黄体酮增溶制剂技术研究进展Δ

江婷婷[1*]，汪云云[2]，武香香[2]，曾华辉[2]，朱　鑫[1#]（1.河南中医药大学药学院，郑州　450018；2.河南中医药大学中医药科学院，郑州　450018）

中图分类号　R943　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）21-2703-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.21.21

摘　要　黄体酮是目前临床上治疗、预防先兆流产和习惯性流产的一线药物，但由于具有特殊的化学结构，导致其溶解度低，限制了其在临床的应用。因此，黄体酮增溶制剂新技术和新剂型是其研究开发的重要方向。本文对近年来黄体酮增溶制剂技术的研究进展进行了综述，发现可通过固体分散体技术、包合技术、微粉化、纳米化（包括纳米混悬剂、聚合物胶束、纳米粒等）、脂质体技术、自乳化、共晶技术、3D打印这8项技术来增大黄体酮的溶解度，提高其生物利用度，减少其毒副作用，从而更好地服务于临床。

关键词　黄体酮；制剂技术；溶解度；生物利用度；增溶技术

Research advances in solubility-enhancing formulation technologies for progesterone

JIANG Tingting[1], Wang Yunyun[2], Wu Xiangxiang[2], ZENG Huahui[2], Zhu Xin[1]（1. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450018, China; 2. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450018, China）

ABSTRACT　Progesterone is currently the first-line drug for clinical treatment and prevention of threatened abortion and habitual abortion. However, due to its special chemical structure, its solubility is low, which limits its clinical application. Therefore, the new technology and new dosage form of progesterone solubilization preparation is an important direction of its research and development. In this paper, the research progress of progesterone solubilization preparation technology in recent years is reviewed. It is found that the water solubility of progesterone can be enhanced by solid dispersion technology, inclusion technology, micronization, nanocrystallization（including nanosuspensions, polymer micelles, nanoparticles, etc.）, liposome technology, self-emulsification, cocrystal technology, and 3D printing. Eight technologies are used to increase the solubility of progesterone, improve its bioavailability and reduce its toxic and side effects, to serve the clinic better.

KEYWORDS　progesterone; preparation method; solubility; bioavailability; solubility-enhancing formulation technology

黄体酮的化学名称为孕甾-4-烯-3，20-二酮，又名孕酮，是卵巢黄体分泌的具有生物活性的主要孕激素，对于维持性周期和妊娠起着重要的作用，也是目前临床上治疗、预防先兆流产和习惯性流产的一线药物[1-2]。此外，其在骨科疾病、脑损伤、性激素依赖性妇科肿瘤以及心血管疾病等相关领域也具有潜在价值[3-6]，开发前景广阔。但因其特殊的化学结构，即孕甾烷上的21个碳形成的环烷烃具有与直链烷烃（C_{10}～C_{20}）类似的疏水性，化学性质稳定，不易开环，导致药物溶解性差。有研究报道，黄体酮口服后1～3 h可达到血药浓度峰值，但因存在首过效应，其生物利用度不足10%[2]。上述情况在很大程度上限制了黄体酮在临床上的推广和应用。因此，如何提高黄体酮的溶解度，已经成为其应用过程中亟待解决的重要问题。

近年来，固体分散体技术、包合技术、脂质体技术、微粉化、纳米化、共晶技术、3D打印等新型制剂技术因能较好地改善难溶性药物的溶解度和口服生物利用度，已成为制剂研究的热点之一[7-8]。本文查阅黄体酮相关制剂报道，归纳总结了黄体酮的增溶制剂技术、主要辅料和制备方法，以期为黄体酮在生物医药领域的进一步开发利用提供参考。

1　黄体酮的固体分散体增溶

固体分散体是指将难溶性药物以分子、无定形、微晶态等高度分散状态均匀分散在某一固态载体中形成的分散系统[9]。其制备方法有热熔挤出技术、超临界流体技术、喷雾干燥技术、共沉淀技术等。

