

硝酸异山梨醇透皮给药系统的研制

季爱民, 蒋雪涛* 邹恒琴 王祥发**

(第一军医大学珠江医院药材科, 广州 510282)

摘要 硝酸异山梨醇透皮给药系统(ISDN-TDS)由背衬层、药库、乙烯-醋酸乙烯共聚物(EVA)控释膜、压敏胶及防粘层组成。采用 Keshary-Chien 体外释药装置,研究了药库组分、基质溶剂、控释膜、压敏胶粘度及透皮给药促进剂氮酮等对药物释放的影响。以聚异丁烯、矿物油、EVA 控释膜为主要材料制成的 ISDN-TDS 体外能持续释药72 h, 0~48 h 药物按零级动力学经皮透过, 平均释药速率为 $13.76 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}/\text{cm}^2$, 而国外类似产品 Frandol tape-s 按 Higuchi 模型释药仅24 h。

关键词 硝酸异山梨醇;透皮给药系统;体外释药速率;高效液相色谱法;氮酮

国内外对透皮给药已进行了广泛研究,并已用于临床。硝酸异山梨醇(又名消心痛, ISDN)为硝酸酯类抗心绞痛药,口服后在肝脏有强烈的首过效应,舌下含服也不能避免⁽¹⁾;且常见搏动性头痛,立位性虚脱及反射性心动过速伴有心悸等副反应出现,只有用含大剂量控释的透皮给药制剂才能有效地避免⁽²⁾。本文报道了一种新型的 ISDN-TDS(40 mg)制剂,并进行了豚鼠离体皮肤的释药试验,旨在开辟该药新剂型,更好地为临床用药服务。

材料与 方法

仪器与材料

硝酸异山梨醇(AR),上海红旗制药厂;氮酮,广州助剂化工厂;高、低分子量聚异丁烯,西德 Basaf 公司;EVA,上海化工研究院;Frandol tape-s,日本 Toa Eiyo Ltd. 赠。UV-730紫外分光光度计,上海分析仪器厂;Waters 高效液相色谱仪,美国;旋转式粘度仪,同济大学机电厂;测厚仪,上海标准计量管理所;橡皮胶涂布机,杭州蓝天涂布设备厂;Keshary-Chien 体外释放仪,上海医药工业研究院玻璃房制。

内标物:苯酚;色谱柱: μ Bondapak C18, 3.9 mm \times 300 mm;检测:UV 214 nm;流动相:甲醇-水(40:60);流速:1.5 ml/min;灵敏度:0.02 AUFS。测定图谱见图1,在5~80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 范围内 $h/h_0 = -0.0211 + 0.0296C_{\text{ISDN}}$, $r = 0.99996$ ($P < 0.01$)。

体外释药试验

将供试贴片及离体豚鼠皮肤贴于 Keshary-Chien 扩散池的扩散室与接受室之间,恒温水浴为32 C,以0.5%非离子型表面活性剂聚乙二醇-20-油醚水溶液8 ml 为释药介质,间隔一定时间取样测定。

本文于1991年9月16日收到。

* 上海第二军医大学药剂教研室; ** 上海卫生材料厂

硝酸异山梨醇透皮给药系统的设计

药库的设计 采用正交设计考察了高、低分子量聚异丁烯、液状石蜡、不同药物浓度对释药速率的影响。正交表选用 $L_9(3^4)$ 。用汽油将高、低分子量聚异丁烯溶胀完全,加入液状石蜡搅匀得胶液。用适量醋酸乙酯将药物溶解后加入胶液中充分搅拌,使药物呈均相。在橡皮胶涂布机上将胶液涂于铝箔上,50 C烘10 min 至干,得胶厚约50 μm ,盖上控释膜。按体外释药试验项下进行试验,每2 h 取样加内标,测定。

