酸吗啡、盐酸曲马多；

[0062] 抗美尼尔氏症药，例如碳酸氢钠；

[0063] 抗肿瘤剂,例如 5- 氟尿嘧啶和替加氟;

[0064] β 2 受体激动剂,例如盐酸克仑特罗;

[0065] 抗惊厥、癫痫药,例如丙戊酰胺;

[0066] 支气管扩张剂,例如氨茶碱;

[0067] 生物制品类,例如重组人干扰素 α 2a、重组人干扰素 α 2b、肽类如胰岛素、重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子、乳酸菌。

[0068] 可用于本发明的化学药复方制剂、化学药 / 中草药复方制剂的实例如下列的已在市场上销售的复方制剂,但不限于此:

[0069] 甲硝唑呋喃唑酮栓、硝呋太尔 - 制霉菌素阴道栓、复方角菜酸酯栓、复方阿托品麻黄碱栓、复方次没食子酸铋栓、复方次没食子酸铋栓 II、复方醋酸氯己定栓、复方莪术油栓、复方甲硝唑栓、复方角菜酸酯栓、复方氯己定甲硝唑栓、复方氯霉素栓、复方萘普生栓、复方小儿退热栓、复方盐酸克仑特罗栓、吡哌美辛三七冰片栓、吡哌美辛沙丁胺醇栓、复方氯霉素阴道栓、硝酸芬替康唑阴道栓、吡哌美辛呋喃唑酮栓、混合雌激素阴道栓、氯喹那多 - 普罗雌烯阴道栓、美辛唑酮栓 (吡哌美辛 / 呋喃唑酮)、三维制霉菌素栓、复方碳酸氢钠栓、复方新霉素阴道栓、克林霉素甲硝唑阴道栓、导便栓、扁桃酸避孕栓、双唑泰栓、双唑泰棉栓。

[0070] 可用于本发明的中草药制剂的实例如下列的已在市场上销售的复方制剂,但不限于此:

[0071] 前列安栓、前列通栓、前列闭尔通栓、祛腐二香栓、消痔栓、安宫牛黄栓、百仙妇炎清栓、保妇康栓、参芪温阳栓、肠舒通栓、妇康栓、妇宁栓、妇炎康栓、妇炎灵栓、妇炎平栓、肛泰栓、宫方润肠栓、宫颈癌栓、宫颈炎康栓、化瘀止痛栓、化痔栓、解毒活血栓、九华痔疮栓、康妇消炎栓、康复灵栓、苦参栓、坤净栓、裸花紫珠栓、灭滴栓、牛黄痔清栓、盆炎 清栓、普济痔疮栓、三味痔疮栓、麝香痔疮栓、双黄连栓、小儿解热栓、小儿清热化痰栓、小儿消炎栓、熊胆栓、熊胆痔灵栓、野菊花栓、银翘双解栓、止带消糜栓、治糜灵栓、妇必舒阴道栓、复方大青叶栓、复方芙蓉泡腾栓、复方沙棘籽油栓、复方藤果痔疮栓、百艾栓、柏参妇炎栓、冰茶栓、冰玉洁栓、博性康栓、藏妇康栓、柴胡栓、肠易通栓、地榆消痔栓、蝶脉通栓胶囊、凤花洁阴栓、妇得康泡腾栓、妇宁泡腾栓、妇清雪莲栓、妇舒乐栓、妇炎洁栓、妇炎停栓、妇炎消栓、妇阴舒栓、复方沙棘籽油栓、复方消痔栓、复方小儿退热栓、宫颈宁栓、红核妇洁栓、黄柏治糜栓、洁尔阴栓、结肠炎栓、金菊栓、苦丁香通气栓、龙血竭栓、牛黄前列康栓、前列活血栓、前列泌尿栓、前列宁栓、祛栓灵胶囊、赛霉安阴道栓、赛霉安痔疮栓、蛇黄栓、肾康栓、舒安卫生栓、舒妇栓、舒康栓、痛可栓、瓦松栓、消糜栓、元胡止痛栓、止痛栓、痔疮栓、裸花紫珠栓。

[0072] 一个较优选的实施例为,以栓剂组合物的总重量为基础:脂肪酸甘油酯含量通常为 10 ~ 80% (重量 / 重量,以下相同),优选的含量为 20 ~ 70%,更优选的含量为 30 ~ 60%;聚氧化乙烯的含量通常为 1 ~ 30%,优选的含量为 3 ~ 20%,更优选的含量为 5 ~ 20%;分子结构中含有聚氧乙烯基 $(-(CH_2CH_2O)_n-)$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质的含量为通常 10 ~ 70%,优选的含量为 20 ~ 60%,更优选的含量为 30 ~ 50%;和栓剂药物的含量为 0.1 ~ 30%。

