

硝酸甘油制剂学研究进展

第二军医大学药学系药剂教研室 蒋雪涛

硝酸甘油治疗心绞痛已有相当长的历史，通常采用舌下给药，应用方便，吸收迅速，产生作用快，疗效确实可靠，仍是目前预防治疗心绞痛的首选药物之一。随着硝酸甘油临床应用面的扩大，国内外对硝酸甘油剂型的研究做了大量工作。现在不仅有硝酸甘油的舌下片，而且正在研制的剂型有口服制剂（包括缓释剂）、注射剂、透皮吸收剂、膜剂等。由于剂型的发展，硝酸甘油成为临床控制心肌梗塞、慢性顽固性心衰、急性肺水肿、肺淤血及主动脉旁路手术时用于控制低血压的有效药物。

脏，故没有首次通过效应。据报道，舌下给予硝酸甘油在 3 ~ 5 分钟以内吸收约 60 ~ 75 %，在 2 ~ 3 分钟以内达到峰浓度。但在 20 分钟以后，血中已不能测出硝酸甘油的浓度。但硝酸甘油舌下吸收速度受唾液分泌量的影响，舌下给予硝酸甘油并同时给予阿托品的患者，由于唾液分泌量下降，硝酸甘油的吸收减少。

硝酸甘油主要在肝脏和血液中被谷胱甘肽—S—转移酶（GSH）脱硝基化，代谢成无活性的 1, 2—二硝酸甘油和 1, 3—二硝酸甘油：

一、硝酸甘油的吸收、代谢和排泄

硝酸甘油可被口腔粘膜、消化道粘膜、皮肤吸收。舌下给药后，由口腔粘膜吸收进入毛细血管，汇总于粘膜内层中的大血管，经由颈内静脉到达心脏，随血液分布到全身。口腔粘膜吸收的硝酸甘油，由于不经肝

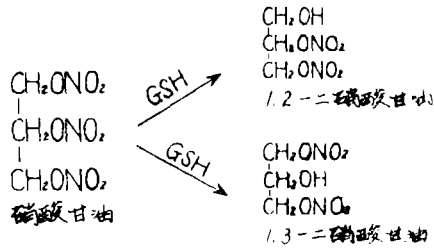


表 1 硝酸甘油给药途径及其效应

给药方法	给药量	产生作用时间	作用持续时间
舌下	0.15~0.6mg	2 ~ 5 分钟	3 ~ 15 分钟
内服	6.5~19.5mg	30 ~ 60 分钟	4 ~ 6 小时
口服缓释剂	2.5~6.5mg/12小时		8 ~ 12 小时
注射剂	1.25~5.0mg	速效	滴注中及滴注结束后 30 分钟
软膏	2% 0.4mg/公斤	15 分钟	4 ~ 8 小时
透皮吸收系统	16~104mg/日		24 ~ 32 小时

所以口服时，硝酸甘油在胃肠道中吸收量虽较多，但经门脉至肝脏时，大部分药物被迅速代谢，故口服时，血中硝酸甘油的浓度很低。据报道，舌下给药如吸收完全，其 V_d 为179.6L，总清除率为28L/min。表1是硝酸甘油各种给药途径及其临床特性。

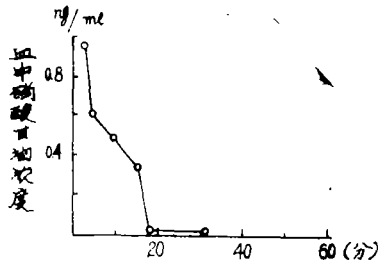


图1 舌上给予硝酸甘油 (0.3mg) 后血浓度变化

二、舌下片和内服剂

硝酸甘油舌下片在口腔内吸收迅速，2~5分钟内达最高血中浓度，半衰期为1~3分钟，如图1。说明硝酸甘油舌下片奏效快但维持时间短。影响硝酸甘油片疗效的因素有硝酸甘油的含量。由于硝酸甘油具有高度的挥发性和迁移性，光、热、湿度都会降低其效价。据报道，有人将市售的硝酸甘油片在室温敞开放置试验，结果十天内，其含量下降50%，PVP与硝酸甘油间可产生分子间的疏松络合，有稳定硝酸甘油的作用。如用水溶性PVP压制的硝酸甘油片，经室温敞开放置2个月，其含量仍在80%以上，当将这种片剂置于水中时，由于水对PVP的溶剂化作用，解除了硝酸甘油和PVP之间的络合作用而使硝酸甘油全部释放，因而不影响其疗效。