控释膜 硝酸异山梨醇透皮给药系统的控释膜是 EVA 及一些药用辅料经吹塑机吹塑而成。

1 不同醋酸乙烯(VA)含量控释膜的释药比较 将 VA 含量分别为11,20,28的三种 EVA 制成膜(厚约45 μm),并制成硝酸异山梨醇贴片(不含压敏胶层),进行体外释药试验。

2 不同厚度控释膜的释药比较 将 EVA 20分别制成厚约30,40,55及70 μm 的控释膜,制成贴片(不含压敏胶),进行体外释药试验。

压敏胶 根据正交表 $L_9(3^4)$,考察了高、低分子量及软化剂对压敏胶性能的影响。压敏胶配制同药库。采用落球法测定粘力,根据国家标准^(3~5),分别测定了压敏胶的剥离强度(stripping power)、持粘性(holding power)及初粘性(tack power)。

背衬层及防粘层 选用市售厚约60 μm 铝箔/聚乙烯复合膜为背衬材料,选用防粘纸系涂布甲基硅油薄层于光滑厚纸上而成。

硝酸异山梨醇透皮给药系统的制备

分别将药库及压敏胶用高分子化合物以一定体积的汽油溶胀后,用适量乙酸乙酯溶解药物,倒入药库及压敏胶(初始剂量)中,充分搅匀,药库及压敏胶中含药量比为12:5。将药库涂于铝箔上,厚约80 μm ;压敏胶涂在防粘纸上,厚约60 μm ,50 C烘10 min 至溶剂挥发尽,将控释膜覆在药库上,然后将压敏胶转移到控释膜上,切下50 cm^2 ,经测试含药量为40 mg,即得多层结构的透皮给药制剂,见图2。

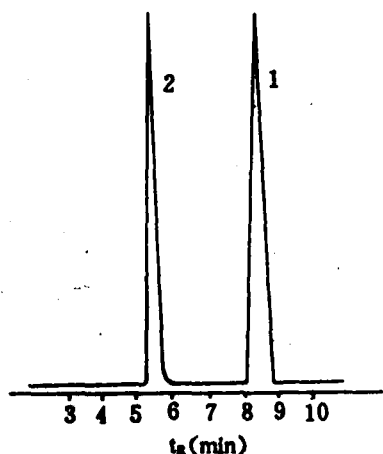


Fig 1 A typical HPLC chromatogram.

1. ISDN, $t_R = 8'43''$; 2. Phenol, $t_R = 5'48''$.

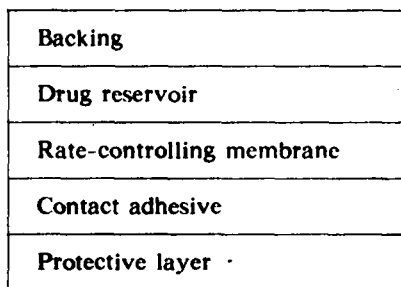


Fig 2 Cross-sectional view of ISDN-TDS.

硝酸异山梨醇透皮给药系统(ISDN-TDS)体外透皮释药动力学研究及与 Frandol tape-s 的比较

将自制 ISDN-TDS(40 mg)及 Frandol tape-s 冲成 2.54 cm^2 的圆片,进行体外释药,持续72 h。Frandol tape-s 为日本电工及东亚营养有限公司共同研制的硝酸异山梨醇胶带,不含控释膜,面积为 $7.1 \text{ cm} \times 7.1 \text{ cm}$,含药40 mg。

硝酸异山梨醇透皮给药系统的物理性能

药物在基质中的饱和度试验 去掉基质保护层,暴露胶面,将几根针状结晶的硝酸异山梨醇加到胶面上,重新覆好保护层,密封于塑料袋中,室温放置一个月后观察药物结晶形状。

制剂含量测定、均匀度及稳定性考察 将制剂用适量氯仿溶解后,过滤、洗涤,合并洗涤液,调至一定体积,取氯仿液,按《中国药典》1985年版硝酸异山梨醇测定方法测定。测定20张贴片,考察均匀度,另将制剂用塑料袋封存,考察稳定性。

