

· 论著 ·

黄体酮热熔压敏胶透皮贴剂的制备及其体外释药性能研究

陶虹^{1,2}, 陈雯雯¹, 高晓黎¹ (1. 新疆医科大学, 新疆乌鲁木齐 830002; 2. 新疆维吾尔自治区食品药品检验所, 新疆乌鲁木齐 830004)

[摘要] 目的 制备黄体酮热熔压敏胶透皮贴剂并考察其体外释药性能。方法 采用苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯热塑性弹性体热熔压敏胶为骨架材料, 以大鼠离体皮肤为渗透屏障, 采用改良 Freeze 扩散池, 用 HPLC 法测定接收液浓度, 筛选促渗剂的种类、浓度和涂布厚度, 确定贴剂处方。结果 促渗剂选择肉豆蔻酸异丙酯(IPM), 含量为 2%; 选择涂布厚度为 300 μm , 得到累积渗透曲线为 $Q=6.1721t-5.4577$ ($r=0.9988$); 24 h 药物累积渗透量为 $144.17 \mu\text{g}/\text{cm}^2$; 稳态渗透速率为 $(6.17 \pm 0.49) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 。结论 制备的黄体酮热熔压敏胶透皮贴剂中的有效成分黄体酮体外经皮渗透良好, 具有较好的临床应用前景。

[关键词] 黄体酮; 热熔压敏胶透皮贴剂; 经皮渗透; 肉豆蔻酸异丙酯

[中图分类号] R944 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)01-0044-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.01.012

Preparation and *in vitro* release characterization of hot-melt pressure sensitive adhesive transdermal patch of progesterone

TAO Hong^{1,2}, CHEN Wenwen¹, GAO Xiaoli¹ (1. Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, China; 2. Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute for Food and Drug Control, Urumqi 830004, China)

[Abstract] **Objective** To prepare hot-melt pressure sensitive adhesive (HMPSA) transdermal patches of progesterone and investigate the release characterization *in vitro*. **Methods** SIS HMPSA was used as matrix material, modified Franz diffusion cell and excised female rat skin were used as model, the concentration of progesterone was determined by HPLC. The thickness of patch and penetration enhancers was screened out by permeation rate. **Results** 2% IPM was used to prepare progesterone HMPSA transdermal patch, thickness was 300 μm , the cumulative permeation curve was $Q=6.1721t-5.4577$ ($r=0.9988$). The cumulative releases of the patches in 24 h was $144.17 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. The permeation rate was $(6.17 \pm 0.49) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$. **Conclusion** The progesterone HMPSA transdermal patch had good transdermal release *in vitro*, which would have good clinical application prospect.

[Key words] progesterone; HMPSA; percutaneous penetration; IPM

黄体酮, 又称孕酮, 临床用于治疗各种妇科疾病, 近年来用于激素替代疗法^[1]和辅助生殖技术的常规治疗。补充黄体酮的常见途径有肌肉注射、阴道内给药及口服给药。肌肉注射的不良反应较多^[2]。阴道缓释凝胶的治疗费用昂贵。口服给药有肝首过效应并会刺激胃肠道伴有恶心等不良反应。对黄体酮制备成透皮贴剂进行可行性分析后, 选择与弱极性药物相容性较好的 SIS 热熔压敏胶为骨架材料, 制备了黄体酮热熔压敏胶透皮贴剂, 对其体外释药性能进行了研究, 有望成为补充黄体酮的一种

给药新途径。

1 实验材料

高效液相色谱仪 (E2695, 美国沃特斯公司); 电子分析天平 (METTLER AE200S, 梅特勒-托利多公司); 调温电热套 (DZTW, 北京市永光明医疗仪器有限公司); 智能透皮扩散仪 (TP-3 型, 南京新联电子设备有限公司); 涂布器 (SZQ, 天津市科信试验机厂); 电动搅拌器 (JJ-1, 常州国华电器有限公司)。