口服硝酸甘油吸收完全而迅速，但由于受肝脏的首次通过效应的影响，其血中浓度达不到治疗浓度，故认为口服无效。近年来发现，口服较大剂量的硝酸甘油剂，亦能使足够量的硝酸甘油免遭代谢，进入血循环，

使心肌缺血损害和心肌梗塞中的心衰得到改善。这可能是由于足够量的硝酸甘油使GSH饱和，代谢量下降之故。

口服硝酸甘油微囊或胶囊剂，可使硝酸甘油在胃肠道逐渐地全部释放，其作用的维持时间比舌下片要长得多，舌下给予硝酸甘油0.3mg后，16分钟已不能测知其血中浓度，而口服硝酸甘油6.5mg的胶囊后，120分钟后还能测得血中0.1 μ g/ml浓度的硝酸甘油。本品大剂量能降低充血性心力衰竭病人的左心室充盈压力达4小时之久。欧美各国在近年来还制成了含硝酸甘油2.5~9mg的缓释性片剂和胶囊剂，1日给药2~3次，有确实的抗心绞痛效果，尤适于预防夜间发作的心绞痛患者。

三、注射剂

硝酸甘油注射剂对急性期心绞痛、心功能不全等有速效性，以0.05mg/min速度给心绞痛患者注射时所导致的降压作用比舌下给药强10倍。本品由于半衰期短，作用消失迅速，症状控制后易用其他药物替换是其优点。1975年，Deam等用甘油：硝酸：硫酸=20：47：71的比例制成硝酸甘油，然后配成硝酸甘油注射液。硝酸甘油的水溶液极不稳定，而醇溶液较稳定，故制成硝酸甘油醇溶液，在临床应用时与注射用水混合较为适宜。

据报道橡胶、PVC（聚氯乙烯）、硅酮等，有吸附硝酸甘油的作用，而聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯等材料不吸附硝酸甘油，因此，在静脉滴注硝酸甘油时，必须充分注意装置材料的选择；此外滴注速度、滴注管的长度、保存温度都要适宜，以免影响硝酸甘油的疗效。

四、软膏剂

硝酸甘油软膏是一种局部应用而产生全身作用的外用制剂。由于硝酸甘油易透皮吸

收,不受首次通过效应的影响,血中硝酸甘油浓度高,有效血中浓度的维持时间长,有利于心绞痛发作的预防和心功能不全的治疗。同时,当发现过量给药或副作用时,可立即剥离擦拭干净,因此,硝酸甘油的皮肤给药是一种高效安全的给药途径。

(一) 硝酸甘油软膏

美国的“Nitrol”硝酸甘油软膏是一种含2%硝酸甘油的羊毛脂——凡士林基质软膏。我国有一些医院制备这种制剂供临床应用。其制法:将凡士林熔化,并与羊毛脂研匀,然后慢慢地加入预制的硝酸甘油醇溶液,充分研磨均匀即得。本品涂布于人体任何部位都有效,通常涂布于心窝部较好。涂

布硝酸甘油软膏后,在2小时内达到最高血中浓度,急性心肌梗塞可在15分钟内出现效果,持续约5小时左右。例如有人在10名25~30岁的正常受试者的额部、左胸下部和踝部应用硝酸甘油软膏后,治疗作用(血压下降数等于或超过10mmHg)平均维持时间为:额部超过111分钟,踝部超过32分钟;用于胸前区或腹部的软膏作用时间长达1~6小时。但Palrick报道,硝酸甘油软膏涂敷部位如胸、腹、四肢内侧与硝酸甘油的吸收量关系不大,而涂敷面积的大小与吸收量关系密切,因此必须控制用药面积。硝酸甘油软膏的涂敷面积、部位与作用的关系如表2。

