

交联型伐地那非水凝胶透皮贴剂的制备与评价

张宇佳¹, 檀华进^{1,2}, 姜栋¹, 宋辉¹, 谭晓川¹, 汪凯康¹, 郑稳生^{1*} (1. 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 药物传输技术及新型制剂北京市重点实验室, 北京 100050; 2. 安徽中医药大学, 合肥 230012)

摘要: **目的** 制备交联型伐地那非水凝胶透皮贴剂, 并评价其质量特性。 **方法** 以聚丙烯酸钠为基本骨架材料, 氢氧化铝为交联剂等制备交联型伐地那非水凝胶透皮贴剂, 并与交联型盐酸伐地那非水凝胶透皮贴剂、盐酸伐地那非凝胶剂进行透皮性能比较; 采用透皮扩散试验仪、高效液相色谱仪, 检测体外透皮特性与药物含量; 初黏力测定仪、持黏力测定仪、剥离试验机测定贴剂黏附力; 并考察其吸潮抗变形性、耐热耐冷试验、赋形性及皮肤刺激性。 **结果** 交联型伐地那非贴剂为黏性的透明凝胶状固体, 药物测定方法学考察符合要求, 其体外透皮试验符合零级释放规律, 且 24 h 内渗透速率高于盐酸伐地那非贴剂或凝胶剂; 交联型贴剂具有较好的吸潮抗变形与耐热耐冷能力, 赋形性良好, 黏附性适宜、无皮肤刺激性。 **结论** 制备的交联型伐地那非水凝胶透皮贴剂, 其透皮性能良好, 质量符合要求, 且伐地那非相比盐酸伐地那非更适宜经皮给药, 可为本类型贴剂进一步研究提供理论与实际参考。

关键词: 伐地那非; 贴剂; 质量评价; 体外透皮试验

doi:10.11669/cpj.2019.10.008 中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2019)10-0796-07

Preparation and Evaluation of Vardenafil Cross-linked Hydrogel Patch

ZHANG Yu-jia¹, TAN Hua-jin^{1,2}, JIANG Dong¹, SONG Hui¹, TAN Xiao-chuan¹, WANG Kai-kang¹, ZHENG Wen-sheng^{1*} (1. *Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing City Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Novel Formulation, Beijing 100050, China*; 2. *Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare a vardenafil cross-linked hydrogel patch and evaluate its quality characteristics. **METHODS** The vardenafil cross-linked hydrogel patch was prepared by using sodium polyacrylate as the basic matrix material and aluminum hydroxide as the crosslinking agent, which was compared on transdermal permeation properties *in vitro* with vardenafil hydrochloride cross-linked patch and vardenafil hydrochloride gel. Transdermal permeation properties and drug content were determined by transdermal diffusion cell and HPLC. Then adhesive force was evaluated by initial adhesion tester, adhesion tester and peel tester. Besides, deformation resistance with moisture, heat and cold resistance, formability and skin irritation were also investigated. **RESULTS** The vardenafil cross-linked hydrogel patch was a transparent and gelatinous solid with suitable viscosity. The method of content determination was validated in accordance with the requirements. The *in vitro* permeation rate of vardenafil cross-linked hydrogel patch fitted the zero-order release relation, and its permeation rate was higher than rates of vardenafil hydrochloride cross-linked patch and vardenafil hydrochloride gel in 24 h. And the cross-linked patch has better deformation resistance with moisture, heat and cold resistance, formability and no skin irritation. **CONCLUSION** The vardenafil cross-linked hydrogel patch has good transdermal permeation properties and vardenafil is more suitable for transdermal delivery system than vardenafil hydrochloride, which provides theoretical and practical references for further research.

KEY WORDS: vardenafil; patch; quality evaluation; *in vitro* permeation experiment

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一种病变累及肺动脉血管内皮细胞、肌层以及外膜而使肺动脉的血流受限, 导致肺血管阻力增加, 肺动脉压进行性升高, 最终导致患者右心衰竭甚至死亡的

恶性进展性疾病。患者大多数以活动耐力下降为首发症状, 预后差, 致死率及致残率高; 肺动脉高压作为一种严重的心肺血管疾病, 被视为罕见病, 患者一般需终身服药。

基金项目: 十三五重大新药创制科技重大专项资助 (2018ZX09721003-007-007); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程资助 (2017-I2M-1-011)

作者简介: 张宇佳, 女, 助理研究员 研究方向: 药物制剂研究与开发 * **通讯作者:** 郑稳生, 男, 博士, 研究员, 博士生导师
研究方向: 中、西药物新制剂及新释药系统技术与开发 Tel: (010) 63165233 E-mail: zhengwensheng@imm.ac.cn

