

# 十一酸睾酮外用微乳巴布剂的质量控制和体外透皮效果

张晓伟<sup>1</sup>, 杨丹<sup>1</sup>, 刘丹华<sup>1</sup>, 胡冬梅<sup>2</sup>, 孟舒<sup>1\*</sup>

(1. 辽宁省计划生育科学研究院, 沈阳 110031; 2. 辽宁省锦州市中心医院药剂科, 沈阳 110031)

**[摘要]** 目的: 制备十一酸睾酮微乳, 并以水溶性高分子材料为辅料制备外用微乳巴布剂。方法: 选用肉豆蔻酸异丙酯(IPM)为油相, Cremophor EL为表面活性剂, Larbrasil为辅助表面活性剂, 制备微乳。使用聚乙烯吡咯烷酮(K-90)、聚丙烯酸钠(NP-700)等为基质, 制备巴布剂。对制备的巴布剂进行了质量考察, 采用体外扩散池法测定了巴布剂中十一酸睾酮的透皮渗透率。结果: 最终制备得到的微乳巴布剂中十一酸睾酮载药量  $400 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ , 经皮渗透速率  $3.822 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 。结论: 所选择的微乳处方黏度小、粒径细腻、质量稳定, 制备得到的巴布剂具有良好的涂展性、保湿性, 且黏着力适中。微乳巴布剂具有明显的控释效果。

**[关键词]** 微乳; 巴布剂; 十一酸睾酮; 透皮

**[中图分类号]** R283.6, R944.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)02-0022-03

## Quality Control and *in vitro* Transdermal Effects of Testosterone Undecanoate Microemulsion Cataplast

ZHANG Xiao-wei<sup>1</sup>, YANG Dan<sup>1</sup>, LIU Dan-hua<sup>1</sup>, HU Dong-mei<sup>2</sup>, MENG Shu<sup>1\*</sup>

(1. Liaoning Research Institute of Family Planning, Shenyang 110031, China;

2. Pharmacy department of Jinzhou Central Hospital, Jinzhou 110031, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare testosterone undecanoate (TU) microemulsion, and microemulsion cataplast was prepared with water-soluble polymer materials as accessories. **Method:** Isopropyl myristate was chosen for oil phase, Cremophor EL was selected as surfactants, Larbrasil was used as auxiliary surfactants to prepare microemulsion. PVP K-90 and NP-700 were used as matrix to prepare cataplast. Quality of prepared cataplast was investigated, transdermal penetration of TU was determined by *in vitro* diffusion cell method. **Result:** TU loading ability of prepared microemulsion cataplast was  $400 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ . Percutaneous penetration of TU was  $3.822 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ . **Conclusion:** This selected microemulsion prescription had low viscosity, fine particle and stable quality. TU microemulsion cataplast had good extension, moisture, viscosity, and obviously drug control-release ability.

**[Key words]** microemulsion; cataplast; testosterone undecanoate; transdermal

十一酸睾酮(testosterone undecanoate, TU)属雄激素类药,为睾酮衍生物。目前市场上使用十一酸睾酮油溶液注射液、十一酸睾酮口服胶丸均为油溶液形式,存在使用不便、患者顺应性差、口服生物利

用度低、副反应大、制剂保存不便等缺点<sup>[1]</sup>。

微乳是由油相、水相、表面活性剂及助表面活性剂以适当比例组成的一种外观澄明、热力学及动力学均稳定的系统。其主要优点在于可增加难溶性药物的溶解度、延长作用时间、口服或外用均可提高生物利用度<sup>[2]</sup>。巴布剂(cataplast)系指将药物加入水溶性高分子化合物或亲水性物质基质中所制成的贴膏剂。相对于其他外用贴膏,巴布剂具有载药量大,透气性、贴敷性、保湿性好,刺激性小,应用方便等优点<sup>[3]</sup>。前期研究发现,十一酸睾酮脂溶性大,皮肤无法顺利吸收进入真皮层,因此将十一酸睾酮