表2 硝酸甘油软膏的涂敷面积、部位与作用的关系

涂布量 (mg)	涂布 部位、面积	对 象	作用持续时间 (hr)	最大作用 时间(hr)	例 数
22.5	胸5~8英寸	心绞痛			17
15~9	背6×6英寸	心绞痛	~3		14
18.75~50	上腹部	心 衰	1/3~6	1~4	10
15	腹 230cm ²	心绞痛	1/4~1		20
12.5以上	背、大腿232cm ²	左室心衰	1/4~5		11
6.2~18.6	上腹部	AMI心衰	1/2~4	1~1½	22
37.2	胸	心绞痛	1/3~3	1½	10
12.5~40	左胸54cm ²	心绞痛	1/2~4		11
		健康者	1/4~3	1~1½	10
30	胸6×6英寸	心绞痛	1/4~3		9
20~80	上腹部	AMI心衰	1/2~4		18
15~50	胸6×8.5cm	充血性心衰	1/2~5		10
10	胸	AMI心绞痛	1/2~5		20

硝酸甘油吸收受赋形剂的影响,不同的赋形剂软膏的生物利用度不同。Ritschel等在新西兰白兔皮肤上试验了四种制剂的吸收。制剂AD用亲油性强的不可洗基质,制剂R用亲水性可洗基质、制剂A和制剂B都用亲脂无水基质。这四种制剂都含硝酸甘油

2%,并用“Nitrol”作标准,结果,制剂“Nitrol”、AD、R、A、B的吸收速度分别为0.22、0.183、0.213、0.206小时⁻¹,半衰期为3.13、6.75、0.78、3.25、3.36小时。显然,这些制剂间的吸收有差异,这种差异是由硝酸甘油与基质亲和力不同而影响药物

释放造成的。制剂R为亲水性基质，对亲脂性的硝酸甘油亲和力和小，药物释放快，易被吸收；制剂AD为强亲脂性基质，药物释放慢；制剂A、B和“Nitrol”的实验室结果与临床报道的结果相符。

总之，硝酸甘油软膏能明显增加心绞痛患者的运动耐量，还能显著降低肺楔嵌压、肺动脉压和全身收缩压，对充血性心力衰竭患者能迅速改善症状，使呼吸困难好转，并对急性心肌梗塞病人有保护缺血组织的功能，而且作用时间长，是一种有效的制剂。

(二) 硝酸甘油霜

本品为含2%硝酸甘油的霜剂。用法为按体重0.08mg/kg硝酸甘油计算，将霜剂均匀涂布于前胸左下侧，直径为2cm的范围内，并用直径大于2cm的塑料薄膜盖上，用胶布固定即可。

硝酸甘油霜剂能在5~20分钟内产生显著血液动力学改变，对心率、血压改变小，而对脑部血管和周围血管弹性方面有显著作用，且有持续时间长、使用方便等优点。

五、透皮治疗系统

硝酸甘油的透皮治疗系统具有恒定释药、作用时间长、应用方便、副作用轻的特点。目前已有三种硝酸甘油的治疗系统。图2是这三种制剂的结构。

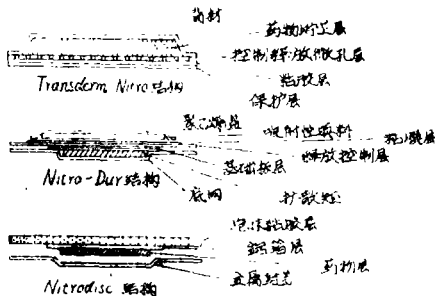


图2 硝酸甘油三种制剂的结构

(一) Transderm-Nitro (ALZA公司)

这种制剂有四层组成，外层为支持层，是铝层压的塑料层，有防止硝酸甘油透过的作用；第二层为药物贮藏层，这一层由含粘性硅酮液和乳糖的硝酸甘油组成；第三层是能透过硝酸甘油的乙烯/乙烯乙酸酯聚合物微孔控制膜；最后一层为非变态性的硅酮粘着层，该层含硝酸甘油8%。应用时取下剥离纸，粘贴于皮肤上。此时，粘着层中的硝酸甘油转运到皮肤上，同时渗透入体循环的血中。硝酸甘油的释放能是贮藏层中的热力学能即藉浓度差而扩散。由于各层间达精确的平衡，故其释放速度一定。