伐地那非 (vardenafil) 为一种 5 型磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制药,其通过选择性抑制 PDE5,增加内源性一氧化氮的释放,激活 NO 系统并诱导肺血管舒张,从而发挥治疗肺动脉高压的作用。临床试验表明^[1],口服伐地那非片后,患者肺动脉压力显著下降,不良反应小,未出现显著低血压、肝肾功能异常等情况。在大鼠试验中^[2],伐地那非能显著降低肺动脉高压模型组大鼠的肺血管阻力,增加心输出量,且抑制肺动脉平滑肌细胞的增殖,并增强细胞凋亡,减轻小肺动脉重塑和右心室肥大。另有研究^[3]报道,伐地那非用于治疗尘肺合并肺动脉高压患者安全有效;其可与左卡尼汀联合用药,提高患者活动耐量、降低肺动脉收缩压、改善肺动脉高压患者功能分级,安全性与耐受性良好^[4]。

目前,国内外报道的伐地那非制剂以口服片剂研究居多,研究人员对盐酸伐地那非口腔崩解片的制备、质量以及有关物质进行了研究^[5-6];其他关于伐地那非剂型包括中国专利申请 CN 104739809 A 中公开的伐地那非口腔给药膜剂。盐酸伐地那非味苦,临床治疗小儿肺动脉高压,尚无合适的剂型,一般将口服制剂碾碎,用药困难,患儿用药依从性较差,且导致药物生物利用度降低。与口服制剂相比,将其制成透皮制剂为患者提供了一种新的用药选择,其可有效避免胃肠道刺激性,血药浓度平稳,可有效避免肝首过效应,且患者使用方便、用药依从性高、减少给药次数、利于肺动脉高压患者的长期给药治疗。本实验根据临床需要及伐地那非物理化学性质,结合透皮贴剂在长期给药方面的优势,设计研制一种交联型伐地那非水凝胶透皮贴剂。

1 仪器与材料

1.1 仪器

智能实验涂布机 (北京京晶科技有限公司, SX - 5000AL); TP - 6 型智能透皮试验仪 (天津市鑫洲科技有限公司); 高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司); 电子天平 (Mettler Toledo 公司, ME104E); 初黏性测试仪 (济南兰光机电技术有限公司,

CZY - GY); 持黏性测试仪 (济南兰光机电技术有限公司, CZY - 2S); 电子剥离试验机 (济南赛成电子科技有限公司, BLD - 200N); 稳定性试验箱 (重庆市永生实验仪器厂, SHH - 150SD)。

1.2 材料

盐酸伐地那非 A (武汉贝尔卡生物医药有限公司); 盐酸伐地那非 B (齐鲁天和惠世制药有限公司); 伐地那非 (自制); 盐酸伐地那非对照品 (European Pharmacopoeia Reference Standard); NP - 700 (VISCOMATE); 氢氧化铝 (USP); 酒石酸 (国药集团化学试剂有限公司); PVP-K90D (PLASDONE); 乙醇 (北京化工厂); 明胶 (北京风礼精求商贸有限责任公司); 尼泊金乙酯 (ACROS ORGANICS); 聚山梨酯 80 (ANPEL); 氮酮 (Aladin Industrial Corporation); 甘油 (北京伊诺凯科技有限公司); 1,2-丙二醇 (国药集团化学试剂有限公司); 卡波姆 (971P NF); 聚乙二醇-400 (上海高南化工厂); 娃哈哈纯净水。SD 大鼠 [北京维通利华实验动物技术有限公司, SCXK (京) 2016-0006]; 新西兰兔 [北京芳元缘养殖场, SCXK (京) 2014-0012]。

2 方法与结果

2.1 原料药性质考察

2.1.1 外观 取自制伐地那非、盐酸伐地那非 A、盐酸伐地那非 B 及盐酸伐地那非对照品适量于洁净白色纸板上,自然光下观察,伐地那非、盐酸伐地那非 A 与盐酸伐地那非 B 均呈粉末状白色固体,盐酸伐地那非对照品呈粒状透明结晶;表明自制伐地那非与国内两厂家生产的盐酸伐地那非外观上相似,但与进口对照品晶体形态存在一定差异。

2.1.2 溶解性 根据 2015 年版《中国药典》方法进行各原料药溶解性检测,称取适量自制伐地那非、盐酸伐地那非 A、盐酸伐地那非 B 或盐酸伐地那非对照品,加入一定量 (25 ± 2) °C 的溶剂 (水、体积分数 20% 乙醇水溶液、甲醇、正己烷) 中,每隔 5 min 强力振摇 30 s; 观察 30 min 内的溶解情况,如无目视可见的溶质颗粒时,即视为完全溶解。各原料药溶解性结果见表 1。

