

## ● 方药研究 ●

## 透皮雌二醇制备条件的优化及释放度研究

王会娟 张丽霞 孙莉 王乐 张涛 封华

(华北制药集团新药中心 河北石家庄 050015)

**摘要:**目的:研究制膜工艺中温度对雌二醇经皮渗透的影响。方法:通过优化膜剂的制备提高其释放度。结果:雌二醇膜剂的经皮渗透速率与加工温度有关,其中以 80℃烘膜 2h 条件最优;压敏胶可加强皮肤与药膜的紧密接触,使药物表现为最大的渗透速率,24h 内的释药量占膜中总药量的 50%以上。结论:雌二醇中药物的溶出符合 Higuchi 模式,属零级动力学过程。

**关键词:**雌二醇;经皮给药系统;压敏胶;释放度

中图分类号:TQ 460.6

文献标识码:B

文章编号:1671-4040(2003)02-0051-02

经皮给药系统(TDS)作为一种新型技术,有很多独特的优点:可以绕过肝脏的首过效应及胃肠道的破坏,维持稳定、持久的血药浓度,提供可预定的和较长的作用时间,降低药物毒性和副作用,提高疗效,减少给药次数,使用方便,随时终止给药等。雌二醇是一种疗效确切的甾体激素药物,部分符合透皮吸收的特殊要求,美国 FDA 于 1999 年通过了 Wyeth-Ayerst 公司的药物透皮雌二醇(transdermal estradiol),用于治疗绝经相关的血管舒缩症状。我国在临床上也将雌二醇用于治疗更年期综合征。本文考察了制备雌二醇经皮给药制剂工艺中温度控制及压敏胶应用对雌二醇经皮渗透速率的影响,并进行了体外释放度的测定。

### 1 仪器与试剂

1.1 仪器 电热恒温水浴(重庆微型电机厂),渗透扩散装置(自制),HL-2 型恒流泵(上海沪西仪器厂),RCDN-3 型溶出度仪(上海黄海药检仪器厂),79-1 磁力加热搅拌器(国华仪器厂)。

1.2 试剂 雌二醇(药用,正佳化学有限公司),氢化松香甘油酯(食用,南京林产化工研究所),乙烯醋酸乙烯共聚物(广州市汇邦聚合物有限公司),肉豆蔻酸异丙酯(汕头特区中亚发展公司),聚丙烯酸酯压敏胶(药用,广州市化学工业研究所),氯仿(分析纯,北京化工厂),无水乙醇(分析纯,北京化工厂)。

### 2 方法

2.1 膜剂的制备 称取一定量的乙烯醋酸乙烯共聚物(EVA),氢化松香甘油酯和肉豆蔻酸异丙酯,加入定量的药物和适量氯仿,放置 1h,加热回流至溶解,铺在涂有液体石蜡的玻璃板上,在不同条件 60℃(2h)、80℃(2h)、100℃(2h)、100℃(4h)烘干,冷却后脱膜,制成一定厚度的,强度适中,韧性良好的膜剂。

2.2 渗透用离体大鼠皮肤的制备 取体重 180~220g 的雌性大鼠,用 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>、洗衣粉、淀粉(3:1:7)配成

的脱毛剂脱毛,饲养 12h 后处死,剥皮,去除皮下脂肪,洗净备用。

2.3 经皮渗透的装置及方法 采用自行设计的渗透装置并维持以下条件为恒流泵速度为 25mL/10min,恒温水浴温度为 32℃,接收液体积为 25mL 0.9% 的新鲜生理盐水,释药面积为 1.8cm<sup>2</sup>,将已制备好的雌二醇膜剂直接或涂上压敏胶后,粘贴于处理好的离体大鼠皮肤的角质层面上,使相互紧密接触,固定在接收池上,内皮面朝向接收池,开启恒流泵,用电磁搅拌使接收室中的药物混和均匀。维持整个实验过程中接受液的漏槽条件,即接受液的浓度小于饱和溶解度的 10%,分别在 1、2、4、6、8、23h 取样,用 HPLC 进行定量分析<sup>[1]</sup>,计算药物累积释放量。

