

## · 工业药学 ·

## 硝酸甘油透皮给药系统体外释药速率测试方法的研究

浙江医科大学药理学系 徐庆 梁文权

随着透皮吸收研究的兴起,先后已有东莨菪碱、硝酸甘油、硝酸异山梨醇、可乐定和雌二醇等透皮给药系统进入市场<sup>(1)</sup>。各生产单位对这些产品都有一定的质量控制项目,主要有药物含量、粘附力及药物释放速率,其中药物的释放速率是一个较重要的质量控制项目。虽然现在上市的透皮给药系统有些是皮肤控制透皮给药速率的给药系统,但系统的药物释放速率一般也会一定程度的影响药物穿透皮肤的速率<sup>(2)</sup>。透皮给药系统中药物的释放速率测定方法还没有统一的规定,有的研究单位使用Franz及类似的扩散池<sup>(3,4)</sup>,有的生产单位有它自己设计的装置与方法<sup>(5)</sup>。不同的装置与方法影响透皮给药系统中药物的释放图象。因此研究一个适宜的方法,能较合理的反映透皮给药系统中药物的释放特性是药剂工作者在研究透皮给药系统时应考虑的一个问题。

国内已有若干个硝酸甘油透皮给药系统上市,而且也有不少单位在研制新的透皮给药系统。它们用来研究药物释放速率的装置大多是类似于Franz扩散池或自行设计的管状释放装置。这些装置的几何形状及大小、搅拌速度、释放介质与温度等都会显著地影响药物的释放图象。同一产品经不同单位检测可得到差异较大的结果。相比之下,片剂与胶囊剂都已建立了较成熟的测定药物溶出度的装置与方法。本文拟采用相当普及的溶出度测定仪来测定透皮给药系统中药物的释放速率,并与扩散池测定法进行比较,以期得出一个简便的、能广泛被采用的透皮给药系

统质量控制方法。

## 实验材料与方法

## 一、实验样品

本实验采用5个硝酸甘油透皮给药系统:样品A是膜储库型系统,样品B是胶粘带型系统,还有三个美国产品,Transderm-Nitro是膜储库型,Nitro-Dur是骨架型,Nitrodisc是微封闭型。它们的一些有关数据列于表一。

## 二、实验装置

本实验采用二种装置测定透皮给药系统中药物的释放速率。一种为改进的Franz扩散池,其结构如图1所示。扩散池有效面积为 $4.34\text{ cm}^2$ ,接受室容积为 $18.0\text{ ml}$ 。

另一种装置为汉生溶出仪(Hanson Research Corp)。

## 三、实验方法

1. 扩散池法 取透皮给药系统去保护膜置于扩散池口,以上盖夹紧,扩散池内盛20% PEG 400生理盐水溶液,夹层以 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 水浴保温,置于电磁搅拌器上以800 rpm速度搅拌。实验开始后于1、2、4、8、12和24小时取出全部接受介质测定硝酸甘油含量,同时加入新鲜接受介质。

2. 溶出仪法 取透皮给药系统去保护膜,样品Nitro-Dur及Nitrodisc均剪去周围的胶粘带。将样品固定于直径9 cm的玻璃园片上,置于盛有900 ml蒸馏水的烧杯底部。以 $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的水浴保温。使用旋浆装置,浆的位置是在样品上方2.5 cm处,

Table 1 Various brands of nitroglycerin transdermal systems

Manufacturer	Product name	Labeled content	Surface area	Claimed in vivo release in 24h
Zhejiang Medical University	A	25mg	10cm <sup>2</sup>	5 mg
* * Pharmaceutical factory	B	25mg	14cm <sup>2</sup>	5 mg
CIBA	Transderm-Nitro	25mg	10cm <sup>2</sup>	5 mg
KEY	Nitro-Dur	51mg	10cm <sup>2</sup>	5 mg
SEARLE	Nitrodisc	16mg	8cm <sup>2</sup>	5 mg

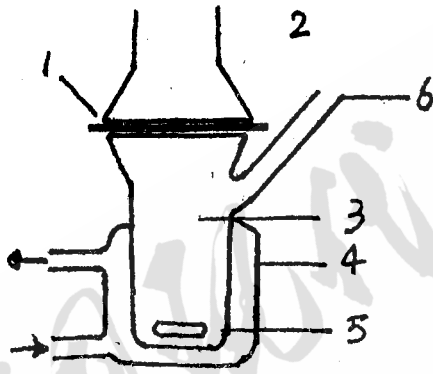


Fig 1 Modified Franz diffusion cell

- 1 Transdermal system
- 2 cell cap
- 3 receptor compartment
- 4 water jacket
- 5 stirring bar
- 6 sampling port