**[收稿日期]** 20110422(009)

**[基金项目]** 辽宁省博士科研启动基金(20091036)

**[第一作者]** 张晓伟, 硕士, 研究实习员, 从事新药开发, Tel: 024-86800665, E-mail: sally00125@163.com

**[通讯作者]** \* 孟舒, 博士, 研究员, 从事药物缓控释研究, Tel: 024-86800665, E-mail: mengshu888@sina.com

采用微乳的方式进行前处理,再制备成为巴布剂的复合剂型可集中 2 种剂型的优势,提高外用生物利用度和患者顺应性。

## 1 仪器与试剂

waters 600-2487 型高效液相色谱仪(美国), ZetaPALS 型激光粒度分析仪(美国 布鲁克海文), SNB-1 型数显黏度计(上海方瑞仪器有限公司), ZHWY-1102C 型恒温培养震荡箱(上海智城分析仪器制造有限公司), 3-30K 型高速离心机(德国 Sigma), IKA 型磁力搅拌器(德国), 巴布剂涂布仪(自制), TK-20B 型透皮扩散试验仪(上海铂凯科技贸易有限公司)。

十一酸鞣酮(TU, 武汉远城制药股份有限公司), 肉豆蔻酸异丙酯(IPM, 上海亚洲化学品有限公司), 聚氧乙烯醚 35 蓖麻油(Cremophor EL, 德国 BASF 公司), PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯(Labrasol, 法国佳法赛公司), 聚乙烯吡咯烷酮(K-90)(进口分装, 国际特品公司)、聚丙烯酸钠(NP-700)(进口分装, 国际特品公司), 羧甲基纤维素钠(CMC-Na, 上海赛璐璐公司), 甘羟铝(上海豪柯有限公司), 乙醇、甘油和 PEG 400 均为分析纯。

昆明种小鼠, 雄性, 20 ~ 25 g, 购于中国医科大学实验动物中心, 动物合格证号辽实(质)字 008。

## 2 方法和结果

**2.1 十一酸鞣酮微乳的制备<sup>[4]</sup>** 将十一酸鞣酮(TU) 1.5 g 于 5 g IPM 内充分溶解搅拌, 可适当加热助溶, 放置冷却至室温后, 加入 Cremophor EL 13 g 和 labrasol 7 g 混匀, 持续搅拌下, 缓慢加入 75 mL 蒸馏水, 得到带有淡蓝色乳光透明液体, 即 TU 微乳。水相加入过程中, 如体系发生凝固, 需加大搅拌力度, 减缓水相加入速度。

**2.2 巴布剂的制备** 取制备好的 TU 微乳 40 mL 作为 I 相; 将甘羟铝 0.12 g, EDTA 70 mg, NP-7005 g 加入到 20 g 甘油内均匀分散, 得 II 相混悬液; 将 PVP-K90 2 g, CMC-Na 0.25 g 加入 20 mL 含酒石酸 0.12 g 的蒸馏水内, 充分溶胀, 混匀得 III 相溶液。将 I, III 相溶液混合搅拌均匀后, 迅速与 II 相混悬液混合, 搅拌数分钟, 使其充分溶胀, 用自制巴布剂涂布机按一定厚度铺于无纺布上, 同时盖上保护层, 50 °C 烘烤, 切割成规定大小的巴布剂, 密封保存。制备得到的巴布剂膏体为白色半透明状, 可观察到淡蓝色乳光。巴布剂黏度适中, 手感较好, 无脱膏现象。

对照组普通 TU 巴布剂取计算量的 TU 乙醇溶液 10 mL 作为 I 相; II 相混悬液同上; 将 PVP-K90 2

g、CMC-Na 0.25 g 加入 60 mL 含酒石酸 0.12 g 的蒸馏水内, 充分溶胀, 混匀得 III 相溶液。三相混合后步骤同上制备得普通十一酸鞣酮巴布剂。

**2.3 十一酸鞣酮 HPLC 测定** 采用 waters 200 高效液相色谱仪, Waters ODS C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm), 流动相乙腈-异丙醇-水(55:30:15), 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 检测波长 240 nm, 柱温 35 °C, 进样量 20 μL。