表 1 各原料药溶解性

Tab. 1 The solubility of drug substance

Solvent	Vardenafil	Vardenafil hydrochloride A	Vardenafil hydrochloride B	The reference of vardenafil hydrochloride
Water	Almost insoluble	Soluble	Slightly soluble	Soluble
20% Ethanol	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Methanol	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Hexane	Almost insoluble	Almost insoluble	Almost insoluble	Almost insoluble

2.1.3 色谱峰定位 精密称定各原料药溶于体积分数 20% 乙醇水溶液中,配制成 $10.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的原料药溶液,按“2.3.2”项下色谱条件进行 HPLC 分析,考察各原料药在色谱体系中的峰位情况;结果各原料药色谱峰位置一致,保留时间约为 11 min,说明伐地那非盐酸盐在近中性(pH 约 6.8)色谱流动相体系中,均转化为非盐形式的伐地那非存在。

2.1.4 DSC 分析 采用差热分析仪对伐地那非或盐酸伐地那非进行 DSC 分析,评价原料药熔点性质差异。称取适量各原料药于坩埚,盖紧,以空坩埚为参照,干燥氮气连续扫吹,以 $10 \text{ }^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度升温,在 30 ~ 250 $^{\circ}\text{C}$ 内对样品进行 DSC 扫描,结果见图 1。由图 1 可见,不同厂家的盐酸伐地那非品质存在一定差异,盐酸伐地那非可能存在多种晶型,非盐酸盐型的伐地那非熔点相对较低。

2.2 制剂的制备

2.2.1 贴剂处方考察 本实验透皮贴剂由背衬层、黏结层及保护层构成,经过大量处方筛选,确定黏结层由伐地那非或盐酸伐地那非、高分子骨架材料 NP-700、交联剂氢氧化铝、交联调节剂酒石酸、保湿剂甘油、增黏剂 PVP-K90D、赋形剂明胶、混合促渗剂 1,2-丙二醇与氮酮、表面活性剂聚山梨酯-80、抑菌剂羟苯乙酯组成。

利用 NP-700 中未中和的羧基与铝离子在有机酸作用下,通过离子反应,在分子间发生交联,形成三维网状结构,构成贴剂黏结层基本骨架;另研究发现,通过加入适量明胶可显著提高贴剂成型性与具备适宜的硬度与黏性;采用优选比例的 1,2-丙二醇与氮酮组成的混合透皮促渗剂,可能实现共同

促进药物的经皮吸收。

2.2.2 贴剂制备工艺考察 经制备工艺筛选与优化,确定交联型水凝胶透皮贴剂制备工艺为:称取处方量的 NP-700、氢氧化铝、羟苯乙酯、聚山梨酯-80 均匀分散于保湿剂甘油中,再加入 1,2-丙二醇与氮酮,分散均匀,成 A 相;将明胶溶于 50 $^{\circ}\text{C}$ 水中,成 B 相;依次将伐地那非或盐酸伐地那非、酒石酸与 PVP-K90D 溶于体积分数 20% 的乙醇水溶液中,成 C 相;再于室温下,将 B 相先搅拌溶于 C 相,再将 A 相逐渐加入持续搅拌的 B 与 C 混合相中,继续搅拌约 1 h,直至成流动性适宜的黏稠凝胶状,除气泡,自动涂布 2.00 mm 于保护层上,初步干燥固化成型,铺盖背衬层,继续室温干燥 24 h,裁切,密封保存。

2.2.3 交联型伐地那非水凝胶透皮贴剂的制备 以处方量的伐地那非与各辅料,按“2.2.2”项下制备工艺,制备成伐地那非贴剂。

2.2.4 2 种交联型盐酸伐地那非水凝胶透皮贴剂的制备 分别以处方量的盐酸伐地那非 A 或处方量的盐酸伐地那非 B 与各辅料,按“2.2.2”项下制备工艺,制备盐酸伐地那非贴剂 A 与盐酸伐地那非贴剂 B。

2.2.5 盐酸伐地那非凝胶剂的制备 将处方量的卡波姆 971P NF 溶胀于水中,搅拌条件下,用适量三乙醇胺调节 pH 至呈透明凝胶状,加入处方量丙二醇,搅拌混均,成 A 相;将处方量盐酸伐地那非溶于水中,成 B 相;将 B 相搅拌条件下,逐渐加入 A 相,至呈乳白色混悬液,再加入适量三乙醇胺调节 pH,持续搅拌约 10 min,静置,再继续搅拌,直至成澄清透明状凝胶;除气泡,密封保存制备成盐酸伐地那非凝胶剂。