以50 rpm的速度搅拌。实验开始后于1、2、4、8、12和24小时取出10 ml 释放介质测定硝酸甘油含量，同时补充同量的蒸馏水。

硝酸甘油含量测定：释放介质中硝酸甘油的含量以高压液相色谱法分析<sup>(3)</sup>。Varian 5060高压液相色谱仪配用uv-100紫外检测器，检测波长为205 nm，色谱柱为Micropack CH 10 φ 4 mm×30 cm，流动相为甲醇—水(60:40 V/V)，流速1.5 ml/min，进

样10 μl 用外标法定量，测定峰高度按下式计算释放量：

$$\text{释放量} = \frac{\text{样品峰高}}{\text{标准品峰高}} \times \text{标准品浓度} \times \text{释放介质总体积}$$

### 结果与讨论

根据测得各个时间释放介质中硝酸甘油的浓度计算得各个样品的累积释放量。图2表示以扩散池法测得的各个样品单位面积累积释放量与时间的关系，图3表示以溶出仪法测得的各个样品的累积释放曲线。

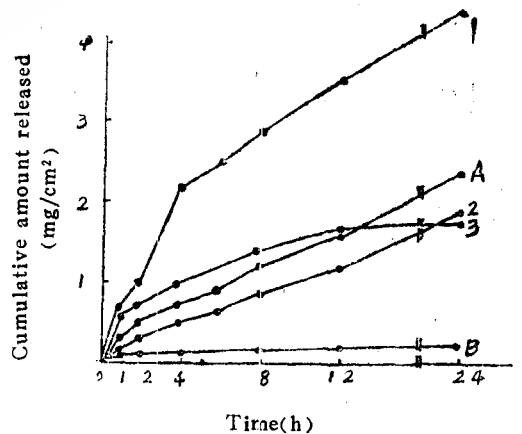


Fig 2 Release profiles of nitroglycerin using diffusion cell method

- 1. Nitro-Dur
- 2. Transderm-Nitro
- 3. Nitrodisc

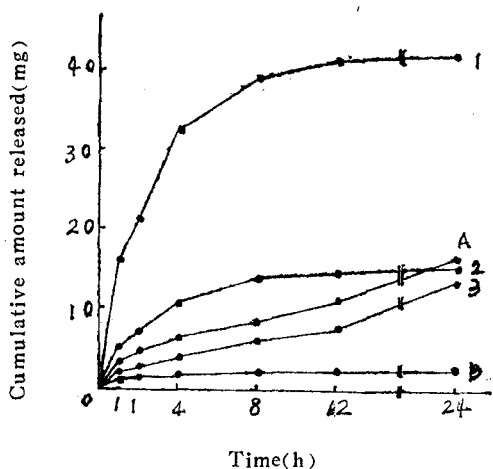


Fig 3 Release profile of nitroglycerin using dissolution method

- 1 Nitro-Dur
- 2 Nitrodisc
- 3 Transderm-Nitro

从图 2 和图 3 可见扩散池法与溶出仪法均能将各种样品的释放性能区别开,且二种方法所得曲线基本相似。从释放曲线分析,样品 A 与 Transderm-Nitro 透皮给药系统属表观 0 级释药,二样品释药速率相似;而样品 B、Nitro-Dur 与 Nitrodisc 属非 0 级释药,其中以 Nitro-Dur 释药速度最快释药量最大。以溶出仪法测得的各样品 24 小时累积释放量列于表 2,其中 Transderm-Nitro、Nitro-Dur 和 Nitrodisc 三个样品的结果与文献<sup>(6)</sup>报导值相似。

为了进一步比较扩散池法与溶出仪法的测定结果,将溶出仪法测得的累积释放量除

以各透皮给药系统的释放表面积得单位面积释放量,并与扩散池法的结果列于表 3。

对二个实验方法所得的结果进行 t 检验表明,这二个实验方法对样品 B 与 Nitrodisc 无显著差异,而样品 A 和 Transderm-Nitro 的扩散池法所得的结果显著高于溶出仪法结果。当样品 A 和 Transderm-Nitro 等膜储库型透皮给药系统用扩散池法来测定药物的释放时,透皮给药系统的释放表面积大于扩散池的面积。当透皮给药系统夹在扩散池上时,由于扩散池上盖压紧的压力使得暴露在扩散池口的膜内储库中含药流体量增多内压增大,引起释放速率的加快。因此膜储库型透皮给药系统以溶出仪测定药物的释放较为合理。骨架型透皮给药系统 Nitro-Dur 由于具有一定的厚度,而且它的含药骨架储库与背衬材料粘贴不紧密,使得在溶出仪中它的有效释放面积大于标示的面积,因此所得结果大于扩散池结果。对于这类给药系统应该设计合适的装置固定样品,控制有效释放面积。

用累积释放量—时间曲线表达透皮给药系统中药物的释放速度,需要测定多个时间点的药物释放量。在实际工作中作为每批产品的质量,取样太频繁非但增加了工作量也没有必要,另外亦需要一些参数用来比较或作为质量指标。分析各种类型的硝酸甘油透皮给药系统的累积释放曲线,可以认为时间 1、8 和 24 小时药物释放的累积量可以