黄体酮对照品 (100027-201209, 99.6%, 中国药品生物制品检定研究院); 苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯热塑性弹性体 (SIS) 1105 (一级品, 巴陵石化岳阳分公司); C5 加氢石油树脂 (工业级, 南京伊士曼); 环烷油 (工业级, 克拉玛依市炼油厂); 抗氧化剂 1010

[作者简介] 陶虹, 博士研究生, 副主任药师。Tel: 13579917544; E-mail: taohong950@163.com

[通讯作者] 高晓黎, 教授, 博士生导师。研究方向: 新药研究。Tel: 13609905058; E-mail: xli_g@126.com

(工业级,北京极易化工有限公司);正己烷、乙酸乙酯(分析纯,天津市富宇精细化工有限公司);无水乙醇(色谱纯,天津市光复精细化工研究所);无纺布(杭州百科药业有限公司);氮酮(药用级,广州市升彤贸易有限公司);丙二醇(药用级,湖南尔康制药股份有限公司);肉豆蔻酸异丙酯(IPM,北京极易化工有限公司);乙腈、甲醇均为色谱纯。

2 方法

2.1 黄体酮热熔压敏胶透皮贴剂的制备 精密称取适量 SIS 热塑性弹性体、增黏剂、增塑剂、抗氧化剂 1010 和促渗剂置 100 ml 三颈瓶中,氮气保护下加热至 160~165 °C,以 300 r/min 的转速搅拌 30 min,观察体系各成分完全熔融并混合均匀、无块状物质后停止搅拌,调整温度为 110~120 °C,加入适量的黄体酮,搅拌 30 min,保温 20 min(排除气泡)后趁热涂布,制备成一定厚度的黄体酮热熔压敏胶透皮贴剂。

2.2 实验动物离体皮肤的制备 雌性 SD 大鼠 10 只,体重 200~250 g[许可证号 SYXK(新)2010-0003,新疆医科大学实验动物房]。大鼠处死后立即用电动剃须刀剃除腹部毛,取腹部皮肤。小心剪除皮下脂肪后反复用生理盐水清洗干净,切割成合适的小块皮肤置 -20 °C 冰箱冷冻保存,一个月内使用。

2.3 体外经皮渗透实验 从冰箱中取出大鼠腹部皮肤,置生理盐水中自然解冻。吸干水分,将皮肤角质层向上,真皮层面向接收池固定于扩散池上。将贴剂黏贴在皮肤表面,同时测定空白基质贴剂。接收液温度为 (32 ± 0.5) °C,电磁搅拌速度为 200 r/min,扩散面积为 5.3 cm²。分别于 1、2、4、6、8、24 h 取样 1 ml,同时补充同温的接收液 1 ml。取出的接收液于 12 000 r/min 离心 5 min 后取上清液,经 0.45 μm 微孔滤膜过滤后进行高效液相色谱分析。检测结果按下式计算各时间点的累计渗透量 Q (μg/cm²):

$$Q = [C_n \times V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} (C_i \times V_i)] / A$$

C_n : t 时间浓度的测量值 (μg/ml); C_i : t 时间以前浓度的测量值 (μg/ml); V_0 : 接收液的总体积 (ml); V_i : 每次取样的体积 (ml); A : 扩散池面积 (cm²)。

2.4 促渗剂种类及浓度的选择

2.4.1 促渗剂种类的选择 将常用的促渗剂氮酮、肉豆蔻酸异丙酯(IPM)、丙二醇和月桂醇用 30% 乙

醇配制成 5% 溶液,对离体皮肤处理 1 h,倾去促渗剂溶液和接收液,用 30% 乙醇洗涤样品池,用滤纸吸干皮肤上的水分后接收池加入新鲜接收液,样品池加入黄体酮的 30% 乙醇生理盐水饱和溶液,进行体外透皮实验。选择稳态渗透速率常数较大的促渗剂作为贴剂的促渗剂。

2.4.2 促渗剂浓度的选择 用 30% 乙醇将选定的促渗剂分别稀释成 2%、3%、4% 和 5% 溶液,对离体皮肤处理 1 h,倾去促渗剂溶液和接收液,用 30% 乙醇洗涤样品池,用滤纸吸干皮肤上的水分后接收池加入新鲜接收液,样品池加入黄体酮的 30% 乙醇生理盐水饱和溶液,进行体外透皮实验。

