黄体酮阴道缓释凝胶经猪阴道黏膜和皮肤的体外渗透研究

肖岑宇[1,2,3]，苏文君[1,2,3]，张　蓉[4]，李雅娟[4]，高晓黎[1,2,3]*

（1. 新疆医科大学药学院，新疆乌鲁木齐 830017；2. 新疆天然药物活性组分与释药技术重点实验室，新疆乌鲁木齐 830017；3. 新疆及中亚特色医药资源教育部工程研究中心，新疆乌鲁木齐 830017；4. 新疆特丰药业股份有限公司，新疆乌鲁木齐 830011）

摘要：建立了黄体酮阴道缓释凝胶的体外渗透性试验方法，并用其评估市售制剂雪诺同在离体猪阴道黏膜和巴马小香猪皮肤中的渗透能力差异。选用 Franz 扩散池进行体外渗透试验，采用 HPLC 法检测接收介质中黄体酮的浓度，计算药物经离体猪阴道黏膜和小香猪皮肤的累积渗透量和平均渗透速率。结果显示，该方法精密度、准确度、区分力良好。黄体酮阴道缓释凝胶经离体猪阴道黏膜和小香猪皮肤的 24 h 累积渗透量分别为（187.23±11.39）和（35.50±4.80）μg/cm^2。IVPT 评价结果显示，与巴马小香猪皮肤相比，黄体酮阴道缓释凝胶在离体猪阴道黏膜上表现出了更强的渗透能力。此外，体外释放试验结果显示，市售制剂中的累积释放率数据用 Ritger-Peppas 模型拟合的效果较好。

关键词：黄体酮；阴道缓释凝胶；体外渗透试验；阴道黏膜；离体猪皮；体外释放试验

中图分类号：R944.9；R977.1$^+$2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)04-0480-08

引用：肖岑宇，苏文君，张　蓉，等．黄体酮阴道缓释凝胶经猪阴道黏膜和皮肤的体外渗透研究［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(4): 480-487．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.04.008

In vitro Permeation Test of Progesterone Vaginal Sustained-release Gel through Porcine Vaginal Mucosa and Skin

XIAO Cenyu[1,2,3], SU Wenjun[1,2,3], ZHANG Rong[4], LI Yajuan[4], GAO Xiaoli[1,2,3]*

(*1. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017; 2. Xinjiang Key Lab. of Active Components and Drug Release Technology for Natural Medicines, Urumqi 830017; 3. Engineering Research Center of the Ministry of Education of Xinjiang and Central Asia Characteristic Medical Resources, Urumqi 830017; 4. Xinjiang Tefeng Pharmaceutical Co., Ltd., Urumqi 830011*)

ABSTRACT: An *in vitro* permeation test (IVPT) method for progesterone vaginal sustained-release gel was established and used to evaluate the permeability differences of the commercially available preparation Crinone® in excised porcine vaginal mucosa and skin of Bama miniature pigs. Franz diffusion cell was used for the IVPT, and an established HPLC method was employed to detect the concentration of progesterone in the receiving medium. Then, the cumulative permeation amounts and average permeation rates of progesterone were calculated in both of the tests. The results showed that the IVPT method had good precision, accuracy, and discrimination. The 24 h cumulative permeation amounts of the progesterone vaginal sustained-release gel through the excised porcine vaginal mucosa and Bama miniature pig skin were (187.23±11.39) and (35.50±4.80) μg/cm^2, respectively. The results of IVPT showed that compared with Bama miniature pig skin, the progesterone vaginal sustained-release gel exhibited stronger permeability on excised porcine vaginal mucosa. Furthermore, the *in vitro* release test results showed that the cumulative release rate data of the commercially available preparation fit well with the Ritger-Peppas model.

Key Words: progesterone; vaginal sustained-release gel; *in vitro* permeation test; vaginal mucosa; excised porcine skin; *in vitro* release test

黄体酮（progesterone，**1**）是一种天然类固醇激素，是维持妊娠的关键物质，目前市售产品主要以口服、肌内注射和阴道给药制剂为主[1—2]。由英国Dendron Brands Limited生产的黄体酮（progesterone，**1**）阴道缓释凝胶［商品名为雪诺同（Crinone®）］，是通过阴道给药在辅助生育中进行**1**的补充治疗。经阴道给药具有子宫首过效应，即通过阴道/子宫静脉、动脉和淋巴脉络丛之间的逆流交换来完成药物的直接运输，药物可优先递送到上生殖道随后直接递送到子宫，减少全身循环吸收引起的药物流失，从而达到更好的治疗效果[3]。凝胶基质中包含可溶胀但不溶于水的聚合物，大部分**1**混悬于凝胶中形成药物储库。经阴道给药时，水相中的**1**被黏膜组织吸收，存在于油相和凝胶中的混悬态**1**则不断补充至水相中，以达成油/水相平衡，实现缓释作用[4]。