[0073] 进一步地,脂肪酸甘油酯含有单癸酰基丙三醇及单月桂酰基丙三醇时,以栓剂组合物的总重量为基础:脂肪酸甘油酯含量通常为 10 ~ 70% (重量 / 重量,以下相同),优选的含量为 20 ~ 60%;单癸酰基丙三醇的含量通常为 0.1 ~ 30%,优选的含量为 3 ~ 10%;单

月桂酰基丙三醇的含量通常为 5 ~ 70%, 优选的含量为 10 ~ 50%; 聚氧化乙烯的含量通常为 1 ~ 25%, 优选的含量为 3 ~ 20%; 分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质的含量为通常 10 ~ 50%, 优选的含量为 20 ~ 40%; 和栓剂药物的含量为 0.1 ~ 20%。

[0074] 本发明涉及的栓剂组合物除了上述基质成分外, 必要时还可以加入其他添加剂。其他添加剂包括但不限于水溶性或非水溶性填充剂、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂、着色剂等。这些添加剂用量通常为 0.1 ~ 10%, 以药物载体的总重量为基础, 但不受此限制, 视实际需要而定。

[0075] 本发明涉及的栓剂组合物的释药速率可通过调整上述栓剂组合物基质成分的比例来调整, 特别是聚氧化乙烯的种类及用量与分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质的用量。

[0076] 本发明涉及的栓剂组合物除了为常规方式(非缓释方式, 含速释方式)释药的栓剂, 也可以缓释方式释药的栓剂, 其制剂应用形式的实例包括直肠给药栓剂、阴道给药栓剂、尿道给药栓剂或耳道给药栓剂, 较佳地为阴道给药栓剂。用于本发明栓剂的外形没有特别的限制, 只有适合临床应用就行, 合适用于本发明栓剂的外形的例子如片形、丸形、棱形、铅笔形、球形、弹头形、圆锤形、鱼雷形、卵状或鸭咀形等等。

[0077] 本发明涉及的栓剂组合物以常规方法生产, 只有适合生产实际就行。如一方法实例为, 首先, 把脂肪酸甘油酯等栓剂基质加入已熔融并混匀的聚氧化乙烯及分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质的混融物(温度维持 70 ~ 80°C)中, 同时不断搅拌并使之混合均匀, 最后加入药物, 搅拌并使其分散均匀; 混合熔融物被注入到栓剂容器并迅速冷却固化成形, 等等。

[0078] 由此已详细地描述了本发明, 对本领域技术人员而言在本发明的范围内显然还可有各种改变, 本发明并不受说明书所述的限制。

附图说明

[0079] 附图 1: 栓剂软化时间测定装置(参见, 药用辅料应用技术(第二版), 侯惠民等主编, 中国医药科技出版社, 2002 年 7 月第二版, 第 144 页)。

[0080] 实施例

[0081] 为了举例说明本发明, 提供了下述实施例。然而应该理解本发明不仅限于这些实施例。

[0082] 实施例 1 及对照例 1 ~ 2

[0083]

	实施例 1	对照例 1	对照例 2
组分	mg/粒	mg/粒	mg/粒
双氯芬酸钠	100	100	100
聚氧化乙烯 (Polyox WSR N-12K)	100	100	—
聚乙二醇 (40) 硬脂酸酯	300	—	300
Suppocire B	500	800	600
总计	1000	1000	1000

[0084] 实施例 2 ~ 5 及对照例 3 ~ 5

[0085] 把实施例 1 中的聚氧化乙烯 (Polyox WSR N-12K)、聚乙二醇 (40) 硬脂酸酯及 SuppocireB 的用量分别改为 10mg/ 粒、100mg/ 粒及 790mg/ 粒 (实施例 2) 或 30mg/ 粒、200mg/ 粒及 670mg/ 粒 (实施例 3) 或 100mg/ 粒、400mg/ 粒及 400mg/ 粒 (实施例 4) 或 200mg/ 粒、400mg/ 粒及 300mg/ 粒 (实施例 5) 或 10mg/ 粒、20mg/ 粒及 870mg/ 粒 (对照例 3) 或 30mg/ 粒、60mg/ 粒及 810mg/ 粒 (对照例 4) 或 4mg/ 粒、100mg/ 粒及 796mg/ 粒 (对照例 5), 其他不变, 按下列方法制备上述的实施例或对照例。