Ajiboye等[10]采用超临界CO_2流体技术成功地实现

Δ**基金项目**　河南省科技发展计划项目（No.242102310525）；河南省科技研发计划联合基金（优势学科培育类）项目（No.222301420060）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：药物化学。E-mail：2291660740@qq.com

＃**通信作者**　教授，硕士生导师。研究方向：药物化学。E-mail：13603869261@139.com

了黄体酮和睾酮在二氧化硅颗粒上的浸渍，并考察了温度、压力、时间和共溶剂四氢呋喃对药物浸渍效率的影响。结果表明，时间和压力的增加结合助溶剂的使用会改善药物的吸附性；与未加工的药物（前2 min内的溶出率为25%）相比，浸渍在二氧化硅颗粒中的黄体酮和睾酮的溶出率显著提高（前2 min内的溶出率＞90%）。在另一项研究中，权静楠等[11]采用热熔挤出技术制备了黄体酮固体分散体，以黄体酮为模型药比较了水溶性载体固体分散体、难溶性载体固体分散体以及它们各自与黄体酮的物理混合物的体外溶出情况。结果表明，物理混合物的溶出率与原料药相似，而不同载体材料制备的固体分散体的溶出率均明显高于原料药。其中，与难溶性载体材料相比，水溶性载体材料在提高黄体酮的溶出率方面更有效——水溶性载体材料乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物和聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物制备的固体分散体在5 min内均可达到90%以上的溶出率，且均能在60 min内释放完全；难溶性载体材料丙烯树脂酸制备的固体分散体能有效控制药物的释放，溶出率较前两者低，但也能有效提高原料药的溶解度。

虽然固体分散体技术可以明显提高黄体酮原料药的溶解度和溶出率，但其存在的弊端也不容忽视，主要是有毒溶剂的使用和药物的热降解风险等问题亟待解决。

2 黄体酮的包合增溶

包合是指一种分子被包嵌于另一种分子的空穴结构内形成包合物的技术[12]。环糊精及其衍生物是常用的包合材料，其口服无毒，微甜、适口性好，在肠道中参与机体代谢，在体内不累积[13]。

常见的环糊精类型主要有α-环糊精、β-环糊精和γ-环糊精。Vicatos等[14]通过黄体酮与β-环糊精和γ-环糊精的络合作用，制备了黄体酮水合包合物，解决了黄体酮溶解性差的问题，使黄体酮的溶解度增强因子约为5～20。He等[15]选用生物相容性材料明胶、聚乙烯醇和高取代度羟丙基纤维素，制备了一种载黄体酮的可溶性包合物微针。该微针一方面利用聚合物材料的特定面积来提高黄体酮的载药量，另一方面构建了包合载体-透皮给药系统，解决了难溶性药物与水溶性骨架的配伍问题，增加了黄体酮的透皮渗透性。体外透皮评价结果表明，该微针可将药物从微针尖端释放到真皮下，提高了药物的释放效果；与黄体酮混悬液和黄体酮包合物相比，黄体酮包合物微针的体外透皮吸收性明显提高。

环糊精包合技术是克服原料药水溶性差的常用技术之一，但存在载药量低和包封率低的缺点。为了解决上述问题，现在多采用将环糊精包合技术与其他技术（如纳米化、脂质体技术、喷雾干燥技术等）相结合的制剂方式。

3 黄体酮的微粉化增溶

微粉化技术是提高药物溶解度的有效手段之一。它主要是靠减小药物颗粒粒径、增大颗粒比表面积，进而提高药物的溶出率[16]。黄体酮采用微粉化技术处理后，具有较好的生物利用度，使口服给药更易于管理、阴道递送给药患者具有更高的依从性。

黄体酮阴道缓释凝胶是一种长效制剂，是把微粉化后的黄体酮均匀地混悬在以卡波姆等为基质的凝胶中制备而成。吴雪青等[17]通过单因素实验对黄体酮阴道缓释凝胶的制备工艺进行优化并考察其体外释放情况。结果显示，该制剂最优处方工艺为：黄体酮8.0%、卡波姆1%、聚卡波菲2.0%、液体石蜡12.9%、甘油4.2%、棕榈酸十六酯1%、山梨酸0.08%，在pH（3.0±0.1）、60 ℃条件下，以400 r/min乳化30 min。经该处方工艺制备的黄体酮阴道缓释凝胶外观细腻、耐热稳定性良好、使用方便，且与市售制剂Crinone®的体外溶出行为相似。