经检索，未见该制剂经阴道黏膜的体外渗透性试验（*in vitro* permeation test，IVPT）报道。IVPT能模拟外用制剂在体内生理条件下经皮或经黏膜渗透的过程，同时作为皮肤或黏膜递药制剂中代替等效性临床试验的有效方法，在辅助局部外用制剂的处方开发和优化、生物等效性和生物利用度评估、安全性评估方面均具有重要作用。因此，本研究将参照FDA外用药物的IVPT指导原则，以雪诺同®为模型药物，建立阴道缓释凝胶IVPT的检测方法，并评价**1**凝胶在离体猪阴道黏膜和巴马小香猪皮肤中的渗透情况[5—7]。

1 仪器与试药

DHC-6TD型全自动体外透皮仪（美国Logan公司）；ER-2310型皮肤电阻抗测量仪（北京合邦兴业科学仪器有限公司）；LC-20AD型高效液相色谱仪（日本Shimadzu公司）；TB-215D型分析天平（美国Denver公司）；PB-100型pH计（北京赛多利斯科学仪器有限公司）；YK-RO-B型实验室超纯水机（厦门舒活泉人工智能有限公司）。

1阴道缓释凝胶［默克雪兰诺有限公司，商品名雪诺同Crinone®，规格 每支8％（90 mg），批号C22113/A］；**1**对照品（中国食品药品检定研究院，含量99.7％，批号100027-202111）；空白凝胶（照雪诺同®处方自制，批号20240608）；PBS粉末（无锡傲锐东源生物科技有限公司，批号23041901）；聚氧乙烯（20）油醚（上海阿拉丁生化科技有限公司，批号G2206021BRIJ®O20）；硫酸庆大霉素（含量≥590 U/mg，批号C15986130）、尿素（C13180667）（上海麦克林生化科技有限公司）；牛血清白蛋白（德国BioFroxx生物科技有限公司，批号EZ6445186A）；乙酸纤维素（cellulose acetate，CA）膜（上海兴亚净化材料厂，孔径0.45 μm，批号20230705）；甘油（湖南尔康制药股份有限公司）；葡萄糖（天津市大茂化学试剂厂）；乳酸（天津市鑫铂特化工有限公司）；氯化钠（天津市北联精细化学品开发有限公司）；氢氧化钾、氢氧化钙、冰乙酸、无水乙醇（天津致远化学试剂有限公司）；甲醇、乙腈（色谱纯，上海西格玛奥德里奇贸易有限公司）。

30日龄雌性巴马小香猪背部皮肤，由上海欣莱拓生物有限公司提供，实验动物生产许可证号SCKK（京）2023-0007，普通环境，普通级；猪阴道黏膜，购自浏阳康益农业科技发展有限公司，普通环境，普通级。

2 方法与结果

2.1 IVPT方案

2.1.1 溶液配制

模拟阴道液（simulated vaginal fluid，SVF）[8] 接收介质：取氯化钠3.51 g、氢氧化钾1.40 g、牛血清蛋白0.02 g、氢氧化钙0.22 g、乳酸2.00 g、葡萄糖5.00 g、乙酸1.00 g、甘油0.16 g、尿素0.40 g，以及1％聚氧乙烯（20）油醚与0.01％硫酸庆大霉素，加至纯化水1 000 mL中，以盐酸调至pH 4.20，现配现用。

PBS接收介质：取PBS粉末加适量水溶解，同时加入1％聚氧乙烯（20）油醚与0.01％硫酸庆大霉素，用纯化水稀释至2 000 mL，用盐酸调至pH 4.20，现配现用。

1对照品贮备液：精密称取**1**对照品4 mg置100 mL量瓶中，加“**2.14**”项下的接收介质适量，超声处理10 min，放冷，再定容，摇匀，备用。

供试品溶液贮备液：取**1**阴道缓释凝胶适量（约相当于**1** 40 mg），精密称定，置100 mL量瓶中，加

收稿日期：2024-10-27

作者简介：肖岑宇（1999—），男，硕士研究生，专业方向：药物传递系统与新药研发。

通信作者：高晓黎（1962—），女，教授，从事药物递送系统与新药开发的研究。

E-mail：xli_g@sina.com

“**2.14**”项下的接收介质适量，超声处理 10 min，放冷，再定容，摇匀，备用。

空白凝胶溶液：精密称取与供试品等质量的空白凝胶置 100 mL 量瓶中，加入接收介质适量，超声处理 10 min，放冷，再定容，摇匀，备用。

2.1.2 离体组织处理

从养殖场取出的离体猪阴道黏膜和皮肤在运输时保存于 4 ℃的恒温容器中。到达实验室后，立即去除皮下脂肪和结缔组织，用生理盐水洗净后，将完整的阴道黏膜及皮肤用薄膜密封，保存在 －20 ℃冰箱中，使用前自然解冻。