[0086] 实施例 1 ~ 5 及对照例 1 ~ 5 制备方法:

[0087] 把栓剂基质 (Suppocire B) 加入已熔融并混匀的聚氧化乙烯 (Polyox WSR N-12K) 与聚乙二醇 (40) 硬脂酸酯的混融物 (温度始终维持 70 ~ 80℃) 中, 同时不断搅拌并使之混合均匀, 最后加入药物, 搅拌并使其分散均匀。混合熔融物被注入到栓剂容器并迅速冷却成形给出栓剂。

[0088] 实施例 6 及对照例 6 ~ 7

[0089]

	实施例 6	对照例 6	对照例 7
组分	mg/粒	mg/粒	mg/粒
盐酸萘甲唑林	1	1	1
盐酸利多卡因	70	70	70
盐酸苯海拉明	10	10	10
醋酸氢化可的松	5	5	5
尿囊素	20	20	20
维生素 E 乙酸酯	50	50	50
聚氧化乙烯 (Polyox N-80)	150	150	—
聚山梨醇酯 61	450	—	450
单癸酰基丙三醇	65	65	65
单月桂酰基丙三醇	235	235	235
Witepsol H15	444	894	594
总计	1500	1500	1500

[0090] 实施例 7 ~ 10 及对照例 8 ~ 10

[0091] 把实施例 6 中的聚氧化乙烯 (Polyox N-80)、聚山梨醇酯 61 及 Witepsol H15 的用量分别改为 15mg/粒、150mg/粒及 879mg/粒 (实施例 7) 或 45mg/粒、300mg/粒及 699mg/粒 (实施例 8) 或 150mg/粒、600mg/粒及 294mg/粒 (实施例 9) 或 300mg/粒、600mg/粒及 144mg/粒 (实施例 10) 或 5mg/粒、150mg/粒及 889mg/粒 (对照例 8) 或 10mg/粒、150mg/粒及 884mg/粒 (对照例 9) 或 45mg/粒、45mg/粒及 939mg/粒 (对照例 10), 其他不变, 按下列方法制备上述的实施例或对照例。

[0092] 实施例 6 ~ 10 及对照例 6 ~ 10 制备方法:

[0093] 把栓剂基质 (Witepsol H15、单癸酰基丙三醇及单月桂酰基丙三醇) 加入已熔融并混匀的聚氧化乙烯 (Polyox N-80) 与聚山梨醇酯 61 的混融物 (温度始终维持 70 ~ 80℃) 中, 同时不断搅拌并使之混合均匀, 最后加入药物, 搅拌并使其分散均匀。混合熔融物被注入到栓剂容器并迅速冷却成形给出栓剂。

[0094] 检验例 1: 栓剂熔点及软化时间的测定

[0095] 样品:

[0096] 实施例 1 及 6 及对照例 1 ~ 2 及 6 ~ 7 的刚制备好的栓剂产品及 25 ~ 28℃ 避光条件下放置 6 个月完全密闭包装的栓剂产品被用做为样品。

[0097] 栓剂熔点检验方法:

[0098] 按如下的方法被测定: Muranishi 等人的方法 [“Zazai : Seizai kara Rinsho Oyo 制备栓剂: 取自门诊应用生产”, p. 64, 1985, Nanzan-do], 带用一种栓剂贯穿计 (PM3 型, 德国 ERWEKA 制造)。一支装有栓剂的试管被浸入 30℃ 的水浴中 10 分钟。接着温度以 0.2℃ /

分钟的速率提升。检验针贯穿栓剂时的温度被认定为熔点（干）。向试管中加入 5 毫升测定液（pH 值调节至 4.0 的复方氯化钠注射液（林格氏液）（中国药典 2005 年版二部），测定液近似阴道液或尿液等体液的特性，下同）测定的熔点被认为是在体腔湿润条件的熔点（湿），不加测定液测定的熔点被认为是干燥贮存条件的熔点。栓剂的条件被监控在 37℃，该温度相当于人体腔的温度。测定 3 次，取其平均值。结果见表 1 及表 2。

[0099] 栓剂软化时间检验方法：

[0100] 仪器装置见附图 1。将之置 37±0.1℃恒温水浴中，待恒温后，放入栓剂样品 1 粒，栓剂上部放一玻璃棒（重 15g），向仪器装置中加入 37±0.1℃的测定液（pH 值调节至 4.0 的复方氯化钠注射液（林格氏液）（中国药典 2005 年版二部））且漫过栓剂至少 10cm，记录玻璃棒下端到达狭缝的时间，即为其软化时间。测定 3 次，取其平均值。结果见表 1 及表 2。