黄体酮微粉化后，粒径变小，有利于药物的溶出；但其流动性差、吸湿性强，导致分装稳定性和准确性降低，故对包装工艺和贮藏环境有着较高要求。

4 黄体酮的纳米化增溶

纳米药物是纳米技术与药学相结合所衍生出来的一类制剂，即将药物与辅料制成粒径为1～100 nm的纳米晶体药物或纳米载体药物[18]。研究表明，药物传输系统中的纳米粒及相关纳米技术可提高药物溶解度和吸收率，并能靶向释药，从而提高药物有效性[19]。常见的提高黄体酮溶解度的纳米制剂有纳米混悬剂、聚合物胶束、纳米粒等。

4.1 纳米混悬剂

纳米混悬剂也可称为纳米晶体混悬剂或纳米晶，可通过减小药物晶体粒径来增大药物溶解度。其主要的制备技术有2种："自下而上"（bottom-up）法和"自上而下"（top-down）法[20]。

Zhai等[21]采用bottom-up法在无菌条件下生产了具有所需纳米尺寸的水基黄体酮纳米晶注射液。该法通过有效控制纳米晶体的尺寸，增大了黄体酮的溶解度——体外溶出度实验表明，在实验开始后的5 min内纳米晶释放了94%的黄体酮；相比之下，从原料药中释放95%的黄体酮需要2 h以上。纳米晶具有较短的药物分子扩散路径和较大的溶出介质比表面积，能有效地改善黄体酮的溶出性能。Li等[22]采用top-down法中的湿磨法制备了含10%（m/V）黄体酮的纳米晶注射液。释放实验结

果表明，24 h内透析膜外可检测到70%以上的黄体酮，而黄体酮和吐温-80的物理混合物的释放量仅为39%，黄体酮粉剂的释放量仅为10%。上述结果表明，黄体酮纳米晶能显著提高黄体酮的释放速度，具有更好的溶解度和更高的溶出率。另有研究发现，与市售黄体酮注射液相比，黄体酮纳米晶注射液的肌肉刺激性和溶血率均较低，是一种优于前者的剂型[2]。

4.2 聚合物胶束

聚合物胶束是近年来迅速发展起来的一种新型纳米载药体系。两亲性聚合物胶束的生物相容性较好，体内可降解，具有特殊的“核-壳”结构，是一种理想的药物载体[23]。Hassan等[24]使用胶束增溶作用增强黄体酮的体外阴道输送能力，结果表明，在泊洛沙姆®F-127和聚氧乙烯（35）十二烷基醚（Brij®35）胶束中加入黄体酮，可将黄体酮在水中的溶解度提高约20倍；同时，黄体酮通过兔阴道黏膜的量也增加了约2.5倍。该结果证实了泊洛沙姆®F-127和Brij®35胶束作为黄体酮或类似疏水性药物的有效阴道给药系统的潜力。齐延新等[23]构建了一种黄体酮纳米胶束新剂型，该胶束由两嵌段聚合物载体聚乙二醇-聚丙烯基缩水甘油醚组装而成，能够负载黄体酮的含量为4.26%，包封率为21.30%，48 h内累计释放率达61.31%，较好地改善了黄体酮水溶性不佳的问题，并延缓了黄体酮的体外释放时间。