Transderm-Nitro中硝酸甘油在24小时内的释放量为0.5mg/cm²，因此，其释放量的多少决定于该制剂的面积。制剂规格有10cm²和20cm²的二种。据最近临床试验报道，贴二张10cm²的Transderm-Nitro制剂，在24小时内血中硝酸甘油的浓度为200~300pg/ml，结果比较恒定，并且于每8小时涂布2%硝酸甘油软膏的血浓度相同。

(二) Nitro-Dur (key公司)

Nitro-Dur是由粘着层和扩散基层二层组成的。即最外层由包有吸湿性棉的聚乙烯保护体及微孔粘性胶带组成。内层是由铝密封的支持体及含2%硝酸甘油的基质扩散层组成。该扩散层的基质是水溶性高分子化合物，其中的硝酸甘油分子在乳糖结晶和液相之间呈平衡状态。贴敷时，由于硝酸甘油的扩散，转运到皮肤，进而进入血中。

制剂规格有5cm²、10cm²和15cm²三种。与Transderm-Nitro一样，本剂在24小时内释放的硝酸甘油量为0.5mg/cm²。本剂的应用方法：开始应用时采用5cm²的制剂，然后逐渐增加用量为适宜。

(三) Nitrodisc (Searle公司)

Nitrodisc的外层是铝膜，有保护药剂的作用，内层是多孔的固体硅酮聚合物，内含硝酸甘油和水溶性溶液中的乳糖混合物。

(下紧转第57页)

围中调配TPN溶液。这样的设备确保在混合操作附近循环着无微粒的洁净空气。理想上,层流空气橱安置在适当而设计过的空气清洁的房间中,与通常工作环境隔开。虽说这可能是公共药师难以办到得,但确是值得今后改进参考的。

无菌操作知识及其应用,可由参加进修的许多教育的课程专门解决,这种专业教育每年进行。或者对制备TPN的医院药局参观学习,这也是一种观察制备TPN所需的基本技能的可靠办法。与此同时,也可收集到许多有益的启示和有用的建议。

药师有制备TPN任务时,也应熟悉生产灭菌成品所附带使用的各种器具:

△各种连续规格的可处理的注射器: 1ml、5ml、10ml、20ml、30ml、和50ml;

△不同规格的针头:25号1/2"、23号1"、20号1 1/4"和18号1 1/2";

△酒精棉擦;

△用以检视成品的暗亮背景;

△最新静脉混注给药配伍表。

七、电解质添加剂

(上紧接第51页)

硝酸甘油在硅酮聚合物中扩散,溶入皮肤和聚合物表面间的液内,进而释放到皮肤上。

Nitrodisc有8cm²和16cm²二种剂型。

生产TPN成套包装的药厂,也都在生产下列注射用的必需添加剂:

氯化钾	20mEq	10ml
葡萄糖酸钙	10%	10ml
氯化钠	50mEq	50ml
硫酸镁	8 mEq	2 ml
磷酸钾	15mEq	5 ml
磷酸钾	45mEq	15ml
多种维生素输注浓缩液		5 ml

将非肠道用溶液完全混合后,应标明成份、制备日期、该日给药瓶数编号(如1、2或3)、失效日期和时间。TPN液混合后贮存于冰箱内可保持24小时稳定。全部TPN制备过程将在本文第二部分中讨论,着重叙述药师与家庭非肠道营养病人有关的内容。

编者按:“本文第二部分非肠道全营养制剂家用方案概述”拟在下期刊登,特此预告。

[pharmacy Times 《药学时代》, 49(2): 76~84, 1983(英文)]

周 全译 张紫洞校

在24小时内能释放所含硝酸甘油的70%。该制剂与前二种制剂不同,在24小时内释放硝酸甘油量为1.4mg/cm²。最后用表3列出硝酸甘油的三种制剂的特性。

表3 硝酸甘油给药系统的特性

名 称	厂 商	成品表面积(cm ²)	含量(mg)	24小时释放量(mg)
Transderm-Nitro 5	Ciba	10	25	5.0
Transderm-Nitro 10	Ciba	20	50	10.0
Nitro-Dur 5	Key	5	26	2.5
Nitro-Dur 10	Key	10	51	5.0
Nitro-Dur 15	Key	15	77	7.5
Nitro-Dur 20	Key	20	104	10.0
Nitrodisc 16	Searle	8	16	11.2
Nitrodisc 32	Searle	16	32	22.4

(参考文献19篇,略)