2.3 体外透皮试验中药物含量测定方法

2.3.1 标准溶液的配制 精密称取盐酸伐地那非对照品 25.0 mg 于 50 mL 量瓶中,加入适量体积分数 20% 乙醇生理盐水溶液充分溶解,定容至刻度,配制成 $500 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准储备液;再用体积分数 20% 乙醇水溶液分别稀释,配制质量浓度为:0.7、5.0、10.0、50.0、100.0、250.0、500.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准工作液,制得系列标准溶液。

2.3.2 色谱条件 色谱柱: C_{18} Inertsil ODS-3 (4.6 mm \times 250 mm, 5 μm), 流动相:磷酸盐缓冲液(将 1.3 g 磷酸二氢钾和 0.7 g 磷酸氢二钠二水合物溶于 1 L 水)-乙腈 = 50:50, 检测波长:UV 242 nm, 柱温:45 $^{\circ}\text{C}$, 流速:1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

2.3.3 测定法 分别精密吸取标准溶液与透皮试

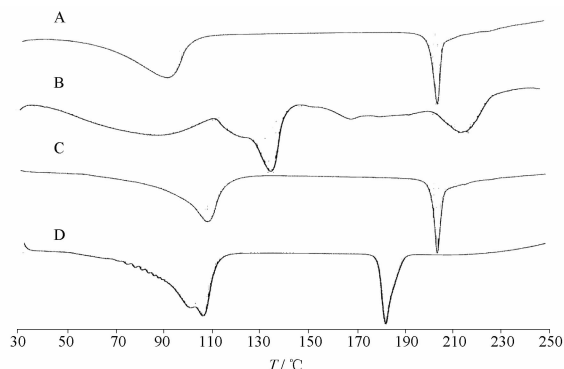


图 1 样品的 DSC 分析图谱

A - 盐酸伐地那非对照品; B - 盐酸伐地那非 A; C - 盐酸伐地那非 B; D - 伐地那非

Fig. 1 DSC Curves of samples

A - the reference of vardenafil hydrochloride; B - vardenafil hydrochloride A; C - vardenafil hydrochloride B; D - vardenafil

验供试品溶液,分别进样 10 μL ,HPLC 检测分析记录色谱图(图 2),理论板数不小于 3 000,伐地那非与相邻峰的分离度应大于 1.5。

2.3.4 线性与范围 按“2.3.2”项下色谱条件,将系列标准液用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,分别进样分析,以色谱峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),进行线性回归分析,回归方程为: $y = 26.778x - 6.6342$, $r^2 = 1.0000$;表明药物在 0.7 ~ 500.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内,浓度与峰面积呈良好的线性关系。

2.3.5 检测限与定量限 取标准溶液,用流动相多步稀释,按信噪比 3:1 为检测限,按信噪比 10:1 为定量限,进行 HPLC 测定。测得检测限为 2 ng,定量限为 7 ng。

2.3.6 精密度实验 取标准溶液,连续进样 6 次,记录色谱峰面积值,计算峰面积 RSD;结果主峰面积 RSD($n=6$)为 0.53%,仪器精密度高。

2.3.7 稳定性实验 取供试品溶液,分别于 0、1、3、5、8、12 h 进样 6 次,记录主峰面积与计算 RSD。RSD = 1.12%,方法重复性符合要求。

2.3.8 回收率实验 分别精密吸取标准储备液,以 24 h 的体积分数 20% 乙醇生理盐水皮肤浸出液

分别配制成 2.0、20.0、100.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的低、中、高浓度的回收率实验样品,过滤,进行 HPLC 检测,每个浓度测定 3 次,记录峰面积。结果,高、中、低浓度的平均回收率($n=3$)分别为 99.87%、101.99% 和 100.83%,RSD($n=9$)为 1.11%,方法回收率良好。

2.4 贴剂质量评价

2.4.1 体外透皮实验 剃去健康大鼠腹部毛,处死后取腹部无损皮肤,处理去除皮下脂肪及组织,生理盐水洗净, - 20 $^{\circ}\text{C}$ 保存,使用前室温生理盐水解冻;采用卧式双室扩散池,将处理好的大鼠皮肤固定于扩散池的两室之间,角质层朝向供给池;分别裁剪 3 份 2.01 cm^2 的伐地那非贴剂、盐酸伐地那非贴剂 A 或盐酸伐地那非贴剂 B,贴于大鼠皮肤角质层上;或涂抹 3 份相同含药量的凝胶于大鼠皮肤角质层。以 6 mL 的体积分数 20% 乙醇生理盐水溶液为接受液,于 $(32 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$,转速 350 $\text{r} \cdot \text{mL}^{-1}$,分别在 0.5、1、2、3、4、5、8、12 h 取样 1.5 mL,并同时补加 1.5 mL 同温度的接受液;样品均经 0.22 μm 滤膜过滤,进行 HPLC 分析。