4.3 纳米粒

纳米粒技术使药物粒子具有物理稳定性好、粒径小、比表面积大的优点，有利于药物的吸收[25]。目前研究较多的纳米粒包括磁性纳米粒、壳聚糖纳米粒、固体脂质纳米粒等。

Mohammed等[26]开发了含有黄体酮与乙二醇壳聚糖涂层的新式金属聚合物混合纳米粒，制备了粒径为10～20 nm的球形超顺磁性纳米粒子。载黄体酮的四氧化三铁-乙二醇壳聚糖纳米粒在磷酸盐缓冲液中的体外释放实验结果表明，黄体酮的释放动力学随pH的变化而变化——当pH值为7.4时，黄体酮的最大累计释放量（第15天）为72.02%；当pH值为6.5时，黄体酮的最大累计释放量（第15天）降至30.00%。该研究得出金属聚合物混合纳米粒是一种很有前途的可用于药物控释的纳米载体系统。在另一项研究中，Cardia等[27]制备了一种负载黄体酮的水凝胶纳米粒，通过在三甲基壳聚糖和海藻酸钠之间形成聚电解质复合物，然后用三聚磷酸钠作为交联剂进行离子凝胶化，获得了负载不同黄体酮浓度的纳米粒，其平均粒径范围为200～236 nm，多分散指数小于0.23，黄体酮包封率高（83%～95%）。体外释放实验结果表明，该纳米粒的释放率与载药浓度直接相关——黄体酮浓度最低的纳米粒释放率最低，为50.52%。体内研究结果表明，大鼠吸入该纳米粒30 min后，与基础黄体酮水平相比，脑黄体酮浓度增加了5倍，可见该制剂技术显著增强了药物吸收。

综上，纳米制剂技术可以控制黄体酮的释放，延长黄体酮的递送时间，并具有减少药物剂量及相关副作用的潜力。然而，纳米制剂的发展仍处在早期阶段，有效性和临床前安全性研究的不足导致其临床应用受到限制。

5 黄体酮的脂质体增溶

脂质体是将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型囊泡体，具有良好的生物相容性和药物稳定性，且药物毒性低[28]。贺宏吉等[29]将黄体酮脂质体与微针基质材料——15%甲基丙烯酰化明胶混合，采用微针技术结合脂质体制备溶胀型微针，所得黄体酮微针脂质体的包封率较高、分散性良好；体外经皮渗透实验结果显示，黄体酮微针脂质体较黄体酮脂质体、黄体酮混悬液具有更高的渗透率，且安全性较好。

脂质体药物由于稳定性好、包封率高、成本低、毒副作用少，近年来在国际上的市场占有量逐年增加。免疫脂质体、长循环脂质体、磁性脂质体、膜融合脂质体和柔性脂质体等新型脂质体的出现，为黄体酮脂质体的进一步研发提供了更多的机会。

6 黄体酮的自乳化增溶

自乳化药物递送系统（self-microemulsifying drug delivery system，SMEDDS）是由油相、乳化剂以及助乳化剂组成的透明或者半透明的液体，具有改善药物口服吸收性、增大难溶性药物溶解度、提高药物稳定性等特点[30]。

SMEDDS可为液态或者固态，液态可灌装于软胶囊使用，也可以采用载体吸附、挤出-滚圆、湿法制粒、喷雾干燥等方式将其固态化[31]。林媛媛[32]设计开发了黄体酮液态SMEDDS，考察了以长链油、中链油、混合油（长链油与中链油以1∶1混合）制成的黄体酮SMEDDS在提高药物溶解度以及小鼠口服生物利用度方面的能力。结果显示，以混合油制成的黄体酮SMEDDS经酶解后在水相中的占比为63.62%，高于以长链油、中链油制成的黄体酮SMEDDS在水相中的占比，说明以混合油作为SMEDDS的油相可以提高黄体酮的溶解度。药动学实验也初步表明，以混合油制成的黄体酮SMEDDS的口服生物利用度是黄体酮软胶囊的3.82倍。

SMEDDS作为一种新型给药系统，具有提高药物稳定性、改善水难溶性或亲脂性药物的口服生物利用度、制备简单、可精确控制剂量、服用方便等优点，但也在载

药量、体外-体内释药相关性及制剂的稳定性方面存在不足。

7 黄体酮的共晶增溶

共晶技术是一种广泛应用于药物领域的新型技术[33]。药物共晶是指药物活性成分与共晶配体在氢键或其他非共价键的作用下，以一定化学计量比结合而成的一种新的固体形态，将药物制备成共晶形式可以改善药物的溶解度和渗透性[34]。