[0101] 表 1 栓剂熔点、熔点变化^{*}及软化时间的测定结果

[0102]

测试品	熔点（℃）						软化时间（分钟）	
	干	干	熔点	湿	湿	熔点	湿	湿
	0 月	6 月	变化	0 月	6 月	变化	0 月	6 月
实施例 1	42.7	43.1	0.4	36.9	37.0	0.1	15.7	17.5
对照例 1	39.5	43.4	3.9	37.0	40.6	3.6	23.5	>60
对照例 2	41.4	43.4	2.0	36.5	38.0	1.5	18.5	49.2
实施例 6	44.2	44.5	0.3	37.0	37.0	0	12.7	14.6
对照例 6	43.4	47.5	4.1	37.0	40.9	3.9	19.8	>60
对照例 7	40.3	42.6	2.3	36.8	38.7	1.9	15.5	38.8

[0104] 附注：※，熔点变化是表示经历 6 月后栓剂相对于 0 月（生产当天）的改变。

[0105] 结果显示，实施例融变性能及其稳定性优于对照例。

[0106] 表 2 栓剂熔点变化^{*}（干）及软化时间（湿，6 月）的测定结果

[0107]

测试品	熔点变化 (°C)	软化时间 (分钟)	测试品	熔点变化 (°C)	软化时间 (分钟)
实施例 2	1.6	25.7	实施例 7	1.2	20.7
实施例 3	0.9	20.8	实施例 8	0.7	16.5
实施例 4	0.5	17.6	实施例 9	0.4	13.2
实施例 5	0.3	18.2	实施例 10	0.2	12.4
对照例 3	3.4	>60	对照例 8	2.5	43.6
对照例 4	2.8	50.5	对照例 9	2.2	38.7
对照例 5	2.5	45.9	对照例 10	2.9	51.3

[0108] 附注：※，熔点变化是表示经历 6 月后栓剂相对于 0 月（生产当天）的改变。

[0109] 结果显示，栓剂基质稳定性与聚氧化乙烯及分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质的用量相关，随它们的用量的增加而增高，其融变性能也聚氧化乙烯及分子结构中含有聚氧乙烯基 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质的用量相关。

[0110] 检验例 2：药物释放速率的测定

[0111] 样品：

[0112] 实施例 1、6 及对照例 1、6 的刚制备好的栓剂产品及 25 ~ 28°C 避光条件下放置 6 个月完全密闭包装的栓剂产品被用做为样品。

[0113] 检验方法：

[0114] 栓剂样品被置于一渗透析膜上，并且膜的底部被一个带有重物的闭合器紧闭（美国 Spectrum 制备）。接着，把它浸入 37°C 的检测液（分别采用 pH7.0 的重蒸馏水及 pH 值调节至 4.0 的复方氯化钠注射液（林格氏液）（中国药典 2005 年版二部））（1000 毫升）中，并且释放进入溶液的药物（实施例 2 及对照例 2 测定氢化可的松乙酸酯）用高效液相色谱法测定。结果见表 3。

[0115] 表 3 药物释放速率测定的结果

[0116]

测试品	0 月		6 月	
	重蒸馏水	林格氏液	重蒸馏水	林格氏液
实施例 1 (2h)	76.6	75.8	73.7	70.5
对照例 1 (2h)	70.2	61.7	45.3	33.6
实施例 6 (1h)	98.5	95.5	95.7	92.3
对照例 6 (1h)	94.3	83.8	56.6	46.9

[0117] 结果显示，实施例药物释放性能特别是耐盐能力及稳定性优于对照例。

[0118] 检验例 3 :水肿抑制作用检验

[0119] 样品 :

[0120] 实施例 1、6 及对照例 1 ~ 2、6 ~ 7 在温度 25 ~ 28℃ 下避光条件下放置 6 个月完全密闭包装的栓剂产品被用做为样品。

[0121] 检验方法 :