结果与讨论

1 按正交试验设计的基质处方,体外释药结果见表1。由表可知,软化剂液状石蜡对释药速率影响最大,可能是由于液状石蜡的粘度及用量直接与药物的扩散系数有关。药物浓度对释药速率影响小,因为药物浓度仅起暂时的作用。

Tab 1 Statistical results of orthogonal tests for reservoir base

No.	H	L	W	ISDN	Release rate ($\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} / \text{cm}^2$)
1	1	1	1	1	19.65
2	1	2	2	2	17.55
3	1	3	3	3	15.14
4	2	1	2	3	25.15
5	2	2	3	1	16.63
6	2	3	1	2	25.89
7	3	1	3	2	20.30
8	3	2	1	3	24.61
9	3	3	2	1	17.47
Level 1	52.34	65.10	70.15	53.75	
Level 2	67.67	58.79	60.17	63.74	
Level 3	62.38	58.50	52.07	64.90	
Difference	15.33	6.60	18.08	11.15	

H; high molecular weight polyisobutylene; L; low molecular weight polyisobutylene; W; liquid paraffin.

2 不同 VA 含量控释膜贴片释药结果见图3。

释药方程分别为:

$$\text{无控释膜: } Q = 0.07 + 108.02t^{1/2} \quad (n=5, r=0.989)$$

$$\text{EVA 11: } Q = 8.82 + 17.08t \quad (n=5, r=0.999)$$

$$\text{EVA 20: } Q = 19.56 + 24.71t \quad (n=5, r=0.999)$$

$$\text{EVA 28: } Q = 43.12 + 24.61t \quad (n=5, r=0.995)$$

$P < 0.01$ 。不同 VA 含量控释膜所得贴片累积释药量之间统计学检验表明有显著差异

$P < 0.01$, 而单纯药库基质释药呈一高峰, 并迅速下降。药物透过不同 VA 含量控释膜时按零级动力学释放, 证明 EVA 膜具有控制药物释放的作用。本文根据控释膜质量及释药量要求, 选择 EVA 20 制备本制剂控释膜。

3 不同厚度控释膜贴片体外释药方程为:

$$30 \mu\text{m} \quad Q = 225.92 + 47.54t \quad (n=5, r=0.995)$$

$$40 \mu\text{m} \quad Q = 211.30 + 41.26t \quad (n=5, r=0.996)$$

$$55 \mu\text{m} \quad Q = 19.56 + 24.71t \quad (n=5, r=0.999)$$

$$70 \mu\text{m} \quad Q = 11.96 + 14.28t \quad (n=5, r=0.999)$$

($P < 0.01$)。将释药速率 R 对膜厚 t 回归:

$$R = 74.11 - 0.86D \quad r = -0.995 \quad (P < 0.01)$$

由此可见, 四种不同厚度的控释膜都能使药物按零级动力学释放, 且释药速率随膜厚增加而降低, 符合 Fick's 第一定律。实验中可看出膜越薄, 其拉伸强度越差, 本文根据膜的强度及释药量要求, 选择膜厚为 $50 \mu\text{m}$ 。

4 用落球法测定各组分对压敏胶性能的影响, 结果见表 2, 其中剥离强度单位为牛顿 (N)。统计结果表明, 低分子量聚异丁烯是压敏胶持粘力的主要贡献者; 高分子量聚异丁烯对压敏胶初粘性影响最大; 压敏胶的剥离强度主要由液状石蜡决定。由此可见, 要使压敏胶层具备特定的粘附性能, 就必须这三者的综合平衡。本文根据实验结果, 兼顾释药量要求, 配成了粘度约为 $3900 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 的透皮给药系统压敏胶层。