Table 2 Released amounts of nitroglycerin transdermal systems in 24h

Sample	A	B	Transderm-Nitro	Nitro-Dur	Nitrodisc
released amount (mg)	16.69 ± 0.935	3.41 ± 1.46	14.19 ± 0.882	41.97 ± 0.84	14.86 ± 0.63
literature value (mg)			13.0	43.7	14.2

Table 3 Comparison of released amount of nitroglycerin between dissolution method and diffusion cell method

Sample	Method	time (hr)					
		1	2	4	8	12	24
A	I	0.296	0.501	0.732	1.231	1.603	2.422
		±0.031	±0.036	±0.047	±0.050	±0.23	±0.289
	II	0.301	0.421	0.650	0.761	1.100	1.670
		±0.031	±0.041	±0.036	±0.022	±0.033	±0.094
B	I	0.104	0.110	0.126	0.157	0.179	0.248
		±0.027	±0.026	±0.030	±0.035	±0.035	±0.073
	II	0.103	0.116	0.129	0.154	0.172	0.243
		±0.064	±0.005	±0.012	±0.017	±0.020	±0.033
Transderm-Nitro	I	0.191	0.289	0.506	0.893	1.221	1.947
		±0.044	±0.060	±0.025	±0.075	±0.110	±0.022
	II	0.173	0.285	0.384	0.601	0.777	1.423
		±0.023	±0.027	±0.027	±0.089	±0.053	±0.088
Nitro-Dur	I	0.664	1.050	2.249	2.515	2.874	3.590
		±0.025	±0.033	±0.075	±0.112	±0.085	±0.163
	II	1.586	2.077	3.242	3.892	4.114	4.197
		±0.21	±0.058	±0.15	±0.22	±0.086	±0.084
Nitrodisc	I	0.600	0.749	1.069	1.438	1.690	1.792
		±0.031	±0.014	±0.04	±0.016	±0.013	±0.095
	II	0.665	0.913	1.354	1.697	1.811	1.858
		±0.086	±0.011	±0.016	±0.085	±0.034	±0.079

n=6 Unit mg/cm<sup>2</sup>

I. diffusion cell method

II. dissolution method

较全面的反映药物的释放特性。1小时药物的释放量可以反映系统爆发效应。膜储库型给药系统在存放过程中储库中的药物通过膜进入胶粘层，实验时这部分药物不被控制能很快释放出来产生爆发效应。骨架或胶粘带型透皮给药系统由于在存放过程溶剂的蒸发，使系统表面含有较多的药物亦会产生类似的爆发效应。1小时时药物释放量大可认为该系统的突击剂量大，有利于药物较快的饱和和皮肤达到治疗的血药浓度，但此量太大也会使该系统失去控制释放的意义。8小时可认为系统已达到“稳态”释放，此时药物

释放的累积量可反映药物的控制释放速率。24小时是各透皮给药系统所标示的使用时间，此时的累积释放量是总的释放量。另外，比较1、8和24小时的累积释放量可分析透皮给药系统的药物释放类型。

## 小 结

本文以硝酸甘油透皮给药系统为例，探讨了以扩散池法与溶出仪法测定透皮给药系统的药物释放速度。结果表明二种方法均能区分不同类型透皮给药系统的释药特性，但溶出仪法操作较为方便，且有普遍使用的规

范装置。为了便于在实际工作中将药物释放速度作为透皮给药系统的质量检查项目，建议测定三个时间点的药物累积释放量分别反映药物的爆发效应、控制释放速率和总的释放量。

### 参 考 文 献

[1] Chien, Y W: Drug Develop Ind Pharm

1987 13(4—5)589

[2] 梁文权等: Acta Pharm Technol 1985 31  
(44)210

[3] 刘志强, 梁文权等: 浙江医科大学学报 1986 15  
(3)100

[4] Chien, Y. W. et al: J. Pharm Sic 1983  
72(7)968

[5] Pharmcopeial Forum, 1987 13. 2477

[6] Wolff, M. et al: Pharm Res 1985 2(1)23

## Study on Evaluation Method for Transdermal Patch of Nitroglycerin

Xu Qing Liang Wenquan

(Department of Pharmaceutics, Zhejiang Medical University)

### Abstract

The release profiles of nitroglycerin transdermal Patches were determined by using the paddle method in dissolution apparatus and diffusion cell method. The release rates of five brands in both methods were compared and discussed. The results obtained indicate that both methods can distinguish the different release behaviour of various type of transdermal nitroglycerin patch, and the dissolution method was found to be simple and applicable. It was suggested that the cumulative amounts released at 1, 8 and 24 hr were determined to express "burst effect" of drug, controlled release rate and total amount released, respectively.

**Key words:** Transdermal Delivery System Nitroglycerin Dissolution Rate