以峰面积计算药物浓度,按累积渗透量公式 $Q = (V\rho_n + \sum\rho_i V_i) / A$;公式中 Q 表示第 n 次取样时

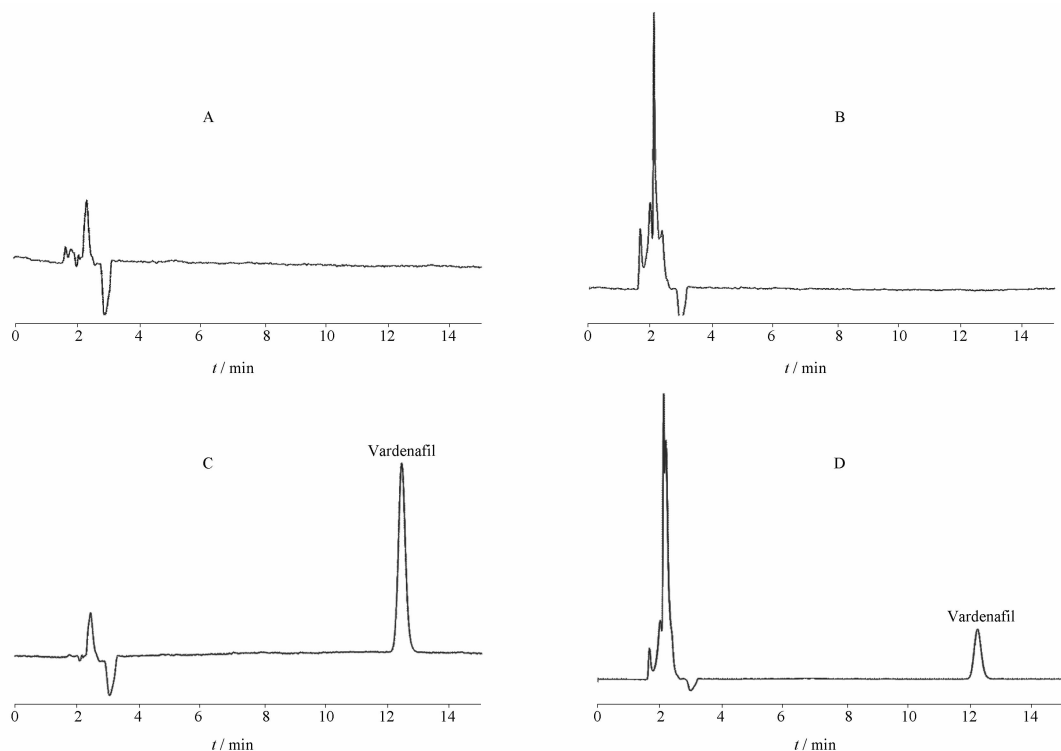


图 2 不同样品高效液相色谱图

A - 溶剂; B - 透皮试验阴性样品; C - 对照品; D - 供试品

Fig. 2 HPLC Chromatograms of sample

A - solvent; B - transdermal test negative sample; C - reference substance; D - test sample

单位面积累积渗透量($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$), V 为接收液体积(6 mL), V_i 为第 i 次取样的体积(1.5 mL), ρ_n, ρ_i 为第 n 或 i 时取样的药物浓度($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), A 为有效扩散面积(cm^2); 以 t 为横坐标, Q 为纵坐标做渗透曲线, 结果见图 3; 并以 0~24 h 进行线性拟合(方程见表 2), 回归方程斜率即为透皮速率常数。数据显示, 24 h 内含药贴剂或凝胶剂均以零级动力学方式透过皮肤; 经比较, 体外透皮速率大小顺序为: 伐地那非贴剂($5.785 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$) > 盐酸伐地那非贴剂 B($3.231 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$) > 盐酸伐地那非贴剂 A($2.233 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$) \approx 盐酸伐地那非凝胶剂($1.914 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$); 透皮时滞差异不明显, 均约为 3 h; 结果表明, 对于伐地那非制剂而言, 限制药物经皮吸收的主要皮肤屏障为脂溶性的皮肤角质层, 遂导致脂溶性较大的伐地那非更易透过大鼠皮肤; 即将非盐形式的伐地那非制备成水凝胶贴剂, 相比更适宜经皮吸收给药。