TU 在该条件下保留时间约为 11 min, 方法专属性良好, 无干扰测定的因素存在, 其标准曲线为  $A = 50106C - 3478.5$  ( $r = 0.9999$ ), 方法精密度和回收率均符合要求。

## 2.4 十一酸鞣酮微乳的质量控制

**2.4.1 性状** 带有淡蓝色乳光透明液体

**2.4.2 黏度** 取 3 批样品各 100 mL, 采用 SNB-1 型旋转黏度仪测定, 测定温度为 25 °C, 使用 21 号转子, 在转速为 0.5 r·min<sup>-1</sup> 的条件下测定, 测得其平均黏度为 13 cp。

**2.4.3 粒径及粒度分布** 采用激光粒度仪测定了 TU 微乳和空白微乳的粒径和粒度分布, 结果 TU 微乳的平均粒径为 34.21 nm, 呈正态分布, 多分散系数为 0.156, 表明粒径小且均一。空白微乳与载药微乳粒径无明显差异。

**2.4.4 微乳最大载药量** 取空白微乳, 加入过量的 TU, 30 °C 空气浴恒温震荡平衡 48 h 后, 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min 取上清液, 稀释后按 2.3 中的色谱条件采用 HPLC 测定 TU 含量, 计算最大载药量。该处方十一酸鞣酮微乳最大载药量为 8.9 g·L<sup>-1</sup>, 符合制剂要求。

## 2.5 十一酸鞣酮微乳巴布剂的质量控制

**2.5.1 性状** 本品为半透明白色贴剂

**2.5.2 初黏力的测定** 按《中国药典》2005 年版一部附录 X II 初黏力测定项下方法, 斜坡 30°, 选择质量均符合规定钢球, 检测了 3 批巴布剂的初黏力, 结果均能黏住钢球 13 号(直径 9.525 mm)。说明本巴布剂符合初黏力要求。

**2.5.3 赋形性试验** 取 4 批样品各 3 片, 置 37 °C 相对湿度 64 % 恒温、恒湿箱中 30 min, 取出, 用夹子将供试品固定在一平整钢板上, 钢板与水平面的倾斜角为 60°, 放置 24 h, 膏面均无流淌现象。

**2.5.4 样品的含量测定** 取 2 cm × 2 cm 的 TU 微乳巴布剂, 剪碎置于 100 mL 量瓶中, 加流动相至刻度, 放置 48 h 后超声 2 h, 取上清液用 0.45 μm 滤膜滤过后, 取续滤液按 2.3 项下进行 HPLC 测定, 并根据标

准曲线计算含药量。分别测定 4 批,结果见表 1。

表 1 微乳巴布剂中十一酸睾酮的含量

批次	含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	标示量/%	平均标示量/%
1	411.8	102.9	98.23 ± 3.55
2	387.0	96.75	
3	394.5	98.62	
4	378.4	94.60	

## 2.6 十一酸睾酮微乳巴布剂体外透皮

**2.6.1 离体鼠皮的制备** 小鼠自然饲养 3 d 后,断颈处死。用 3% NaS 去除腹部毛,立即剥离腹部皮肤,去除皮下脂肪和结缔组织,用 0.9% NaCl 溶液洗净、铺平,用铝箔包裹, - 20 °C 冷冻保存,于 24 h 内使用。

**2.6.2 体外透皮试验** 将鼠皮置于 37 °C 生理盐水中解冻,裁剪成合适大小后固定在装有磁力搅拌子的立体改良 Franz 池 (18 mL 接收池, 2.92 cm<sup>2</sup> 扩散面积) 上,真皮层面向接收池,角质层面向供给池。再将 0.5 mL TU 微乳加入供给池,或裁剪好的巴布剂贴于角质层面上固定,每组 3 个样平行实验。在接收池内加入预热好的 37 °C 新鲜接受液 (含有 3% Cremophor EL 的 20% 乙醇溶液),排除气泡,开动恒温水浴循环和磁力搅拌器,开始计时。在 1, 2, 3, 4,