2.5 载药量的选择

2.5.1 贴剂的体外释药性能 制备载药量为 2%、4%、6%、8% 和 10% 的黄体酮贴剂,分别进行体外经皮渗透实验,考察贴剂的体外释药性能。

2.5.2 整体性能 对载药量分别为 2%、4%、6%、8% 和 10% 的黄体酮贴剂进行外观性状、剥离残留等整体性能的观察。

2.6 含药胶层厚度的选择

2.6.1 贴剂的体外释药性能 胶层厚度不同则载药量不同。在固定含药量后,一定面积贴片的含药量只能通过增加胶层的厚度来改变,但太厚必定会影响药物的释放。按照确定的处方制备了涂布厚度为 100、200、300 μm 的黄体酮热熔压敏胶透皮贴剂,按照“2.3”项下对 3 种厚度的贴剂进行体外经皮渗透实验,考察贴剂的体外释药性能。

2.6.2 含药胶层厚度对黏附性能的影响 对厚度为 100、200、300 μm 的黄体酮热熔压敏胶透皮贴剂的黏附性能进行测试,考察胶层厚度对黏附性能的影响。

3 结果

3.1 促渗剂种类及浓度的选择 4 种促渗剂对黄体酮都有促渗作用,其中 IPM 和氮酮的促渗作用明显,促渗倍数分别为 3.02 和 2.92。对 IPM 和氮酮的稳态渗透速率进行统计学分析,均 $P > 0.05$,显示两组数据间无显著性差异。考虑到贴剂的皮肤刺激性,选择 IPM 为促渗剂。各种促渗剂对黄体酮体外透皮的作用及不同浓度 IPM 溶液对药物的促渗作用分别见表 1 和表 2。

由累积渗透量和稳态渗透速率可以看出:5% IPM 对药物的促渗作用较为显著。对几组稳态渗透速率进行统计学分析,均 $P > 0.05$,显示几组数据间无显著性差异,而随着不同体积促渗剂的加入,热

表1 不同促渗剂处理后的药物体外释药性能($\bar{x} \pm s, n=5$)

促渗剂	累积渗透曲线	累积渗透量 ($Q/\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)	稳态渗透速率 [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$]	r	促渗倍数
5% 氮酮	$Q=23.361t-25.622$	537.96 ± 14.12	23.36 ± 2.47	0.999 2	2.92
5% IPM	$Q=24.151t-35.495$	550.12 ± 16.79	24.15 ± 2.01	0.998 2	3.02
5% 丙二醇	$Q=8.7248t-11.576$	200.53 ± 17.72	8.72 ± 0.44	0.997 6	1.09
5% 月桂醇	$Q=8.8178t-2.7127$	207.31 ± 15.32	8.82 ± 1.30	0.998 8	1.10
不加促渗剂	$Q=8.0051t-10.352$	183.71 ± 14.21	8.00 ± 0.01	0.998 6	1.00

表2 不同浓度 IPM 处理后的药物体外释药性能($\bar{x} \pm s, n=5$)

IPM 浓度	累积渗透曲线	累积渗透量 ($Q/\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)	稳态渗透速率 [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$]	r	促渗倍数
2%	$Q=20.450t-12.150$	485.52 ± 15.98	20.45 ± 0.94	0.999 4	2.55
3%	$Q=20.089t-25.231$	459.29 ± 17.32	20.09 ± 0.08	0.999 3	2.51
4%	$Q=21.72t-23.897$	496.99 ± 14.21	21.72 ± 0.44	0.999 7	2.71
5%	$Q=24.151t-35.495$	550.12 ± 16.79	24.15 ± 2.01	0.998 2	3.02
不加促渗剂	$Q=8.0051t-10.352$	183.71 ± 15.66	8.00 ± 0.01	0.998 6	1.00