Tab 2 Physical properties of the adhesive

No.	Holding power (100 g)	Tack power (g)	Stripping power (N)
1	1	1.6	57.6
2	2	1.2	89.8
3	6	2.8	171.0
4	3.5	0.8	51.8
5	5	1.8	108.2
6	4	2.1	73.7
7	2	0.5	146.0
8	1	0.5	102.6
9	4	0.5	127.2

5 自制硝酸异山梨醇透皮给药系统与 Frandol tape-s 的体外经皮释药曲线见图 4, 释药方程为:

$$\text{ISDN-TDS: } 0 \sim 24 \text{ h} \quad Q = 155.42 + 50.72t \quad r = 0.988$$

$$0 \sim 48 \text{ h} \quad Q = 277.40 + 34.96t \quad r = 0.963$$

$$\text{Frandol tape-s: } 0 \sim 24 \text{ h} \quad Q = 492.55 + 290.55t^{1/2} \quad r = 0.853$$

$n=5$, 因为 $r_{0.01(9)} = 0.834$; $r_{0.01(7)} = 0.798$, 说明自制硝酸异山梨醇透皮给药系统在 $0 \sim 48 \text{ h}$ 内按零级动力学释药, 且至少能持续释药 72 h ; 而 Frandol tape-s 仅由皮肤控释, 在 $0 \sim 24 \text{ h}$ 内释药符合 Higuchi 模型。自制透皮给药系统 $0 \sim 24 \text{ h}$ 内平均释药速率为 $19.98 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^2$, $0 \sim 48 \text{ h}$ 内平均释药速率为 $13.76 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^2$; 而 Frandol tape-s 在 $0 \sim 24 \text{ h}$ 内平均释药速率为 $27.20 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^2$, 说明自制透皮给药系统是控释膜限速。由图可知 Frandol tape-s 释药呈一明显尖峰, 而

自制贴片释药更平稳,更符合控释制剂要求。在实际应用中,可调节给药面积,达到治疗用药量。

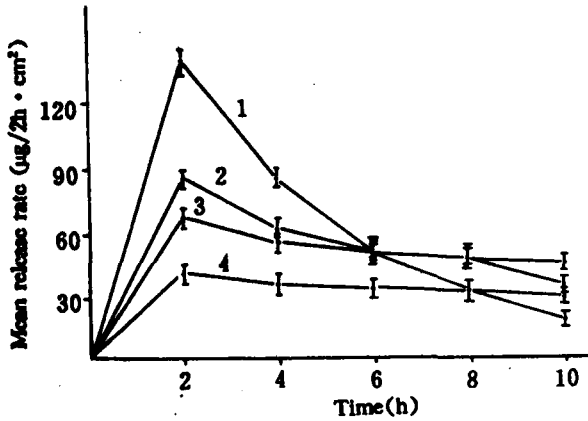


Fig 3 Mean release rate of different EVA.

- 1. No membrane; 2. EVA 28; 3. EVA 20;
- 4. EVA 11.

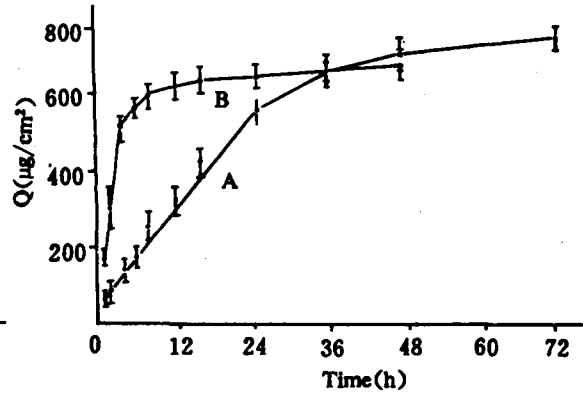


Fig 4 Cumulative release of ISDN from ISDN-TDS and Frandol tape-s.

- A: ISDN-TDS; B: Frandol tape-s.

