

醋酸烯诺孕酮透皮贴剂的制备及不同促渗剂对其促渗作用考察

张肖玲*, 邓红#, 张蜀, 林华庆(广东药学院药物研究所/广东省药物新剂型重点实验室, 广州 510006)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)17-1587-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.17.19

摘要 目的:制备醋酸烯诺孕酮透皮贴剂,并考察5种促渗剂单用和联用对贴剂的促渗作用。方法:采用正交试验,以初黏力和累积渗透量(Q)为指标,优化Druo-tak 87-2287压敏胶、聚维酮(PVP)K 30、乙酰丙酮铝的用量,考察250 h内的平均 Q ;比较质量分数均为5%的氮酮(Azone)、油酸(OA)、肉豆蔻酸异丙酯(IPM)、桉叶油(OE)和丙二醇(PG)及1%、3%、5%、7%OE和3%OE+1%Azone、3%OE+3%Azone、3%OE+5%Azone的贴剂250 h内的 Q 、透皮速率常数(J_{ss})及增渗倍数。结果:压敏胶、PVP K 30、乙酰丙酮铝的用量分别为15、2、0.03 g,250 h的平均 Q 为60.83 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$;5%OE单用时250 h内的 Q 最大,为118.12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, J_{ss} 为0.71 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$,增渗倍数为2.2;3%OE+5%Azone联用时250 h内的 Q 最大,为175.96 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, J_{ss} 为1.102 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$,增渗倍数为3.22。结论:所制备的贴剂初黏力符合要求,3%OE+5%Azone对醋酸烯诺孕酮透皮贴剂有明显促渗作用。

关键词 醋酸烯诺孕酮;透皮贴剂;制备;正交试验;促渗剂;促渗作用

Preparation of Nestorone Transdermal Patches and Study on the Effect of Different Permeation Enhancer on It

ZHANG Xiao-ling, DENG Hong, ZHANG Shu, LIN Hua-qing(Institute of Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University/Guangdong Provincial Key Laboratory of Advanced Drug Delivery, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Nestorone transdermal patches, and to investigate the effect of 5 kinds of enhancing permeation by enhancers used alone or combined. METHODS: Druo-tak 87-2287 PSA, PVP K 30, amount of aluminum acetylacetonate and 250 h average cumulative permeation quantity (Q) were optimized with orthogonal design using Q and the initial adhesive force as index. Q within 250 h, percutaneous rate constant (J_{ss}) and enhancing rate were compared among 5% Azone, 5% OA, 5% IPM, 5% OE and 5% PG, 1% OE, 3% OE, 5% OE and 7% OE, 3% OE+1% Azone, 3% OE+3% Azone, 3% OE+5% Azone. RESULTS: The amounts of PSA, PVP K 30 and aluminum acetylacetonate were 15 g, 2 g and 0.03 g, and average Q within 250 h was 60.83 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; the maximum Q within 250 h of 5% OE used alone was 118.12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, and J_{ss} and enhancing rate were 0.71 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ and 2.2; the maximum Q within 250 h of 3% OE+5% Azone was 175.96 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, and J_{ss} and enhancing rate were 1.102 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ and 3.22. CONCLUSIONS: The initial adhesive force of prepared patches is in line with the requirement, and 3% OE+5% Azone promote the permeation of Nestorone transdermal patches significantly.

KEY WORDS Nestorone; Transdermal patches; Preparation; Orthogonal experiment; Enhancer; Effect of enhancing permeation