徐敏[35]将黄体酮与小分子配体4-氟苯甲酸（4-fluorobenzoic acid，4-FBA）、2-羟基-6-萘甲酸（2-hydroxy-6-naphthoic acid，2-H-6-NA）通过溶液结晶法成功地合成了2种黄体酮药物共晶——PRO·4-FBA·0.5H_2O、PRO·2-H-6-NA（其中，PRO表示黄体酮），使黄体酮的溶解度分别提高了1.95、1.62倍，且黄体酮的口服生物利用度得到明显改善。石文博等[36]采用溶剂挥发法制备了黄体酮-2-氯-4-硝基苯胺（chrolo-4-nitroaniline，CNA）共晶，并对黄体酮-CNA共晶与黄体酮原料药、黄体酮和CNA物理混合物之间的溶出率进行了比较。结果显示，黄体酮-CNA共晶的溶出率较黄体酮原料药提高了1倍以上，较黄体酮和CNA的物理混合物有所提高。Xu等[37]通过乙酸乙酯辅助研磨，设计并制备了6个黄体酮与氮杂环化合物（2，6-二氨基吡啶、异烟酰胺、4-氨基吡啶、氨基吡嗪、吡啶酰胺和吡嗪酰胺）的共晶，结果表明，所有共晶在水中的溶解度均比游离黄体酮高，尤以黄体酮-吡嗪酰胺共晶的溶解度最高（比游离黄体酮增加了约6倍）。

8 黄体酮的3D打印增溶

3D打印技术又称为增材制造技术，是一种基于数字化模型构建的化学材料快速成型技术。在药物制剂领域，3D打印已开始作为新型制剂方式受到重视。

Koutsamanis等[38]通过引入一种新型的不可生物降解的材料——聚酯型热塑性弹性体（polyester-based thermoplastic elastomer，TPC），即一种含有交替半结晶聚对苯二甲酸丁二醇酯硬链段和聚醚对苯二甲酸酯无定形软链段的线型嵌段共聚物，首次考察了黄体酮和TPC之间的相互作用以及TPC的药物释放特性等。该研究通过力学、流变学和热分析详细描述了TPC的3D打印性能，并发现其溶解度优于传统聚合物乙烯-醋酸乙烯共聚物（ethylene vinyl acetate copolymer，EVA）——黄体酮在TPC中的溶解度与相同实验条件下在EVA 9和EVA 28中的溶解度相比，分别提高了4.2、1.4倍。这是因为与EVA 9和EVA 28相比，TPC的非晶相体积分数更高，使聚合物基质的体积更大，从而使药物分子更容易溶解。该研究利用3D打印技术制备出的黄体酮节育器提高了黄体酮的溶解度以及患者的用药依从性。

作为一种新兴的快速成型技术，3D打印在制备患者个性化药物方面具有很大的潜力，很好地解决了复杂的给药方案及特殊患者群体的用药需求，但该技术在制备技术、材料选择、质量监管等方面仍面临诸多挑战。

9 结语

目前，黄体酮已上市的制剂大多为传统剂型[胶囊剂、胶丸、注射剂（油性）、栓剂等]，这些制剂存在药物溶解度小、疗效较差、不良反应多、患者依从性低等缺点。因此，应用固体分散体技术、包合技术、微粉化、纳米化、脂质体技术、自乳化、共晶技术、3D打印等药物制剂新技术对传统剂型进行改良非常必要，这也是未来发展的必然趋势。

尽管黄体酮增溶制剂技术发展迅速，但是目前实际能应用到临床上的药品种类并不多，这说明此类制剂仍存在一些问题。比如，药物共晶在体内的吸收机制不明确、过饱和状态不稳定，且仍处于临床前生物研究阶段；脂质体、纳米粒等药物递送系统存在工艺复杂、载药量低、量产困难等问题；3D打印技术尚处于实验探索阶段，临床应用报道有限等。因此，将这些新型制剂安全、有效地应用于临床还需进行进一步深入的研究。

参考文献

[1] 刘玉宏. 黄体酮疗法治疗先兆流产的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘，2019，19（19）：125-126.
LIU Y H. Clinical observation of progesterone therapy in the treatment of threatened abortion[J]. World Latest Med Inf，2019，19（19）：125-126.