熔胶的黏附性能受到的影响增大,且对皮肤的刺激性会增加,所以选择促渗剂 IPM 的浓度为 2%。

3.2 载药量的选择

3.2.1 贴剂的体外释药性能 稳态渗透速率在载药量为 2%、4%、6% 和 8% 时随着载药量的增加而增大,在载药量为 10% 时反而下降。结果见表 3。

表3 不同含药量贴剂的体外释药性能($\bar{x} \pm s, n=5$)

含药量	累积渗透曲线	累积渗透量 ($Q/\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)	稳态渗透速率 [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$]	r
2%	$Q=1.6996t+2.1031$	43.03 ± 12.13	1.67 ± 0.03	0.999 5
4%	$Q=1.7690t+3.8597$	46.34 ± 10.99	1.77 ± 0.08	0.999 8
6%	$Q=2.1798t+1.6761$	53.60 ± 12.76	2.18 ± 0.08	0.992 3
8%	$Q=3.1709t-4.9101$	73.20 ± 13.78	3.17 ± 0.17	0.992 0
10%	$Q=1.8177t+2.1031$	46.12 ± 15.01	1.82 ± 0.05	0.999 5

3.2.2 整体性能 载药量为 2%、4%、6%、8% 和 10% 的黄体酮贴剂含药胶面均为浅棕色透明胶体。当载药量为 6% 时,胶的整体性能开始发生轻微的变化,如剥离时有拉丝现象,剥离表面有少量残留。

综合上述实验结果,选择载药量为 4%。

3.3 含药胶层厚度的选择

3.3.1 贴剂的体外释药性能 通过体外经皮渗透实验,得到含药胶层厚度分别为 100、200、300 μm 的黄体酮热熔压敏胶透皮贴剂的累积渗透曲线。表 4 为不同胶层厚度贴剂的体外释药性能。图 1 为贴剂的经皮渗透曲线。从表 4 和图 1 可以看出,随着厚度增加,稳态渗透速率和累积渗透量均增大。

表4 不同胶层厚度贴剂的体外释药性能($\bar{x} \pm s, n=5$)

胶层厚度 (μm)	累积渗透曲线	累积渗透量 ($Q/\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)	稳态渗透速率 [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$]	r
100	$Q=2.2777t-6.7214$	60.96 ± 12.33	2.28 ± 0.01	0.998 6
200	$Q=3.4370t-1.5412$	80.95 ± 13.12	3.44 ± 0.01	0.999 9
300	$Q=6.1721t-5.4577$	144.17 ± 14.26	6.17 ± 0.49	0.998 8

3.3.2 含药胶层厚度对黏附性能的影响 实验结果显示,100、200、300 μm 3 种含药胶层厚度的热熔压敏胶透皮贴剂,随着厚度的增加,贴片的黏附性

能都不同程度的增大。黏附性能测试结果见表 5。

综合上述实验结果,选择涂布厚度为 300 μm 。

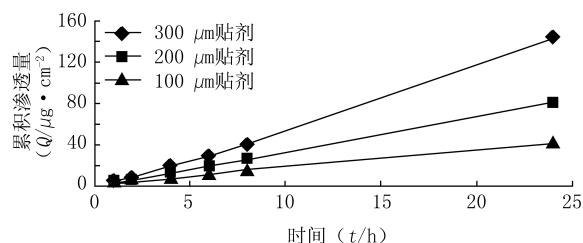


图1 不同胶层厚度贴剂的体外经皮渗透曲线(n=5)

表5 不同胶层厚度贴剂的黏附性能(n=3)

胶层厚度 (μm)	初黏力 (球号)	持黏力 (min)	180°剥离强度 (N/cm)
100	22	35	8.01
200	22	40	8.52
300	24	45	10.23

4 讨论

4.1 黄体酮属于甾体激素,是脂溶性物质,在水中微溶。文献报道接收液中可加入聚乙二醇(PEG)作为甾体激素的助溶剂,或在接收液中加入乙醇,均会大大增加甾体激素的溶出^[3],马建芳等^[4]在做睾酮热熔胶的体外透皮实验中采用40% PEG为接收液。笔者测定了黄体酮在10%、20%、30% PEG生理盐水以及在10%、20%和30%乙醇+生理盐水中的溶解度,对接收液进行筛选。不同浓度的溶液溶解度差别较大,但不同浓度的乙醇生理盐水溶液均较同浓度的PEG生理盐水溶液溶解度大,均能满足漏槽条件;且乙醇生理盐水有防腐的作用,因此选择30%乙醇生理盐水溶液为接收液。