2.1.3 接受介质的选择

应确保药品中的活性物质在所选接收介质中具有足够的溶解度，从而使药物经生物膜到接收介质的扩散过程不受限制。对于 **1** 这类疏水性药物，FDA 的 IVPT 指导原则推荐在介质中加入适量聚氧乙烯 (20) 油醚提高溶解度，但不应超过 6%。此外，应添加抗菌 / 抗真菌剂［例如，0.1％叠氮化钠或 0.01％硫酸庆大霉素］以抑制微生物生长和膜组织降解 [7]。预试验表明，当 PBS 中分别加入 0.1%、1%、6%的聚氧乙烯 (20) 油醚时，**1** 在 37 ℃时的饱和溶解度分别为 (18.07±0.38)、(211.40±0.24)、(927.0±0.95) μg/mL (n=3)；而在加入 0.1 %、1 %、6 % 的聚氧乙烯 (20) 油醚的 SVF 中，**1** 的饱和溶解度分别为 (20.38±0.04)、(199.75±0.82)、(834.25±0.77) μg/mL (n=3)。由此可见，当在 PBS 中加入 1％聚氧乙烯 (20) 油醚时，**1** 的溶解度可达到接受介质中最大浓度的 10 倍以上，满足试验的漏槽条件，且能使渗透量最大化。因此，本研究选用加入 1％聚氧乙烯 (20) 油醚和 0.01％硫酸庆大霉素的 PBS 作为接收介质。

2.1.4 IVPT 方法

使用 Franz 扩散池，扩散池容积为 12.00 mL，上样面积为 1.77 cm^2，分别采用猪阴道黏膜和巴马小香猪皮肤进行试验。使用添加 1％聚氧乙烯 (20) 油醚和 0.01％硫酸庆大霉素的 PBS 缓冲液作为接收介质。

在试验开始前，接收介质脱气，并将温度调至 (37±1) ℃。从 －20 ℃冰箱中取出生物膜，在室温下自然解冻，测定厚度，将其厚度和质量的差异控制在 RSD<15％，然后置恒温接收介质中平衡 30 min，使生物膜恢复到与生理状态相似的水合和温度状态。精密称取凝胶 17.7 mg，用进样小管圆形末端均匀涂覆于如上平衡好的生物膜上 [7]，再依次放置密封圈和垫圈，固定完毕后在转速 600 r/min 的条件下试验，分别于 1、2、4、8、12、16、20、24 h 时取出全部接收液（每管 12.00 mL，并立即更换等量、同温新鲜介质），经 0.22 μm 水系滤膜过滤后，进行 HPLC 测定，用标准曲线法计算接收介质中 **1** 的浓度。并通过式①、式②分别计算药物累积渗透量 (Q_n) 和渗透速率 (J)。

$$Q_n = C_n \frac{V_c}{A_c} + \frac{V_s}{A_c} \sum_{i=1}^{n} C_{i-1} \qquad ①$$

式中：Q_n 为时间 n 时单位面积的累积渗透量 /(μg·cm^{-2})；c_n 为采样时间 n 时接受介质中的药物质量浓度 /(μg·mL^{-1})；V_s 为取样量 /mL；V_c 为接受室容积 /mL；A_c 为扩散池有效扩散面积 /cm^2。

$$J = \frac{C_T \times V_c}{A_c \times T} \qquad ②$$

式中：J 为渗透速率 /(μg·cm^{-2}·h^{-1})；c_T 为 T 时间点接收介质中的样品质量浓度 /(μg·mL^{-1})；V_c 为取样量 /mL；A_c 为扩散池有效扩散面积 /cm^2；T 为取样时间 /h。

2.2 HPLC 含量测定的方法学研究

基于本课题组的前期研究，确定 **1** 含量测定的色谱条件为：色谱柱 Agilent 5 TC-C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 甲醇、乙腈和水（体积比 35 ∶ 35 ∶ 30）；检测波长 241 nm；流速 0.8 mL/min；柱温 25 ℃；进样量 10 μL。