[2] 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.
WANG Y，CHENG Y，LIU Y B，et al. Research progress on new dosage forms of progesterone and its preparation methods[J]. Acta Pharm Sin，2022，57（2）：353-363.

[3] 郑新，秦小莲，王缉义，等. 黄体酮在妇产科外领域的研究及临床应用进展[J]. 中国药房，2016，27（16）：2292-2295.
ZHENG X，QIN X L，WANG J Y，et al. Progress in research and clinical application of progesterone in obstetrics and gynecology[J]. China Pharm，2016，27（16）：2292-2295.

[4] 马仁政，曹守明，闫昕. 黄体酮对大鼠外伤性脑损伤后脑水肿及周围组织细胞凋亡和神经功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志，2020，19（6）：582-586.
MA R Z，CAO S M，YAN X. Effects of progesterone on brain edema and peripheral tissue apoptosis and neurological function in rats after traumatic brain injury[J]. J Clin Exp Med，2020，19（6）：582-586.

[5] 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.

[6] 伊帕尔古丽·阿皮孜,李喆喆,刘诗慧,等. 黄体酮在妇科肿瘤中的作用机制研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(10): 1277-1280.
Yipaerguli·Apizi, LI Z Z, LIU S H, et al. Research progress on the mechanism of progesterone in gynecological tumors[J]. China Pharm, 2021, 32(10): 1277-1280.

[7] 高建亭,路晨月,师鑫潮,等. 黄芩素的药理作用及增溶技术研究进展[J]. 动物医学进展, 2024, 45(11): 83-87.
GAO J T, LU C Y, SHI X C, et al. Progress on pharmacological effects and solubilization technology of baicalein [J]. Prog Vet Med, 2024, 45(11): 83-87.

[8] 刘宸希,康红军,吴金珠,等. 3D打印技术及其在医疗领域的应用[J]. 材料工程, 2021, 49(6): 66-76.
LIU C X, KANG H J, WU J Z, et al. 3D printing and its application in the field of medicine[J]. J Mater Eng, 2021, 49(6): 66-76.

[9] 李玉秀,张子怡,李丙东,等. 药物增溶技术研究进展[J]. 山东化工, 2021, 50(10): 70-71, 74.
LI Y X, ZHANG Z Y, LI B D, et al. Research progress of drug solubilization technology[J]. Shandong Chem Ind, 2021, 50(10): 70-71, 74.

[10] AJIBOYE A L, JACOPIN A, MATTERN C, et al. Dissolution improvement of progesterone and testosterone via impregnation on mesoporous silica using supercritical carbon dioxide[J]. AAPS PharmSciTech, 2022, 23(8): 302.

[11] 权静楠,程艺,周静宇,等. 载体材料类型对黄体酮固体分散体体外性质的影响[J]. 药学学报, 2024, 59(3): 735-742.
QUAN J N, CHENG Y, ZHOU J Y, et al. Effect of type of carrier material on the *in vitro* properties of solid dispersions of progesterone[J]. Acta Pharm Sin, 2024, 59(3): 735-742.

[12] 洪冕,黄佳敏,陈冬梅,等. 包合技术增强抗菌药物抗菌疗效研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2023, 57(2): 73-80.
HONG M, HUANG J M, CHEN D M, et al. Research progress of inclusion technology to improve the antibacterial effect of antibacterial drugs[J]. Chin J Vet Drug, 2023, 57(2): 73-80.