2.4 释放度的测定 雌二醇膜剂的释放度按国家《药典》(2000 版) 收载的桨法进行<sup>[2]</sup>。取面积为 40mm×40mm 的雌二醇膜剂,将其固定于两层碟片的中央,释放面向上,再将网碟置于烧杯下部,并使贴剂与桨底旋转面平行,两者相距(25±2)mm,溶出介质的温度控制在(32±0.5)℃,开始搅拌,桨的转速为 100r/min,并定时取样,取样位置在介质液面与桨叶上端正中,离杯壁至少 1cm,桨分别在 1、2、4、6、8、11、24h 取样。除第 1 小时外,其它取样点均需更换溶出介质。用 HPLC 测定溶出介质中药物的含量(溶出介质为蒸馏水,体积 800mL)<sup>[1]</sup>。

### 3 结果与讨论

3.1 工艺条件的影响 膜剂的加工条件是影响药物经皮渗透的因素之一。本试验考察了如下制备条件所制备的膜剂的经皮渗透量,结果见表 1。

表 1 制备温度及时间对药物渗透率的影响(*n* = 3)

加工条件	取样时间/h						Q*/ug·cm <sup>-2</sup> · t 线性关系
	1	2	4	6	8	23	
60℃(2h)	0.576	0.955	1.349	1.76	2.13	4.94	Q=0.193t+0.535 (r=0.9986)
80℃(2h)	0.496	1.04	1.53	2.15	2.45	7.15	Q=0.297t+0.272 (r=0.9985)
100℃(2h)	0.460	0.889	1.25	1.68	2.13	6.34	Q=0.265t+0.183 (r=0.9984)
100℃(4h)	0.251	0.440	0.685	0.896	1.12	2.10	Q=0.080t+0.328 (r=0.9850)

注:\*Q 为累计渗透量。

结果表明:雌二醇膜剂的渗透率依次为 80℃

# 复方降脂茶的制备与临床疗效观察

闫玉慧

(山东省乐陵市中医院 乐陵 253600)

关键词: 复方降脂茶; 生产与制备; 降脂; 疗效观察

中图分类号: R 283.16

文献标识码: B

文章编号: 1671-4040(2003)02-0052-02

高脂血症是冠心病易患因素之一, 近年研究表明, 降低血脂不但能降低冠心病的发病率及死亡率, 也能延缓或减轻动脉粥样硬化病变的发展, 并能促进消退。另外, 升高高密度脂蛋白也是防治动脉粥样硬化和冠心病的重要环节。复方降脂茶是我院自制的治疗高脂血症的纯中药制剂, 经临床应用, 疗效确切。

## 1 处方与制备

1.1 处方 丹参 10g, 山楂 10g, 决明子 10g(炒),

(2h) > 100°C (2h) > 60°C (2h) > 100°C (4h), 加热温度及加热时间与释药速率有一定的关系。以溶剂法制备药膜时, 溶剂蒸发温度提高, 蒸发时间延长, 可使膜中微孔孔径变小, 空隙率降低, 释药速率降低。实验中采用 60°C (2h) 烘膜时, 温度低, 膜剂中残留一定量的氯仿, 降低了药物在膜中的相对饱和程度, 不利于雌二醇在药膜 / 皮肤之间的分配, 从而不能表现出最大渗透速率。

3.2 压敏胶的影响 TDS 所用的压敏胶要求能够维持膜与皮肤表面的紧密接触。本实验考察 60°C、2h 条件下制备的雌二醇膜剂在用压敏胶前后及加入冲击剂量对药物经皮渗透行为的影响, 结果见表 2。

表 2 压敏胶对经皮渗透的影响 (n=3)