4.2 随着胶层厚度增加,初黏力、持黏力和剥离强度均呈增大趋势,但继续增加厚度药物从骨架材料中的释放会受到影响,因此选择涂布厚度为300 μm 。

4.3 黄体酮药物是临床常用药物,化学性质稳定,熔点为128~131 $^{\circ}\text{C}$,相对分子质量314.5,为脂溶性物质,属于较理想的经皮给药的候选药物。

4.4 SIS热熔压敏胶与高亲脂性的药物相容性好,药物释放速率快^[5],近几年成为药物贴剂骨架材料的研究热点^[6]。目前已有用于医用胶带和敷贴的医用热熔胶,由于价格低廉、黏附性能优良、低敏、低毒、低刺激等优点而广泛应用于临床,具有广阔的应用前景。

4.5 对黄体酮药物新剂型的研究多有报道^[7-9]。将黄体酮制备成热熔压敏胶透皮贴剂有望成为补充黄体酮的一种给药新途径。

【参考文献】

- [1] 吴燕青,辛虹.孕激素在激素替代疗法中的作用[J].国外医学计划生育分册,2003,23(1):37-40.
- [2] 黄建新,陈超慧.肌肉注射黄体酮局部不良反应的观察及护理[J].当代护士,2007,(1):66-67.
- [3] 靳阳,李建民.黄体酮透皮吸收研究[J].南开大学学报,1997,30(4):21-25.
- [4] 马建芳,罗华菲,王浩.睾酮热熔压敏胶透皮贴剂的研制[J].中国药学杂志,2012,47(21):1727-1731.
- [5] 俞振伟,应晓英,梁文权.热熔压敏胶中药物释放性能的研究[J].中国药学杂志,2009,44(24):1878-1882.
- [6] 王承潇,汤秀珍,沈平婵,等.热熔压敏胶应用于中药贴剂的研究进展[J].中草药,2010,41(3):496-499.
- [7] 龙利红,黄群,侯淑贤,等.黄体酮缓释栓的制备及药动学[J].中国医院药学杂志,2006,26(2):156-160.
- [8] 张立雯.血浆和子宫中黄体酮和代谢物的测定及黄体酮膜的局部吸收研究[D].四川:四川大学,2004:6.
- [9] 孔雅慧.黄体酮硅橡胶阴道环(PVR)在家兔的药代动力学及药效学研究[D].上海:复旦大学,2006:7.

【收稿日期】 2014-12-27 【修回日期】 2015-07-21

【本文编辑】 顾文华

(上接第11页)

- [34] Buxton OM, L'Hermitte-Balériaux M, Turek FW, et al. Day-time naps in darkness phase shift the human circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000, 278(2):373-382.
- [35] Ludka O, Spinar J, Pozdisek Z, et al. Is there circadian variation of big endothelin and NT-proBNP in patients with severe congestive heart failure? [J]. Vnitr Lek, 2010, 56(6):488-493.
- [36] Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death [J]. N Engl J Med, 1987, 316(24):1514-1518.

- [37] Quyyumi AA, Crake T, Wright CM, et al. Medical treatment of patients with severe exertional and rest angina: double blind comparison of beta blocker, calcium antagonist, and nitrate [J]. Br Heart J, 1987, 57(6):505-511.
- [38] Conte G, Rigon N, Perrone A. Application of chronotherapy to cardiovascular diseases [J]. Recenti Prog Med, 1998, 89(9):465-469.
- [39] Kuwajima I, Abe K. Effects of the long-acting calcium channel blocker barnidipine hydrochloride on 24-h ambulatory blood pressure [J]. Blood Press Monit, 2002, 7(1):63-65.

【收稿日期】 2014-09-19 【修回日期】 2015-04-28

【本文编辑】 陈静