醋酸烯诺孕酮(Nestorone, ST-1435)为人工合成的孕激素类化合物。具有以下特征:(1)最强效的孕酮激素:醋酸烯诺孕酮在血清中的非蛋白结合高达13%^[1],远远高于许多天然甾体激素和大多数常用的甾体避孕药,因此在很低的血药浓度时就有抗排卵作用;(2)适合哺乳期避孕:肝脏对醋酸烯诺孕酮首关效应强,口服时生物利用度仅为10%^[2],在哺乳期通过乳汁进入婴儿体内的药物在婴儿肝脏经首关效应后最终进入血中的浓度极低,对婴儿无影响;(3)活性高:有研究表明醋酸烯诺孕酮制成埋植剂其体外释放率为50 $\mu\text{g}/\text{d}$ (4 cm, 80 mg, 单根型)和75 $\mu\text{g}/\text{d}$ (3 cm $\times$ 2, 60 mg $\times$ 2, 两根型)时避孕效果较好;(4)无雄激素样和去雄性化样作用,不改变内源性甾体激素的量,不影响内源性甾体激素在血浆中的分布等^[3-6]。因此,醋酸烯诺孕酮被推荐为哺乳期妇女的理想避孕药。但醋酸烯诺孕酮口服生物利用度低、半衰期短、清除快,需频繁用药,严重阻碍了其在临床上发挥避孕作用^[2]。透皮制剂可产生类似静脉滴注样恒定的血药浓度,而无口服给药产生的肝脏首关效应,可获得持久的最佳疗效而副作用降低。国内对醋酸烯诺孕酮的透皮给药制剂进行了一些基础性研究^[7-8]。由于皮肤角质层的屏障作用,对给药系统中透皮促渗剂的研究也是目前研究的热点。本文选择Druo-tak 87-2287压敏胶、乙酰丙酮

铝、聚维酮(PVP)K30 3个因素,以初黏力和累积渗透量(Q)为评价指标,采用 $L_9(3^3)$ 正交试验优选贴剂的基质配比,并比较不同促渗剂及促渗剂配伍使用时对贴剂中药物的促渗作用,最后获得缓释效果长达7 d的醋酸烯诺孕酮贴剂。

1 材料

Ultimate 3000 高效液相色谱仪、PDA 检测器(美国Dionex公司);精密型涂布机、TK-12B型透皮扩散试验仪(上海铂凯科技贸易有限公司);BS224S型万分之一、CP225D型十万分之一电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);初黏力测定仪(济南兰光机电技术有限公司);THZ-82型水浴恒温振荡器(江苏省金坛市宏华仪器厂);KQ-300VDE双频数控超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司)。

醋酸烯诺孕酮原料药(中国药科大学廖清江教授惠赠,批号:081204,含量:99.5%);Druo-tak 87-2287压敏胶(美国国民淀粉上海有限公司);PVP K 30(美国国际特品公司,批号:09000036178);乙酰丙酮铝(阿拉丁试剂有限公司,批号:10220605);肉豆蔻酸异丙酯(IPM,上海利盛化学品有限公司,批号:20101208);氮酮(Azone,济南鸿鑫化工有限公司,批号:20101219);油酸(OA,天津市博迪化工有限公司,批号:20101125);桉叶油(OE,南海中南药化厂,批号:040701);丙二醇(PG,天津大茂公司);甲醇(美国Tedia公司,色谱纯);其余试剂(市售,分析纯)。

昆明种小白鼠(广州中医药大学实验动物研究所),许可证号:SCXK(粤)2008-0020,♀♂,体质量(20 $\pm$ 2) g。

* 硕士研究生。研究方向:缓控释制剂与药物新剂型。电话:020-39352507。E-mail:elyse_xiaoli8509@163.com

通信作者:高级工程师。研究方向:药物新剂型与质量标准。电话:020-39352507。E-mail:dengh361@sohu.com

2 方法与结果

试验以初黏力和 Q 作为优选的评价指标。初黏力测定方法参照2010年版《中国药典》(二部)“贴剂初黏力的测定”^[9-10]。

2.1 分析方法的建立

2.1.1 色谱条件。色谱柱:Diamondsil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(80:20),流速:1.0 ml/min;波长:242 nm;进样量:20 μl;柱温:25 ℃。

