

疏水性药物的鼻腔给药进展

济南军区卫生学校药化教研室 曹少云

以往鼻腔给药主要是用以治疗鼻部疾病,而起不到全身性用药的目的;研究鼻腔用药途径是近年发展起来的一个新课题。鼻腔用药可使胃肠道吸收不良的药物增加吸收,生物利用度低的药物,避免肠肝的首过作用。通过鼻腔局部给药可达到全身性用药的目的,因而越来越引起了人们的重视⁽¹⁾。现将鼻腔用药的原理及疏水性药物与鼻腔粘膜的吸收的最近进展综述如下。

鼻腔用药的机理

鼻腔独特的药物吸收途径是与其粘膜的生理状况和粘膜下的血管分布等分不开的。鼻腔、起于鼻内孔,鼻腔各壁上均有粘膜,在某些突出部位的粘膜可厚达5mm,其中有丰富的由静脉血管组成的海绵状组织或海绵体,并有丰富的含血管腔隙⁽²⁾,鼻腔上部粘膜比鼻腔底部和各鼻窦内粘膜厚,且血管密集,因此鼻腔上部粘膜是药物吸收的主要区域⁽³⁾。很多药物能很快被吸收进入体循环,见效较快,生物利用度好,有些药物鼻腔给药后可与静脉注射相似,生物利用度可高达100%⁽⁴⁾。许多动物实验研究结果表明,口服吸收良好的某些药物(如水杨酸和布可龙等),鼻腔粘膜对其吸收的效果与静脉注射相当;而口服吸收不良的某些药物(如磺苄青霉素,头孢霉素V和胰岛素等),鼻腔粘膜则吸收良好⁽⁵⁾。

疏水性药物的鼻腔给药

疏水性药物鼻腔用药吸收良好,鼻腔给药是一种有效的途径。Duchateau等的研究证明了这一点⁽⁶⁾。他选择了平均年龄24岁,平均体重72公斤的健康男性9人为实验者,随机分为鼻腔给药、舌下给药和口服给药三

个组,4名接受亲水性药物美多心安($K_{sf} = 0.5$, $K_{HPLC} = 1.45$)⁽⁷⁾;5名接受疏水性药物心得舒($K_{sf} = 9.5$, $K_{HPLC} = 12.4$)⁽⁷⁾。

表1 不同给药途径的用药剂量

	口服	舌下	鼻内
美多心安	50mg*	50mg	20mg**
心得舒	100mg	50mg	10mg**

*通宵禁食后100ml水送服。

**溶解在0.2ml甲基纤维素凝胶中($\eta = 400\text{mPa}$, $\text{pH} = 7.4$),用小注射器注入病人鼻内。

每个实验间隔两周。给药后按一定时间间隔取血液标本,分离血清,用HPLC法测定,心得舒最大波长为200nm,美多心安为220nm。未知药物浓度从检测曲线上可查出。进行数据处理时,每一名实验者的消除速度常数 K_{el} 和药量在曲线末端用线性回归方程计算; A_{uc} 和 A_{uMC} 按梯形法计算。两种药物的人体实验,分别取一名实验者三种不同给药途径的血清药一时曲线见图1,图2。