2.4.2 皮肤滞留特性 取 24 h 体外透皮试验后的大鼠皮肤, 揭去贴附于其上的贴剂, 生理盐水洗净皮肤, 滤纸吸干, 剪碎皮肤, 置于 5 mL 离心管中, 2 mL 甲醇浸没, 超声 30 min, 样品经 $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 取上层, 用 $0.22 \mu\text{m}$ 滤膜过滤, HPLC 进样检测; 以峰面积计算药物浓度, 按皮肤滞留量公式 $Q_0 = V_0 \rho_0 / A$, 计算药物在大鼠皮肤内的滞留量;

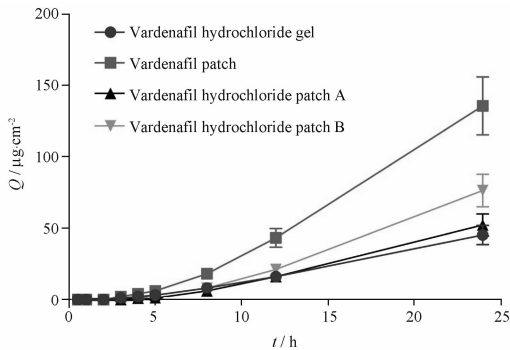


图 3 伐地那非体外透皮吸收曲线. $n=3, \bar{x} \pm s$

Fig. 3 Transdermal absorption profile of vardenafil preparations in vitro. $n=3, \bar{x} \pm s$

表 2 伐地那非制剂体外透皮吸收特性. $n=3$

Tab. 2 Transdermal absorption characteristics of vardenafil preparations in vitro. $n=3$

Sample	Regression equation	r
Vardenafil hydrochloride gel	$Q = 1.914t - 4.306$	0.985
Vardenafil patch	$Q = 5.785t - 15.137$	0.976
Vardenafil Hydrochloride Patch A	$Q = 2.233t - 6.317$	0.970
Vardenafil Hydrochloride Patch B	$Q = 3.231t - 9.227$	0.966

其中, Q_0 为单位面积皮肤滞留量($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$), A 为有效扩散面积(cm^2), V_0 为提取溶剂体积(2 mL), ρ_0 为皮肤提取液中药物的浓度; 结果伐地那非贴剂、盐酸伐地那非贴剂 A、盐酸伐地那非贴剂 B 与盐酸伐地那非凝胶剂单位面积大鼠皮肤药物滞留量依次为: $28.38, 13.67, 19.74$ 和 $19.95 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$; 结果表明, 脂溶性更高的伐地那非易于透过角质层, 但相对在真皮层滞留, 导致整个皮肤的药物滞留量较盐酸伐地那非的高。

2.4.3 吸潮抗变形性 将伐地那非贴剂裁剪成适宜大小的样品 6 片, 贴于大鼠离体皮肤角质层上, 以 6 mL 的体积分数 20% 乙醇生理盐水溶液为接受液, 于 $(32 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 转速 $350 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 进行体外透皮试验, 于 24 h 后取下各贴剂样品, 观察贴剂基质在吸收渗透过皮肤的水后外观状态变化; 结果各贴剂样品均不同程度的出现少量经皮肤扩散反渗透入贴剂基质中的水, 贴剂吸水后出现略微溶胀, 未松散, 仍保持原有的形状, 呈较好机械强度的半固体状态(图 4); 表明伐地那非贴剂吸潮抗变形性好。

2.4.4 耐热、耐冷实验 将伐地那非贴剂各 3 片置于 40°C 或 2°C 恒温箱中, 以与皮肤黏附性为指标, 评价贴剂耐热耐冷稳定性; 30 d 后取样, 揭去保护层, 贴于皮肤, 1 h 后均未脱落, 贴剂黏性均良好, 且揭去贴剂后, 贴剂黏结层在皮肤上无残留; 显示伐地那非贴剂稳定性较好。

2.4.5 赋形性 取 6 片伐地那非贴剂置 37°C 、相对湿度 64% 的恒温恒湿箱中 30 min, 取出, 用夹子将供试品固定在一平整钢板上, 钢板与水平面的斜角为 60° , 放置 24 h, 结果贴剂无流淌现象(图 5); 表明伐地那非贴剂赋形性符合要求。

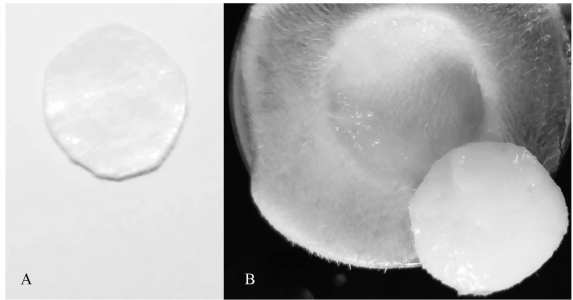


图 4 伐地那非吸潮抗变形性实验结果

A - 吸潮前受试贴剂; B - 吸潮后受试贴剂

Fig. 4 Vardenafil patch moisture absorption and deformation resistance test results