系统适用性试验：精密称取 **1** 对照品 4 mg，置 100 mL 量瓶中，用接收介质溶解并定容，按上述色谱条件测定。结果显示，按 **1** 峰计算，分离度为 10.97，理论塔板数为 13 146，拖尾因子为 1.03，表明该法适合测定接收介质中 **1** 的含量。

方法学验证结果：在上述色谱条件下，空白介质不干扰制剂中 **1** 的含量测定，方法专属性良好（图 1）；检测限与定量限分别为 0.012 和 0.061 μg/mL，

满足检测需求；接收介质中 **1** 的质量浓度在 0.182 7～18.27 μg/mL 与峰面积的线性关系良好（R^2=0.999 9），标准曲线方程为 A=21 232c－266.62；从同一扩散池中重复取样 6 次，批内、批间 RSD 分别为 1.75%、1.87%（n=6），提示精密度良好；高、中、低浓度样品中 **1** 的回收率分别为（100.60±0.20）%、（99.1±0.30）%、（101.67±0.31）%（n=3），RSD<2%；将质量浓度为 10 μg/mL 的 **1** 对照品溶液于 37 ℃恒温放置 24 h，每隔 2 h 取样测定，RSD<2%，提示样品能在 24 h 的试验过程中保持性质稳定，符合检测要求。

2.3 IVPT 方法学验证

2.3.1 生物膜差异及完整性测试

分别选用 6 块厚度差异符合要求（CV ≤ 15%）的皮肤或黏膜，按 FDA 的 IVPT 指导原则[9]中推荐的电阻 / 电导值法进行皮肤完整性测试。在 IVPT 试验开始前，使用皮肤电阻率仪测定空白接收介质的电阻与各组皮肤、黏膜的电阻，以空白接收介质的电阻作为基准电阻，皮肤与黏膜的电阻为膜上电阻，计算内外电阻比（transepidermal electrical resistance，ER，即膜上电阻与基准电阻之比）。结果如表 1 所示，可见皮肤与黏膜的 ER 值均符合 FDA 指导原则中皮肤完整性测试的标准。

2.3.2 精密度和重现性试验

照“**2.1.4**”项下的 IVPT 方法进行 2 次试验，计算扩散池在每个时间点的渗透量。结果如表 2 所示，可见批内、批间变异系数均小于 30%，提示该法精密度较好。

2.3.3 区分力

照“**2.1.4**”项下的 IVPT 方法进行试验，比较 **1**

表 1 猪皮肤和阴道黏膜的厚度及经皮电阻

（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1 Thickness and Transepidermal Electrical Resistance of Porcine Skin and Vaginal Mucosa

（$\bar{x}\pm s$, n=3）

编号	厚度 /mm	基准电阻 /kΩ	膜上电阻 /kΩ	ER
皮肤 1	0.658	0.12	1.65±0.064	13.75±0.53
皮肤 2	0.639	0.11	1.75±0.063	15.88±0.58
皮肤 3	0.667	0.12	1.71±0.096	14.22±0.80
皮肤 4	0.657	0.14	1.98±0.053	14.19±0.38
皮肤 5	0.644	0.13	2.04±0.038	15.74±0.29
皮肤 6	0.665	0.13	2.05±0.022	15.77±0.17
黏膜 1	0.541	0.11	0.34±0.012	3.12±0.11
黏膜 2	0.547	0.13	0.49±0.059	3.76±0.45
黏膜 3	0.566	0.14	0.63±0.012	4.52±0.09
黏膜 4	0.525	0.12	0.38±0.005	3.19±0.04
黏膜 5	0.510	0.13	0.44±0.036	3.38±0.27
黏膜 6	0.562	0.14	0.52±0.045	3.69±0.32