2.1.2 溶液的制备。对照品溶液:称取干燥至恒重的醋酸烯诺孕酮10 mg,精密称定,置于200 ml量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,作为对照品贮备液。精密量取上述溶液2 ml置于10 ml量瓶中,加5%乙醇溶液稀释至刻度,作为对照品溶液。供试品溶液:按“2.2.2”项下体外透皮扩散试验方法,以5%乙醇溶液为接收液,将已裁剪成大小合适的醋酸烯诺孕酮贴剂撕去保护层后贴于角质层面上,用保鲜膜密封供给池上端开口处。恒温(37.0±0.5) ℃,转速180 r/min条件下搅拌。实验结束后吸取接收液,过滤,得供试品溶液。阴性对照溶液:制备空白贴剂,按“供试品溶液”项下方法制备得到空白贴剂透过皮肤的阴性对照溶液。分别吸取以上阴性对照溶液、对照品溶液和供试品溶液20 μl,在该色谱条件下,辅料及皮肤组织渗出物不干扰醋酸烯诺孕酮的含量测定,药物的保留时间约为7 min,洗脱峰形良好、稳定,理论板数按醋酸烯诺孕酮峰计算大于4 000。色谱见图1。

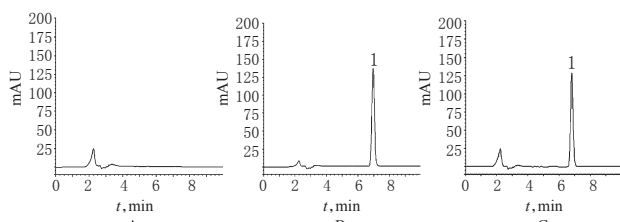


图1 高效液相色谱图

A. 阴性对照溶液; B. 对照品溶液; C. 供试品溶液; 1. 醋酸烯诺孕酮

Fig 1 HPLC chromatograms

A. negative control solution; B. substance control solution; C. test sample solution; 1. nesterone

2.1.3 方法学考察。精密称取干燥至恒质量的醋酸烯诺孕酮10 mg,置10 ml量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,作为对照品贮备液。分别精密吸取不同体积贮备液至量瓶中,用空白皮肤透过液定容得1.015、6.090、10.15、14.21、20.30 μg/ml系列对照品溶液,分别进样20 μl,测定色谱峰面积。以样品质量浓度(c , μg/ml)为横坐标,峰面积(A)为纵坐标绘制标准曲线,得回归方程为 $A=1.206c+0.732$ ($r=0.999\ 5$, $n=6$),表明贴剂释放液中药物在1.015~20.30 μg/ml检测质量浓度范围内线性关系良好;方法回收率为100.01%($RSD=0.74\%$, $n=6$);精密度试验 $RSD=0.08\%$ ($n=9$);药物10 d稳定性 $RSD=0.38\%$ ($n=9$);检测限为0.022 μg/ml,定量限为0.096 μg/ml。

2.2 醋酸烯诺孕酮透皮贴剂透皮扩散试验方法的建立

取皮肤固定于立式改良Franz扩散池(扩散池参数:有效扩散面积3.3 cm²,扩散池容积18.0 ml)上,使角质层面面向供药室,将贴剂贴于鼠皮上。接收室加入预热的37 ℃ 5%乙醇溶液作为接收介质,夹层以恒温(37.0±0.5) ℃水浴保温,磁力搅拌予以180 r/min的速度搅拌。从接收介质加入扩散池中开始计时,分别于1、2、4、8、12、24 h取样3 ml,立即补充同温同体积的新鲜接收液,以后每隔12 h彻底更换一次新介质并取样备测。样品用0.2 μm微孔滤膜过滤,按“2.1.1”项下色谱条件测定接收液中药物的质量浓度,并按以下公式计算醋酸烯诺孕

酮单位面积 Q (μg/cm²)=
$$\frac{c_i \times 18 + \sum_{i=1}^{n-1} c_{i-1} \times 3.0}{3.3}$$
, c_i 为第 i 取样时接收液中药物的质量浓度。

2.3 制备方法

称取处方量PVP K 30和乙酰丙酮铝,加入一定量的异丙醇,待搅拌使溶解后加入压敏胶中混匀,继续搅拌15 min,得空白胶黏剂液;精密称取处方量的醋酸烯诺孕酮,用异丙醇溶解后加入到制备好的空白胶黏剂液中,充分混合后均匀涂布于背衬层上,在20~80 ℃的阶段升温条件下干燥1 h,取出放至室温,覆盖保护层,切割即得。每贴大小为20 cm²,厚度为500 μm,含醋酸烯诺孕酮4 mg(含量测定方法略)。