由图1、2可见,心得舒鼻腔给药后,很快被吸收,数分钟即可达到最大血药浓度,明显优于其它两种给药途径。而美多心安鼻腔给药后吸收情况尚不如其它两种给药途径。

二种药物三种不同给药途径F值的变化见图3、4。

由图3、4可见,美多心安三种给药方法F值无甚区别;而心得舒的F值有显著差异,鼻腔给药明显高于其他二种给药方法。

由表2可见,美多心安的各项参数区别

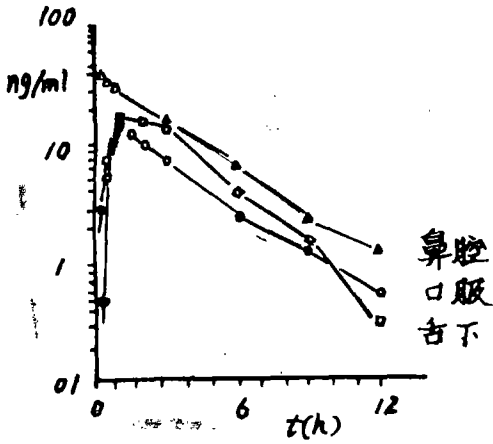


图1 心得舒药-时曲线

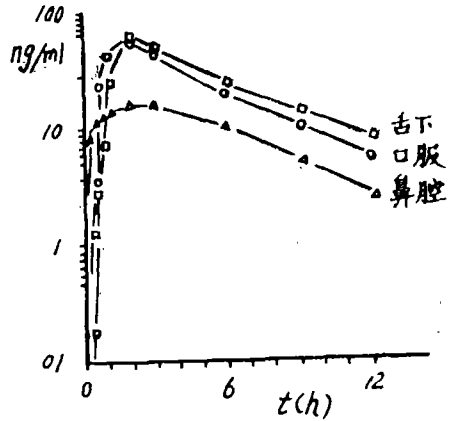


图2 美多心安药-时曲线

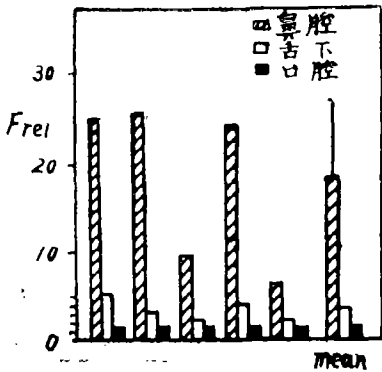


图3 心得舒F值

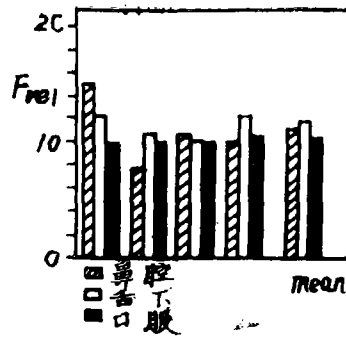


图4 美多心安F值

不大；而心得舒鼻腔用药后吸收最快， T_{max} 值出现时间鼻腔用药在30min之内，舌下用药1~2h，口服用药1~1.5h，有极显著差异 ($P=0.0031$)， T_{max} 值出现时间快，表明药物被鼻腔纤毛清理前已被鼻粘膜吸收。鼻腔用药后的平均留时 (MRT) 为2.5~3.7h，比舌下和口服时间短；平均吸收时间 (MAT) 为0~0.3h，也短于舌下和口服。

亲水性药物美多心安鼻腔用药或舌下用药相对于口服用药，其生物利用度未发现显著改善，因此很明显美多心安主要被胃肠道所吸收，几乎不能被鼻或舌下粘膜所吸收，鼻腔用药后，美多心安甲基纤维素凝胶被鼻腔纤毛清理系统在约20min内送到咽部，逐渐被吞嚥。而疏水性药物心得舒鼻腔用药后

则显示出较高的生物利用度，表明几乎完全被鼻粘膜吸收，且吸收速度很快，并不受鼻腔纤毛清理作用的影响。口服用药后的生物利用度很小，主要因为肠-肝首次通过效应而被代谢掉约10%。这进一步证明鼻腔用药是可以防止首次通过效应的发生。鼻粘膜可能是疏水性药物吸收的重要途径。

另一种疏水性药物心得安鼻腔用药后，药物可以很快被吸收进入体循环，约5min即可达到最大血药浓度，药一时曲线基本与静脉注射给药后药一时曲线重合，说明药物绝大部分被吸收，生物利用度接近100%⁽⁸⁾ (9)。

由表3可见，心得舒、心得安鼻腔用药后显示出很高的生物利用度，而美多心安则很低，更进一步说明疏水性可能是鼻腔粘膜

表2

由血清药一时曲线算出的参数

题目	F		MRT			MAT			Tmax		
	鼻腔	舌下	鼻腔	舌下	口服	鼻腔	舌下	口服	鼻腔	舌下	口服
美多心安											
1	1.52	1.24	4.6	4.2	3.6	0.4	0.5	0.5	2.0	2.0	1.5
2	0.80	1.07	5.4	3.2	4.4	0.7	0.6	0.6	2.0	3.0	1.0
3	1.08	1.01	5.3	5.3	5.0	1.1	0.8	0.5	2.0	2.0	2.0
4	1.02	1.20	7.2	7.9	7.5	0.8	1.3	1.2	3.0	3.0	3.0
平均值	1.11	1.13	5.6	5.8	5.1	0.75	0.8	0.7	0.25	2.5	1.9
S.D.	0.30	0.11	1.1	1.6	1.7	0.08	0.13	0.11	0.25	0.33	0.7
统计分析	n*s		n.s			n.s			n.s		
n.s. = F2.9 < 1											
心得舒											
1	25.01	5.07	2.7	3.7	3.3	0.1	0.5	0.1	0.5	2.0	1.0
2	25.54	3.02	3.1	4.9	3.8	0.3	0.2	0.3	0.5	1.0	1.5
3	9.73	1.74	3.7	4.8	4.1	0	0.2	0.3	0.5	1.0	1.0
4	24.23	3.24	3.2	3.3	3.7	0.1	0.6	0.2	0.25	1.0	1.0
5	6.47	2.06	2.5	2.8	2.5	0	0.7	0.4	0.5	1.0	1.5
平均值	18.20	3.26	3.0	3.9	3.5	0.1	0.4	0.3	0.45	0.2	1.25
S.D.	9.30	1.38	0.5	0.9	0.6	0.12	0.2	0.1	0.11	0.45	1.27
统计分析	P=0.00056		P=0.194			P=0.022			P=0.0031		

表3

三种β-阻滞剂的重要参数

	%abg	F (%)	MRT (min)	pka	Psf	K _{HPLC}
美多心安	>95	=50	281	9.7	0.5	1.45
心得舒	>90	=10	170	9.7	9.5	12.4
心得安	>90	=30	195	9.45	14.3	19.0

通路中的一个重要因素。

结 语

疏水性药物心得舒和心得安与亲水性药物美多心安相比,表明前者鼻腔粘膜吸收快,且完全,并提高了药物的生物利用度。为使药物尤其是疏水性药物在临床上更好地发挥其药理作用,提供了又一个有效、可靠的给药途径。对疏水性药物的鼻腔吸收的机理待进一步探讨。

参 考 文 献

1. 黄胜炎: 中国医院药学杂志, 6(1): 24, 1986;
2. 武汉医学院第一附属医院编: 耳鼻喉科学第一版, 人民卫生出版社, 1978
3. Parr GD et al: Pharm Int 4(8): 202, 1983
4. 王树力 药学通报 23(10): 589, 1988
5. Hirai S et al: Int J Pharm, 7(4): 317, 1981
6. International Journal of Pharmaceutics, 34: 131~136, 1986
7. Hinderling, P.H. et al: J Pharmacokin Biorharm 12: 263~287, 1984
8. Hussain, A. et al: J Pharm. Sci. 69: 1240, 1980
9. Duchateau, G.S.M.J.E. et al: Int. J. Pharm, 31: 193~199, 1986