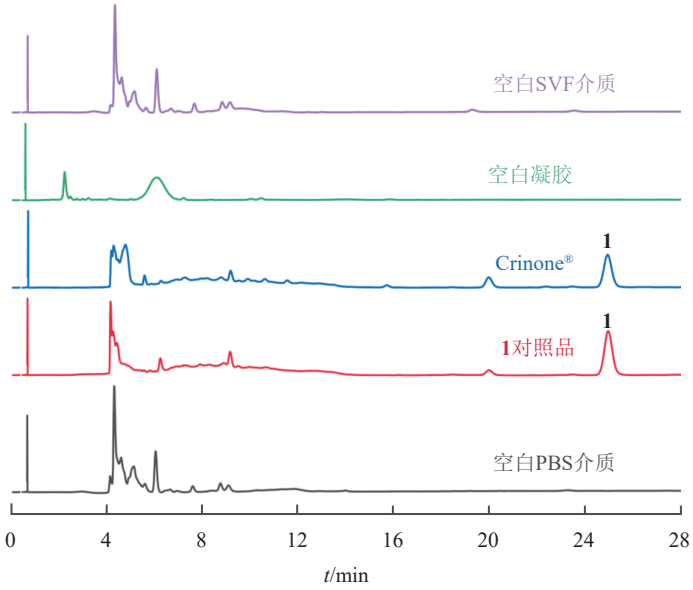


图 1 专属性 HPLC 图谱

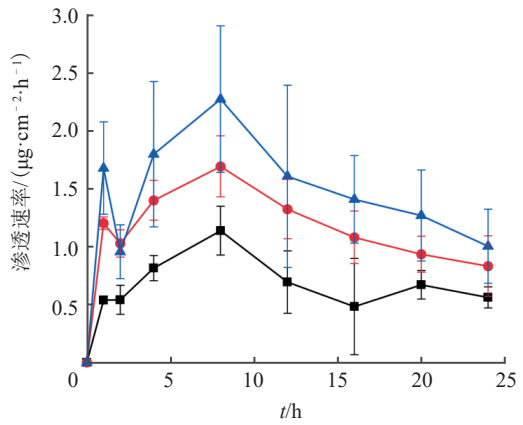
Fig.1 HPLC Chromatograms for Specific Test

表 2　IVPT 方法精密度结果（*n*=3）

Tab.2　Precision Results of the IVPT Method (*n*=3)

时间 /h	$\bar{x}_1 \pm s_1$/(μg·cm^{-2})	批内 CV_1/%	$\bar{x}_2 \pm s_2$/(μg·cm^{-2})	批内 CV_2/%	批间 CV/%
1	5.97±1.69	28.24	6.12±1.82	24.04	29.70
2	11.00±0.60	5.47	22.50±4.00	26.78	17.76
4	25.64±3.80	14.82	41.70±3.50	16.83	8.40
8	51.27±6.14	11.97	73.24±6.97	13.50	9.51
12	82.29±9.59	11.65	100.74±18.50	18.86	18.37
16	111.92±14.38	12.85	138.25±14.28	11.33	10.33
20	136.36±17.45	12.80	162.86±4.58	2.01	2.81
24	180.75±8.13	4.50	193.71±8.14	2.12	4.20

阴道缓释凝胶上样量为 3 、10 、30 mg/cm^2 时的渗透速率曲线，评估 IVPT 方法的敏感性和特异性。结果如图 2 所示，在 3 种上样量情况下，渗透速率曲线的终点随着上样量的增大而升高，表明该方法区分力良好。



■—上样量 3 mg/cm^2；●—上样量 10 mg/cm^2；▲—上样量 30 mg/cm^2。

图 2　IVPT 方法区分力（*n*=3）

Fig.2　Distinguishing Ability of the IVPT Method (*n*=3)

2.4　透巴马小香猪皮肤的 IVPT

使用巴马小香猪背部皮肤，照“**2.1.4**”项下 IVPT 方法进行试验，并将各个时间点的药物浓度分别代入式①、②中计算累积渗透量与渗透速率，得到 24 h 的单位面积的累积渗透量与渗透速率分别为 (35.50±4.80) μg/cm^2、(1.62±0.47) μg·cm^{-2}·h^{-1}，时间函数的累积渗透量和渗透速率结果如图 3 所示。

取试验结束后的 6 块皮肤，刮去表面残留的凝胶，用镊子钝性分离角质层，将二者置同一烧杯中，加入适量甲醇浸泡 24 h 后转移至 100 mL 量瓶中，超声处理 10 min，放冷，用甲醇定容，摇匀，作为皮上残留样品；将剥去角质层的剩余组织，同样以甲醇浸泡 24 h 后转移至 50 mL 量瓶中，超声处理 10 min，放冷，用甲醇定容，摇匀，作为组织滞留样品。分别经 HPLC 法检测 **1** 的含量，结果如表 3 所示。

实际测得的药物含量是累积渗透量、皮上残留量与组织滞留量之和，计算其与理论上药量之比，作为药物回收率以评判质量是否平衡。结果显示，**1** 渗透通过巴马小猪皮肤的回收率为 85.03%。按照 FDA 指导原则，该回收率的可接受范围为 85%～115%，损耗量可认为是组织中损失的量[10]。