[13] 姜兴粲,李冰,杨敏,等. 沙拉沙星/β-环糊精包合物微囊的特性分析[J]. 畜牧兽医学报, 2020, 51(8): 1993-2002.
JIANG X C, LI B, YANG M, et al. Characterization and analysis of SAR/β-CD inclusion complex microcapsules [J]. Acta Vet Zootechnica Sin, 2020, 51(8): 1993-2002.

[14] VICATOS A I, HOOSSEN Z, CAIRA M R. Inclusion complexes of the steroid hormones 17β-estradiol and progesterone with β- and γ- cyclodextrin hosts: syntheses, X-ray structures, thermal analyses and API solubility enhancements[J]. Beilstein J Org Chem, 2022, 18: 1749-1762.

[15] HE H J, WANG Z Z, AIKELAMU K, et al. Preparation and *in vitro* characterization of microneedles containing inclusion complexes loaded with progesterone[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(6): 1765.

[16] 冯巧巧,张天佑,刘荣,等. 非诺贝特制剂的研究进展[J]. 药学研究, 2023, 42(3): 199-203.
FENG Q Q, ZHANG T Y, LIU R, et al. Research progress of fenofibrate preparation[J]. J Pharm Res, 2023, 42(3): 199-203.

[17] 吴雪青,余倩,林霞,等. 黄体酮阴道缓释凝胶的处方及工艺的研究[J]. 广州化工, 2021, 49(17): 110-114.
WU X Q, YU Q, LIN X, et al. Study on formulation and preparation technology of progesterone vaginal sustained-release gel[J]. Guangzhou Chem Ind, 2021, 49(17): 110-114.

[18] 盛竹君,徐维平,徐婷娟,等. 纳米技术在难溶性药物制剂研究中的应用[J]. 广州化工, 2016, 44(1): 13-15.
SHENG Z J, XU W P, XU T J, et al. Application of nanotechnology in pharmaceutical research for poorly soluble drugs[J]. Guangzhou Chem Ind, 2016, 44(1): 13-15.

[19] 徐娟,李鹏,陈晓锋,等. 纳米制剂技术应用于孕激素类药物的研究进展[J]. 医药导报, 2020, 39(8): 1107-1111.
XU J, LI P, CHEN X F, et al. Research progress in the application of nano-preparation technology in progestins [J]. Her Med, 2020, 39(8): 1107-1111.

[20] LIU T, YU X X, YIN H P. Study of top-down and bottom-up approaches by using design of experiment (DoE) to produce meloxicam nanocrystal capsules[J]. AAPS PharmSciTech, 2020, 21(3): 79.

[21] ZHAI J Q, LI Q G, XU H H, et al. An aseptic one-shot bottom-up method to produce progesterone nanocrystals: controlled size and improved bioavailability[J]. Mol Pharm, 2019, 16(12): 5076-5084.

[22] LI L, LI W Q, SUN J X, et al. Preparation and evaluation of progesterone nanocrystals to decrease muscle irritation and improve bioavailability[J]. AAPS PharmSciTech, 2018, 19(3): 1254-1263.

[23] 齐延新,黄宇彬,金宁一. 黄体酮纳米胶束构建及体外释放行为[J]. 应用化学, 2020, 37(11): 1340-1342.
QI Y X, HUANG Y B, JIN N Y. Preparation and release behavior of progesterone nano micelles *in vitro*[J]. Chin J

Appl Chem，2020，37(11)：1340-1342.

[24] HASSAN A S，SOLIMAN G M，EL-MAHDY M M，et al. Solubilization and enhancement of *ex vivo* vaginal delivery of progesterone using solid dispersions，inclusion complexes and micellar solubilization[J]. Curr Drug Deliv，2018，15(1)：110-121.

[25] 成羽溪，郭相孚，代文兵，等. 纳米制剂的研究进展[J]. 中国基础科学，2022，24(2)：9-19.
CHENG Y X，GUO X F，DAI W B，et al. Research progress of nano-formulations[J]. China Basic Sci，2022，24(2)：9-19.