[0122] 禁食 24 小时之后,雄 Wistar 小鼠(重 150 ~ 170 克)被任意分为每组 12 只。把浸入 0.16 毫升的消炎诱导溶液(6% 的巴豆油在乙醚 : 蒸馏水 : 吡啶 : 醚 = 10:1:4:5)中的刷子插入每只动物的肛门 10 秒钟,以便诱导发炎作用。紧接着,样品或比较样品(每 100 克体重 3 毫米直径,10 毫米长度)被给予小鼠。在栓剂给药之后,每只动物的肛门被夹住以防止栓剂漏出。在 6 小时之后,直肠被取出并且从肛门切出 5 ~ 20 毫米长的组织被收集起来。这些组织在湿状态被称重并且直肠—肛门系数(RAC)被计算做为水肿指标。水肿抑制率由这样测定的 RAC 计算。结果见表 4。

[0123]

$$RAC = \frac{\text{直肠/肛门的湿重}}{\text{体重 (g)}} \times 1000$$

[0124]

$$\text{水肿抑制率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{检验组的 RAC} - \text{未处理组的 RAC}}{\text{比较组的 RAC} - \text{未处理组的 RAC}} \right) \times 100$$

[0125] 表 4 水肿抑制作用检验结果

[0126]

测试品	RAC	水肿抑制率 (%)
未处理组	0.74	—
比较组	2.12	—
实施例 1	1.04	78.3
对照例 1	1.63	35.5
对照例 2	1.78	24.6
实施例 6	0.92	86.9
对照例 6	1.57	39.8
对照例 7	1.69	31.1

[0127] 结果显示,实施例的水肿抑制作用优于对照例。

[0128] 检验例 4 :高湿度环境下的稳定性 (有无“泛霜”现象)

[0129] 样品 :实施例 1、6 及对照例 1 ~ 2、6 ~ 7 及的在 25 ~ 28℃、避光及相对湿度 95% 条件下放置 3 个月的去包装的栓剂产品各 30 个被用做为样品。

[0130] 检验方法 :用目观察样品表面有无“泛霜”现象。结果见表 5。

[0131] 表 5 观测到样品表面出现“泛霜”现象的样品数结果

[0132]

测试品	1 周后(个)	4 周后(个)	8 周后(个)
实施例 1	0	1	3
对照例 1	3	11	22
对照例 2	1	7	17
实施例 6	0	1	3
对照例 6	5	13	24
对照例 7	3	10	19

[0133] 结果显示,实施例高湿度环境下的稳定性(“泛霜”现象)优于对照例。

[0134] 检验例 5:体外保留值的测定

[0135] 样品:

[0136] 实施例 1、6 及对照例 1、6 的刚制备好的栓剂产品被用做为样品。

[0137] 检验方法:

[0138] 采用 Sentikar-Fantelli 方法体外评价栓剂在损伤部位的保留值:一纤维素膜(渗析膜,尺寸 36 ;Viskase Sale 公司)用去离子水洗涤过后,把它在底部用线扎住,并固定在玻璃管之中(直径 2 厘米×20 厘米)。把样品和 5 毫升 pH 值调节至 4.0 的复方氯化钠注射液(林格氏液)(中国药典 2005 年版二部)从管的上边注入玻璃管中。紧接着 pH 值调节至 4.0 的复方氯化钠注射液(林格氏液)(中国药典 2005 年版二部)(37℃)在水压强 15 ± 2 厘米水柱条件下循环。1 小时、4 小时和 8 小时后分别测定栓剂位置。为判断栓剂的迁移距离,在结束试验的同时,循环液被迅速冷却,以便固化栓剂。然后,样品与纤维素膜同时被取出并完全干燥。随后从结扎点起 0 ~ 8 厘米之间部分的栓剂被称重。结果见表 6。

[0139] 表 6 保留率(%) 检测结果 (n = 12)

[0140]

测试品	1 小时 (%) (AVE±RSD/%)	4 小时 (%) (AVE±RSD/%)	8 小时 (%) (AVE±RSD/%)
实施例 1	92.5±8.46	70.5±7.55	53.7±7.03
对照例 1	84.3±20.2	34.6±17.3	16.2±12.5
实施例 3	88.4±8.21	52.8±8.13	23.9±6.35
对照例 4	80.7±16.7	23.6±13.5	8.3±9.8
实施例 6	89.7±8.71	55.7±8.32	26.8±8.22
对照例 6	78.5±22.6	18.3±17.3	4.7±8.94

[0141] 结果显示,实施例的保留性能优于对照例。结果提示,加入分子结构中含有聚氧乙烯基 $(-(CH_2CH_2O)_n-)$ 及碳原子数为 C8 ~ C24 的烷基的栓剂基质,特别是加入多量 PEO 有利

于提高 PEO 的内腔保留作用。