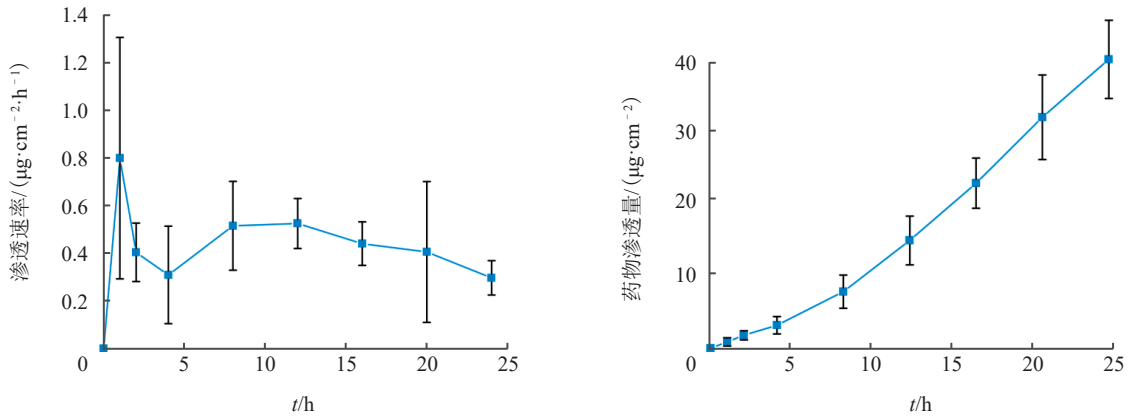
2.5　透猪阴道黏膜的 IVPT

使用猪阴道黏膜，照“**2.1.4**”项下方法进行试验，得到 24 h 内单位面积的累积渗透量为 (187.23±11.39) μg/cm^2 与渗透速率 (1.62±0.47) μg·cm^{-2}·h^{-1}，时间函数的累积渗透量和渗透速率结果如图 4 所示。

取试验结束后的 6 块黏膜，刮去表面残留的凝胶，转移至 100 mL 量瓶中，加入适量甲醇，超声处理 10 min，放冷，定容，摇匀，作为皮上残留样品；将组织以适量甲醇浸泡 24 h 后转移至 50 mL 量瓶中，超声处理 10 min，放冷，用甲醇定容，摇匀，作为组织滞留样品。分别经 HPLC 法检测 **1** 的含量，结果如表 3 所示。结果表明，**1** 渗透通过猪阴道黏膜的回收率为 85.56%。

2.6　体外释放试验

经皮吸收主要有 2 个限速步骤：一是药物从制剂中的释放，二是药物经过皮肤、黏膜的渗透[11]。如果药物的体外释放试验（*in vitro* release test，IVRT）与 IVPT 之间能够展现出良好的相关性，将对开发理想的药物体外评价方法起到重大作用。因



A B

图 3 雪诺同® 在猪皮中的渗透速率（A）和累积渗透量（B）曲线（n=6）

Fig.3 Permeation Rate (A) and Cumulative Permeated Amount (B) Curves of Crinone® in Porcine Skin (n=6)

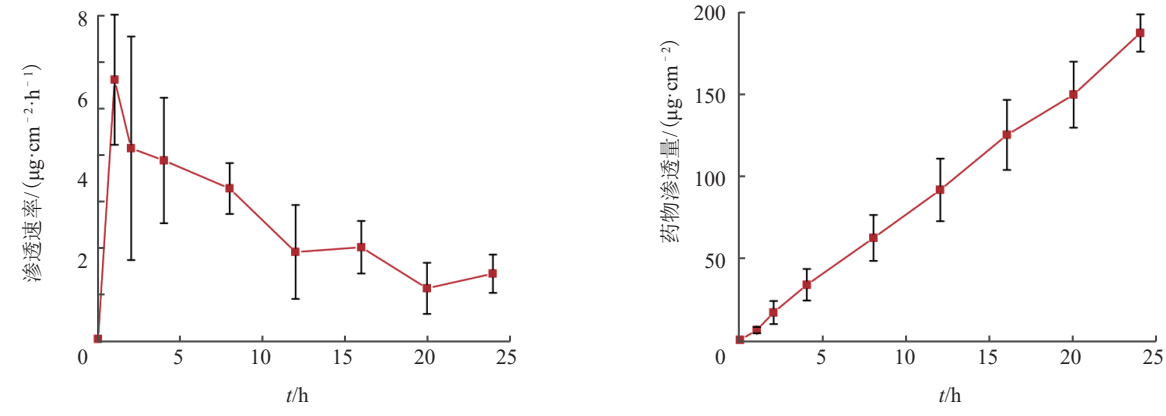
表 3 雪诺同® 在猪皮肤和阴道黏膜渗透的质量平衡（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Tab.3 Mass Balance of the Permeation of Crinone® through Porcine Skin and Vaginal Mucosa ($\bar{x}\pm s$, n=6)