2.4 正交设计优选贴剂基质处方

根据前期对贴剂基质处方的考察及预试验结果,确定了影响贴剂质量的主要因素为压敏胶(A)、PVP K 30(B)、乙酰丙酮铝(C)三者的用量。以初黏力和药物10 d单位面积 Q 为指标,运用L₉(3³)正交试验对以上因素的用量进行优化,因素与水平见表1。

表1 因素与水平(g)
Tab 1 Factors and levels(g)

因素	水平		
	1	2	3
A	10	15	20
B	2	3	4
C	0.01	0.03	0.05

按照正交试验制备贴剂,测定贴片的初黏力和药物10 d单位面积 Q ,根据结果筛选出最优处方。由于对以上贴剂的初黏力和单位面积 Q 分别进行极差分析时得到的最优处方存在着矛盾,本文通过将结果分别进行评分,再对两者求和得综合总分,此值越大,贴剂质量越好。评分标准见表2,正交试验结果见表3,方差分析见表4。

表2 评分标准

Tab 2 Scoring standard

分值	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
初黏力,号	<3	3	4	6	7	8	9	10	11	>11
Q , μg/cm ²	<20	20~<25	25~<30	30~<35	35~<40	40~<45	45~<50	50~<55	55~<60	≥60

表3 正交试验结果

Tab 3 Results of orthogonal design

编号	因素				初黏力,号	Q , μg/cm ²	综合总分,分
	A	B	C	D			
1	1	1	1	1	4	35.78	5
2	1	2	2	2	4	30.87	4
3	1	3	3	3	5	22.06	3
4	2	1	2	3	9	56.37	14
5	2	2	3	1	11	41.98	13
6	2	3	1	2	4	52.72	8
7	3	1	3	2	8	37.01	9
8	3	2	1	3	1	46.62	7
9	3	3	2	1	6	43.06	8
K_1	4.000	9.333	6.667	8.667			
K_2	11.667	8.000	8.667	7.000			
K_3	8.000	6.333	8.333	8.000			
R_1	7.667	3.000	2.000	1.667			

由表3、表4结果可见,各因素影响程度由大到小依次为A>B>C,由极差分析得到优化处方为A₂B₃C₂,即压敏胶用量为15 g,PVP K 30用量为2 g,乙酰丙酮铝用量为0.03 g。经方差分析结果表明,压敏胶(A)用量有显著意义。

表4 方差分析

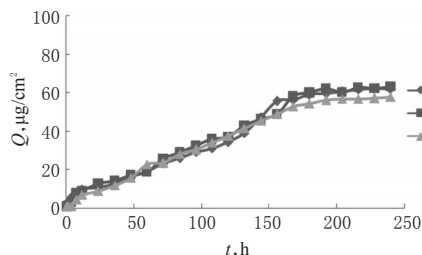
Tab 4 Analysis of variance

因素	平方和	自由度	均方	F值	显著性
A	88.222	2	44.111	20.896	显著
B	13.556	2	6.778	3.211	
C	6.889	2	3.445	1.623	
误差	4.220	2	0.600		

$$F_{0.05}(2, 2) = 19.0, F_{0.01}(2, 2) = 99.0$$

2.5 工艺验证

按照最佳工艺条件A₂B₁C₂制备3批贴剂,测定其初黏力和药物10 d单位面积 Q 。结果初黏力均为12号, Q 分别为61.84、63.03、57.62 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,综合总分分别为18、18、17分。贴剂250 h内的透皮曲线见图2。

图2 贴剂250 h内的透皮曲线($n=3$)Fig 2 Percutaneous penetration curves of the patches within 250 h ($n=3$)

制备的醋酸烯诺孕酮贴剂具有良好的物理性能,基质透明,表面光滑,无断层,与保护层无粘连,能满足皮肤贴敷给药的黏性要求。结果表明正交设计优选结果可靠,具有较好的预测性。