6 药物在基质中饱和度试验表明,含药10%,12%,14%,16%的基质胶面未见药物结晶;含药18%的基质胶面药物结晶不很明显,含药20%,22%的基质胶面药物结晶明显,说明本制剂用基质的药物饱和浓度约在18%左右。

7 制剂含量测定方法平均回收率为97.84%,RSD=1.56%。经测试,空白基质不影响测定。自制透皮给药系统在6个月内平均含药量占标示量98.88%,RSD=1.6%,说明自制硝酸异山梨醇透皮给药系统在考察期间稳定。取自制剂20片,按《中国药典》1990年版片剂含量均匀度检查法得 $A+1.8S=11.2 < 15.0$,说明本制剂均匀度符合要求。

8 为了进一步考察制剂性能,本文用氯仿、环己烷、汽油分别作溶剂,制得贴片,体外释药方程为:

氯仿: $Q = 151.71 + 17.93t$ (n=5, r=0.988)

环己烷: $Q = 50.80 + 23.14t$ (n=5, r=0.993)

汽油: $Q = 51.60 + 27.55t$ (n=5, r=0.997)

$P < 0.01$ 。累积释药量之间统计学检验 $P < 0.01$,说明溶剂能显著影响药物的释放。用氯仿作溶剂,贴片冲击量最大,但释药速率最小;用环己烷作溶剂的贴片累积释药量最小;而用汽油作溶剂,释药更平稳,冲击量适中,且平均释药量最大,价廉易得,故本文选用汽油作基质溶剂。

用不同体积溶剂制得不同粘度基质贴片,体外释药方程为:

719.2 mPa·s: $Q = 49.95 + 13.89t$ (n=5, r=0.994)

1078.8 mPa·s: $Q = 51.60 + 27.55t$ (n=5, r=0.997)

3904.0 mPa·s: $Q = 53.04 + 32.75t$ (n=5, r=0.996)

4392.0 mPa·s: $Q = 92.73 + 35.65t$ (n=5, r=0.995)

$P < 0.01$ 。累积释药量间统计学检验 $P < 0.01$,说明粘度对药物释放影响大,且粘度越大,释药速率越大,释药量越多。

本文采用二次抛物线拟合法建立了时间-含不同氮酮浓度贴片的累积释药量之间的数学模型,得氮酮最佳使用浓度在5.29~5.57%之间,而最佳浓度为5.41%,说明氮酮同样能促进

硝酸异山梨醇的透皮给药。

参 考 文 献

- 1 Straehl P, et al. Isosorbide dinitrate bioavailability, kinetics and metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:140.
- 2 王士凡,等编译.药物的不良反应.北京:人民卫生出版社,1989:530.
- 3 中华人民共和国化学工业部编.胶粘剂强度测定方法,GB2790~2794-81.北京:技术标准出版社,1982:7.
- 4 中国标准出版社总编室编.中国国家标准汇编.49卷.北京:中国标准出版社,1990:649.
- 5 中国标准出版社总编室编.同上.49卷.1990:654.

STUDIES ON TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM OF ISOSORBIDE DINITRATE

AM Ji, XT Jiang, HQ Zou and XF Wang

(Zhujiang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510282)

ABSTRACT A transdermal delivery system of isosorbide dinitrate (ISDN-TDS) and an HPLC method for the measurement of ISDN were developed. The system is composed of backing, drug reservoir, control membrane, contact adhesive and protective layer.

The influences of drug reservoir, solvent, control membrane, viscosity and penetration enhancer azone on the release of ISDN were investigated.

The cumulative released amount of ISDN / time profile indicated that ISDN was permeated through excised skin in a zero-order kinetic in 48 h. The release of ISDN from ISDN-TDS can last 72 h at least. The mean permeation rate is $13.76 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}/\text{cm}^2$. Releasing ISDN from ISDN-TDS was more stable than that from Frandol tape-s whose release profile was found to follow a linear Q vs $t^{1/2}$ relationship with a release flux of $114.39 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}/\text{cm}^2$.

Key words Isosorbide dinitrate; Transdermal delivery system; HPLC; Azone