

硝酸甘油贴剂(心泰膏)透皮吸收示踪研究

沈子龙 张志芬* 张明香* 丁绍凤**

(药理学教研室)

摘要 本文用放射性同位素示踪技术,以体外和体内两种方法测定了硝酸甘油贴剂(心泰膏Nitrogum)中硝酸甘油的透皮吸收速率。体内法测定结果表明,小鼠在24h内每小时的透皮吸收平均速率为 $10.5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。不同种属的动物皮肤,经体外测定,每小时平均渗透速率($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)如下:10.4(小鼠)、9.5(大鼠)、8.6(豚鼠)和8.7(人皮)。说明不同种动物其皮肤渗透速率是不同的。在实验测定时间内,各种皮肤的渗透累积极量与时间成正比,表明硝酸甘油恒速渗透。

关键词 硝酸甘油, 硝酸甘油贴剂, 放射性同位素示踪, 透皮吸收, 心泰膏

硝酸甘油作为抗心绞痛治疗药物,广泛用于临床。通常是口服或舌下给药,但口服疗效差,舌下给药作用时间短(不超过30min)。硝酸甘油贴剂(心泰膏)起效快、维持有效作用时间长(大于24h),使用方便,患者易于接受。硝酸甘油贴剂的给药途径是经皮吸收到体内起治疗作用的。本文用 $[^3\text{H}]\text{-硝酸甘油}$ 作示踪剂,研究了硝酸甘油贴剂中的硝酸甘油在体经皮吸收速率,比较了不同种动物的离体皮肤的渗透速率大小。所用的实验装置和方法与文献^[1-10]所报道的类似。

材料和方法

一、材料 $[^3\text{H}]\text{-硝酸甘油}$ (北京师范大学提供,比放射性为 $3.7 \times 10^7\text{Bq}/\text{mg}$,放射化学纯度>95%)。硝酸甘油贴剂,含硝酸甘油 $1\text{mg}/\text{cm}^2$,其中含 $[^3\text{H}]\text{-硝酸甘油}$ $3.7 \times 10^5\text{Bq}/\text{cm}^2$ (武汉市医学科学研究所提供)。闪烁液:0.5%PPO+0.05%POPOP(W/V),溶解于二甲苯中。液体闪烁计数器FJ-2105。

二、方法

(一) 离体皮肤渗透速率测定^[1,4]

1. 动物离体皮肤制备 将健康小白鼠(体重18—22g)、大白鼠(体重150—200g)和豚鼠(体重200—250g)的腹部皮肤用脱毛剂(硫化钠:肥皂粉:淀粉=3:7:1.5糊剂)脱毛,清水洗净皮肤表面。在24h后处死动物,立即取下无损伤的皮肤,用刀刮去皮下脂肪和肌肉,贮存于生理盐水中备用(约5min)。

2. 人皮肤由医院外科手术室提供。取乳腺癌病人的健康乳房皮肤(年龄:42岁),立即放入装有干冰的杜瓦瓶中。取回后放入-40℃冰箱中贮存。使用时刮去皮下脂肪和肌肉。

1985年8月26日收稿

* 本院1984、1985届毕业生

** 北京师范大学放射化学研究室

3. 实验方法 将含有示踪剂³H-硝酸甘油的硝酸甘油贴剂紧紧贴在一定大小的离体皮肤上, 皮肤由金属网衬托, 然后将它们放在扩散室上。扩散室内盛有生理盐水接收液(约6ml), 内放一个搅拌子, 用电磁搅拌器搅拌。扩散室置于恒温水浴中, 温度控制在32℃(±0.5℃)。分别于扩散开始后的0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7和8h从扩散室取样口取样测定, 每次取样量为90μl, 放入液体闪烁瓶内。再加入6ml闪烁液和适量助溶剂乙二醇乙醚, 配成均相透明样品, 用液体闪烁计数器测量样品中的放射性活性。

(二) 动物体透皮吸收速率测定^[5-10]

将实验动物用上法脱毛, 24h后, 将含有³H-硝酸甘油的硝酸甘油贴剂牢固地贴在皮肤上, 再用橡皮膏固定之。然后将动物放入代谢笼中, 让动物自由饮水、摄食。定时收集排出的尿液, 取一定量在液体闪烁计数器中测量其放射性活性。

从尿液中排出的放射性物质(包括原标记药物和它在动物体内的代谢产物)仅为经皮吸收到体内的放射性物质的一部分。为此, 必须对尿排泄分数进行“刻度”。其方法如下: 静注含一定量P的放射性药物到动物体内, 将动物放入代谢笼中, 收集100h内排出的尿液, 测尿定中所含的放射性总量(E)。由下式可计算出该药的尿排泄分数(η):

$$\eta = E/P \times 100\% \quad \eta: \text{尿排泄分数} (\%) \quad E: \text{尿液中总放射性活性} \quad P: \text{静注的总放射性活性}$$

由实验中测出经皮给药后动物所排出的尿中总放射性活性, 用η即可计算出进入动物体内的药物量, 进而可计算出该药的经皮吸收率和贴剂中药物经皮吸收百分数。

尿液中³H-硝酸甘油的含量用硅胶G薄板层析法测定。展开剂为苯-醋酸乙酯-冰醋酸(16:4:1), 显色剂为1%二苯胺乙醇溶液, 在波长365nm紫外光照射下, 呈深紫色斑点, R_f值为0.81。