2.6 促渗剂对醋酸烯诺孕酮渗透性能的影响^[11]

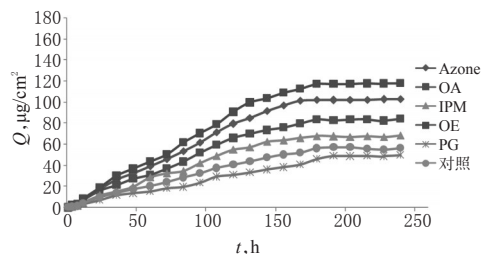
2.6.1 不同种类促渗剂单用。根据正交试验所确定的最佳处方制备醋酸烯诺孕酮贴剂,在空白基质中分别加入5种不同的透皮促渗剂(用量均为5%): Azone、OA、IPM、OE和PG,按“2.2”项下方法进行醋酸烯诺孕酮贴剂透皮扩散试验,考察各种促渗剂对醋酸烯诺孕酮透皮吸收的影响。以时间 $t(\text{h})$ 为横坐标, $Q(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$ 为纵坐标,对照(不加任何促渗剂)和5种5%的促渗剂对贴剂250 h内的 Q 、平均透皮速率常数 $[J_{ss}, \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})]$ 及增渗倍数(ER)见表3;250 h内的透皮曲线见图3。

表3 贴剂透皮动力学参数($n=3$)Tab 3 Parameters of transdermal kinetics of patches ($n=3$)

组别	$Q, \mu\text{g}/\text{cm}^2$	$Q-t$ 方程	r	$J_{ss}, \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$	ER
对照	56.43	$Q=0.323t+0.932$	0.997 0	0.323	1
Azone	102.86	$Q=0.629t+0.776$	0.998 0	0.629	1.95
OA	84.00	$Q=0.502t+1.332$	0.995 5	0.502	1.55
IPM	64.80	$Q=0.423t+0.354$	0.995 5	0.423	1.23
OE	118.12	$Q=0.710t+0.934$	0.997 0	0.710	2.20
PG	49.59	$Q=0.246t+0.513$	0.997 0	0.246	0.76

结果表明,OE、Azone、OA、IPM均能促进醋酸烯诺孕酮的透皮吸收,其一般通过改变药物经皮肤的扩散系数或药物在角质-基质中的分配系数而起作用;而短链醇类促渗剂单独使用时促渗效果差,常与其他促渗剂合用产生协同促渗作用,试验中PG单独使用时抑制醋酸烯诺孕酮通过皮肤。

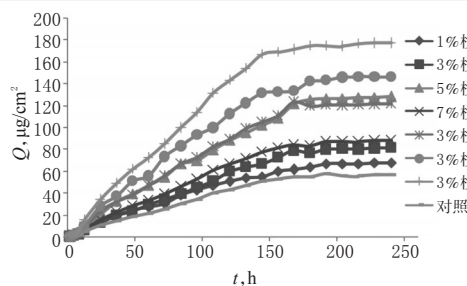
2.6.2 混合促渗剂。前期对贴剂基质处方考察发现,当OE的用量超过压敏胶用量的10%时,贴剂易溢胶,基质有黏腻感,手指触摸即被玷污,易产生皮肤残留。因此,试验制备含1%、3%、5%、7% OE和含不同比例OE+Azone混合促渗剂的醋酸

图3 对照和含5种5%促渗剂的贴剂250 h内的透皮曲线($n=3$)Fig 3 Percutaneous penetration curves of control patch and that with 5 kinds of 5% enhancers within 250 h ($n=3$)

烯诺孕酮透皮贴剂,按“2.2”项下方法进行醋酸烯诺孕酮贴剂透皮扩散试验,考察不同OE用量及与Azone配伍使用时对贴剂中醋酸烯诺孕酮的促渗作用。以时间 $t(\text{h})$ 为横坐标, $Q(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$ 为纵坐标,对照和不同质量分数OE及OE+Azone对贴剂250 h内的 Q 、 J_{ss} 和ER见表4,250 h内的透皮曲线见图4。