条件	取样时间/h						Q*/ug·cm <sup>-1</sup> ·t 线性关系
	1	2	4	6	8	23	
不用压敏胶	0.433	0.664	0.999	1.27	1.52	3.36	Q=0.129t+0.426(t=0.9974)
用压敏胶	0.576	0.955	1.349	1.76	2.13	4.94	Q=0.193t+0.535(t=0.9986)
压敏胶加冲击剂量	0.530	0.899	1.330	1.60	2.05	4.88	Q=0.193t+0.468(t=0.99884)

注: \*Q 为累计渗透量。

结果表明: 压敏胶可以使皮肤与药膜之间有更好的接触, 从而使药物的经皮渗透速率有所增加<sup>[3]</sup>。压敏胶中加入冲击剂量基本不影响雌二醇的经皮渗透, 说明在现有膜剂的药量条件下, 药物经皮渗透不受皮肤表面浓度的影响, 呈现为皮肤控制型<sup>[4]</sup>。

3.3 释放度测定结果 体外释放度的测定可以直接控制产品的质量, 为药物的体内研究提供资料, 本实验平行操作的 6 组膜剂的溶出结果见表 3、4。

实验结果表明: 24h 内的溶出百分率占膜中总药量的 50% 以上, 符合 TDS 质量要求。雌二醇的溶出过程符合 Higuchi 模式, 即 Q - t<sub>1/2</sub> 呈良好线性。在现有膜剂载药量的条件下, 雌二醇的经皮渗透属于

女贞子 10g, 大黄 6g。

1.2 制法 取丹参、山楂、决明子、女贞子、大黄按比例混匀, 粉碎成粗末, 过 40 目筛, 以特制滤纸袋做包装材料, 制成重量 5g 的小袋, 灭菌 即得。

## 2 临床资料

选择住院和门诊患者共 42 例, 男 28 例, 女 14 例; 年龄为 38~66 岁, 平均 56 岁; 伴高血压者 30 例, 伴冠心病者 22 例。

诊断标准: 血清总胆固醇 (T-ch) ≥ 6.0mmol/L

皮肤限速过程, 该结果与压敏胶中加入冲击剂量的结果一致。

表 3 膜剂中雌二醇的溶出百分率 (n=6)

t (h)	1	2	4	6	8	11	24
溶出量 (%)	6.2	11.5	18.1	25.5	30.6	36.4	54.5
累积量 (%)	7.6	11.1	18.1	21.8	27.3	33.3	52.3
平均 (%)	7.9	11.2	18.3	24.2	28.8	34.8	54.3
	6.0	10.9	18.6	24.7	30.3	35.6	54.3
	6.8	11.1	17.5	23.5	28.7	34.8	53.2
	7.0	11.5	18.1	24.3	29.1	34.6	53.5
平均 (%)	6.9	11.2	18.1	24.0	29.1	34.9	53.7

表 4 雌二醇膜剂单位面积累积溶出量与 t<sub>1/2</sub> 的关系 (n=6) ug·cm<sup>-2</sup>

t <sub>1/2</sub>	1	1.414	2	2.45	2.83	3.32	4.90
Q±SD	8.5±0.68	13.8±0.75	22.3±1.10	29.6±2.45	36.0±2.87	43.1±3.16	66.3±3.85

注: Q - t<sub>1/2</sub>, Q=15.0t<sub>1/2</sub>-7.02 (R=0.9997)

## 4 结论

(1) 本文研究了制膜工艺中温度对雌二醇经皮渗透的影响, 得出 80°C (2h) 为最佳工艺条件。

(2) 压敏胶有助于皮肤和药膜紧密接触, 表现为最大的经皮渗透速率。(3) 释放度实验表明雌二醇膜剂的释药为 Higuchi 模式, 属零级动力学过程。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (二部) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2000. 1 005

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (二部) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2000. 附录

[3] 陆彬. 药物新剂型与新技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 353

[4] 王晓红, 陈晓. 雌二醇软膏体外透皮吸收的研究 [J]. 山东医药工业, 2001, 20(6): 1~2

(收稿日期: 2003 - 02 - 30)