结 果 和 讨 论

一、硝酸甘油贴剂中硝酸甘油对离体皮肤渗透速率

为了比较不同种类动物皮肤的硝酸甘油渗透速率, 本文选用了小白鼠、大白鼠、豚鼠和人的皮肤进行体外测定。实验结果如表1所示。由表中可看出, 人体皮肤的渗透速率与豚鼠接近, 这与文献^[11]相符。上述几种皮肤渗透速率大小顺序为: 小白鼠>大白鼠>豚鼠>人。经t测验, 小白鼠、大白鼠与豚鼠的渗透速率差异显著($P < 0.05$)。人与大白鼠的差异接近显著($t = 2.2$), 如果人体皮肤样本数超过2例, 则差异应达到显著程度。从回归方程可以看出: 其相关系数均大于0.98, 说明在实验测定时间内(8h), 硝酸甘油在上述皮肤中的渗透速率接近恒定。

二、硝酸甘油贴剂对小白鼠在体经皮吸收速率

1. 小白鼠经皮吸收速率 小白鼠4只, 体重18—22g, 雌雄各半。剂量: $1\text{mg}/\text{cm}^2$, 其

表1 几种动物的皮肤渗透速率*

动物 种属	平均渗透速率		相关系数 r
	$\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ ($\bar{x} \pm S D$)	直线回归方程	
小白鼠	10.4 ± 0.4	$y = 10.1t + 1.96$	0.999
大白鼠	9.5 ± 0.4	$y = 8.96t + 3.36$	0.998
豚鼠	8.6 ± 0.3	$y = 8.78t - 6.15$	0.980
人	8.7 ± 0.3	$y = 8.99t - 4.56$	0.986

*: 动物皮肤每组4块, 每只动物取一块皮肤; 人体皮肤两块, 取自同一个人。

中含 3.7×10^5 Bq [^3H]-硝酸甘油。经皮给药后将动物放入代谢笼中, 24h 后取下贴剂, 擦净皮肤表面。用药后即开始收集尿液, 直至124h。尿液中放射性活性用液体闪烁计数器测量。结果如表 2 所示。

表 2 小白鼠在体经皮吸收

从表 2 可看出, 贴剂的小白鼠在体经皮每小时吸收速率为 $10.5\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 与离体皮肤渗透率相近。可见体外法测定药物的经皮渗透速率与在体法测定的结果一样可靠, 而且重复性好, 简单易行, 放射性废物也少。

小白鼠使用贴剂24h, 共计吸收了给药剂量的25%, 因此, 制剂的有效使用时间可大于24h。

表 3 硝酸甘油尿排泄分数

2. 硝酸甘油尿排泄分数的测定 尿中排出的药物量(包括原药和代谢物)与进入体内药物总量之比称为尿排泄分数。此值可用静注 [^3H]-硝酸甘油方法测定之。实验结果如表 3 所示。

从上表看出, 进入小白鼠体内的药物, 仅有80% 从尿中排出。用 [^3H]-硝酸甘油测定这个分数显然是简单易行的。因为只要测定出尿中排出的放射性活性(包括原药和代谢物)即可求算。从而可计算出经皮吸收到体内的硝酸甘油速率和总量。

尿液中的放射性活性是 [^3H]-硝酸甘油和它的代谢物总和, 经硅胶G薄板层析测定, 尿液中 [^3H]-硝酸甘油仅占尿中总放射性的24%。说明 [^3H]-硝酸甘油进入小白鼠体内后大部分被代谢。

参 考 文 献

1. 王穆兰, 金锡鹏, 蒋学之等. 上海第一医学院学报 1981 8(5):365
2. Durrheim H. J Pharm Sci 1980 69:781
3. Franz TJ. J Invest Dermatol 1975 52:190
4. Bronaugh RH, Condon EH and Scheplein RJ. J Invest Dermatol 1981 76:94
5. Robert LB and Raymond FS. J Pharm Sci 1985 74:64
6. Malkinson FD and Kirschen B B. Arch Dermatol 1963 88:427
7. Staughton RB. Toxicol Appl Pharmacol 1965 7:1
8. Baker ER and Goldziher JW. Acta Endocrinol 1961 88:276
9. Kumio M and Shigeo B. Radioisotopes 1983 32:9
10. Robert LB, Raymond FS, Elaine RC, et al. Toxicol Appl Pharm 1982 62:474
11. Bernard I. J Pharm Sci 1975 64:901

PERCUTANEOUS ABSORPTION OF TRANSDERMAL NITROGLYCERIN PATCHES (NITROGUM) WITH RADIOISOTOPE TRACING TECHNIQUE

Shen Zilong¹, Zhang Zhifan², Zhang Mingxiang² and Ding Shaofeng³

Abstract

The rate of percutaneous absorption of Transdermal Nitroglycerin Patches was measured in vivo and in vitro using radioisotope tracing technique. The average rate of percutaneous absorption in vivo is $10.5\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ for 24h in mice. And in vitro the average permeabilities($\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$)through various species skins are follows: 10.4 in mice, 9.52 in rats, 8.6 in guinea-pig and 8.7 in human. The permeabilities vary with different species of animals, but the total accumulated amounts of nitroglycerin permeated through skins for various species are proportional to test time.

Key words Glyceryl trinitrate, Transdermal Nitroglycerin Patch, Radioisotopes, Tracing, Percutaneous absorption, Nitrogum

-
1. Department of pharmacology
 2. Students of 1984, 1985
 3. Division of Radiochemistry, Beijing Normal University.