表4 对照和含不同质量分数OE及OE+Azone的贴剂250 h内的 Q 、 J_{ss} 和ER($n=3$)Tab 4 Q , J_{ss} and enhancing rate of control patch and that with different mass fraction of OE and OE+Azone within 250 h ($n=3$)

组别	$Q, \mu\text{g}/\text{cm}^2$	$Q-t$ 方程	r	$J_{ss}, \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$	ER
对照	56.62	$Q=0.342t+0.881$	0.997 0	0.342	1
1% OE	67.82	$Q=0.382t+2.498$	0.991 5	0.382	1.12
3% OE	81.39	$Q=0.472t+0.237$	0.998 5	0.427	1.38
5% OE	127.88	$Q=0.710t+1.923$	0.997 5	0.710	2.08
7% OE	81.87	$Q=0.523t+1.348$	0.997 0	0.523	1.53
3% OE+1% Azone	121.48	$Q=0.731t+1.153$	0.997 5	0.731	2.14
3% OE+3% Azone	146.15	$Q=0.871t+3.056$	0.992 5	0.871	2.55
3% OE+5% Azone	175.96	$Q=1.102t+3.932$	0.994 5	1.102	3.22

图4 对照和含不同质量分数OE及OE+Azone的贴剂250 h内的透皮曲线($n=3$)Fig 4 Percutaneous penetration curves of control patch and that with different mass fraction of OE and OE+Azone within 250 h ($n=3$)

结果表明,贴剂处方中OE的含量在1%~5%的范围内, J_{ss} 随OE用量增加,促渗效果增强,但在7%时促渗效果降低,说明OE对醋酸烯诺孕酮的促渗作用具有浓度依赖性;二元促渗剂的促渗效果要比单一促渗剂的要好,不同混合促渗剂组合中,3% OE+5% Azone对醋酸烯诺孕酮250 h内的促透效果较好,其 Q 可达175.96 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,ER为3.22。

3 讨论

试验中所使用的乙酰丙酮铝为无色结晶粉末,纯度为99.9%,铝含量为8.2%~8.3%,可溶于苯、甲苯、二甲苯、甲醇,不溶于水,主要用作环氧树脂的硬化促进剂与酚、矽利康、压

葡萄糖注射液评价抽验中发现的问题及修改建议

刘娜*, 张昌戎, 盖静, 苟林宏(兰州军区联勤部药品仪器检验所, 兰州 730050)

中图分类号 R927.11;R977.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)17-1590-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.17.20

摘要 目的:促进葡萄糖注射液临床用药安全的提高。方法:对39个厂家的130个批次、9种规格的葡萄糖注射液按2010年版《中国药典》(二部)“葡萄糖注射液”项下内容进行检验,对检测结果中的渗透压摩尔浓度和5-羟甲基糠醛(5-HMF)含量进行评价和分析。结果:5%的葡萄糖注射液渗透压摩尔浓度均低于血浆等渗范围,同厂家不同批次中5-HMF的含量差异较大。结论:建议《中国药典》等药品标准中收载等渗葡萄糖注射液质量标准,并在其他规格包装上注明渗透压摩尔浓度;注射液灭菌后迅速采取降温措施。

关键词 葡萄糖注射液;渗透压摩尔浓度;5-羟甲基糠醛;评价抽验

Problems and Suggestions for Selective Evaluation of Glucose Injection

LIU Na, ZHANG Chang-rong, GAI Jing, GOU Lin-hong (Institute for Drug and Instrument Control of Logistics Division of Lanzhou Military Region, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the safety of Glucose injection in the clinic. METHODS: The determination of 130 batches of Glucose injection of 9 specifications from 39 manufacturers was performed by *Chinese Pharmacopoeia* II (2010 edition). The osmolality and 5-HMF were evaluated and analyzed. RESULTS: The osmolality of 5% Glucose injection was lower than isotonic range of plasma, and there was significant difference in the contents of different batches of 5-HMF from same manufacturer. CONCLUSIONS: It is suggested to include the quality standards of isoosmotic Glucose injection in *Chinese Pharmacopoeia* and clarify the osmolality in package inserts of other specifications, the injection should be cooled quickly after sterilization.