A - test patch before moisture absorption; B - test patch after moisture absorption

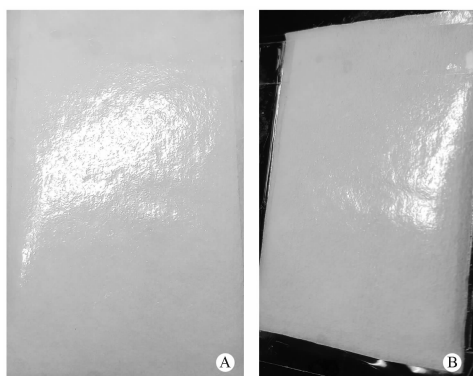


图5 伐地那非贴剂赋形性实验

A - 实验前的受试贴剂; B - 实验后的受试贴剂

Fig. 5 Vardenafil patch shape forming test

A - test patch before test; B - test patch after test

2.4.6 黏附力 贴剂贴敷于皮肤后,与皮肤的黏附力大小可通过测定初黏力、持黏力、剥离强度进行客观衡量;以制备的伐地那非水凝胶透皮贴剂,按照《中国药典》2015年版第四部 0952 黏附力测定法检测。

初黏力表示在轻微压力接触下贴剂与皮肤产生的剥离抵抗力;采用滚球斜坡停止法进行测定,调整倾斜版角度为 30° ,将适宜大小的贴剂黏性面朝上,平整固定于倾斜板面,预选编号较大的系列钢球,从大到小,分别自贴剂上端起始位置滚下,记录可黏住最大钢球的编号;结果可黏住的最大编号钢球为 17 号。

持黏力反应贴剂抵抗持久性外力所引起变形或断裂的能力;将贴剂黏性面纵向黏贴在紧挨着的实验板与加载板中部,用 2 000 g 压辊在贴剂上来回滚压 3 次,室温放置 20 min,垂直固定于试验架,在加载板下端悬挂一规定质量的砝码,记录贴剂滑移直至脱落的平均时间;贴剂滑移直至脱落的平均时间为 2.16 min。

剥离强度反映贴剂与皮肤充分接触后产生的剥离抵抗力;采用 180° 剥离强度试验法进行测定,固定贴剂于试验板上,再将其黏性面与洁净的聚酯薄膜黏接,用 2 000 g 重压辊来回滚压 3 次,使黏接处无气泡,再室温放置 20 min,将聚酯薄膜自由端 180° 对折,夹持薄膜自由端和试验板于试验机上,以 $300 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ 速度连续剥离,记录剥离强度值;以 $300 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ 速度连续剥离,平均剥离强度为 $0.102 \text{ kN} \cdot \text{m}^{-1}$ 。

2.4.7 皮肤刺激性试验 健康雄性新西兰兔 3 只,每只背部左右两块进行脱毛处理(不损伤皮肤),每

块无毛区域各贴 1 片交联型伐地那非水凝胶透皮贴剂,24 h 后揭去贴剂,于 30 min 后观察兔皮肤刺激性情况,按《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》中皮肤刺激反应评分标准判断,贴剂的刺激性强度级别;自制贴剂 6 处给药部位中均未出现红肿或红斑等刺激性情况(图 6):积分为 0;在无刺激性($0 \sim 0.49$)范围内;表明伐地那非贴剂对兔皮肤无刺激性。

3 讨论

传统的水凝胶透皮贴剂基质属于非交联型基质,一般以动植物胶为主,无需通过高分子骨架与交联剂交联即具有较好的成型性,但在储存环境湿度偏高或使用过程中吸汗受潮,贴剂黏结层易出现不同程度的黏性下降、软化、变稀、溢出或残留,可能导致药物释放过程呈现一定差异。

文献[7]报道,交联型水凝胶透皮贴剂的基质是采用水溶性聚合物与交联剂发生交联反应,螯合固化成型,形成三维网络结构。采用这种三维网状结构材料作为贴剂黏结层的基本骨架,可显著提高基质内聚强度;其中交联剂需在酸性环境下才可与凝胶骨架 NP-700 发生交联反应^[8],故加入酒石酸作为交联调节剂,以增加凝胶基质的弹性;PVP-K90D 调节黏性;甘油不仅作为保湿剂,还作为 NP-700 的分散介质,以提高制备效率;赋形剂明胶的加入,可显著改善贴剂的整体柔韧性,并调节贴剂的整体黏性,增强贴附舒适感;混合促渗剂 1,2-丙二醇与氮酮用于提高药物的经皮渗透;此外,再加入增溶作用的表面活性剂聚山梨酯-80 与抑菌剂尼泊金乙酯,使得制备的交联型贴剂基质,更加适宜作为经皮给药贴剂的药物载体。