考察指标	黏膜 /μg	CV/%	皮肤 /μg	CV/%
理论上药量	1 387.07±2.23	0.15	1 387.33±2.74	0.18
累积渗透量	331.40±20.17	5.55	62.84±8.50	12.35
皮上残留量	456.18±38.32	7.67	749.39±27.47	3.35
组织滞留量	399.25±39.62	9.06	367.45±39.49	9.81
实际测得量	1 186.83±24.16	1.86	1 179.68±13.67	1.06
回收率 /%	85.56±1.71	1.82	85.03±0.89	0.96

此，本项考察了凝胶中 **1** 的释放情况。

用 Franz 扩散池法进行试验，介质为含 20% 乙醇的 PBS，温度为（37±1）℃。精密称取凝胶 200 mg，均匀涂覆于平衡好的 CA 膜上，再依次放置密封圈和垫圈，固定后在转速 600 r/min 条件下试验，分别在 1、2、3、4、5、6 h 时取出全部接收液（每管 12.00 mL，并立即更换等量、同温新鲜介质），经 0.22 μm 油性滤膜过滤，取续滤液以 HPLC 法测定 **1** 的含量，用标准曲线法计算药物浓度，平



A B

图 4 雪诺同® 在猪阴道黏膜中的渗透速率（A）和累积渗透量（B）曲线（n=6）

Fig.4 Permeation Rate (A) and Cumulative Permeated Amount (B) Curves of Crinone® in the Porcine Vaginal Mucosa (n=6)

行试验 6 组。通过式①计算得制剂在 6 h 内单位面积的药物释放量的关系如为（503.60±11.16）μg/cm^2（n=6），体外释放速率为 282.31 μg·cm^{-2}·h^{-1}，药物释放量与时间平方根的关系如图 5 所示。

对上述试验结果进行释放动力学模型拟合，以决定系数（R^2）预测药物的释放机制，可见药物从凝胶基质中的释放最符合 Ritger-Peppas 模型[12]（表 4）。

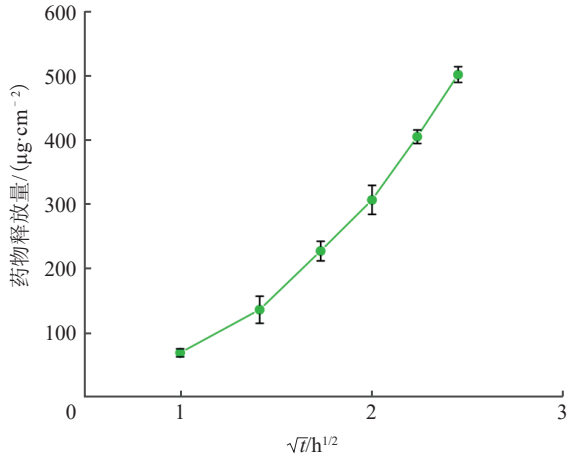


图 5　雪诺同® 的累积释放曲线（n=6）

Fig.5　Cumulative Release Curve of Crinone®（n=6）

表 4　雪诺同® 中 1 累积释放率的动力学模型拟合方程

Tab.4　The Kinetic Model Fitting Equations for the Cumulative Release Rate of **1** from Crinone®

模型	动力学方程	R^2
零级	Q=87.2t − 29.16	0.996
一级	Q=457.11 ($e^{0.126t}$ − 1)	0.994
Higuchi	Q=299.09$t^{1/2}$ − 263.89	0.968
Ritger-Peppas	Q=63.66$t^{1.15}$	0.999

3　讨论

在 IVPT 中生物膜的选择方面，各国药典和法规均建议首选人体皮肤。但人体皮肤来源有限，故大多采用动物皮肤模型进行研究，其中应用较多的是啮齿动物、猪等模型皮肤。啮齿动物的皮肤因为在形态学、角质层结构和厚度方面与人类皮肤有很大的差异，获得的渗透结果可能与经人类皮肤渗透的结果相关性不强，故指导原则中不推荐使用。猪皮肤及黏膜的来源丰富，且其组成、渗透性及体内代谢与人体较为相似，因此可作为研发中的次选方案。近年来，也有研究应用人工合成膜和仿生膜进行药物透皮吸收评价，但这些膜可能不能真实反映药物渗透的速度和程度[7]。