KEY WORDS Glucose injection; Osmolality; 5-HMF; Selective evaluation

克力树脂的交联剂。在搅拌条件下向丙烯酸酯类压敏胶中添加乙酰丙酮铝,有利于增加基质的内黏力,防止出现溢胶现象,同时能提高丙烯酸酯类压敏胶在底材上的附着力。乙酰丙酮铝的添加量为丙烯酸酯类压敏胶质量的0.1%~0.3%。

贴剂一般载药量较小,只适合于活性高、用量少的药物。本试验通过添加结晶抑制剂的方法提高了压敏胶载药量,使药物长时间维持稳定的透皮速率,为临床剂量较高的药物经皮给药制剂的研究提供了新的思路。当压敏胶中添加20%的PVP K30时能很好地抑制醋酸烯诺孕酮结晶,保持制剂的稳定性。

接收液应具有接收透皮药物的能力,并尽可能符合类似体内的漏槽条件,常用的接收液有生理盐水和等渗的磷酸盐缓冲液等^[12]。醋酸烯诺孕酮为水不溶性药物,结合溶解度试验,接收液中加入少量有机溶剂以增加药物的溶解度。5%乙醇溶液中醋酸烯诺孕酮的溶解度约为0.106 mg/ml,试验每隔12 h彻底更换一次新介质,故该条件下药物透过皮肤的浓度在接收液中远远未达饱和状态;而且乙醇浓度低、难挥发,所以试验的重复性良好,能最大程度地模拟生理条件。

参考文献

- [1] 黄勇,曹霖,顾芝萍.避孕药物醋酸烯诺孕酮的研究进展[J].生殖与避孕,2003,23(3):169.
- [2] Noé G, Salvatierra A, Heikinheimo O, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of ST-1435 administered by different routes[J]. *Contraception*, 1993, 48(6):548.
- [3] Countinho EM, Da Silva AR, Kraft HG. Fertility control with sub-dermal silastic capsules containing a new proges-

tin;ST-1435[J]. *Int J Fertil*, 1976(2):103.

- [4] Lähteenmäki PL. Intestinal absorption of ST-1435 in rats [J]. *Contraception*, 1984, 30(2):143.
- [5] Kumar N, Doide SS, Tsong Y, et al. Nestrone(R): a progestin with a unique pharmacological profile[J]. *Steroids*, 2000, 65(10/11):629.
- [6] Lähteenmäki PL, Hammond GL, Luukkainen T. Serum non-protein bound percentage and distribution of the progestin ST-1435: no effect of ST-1435 treatment on plasma SHBG and CBG binding capacities[J]. *Acta Endocrinol: Copenh*, 1983, 102(2):307.
- [7] Haukkamaa M, Laurikka-Routti M, Heikinheimo O. Transdermal absorption of the progestin ST-1435: therapeutic serum steroid concentrations and high excretion of the steroid in saliva[J]. *Contraception*, 1991, 44(3):269.
- [8] Suhonen S, Haukkamaa M, Lähteenmäki P, et al. Endometrial effect of transdermal estradiol and progestin ST-1435 in postmenopausal women[J]. *Fertil Steril*, 1992, 57(6):1211.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[S]. 2010年版. 北京:中国医药科技出版社, 2010:附录90.
- [10] 任重远,钱忠直. 王平贴膏剂(贴剂)的粘着力及其测定方法[J]. 药物分析杂志, 2008, 28(1):159.
- [11] 费艳,许建辰. 促渗剂对苯妥英钠体外经皮渗透的影响[J]. 中国药房, 2008, 19(10):747.
- [12] 田璐,张蜀,林华庆,等. 经皮给药制剂体外透皮扩散试验方法的研究进展[J]. 中国药房, 2012, 23(29):2671.

(收稿日期:2012-05-11 修回日期:2012-10-15)

* 药师, 硕士。研究方向:药品检验、药品质量控制、体内药物分析。电话:0931-8976093。E-mail: sna831@163.com