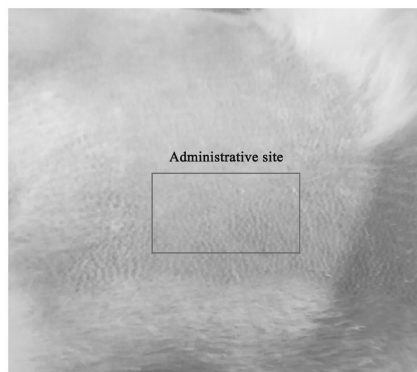


图6 兔经皮给药后皮肤图片

Fig. 6 The image of rabbit skin after administration

在本实验制剂研究过程中发现,粉末状的 NP-700 若直接加入水中,经表层吸水,形成屏障,阻碍了包在屏障内部的 NP-700 与水的接触,即使边加边搅拌或在形成屏障后再搅拌,均需经过长时间的溶胀过程,才可进行下一步操作,极大降低了制备效率;遂采用以甘油为分散介质,将 NP-700 快速均匀的分散其中,为后续的快速溶胀提供基础;另外,为提供一个低温制备的总体条件,采用将明胶 50 ℃ 加热搅拌快速溶解,再将明胶热溶液边加边搅拌入含药水相中,进行稀释,足够稀释的低浓度明胶在常温下仍呈溶液状态,不发生固化,为后续的甘油相加入,提供均相条件;经此工艺改进,使得水凝胶贴剂可在较低温度下实现快速制备,显著提高贴剂制备效率。

目前,国内外市场上伐地那非主流产品是用于治疗男性勃起功能障碍(商品名:艾力达),原料药是水溶性的盐酸伐地那非,剂型为口服片。为研制适合用于治疗需长期给药的肺动脉高压疾病的经皮给药剂型,本实验采用非盐的伐地那非原料药制备贴剂,并分别与市售原料药产品理化性质与透皮特性进行比较;经研究发现,国内不同厂家的盐酸伐地那非原料药溶解性与晶型存在明显差异,且贴剂透皮性能也不同,原料药相对脂溶性越大,越利于透皮吸收;即伐地那非体外透皮性能优于盐酸伐地那非,更适合经皮给药。

本实验成功制备了伐地那非贴剂,并对其质量进行评价,为伐地那非的经皮给药提供了理论与实践依据。制备的贴剂具备良好的缓释效果、透皮性能较好、给药剂量可控、黏附力适宜、基质吸汗不易

软化脱落、透气性好、使用方便可反复揭贴等特点,具有很大的研究开发价值。但仍需进一步深入研究伐地那非原料药与透皮贴剂质量,以深化伐地那非经皮给药剂型研究。

REFERENCES

- [1] WANG Z. Therapeutic effect of vardenafil on pulmonary hypertension[J]. *Chin J Diffic Compl Cas* (疑难病杂志), 2009, 8(6): 358-359.
- [2] FAN Y F, ZHANG R, JIANG X, *et al.* The phosphodiesterase-5 inhibitor vardenafil reduces oxidative stress while reversing pulmonary arterial hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(3): 395-403.
- [3] YIN Y P, ZHOU Q, GUO G Y, *et al.* Observation of efficacy of vardenafil in the treatment of pneumoconiosis patients complicated with pulmonary hypertension[J]. *J Clin Pulm Med* (临床肺科杂志), 2014, 19(12): 2211-2213.
- [4] LIU J, WANG F, YAN X G, *et al.* Clinical efficacy of L-carnitine combined with vardenafil in the treatment of pulmonary hypertension[J]. *Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis* (实用心脑血管肺血管病杂志), 2014, 22(4): 40-41.
- [5] YU C Q, DENG Y B, WANG Y P, *et al.* Preparation and quality evaluation of vardenafil hydrochloride orally disintegrating tablets[J]. *Her Med* (医药导报), 2017, 36(1): 73-76.
- [6] ZHOU Y H, TANG D, ZHOU J H, *et al.* Quantitative analysis of impurities in vardenafil hydrochloride orally disintegrating tablets[J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2016, 51(20): 1790-1794.
- [7] ONUKI Y, NISHIKAWA M, MORISHITA M, *et al.* Development of photocrosslinked polyacrylic acid hydrogel as an adhesive for dermatological patches: involvement of formulation factors in physical properties and pharmacological effects[J]. *Int J Pharm*, 2008, 349(1-2): 47-52.
- [8] HOU X M, DING B Y, CAI Z, *et al.* Cross-linking mechanism of the matrix of hydrogel patch[J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2012, 47(6): 785-790.

(收稿日期:2018-11-19)