人类皮肤及阴道组织获取困难且存在伦理问题，本研究中使用与人类组织相似的巴马小香猪背部皮肤与猪阴道黏膜[13—14]。在 IVPT 中的质量平衡评估中，经阴道黏膜 24 h 的平均累积渗透量为 331.40 μg，而在皮肤中 24 h 的平均累积渗透量为 62.84 μg，经阴道黏膜渗透的药物渗透量远高于在巴马小香猪皮肤中的药物渗透量。结果表明，药物能更容易、快速地通过阴道黏膜进入接收室中，推测原因是黏膜表面无限制药物渗透的角质层屏障。经皮肤渗透时，皮上药物残留量（表面残留凝胶和角质层中药量）占药物实际测得量的 63.52%，组织滞留量（表皮层和真皮层中的药物残留量）占药物实际测得量的 31.15%。可能的原因是：①角质层的屏障作用使药物极难透过；② **1** 脂溶性强，不易透过亲水性的活性表皮层，而滞留在组织中。

IVPT 的影响因素众多，批内、批间样本的变异性大。为了减少潜在的试验偏差，在 IVPT 过程应做好全面的方法学验证。IVPT 的灵敏性体现了检测药物透皮变化的能力，能反映出药物递送的差异。因此，所设计的 IVPT 方法应具有一定的区分力。评价 IVPT 区分力的方法有 3 种：调整上样量、调整给药时间和调整药物规格。本研究采用调整上样量的方法评价 IVPT 的区分力。结果显示，当上样量较少时，上样厚度减小、递送进入组织的药物量减少，从而产生不同的渗透速率曲线，如图 2 所示。

本研究基于 FDA 有关 IVPT 的指导原则确立了 **1** 阴道缓释凝胶的 IVPT 方法，评价其在巴马小香猪皮肤、猪阴道黏膜中的渗透情况。结果显示，该药物在阴道黏膜中的渗透速率快于猪皮，为后续仿制药的生物等效性和体内外相关性研究及阴道给药制剂 IVPT 方法的设计提供了一定的参考。

参考文献：

[1]　MEMI E, PAVLI P, PAPAGIANNI M, *et al*. Diagnostic

and therapeutic use of oral micronized progesterone in endocrinology [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2024, **25**(4): 751-772.

[2] 李学娥, 张 蜀, 闵 杰. 黄体酮的新剂型及其相关应用研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2019, **35**(5): 697-701.

[3] 王 玥, 程 艺, 刘原兵, 等. 黄体酮新剂型及其制备方法研究进展 [J]. 药学学报, 2022, **57**(2): 353-363.

[4] 迟乐乐. 黄体酮缓释凝胶制备与生物等效性影响因素体外研究 [D]. 大连: 大连理工大学硕士学位论文, 2018.

[5] 毛可阳, 崇小萌, 罗华菲, 等. 皮肤递药制剂的体外渗透试验方法学研究及应用进展 [J]. 中国新药杂志, 2024, **33**(1): 42-54.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《局部起效化学仿制药体外释放 (IVRT) 与体外透皮 (IVPT) 研究技术指导原则 (征求意见稿)》意见的通知 [EB/OL]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/eb36c3b46b08934b29aae38747cdd68c.

[7] FDA. *In vitro* permeation test studies for topical drug products submitted in ANDAs [EB/OL]. (2022-11-30) [2024-10-27]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/in-vitro-permeation-test-studies-topical-drug-products-submitted-andas.

[8] 王雪莹, 闫淑静, 牛若惠, 等. 结合雌激素阴道用脂质体温敏凝胶的制备与性质考察 [J]. 中国现代应用药学, 2022, **39**(8): 1059-1066.

[9] FDA. Skin integrity testing [EB/OL]. [2024-10-27]. https://www. fda. gov/media/138052/download.

[10] US Department of Health and Human Services, United States. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms basedon a biopharmaceutics classification system guidance for industry [EB/OL]. [2024-10-27]. http://resource. nlm. nih. gov/101720038.

[11] 邢佳丽, 刘 灵, 唐靖禹, 等. 金雀花碱经皮给药系统的设计及评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(6): 829-836.

[12] 李春艳, 胡从从, 温志国, 等. 可控降解抗感染材料的体外释药机制研究 [J]. 功能材料, 2011, **42**(10): 1840-1843.

[13] 朱慧勇, 武余波, 卢望丁, 等. 用于经皮给药系统研究的皮肤模型与关键质量控制 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(5): 592-600.

[14] LORENZEN E, FOLLMANN F, JUNGERSEN G, *et al*. A review of the human vs. porcine female genital tract and associated immune system in the perspective of using minipigs as a model of human genital Chlamydia infection [J]. *Vet Res*, 2015, **46**: 116.

广告索引

封二：上海现代药物制剂工程研究中心有限公司

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：中国医药工业信息中心

456、462 页：公益广告