6, 8, 12, 24 h 从接受池中取出 5 mL,并补充等量新鲜接受液。将取出的接受液用 0.45  $\mu\text{m}$  滤膜过滤后按 2.3 方法进行 HPLC 测定,计算累积渗透量。以微乳或微乳巴布剂的累积渗透量对时间  $t$  作图, TU 微乳、TU 巴布剂和 TU 微乳巴布剂的经皮渗透曲线见图 1。

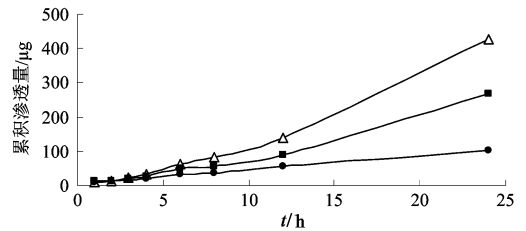


图 1 十一酸睾酮微乳和微乳巴布剂的经皮渗透曲线

**2.6.3 皮肤对十一酸睾酮的滞留作用** 经 24 h 透皮试验后,取下有效扩散皮肤,用生理盐水反复冲洗,滤纸吸干,剪碎,称重,置 100 mL 量瓶内,加入甲醇浸泡超声提取 1 h,定容。取上清液经 0.45  $\mu\text{m}$  滤膜过滤后,按 2.3 项下方法测定并计算十一酸睾酮在皮肤内的含量。

各释放体系单位面积累积渗透量  $Q_n$ 、稳态渗透速率  $J_s$  及皮肤内十一酸睾酮滞留量的结果见表 2。

表 2 各体系体外透皮吸收的比较 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

体系	回归方程	$r$	$Q_n/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	$J_s/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	皮肤滞留量/ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
TU 微乳	$Q = 6.237t - 12.806$	0.983 7	146.8 ± 11.27	3.822	205.2 ± 61.71
TU 巴布剂	$Q = 1.388t + 1.962$	0.983 7	34.97 ± 6.447	1.388	17.24 ± 9.813
TU 微乳巴布剂	$Q = 3.822t - 5.653$	0.982 8	92.25 ± 10.10	6.237	47.43 ± 18.65

## 3 讨论

水溶性基质巴布剂中高分子聚合物骨架充分溶胀后,再加入二价或三价金属离子可与聚合物骨架中的羧基官能团发生离子化反应,从而实现固化定型。本实验采用甘羟铝作为交联剂得到较好的效果。巴布剂制备过程中,由于 PVP-K90 与 CMC-Na 溶解过程中大量吸水,如直接加入微乳内容胀可能会导致微乳破乳。因此采用先用少部分水溶胀,再与微乳混合的方式制备巴布剂。

结果表明,以十一酸睾酮为模型药物,将微乳与巴布剂结合制备了复合剂型,得到了较好的效果,为难溶性药物经皮给药提供了一个新的方法。比较了十一酸睾酮微乳和巴布剂的体外透皮速率可知,单纯的药物巴布剂脂溶性的药物无法穿越水溶性的巴布剂基质进入皮肤因此透皮效率较低,而将药物制备成微乳大大提高了透皮速率,微乳巴布剂相比与单纯的微乳具有明显的缓释效果。皮肤滞留量测试结果显示,十一酸睾酮微乳组药物在皮肤中滞留量

较多,皮肤向接收液的转移为主要限速步骤;而微乳巴布剂组透皮吸收结果显示,药物自制剂向皮肤的转移为主要限速步骤,制剂表现出了明显的药物控释效果。

## [参考文献]

- [1] Gu Y, Liang X, Wu W, et al. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94 (6):1910.
- [2] Kawakami K, Yoshikawa T, Moroto Y, et al. Microemulsion formulation for enhanced absorption of poorly soluble drugs I. Prescription design [J]. J Control Release, 2002, 81 (1/2):65.
- [3] 李晋,胡晋红,朱全刚,等. 酮洛芬巴布剂的研制及体外透皮研究 [J]. 药学服务与研究, 2006, 6(5):338.
- [4] 张晓伟,刘丹华,朱莹,等. 十一酸睾酮外用微乳的处方研究和制备 [J]. 中国实用医药, 2010, 6(14):136.

[责任编辑 全燕]