[26] MOHAMMED L，RAGAB D，LIN S G，et al. Preparation and characterization of glycol chitosan-Fe_3O_4 core-shell magnetic nanoparticles for controlled delivery of progesterone[J]. J Biomater Tissue Eng，2017，7(7)：561-570.

[27] CARDIA M C，CARTA A R，CABONI P，et al. Trimethyl chitosan hydrogel nanoparticles for progesterone delivery in neurodegenerative disorders[J]. Pharmaceutics，2019，11(12)：657.

[28] MA Z，FAN Y Q，WU Y M，et al. Traditional Chinese medicine-combination therapies utilizing nanotechnology-based targeted delivery systems：a new strategy for antitumor treatment[J]. Int J Nanomedicine，2019，14：2029-2053.

[29] 贺宏吉，沈琪，王昭志，等. 黄体酮脂质体微针的制备及体外性质考察[J]. 新疆医科大学学报，2023，46(10)：1369-1375.
HE H J，SHEN Q，WANG Z Z，et al. Preparation and *in vitro* characterization of progesterone liposome microneedles[J]. J Xinjiang Med Univ，2023，46(10)：1369-1375.

[30] 许铭志，陈俞丞，肖婷玉，等. 难溶性药物盐酸奈必洛尔口服自微乳化给药系统的制备以及体外评价[J]. 中国现代应用药学，2024，41(9)：1214-1221.
XU M Z，CHEN Y C，XIAO T Y，et al. Preparation and *in vitro* evaluation of a self-microemulsifying drug delivery system for insoluble drug nebivolol hydrochloride[J]. Chin J Mod Appl Pharm，2024，41(9)：1214-1221.

[31] 赵佳丽，温许，张晶，等. 口服固体自微乳化给药系统的研究进展[J]. 药学实践杂志，2014，32(4)：257-260.
ZHAO J L，WEN X，ZHANG J，et al. Progress on solid self-microemulsifying drug delivery system for oral administration[J]. J Pharm Pract，2014，32(4)：257-260.

[32] 林媛媛. 新型黄体酮自乳化递药系统的构建及口服吸收研究[D]. 杭州：浙江大学，2022.
LIN Y Y. Construction and oral absorption of a new progesterone self-emulsifying drug delivery system[D]. Hangzhou：Zhejiang University，2022.

[33] 江宇航. 共晶技术改善羟基酪醇的物理性状及稳定性[D]. 上海：中国科学院大学(中国科学院上海药物研究所)，2021.
JIANG Y H. Eutectic technology improves the physical properties and stability of hydroxytyrosol[D]. Shanghai：Shanghai Institute of Materia Medica，Chinese Academy of Sciences，2021.

[34] 田琳，柯晓，孙月明，等. 纳米中药的发展与中药现代化[J]. 世界中医药，2023，18(4)：588-592.
TIAN L，KE X，SUN Y M，et al. Development of nano-traditional Chinese medicine and modernization of traditional Chinese medicine[J]. World Chin Med，2023，18(4)：588-592.

[35] 徐敏. 几种药物共晶的设计合成及性质研究[D]. 兰州：西北师范大学，2019.
XU M. Design，synthesis and properties of several drug eutectic[D]. Lanzhou：Northwest Normal University，2019.

[36] 石文博，李嫚，曾华辉，等. 黄体酮共晶制备及其体内安全性研究[J]. 中国药房，2023，34(13)：1567-1572.
SHI W B，LI M，ZENG H H，et al. Study on preparation and *in vivo* safety of progesterone cocrystal[J]. China Pharm，2023，34(13)：1567-1572.

[37] XU J，GAO W，ZHANG Q，et al. Cocrystallization of progesterone with nitrogen heterocyclic compounds：synthesis，characterization，calculation and property evaluation[J]. Molecules，2023，28(10)：4242.

[38] KOUTSAMANIS I，PAUDEL A，ZÚÑIGA C P A，et al. Novel polyester-based thermoplastic elastomers for 3D-printed long-acting drug delivery applications[J]. J Control Release，2021，335：290-305.

（收稿日期：2024-02-01　修回日期：2024-09-24）
（编辑：胡晓霖）