

褪黑激素明胶微球剂与溶液剂鼻粘膜给药比较

陈建明¹, 叶丽卡¹, 高申², 毛世瑞³, 毕殿洲³ (1. 解放军第202医院药局, 沈阳 110003; 2. 第二军医大学药学院药剂教研室, 上海 200433; 3. 沈阳药科大学药剂教研室, 沈阳 110015)

摘要:目的:比较明胶微球剂与溶液剂的鼻粘膜给药。方法:通过鼻粘膜滞留时间及药物鼻粘膜吸收等实验,比较明胶微球及溶液2种给药制剂的区别。结果:明胶微球剂在鼻粘膜滞留时间明显比溶液剂长,能明显提高药物鼻粘膜吸收,并延长药物在体内滞留时间。结论:明胶微球明显提高药物鼻粘膜吸收,具有很好应用前景。

关键词:明胶微球;溶液剂;鼻粘膜给药

中图分类号:R944.9 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2001)05-0280-02

Comparison of the differences between melatonin gelatin microspheres and solution in nasal delivery system

CHEN Jian-ming¹, YE Li-ka¹, GAO Shen², MAO Shi-rui³, BI Dian-zhou³ (1. Department of Pharmacy, No. 202 Hospital of PLA, Shenyang 110003, China; 2. Department of pharmaceuticals, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Department of pharmaceuticals, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110015, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To compare the differences between gelatin microspheres and solution in nasal delivery system. **METHODS:** The residence time in nasal mucosa and nasal absorption experiments were performed respectively to compare the differences between gelatin microspheres and solution. **RESULTS:** The residence time of gelatin microspheres was longer than gelatin solution in nasal cavity, gelatin microspheres evidently raised melatonin nasal absorption and prolonged the retention time in blood circulation. **CONCLUSION:** Gelatin microspheres could raise melatonin nasal absorption and would have good application prospects.

KEY WORDS: gelatin microspheres; solution; nasally administration

近些年,鼻粘膜作为体循环吸收为目的的给药系统已越来越受到广大医药工作者关注。鼻粘膜给药特点为:①药物容易吸收,吸收迅速,不仅小分子药物而且大分子药物均可通过鼻粘膜吸收^[1,2];②鼻腔中粘液 pH7.39^[3],对药物相对稳定;③流经鼻腔的静脉血不经过肝脏可直接进入体循环,因此鼻粘膜给药可避免肝脏首过作用;④鼻粘膜给药方便,特别适合婴幼儿及口服吸收困难的病人。由于鼻粘膜上鼻纤毛的正常生理摆动能将给人药物很快清除,影响药物吸收及其作用时间,亲水性凝胶微球制剂能延长被包裹药物在鼻腔中滞留时间,提高药物吸收^[4]。本研究以褪黑激素为模型药物,比较褪黑激素明胶微球剂及溶液剂的鼻粘膜滞留时间及药物吸收。

1 仪器与材料

1.1 仪器

UV-2201 紫外分光光度仪(日本岛津公司);

LC-6A 高效液相色谱仪(日本岛津公司); Sophy DSX-NXT Spect 系统(法国 SONYA 公司)。

1.2 药品与实验动物

褪黑激素(浙江黄岩延年褪黑激素有限公司); A型明胶(上海明胶厂); 家兔(沈阳药科大学实验动物中心)。

2 方法与结果

2.1 褪黑激素明胶微球的制备

本研究采用乳化交联技术制备褪黑激素明胶微球。结果表明,微球大小较均匀,粒径呈正态分布,平均粒径为50.2 μm 。微球中褪黑激素含量为13.48%。

2.2 明胶微球与溶液在兔鼻内滞留时间比较

2.2.1 明胶微球^{99m}Tc 标记 称取适量明胶微球,加生理盐水 4ml, 5mg $\cdot\text{ml}^{-1}$ SnCl₂ \cdot 2H₂O (用 1mol $\cdot\text{l}^{-1}$ HCl 配制) 1ml, 100mg $\cdot\text{ml}^{-1}$ NaAc 4ml, 再加适量高锝酸盐(约 370 MBq 放射活性), 混匀, 测定放射活性, 用生理盐水洗 3 次, 以去除未标记上的高锝

酸盐,乙醇脱水,干燥后即得。测定干燥后^{99m}Tc 明胶微球的放射活性,计算得^{99m}Tc 标记率为 84.67%。

2.2.2 明胶溶液^{99m}Tc 标记 配制 1% 明胶溶液,加生理盐水 2ml, 5mg · ml⁻¹ SnCl₂ · 2H₂O (用 1 mol · l⁻¹ HCl 配制) 0.5ml, 100mg · ml⁻¹ NaAc 2ml, 再加适量高锝酸盐 (约 740 MBq 放射活性), 混匀即得。

2.2.3 兔鼻内滞留时间比较 取 1.5 ~ 2.5kg 家兔, 分成 2 组, 每组 4 只, 腹腔注射戊巴比妥钠 25mg · kg⁻¹ 麻醉, 用注射器或喷雾器双鼻滴入或喷入约 3.7 MBq ^{99m}Tc 明胶溶液或 ^{99m}Tc 明胶微球, 将动物侧卧在 Sophy DSX - NXT Spect 系统的监测器下, 测定鼻粘膜内放射活性随时间的变化。结果表明, 微球在鼻粘膜滞留时间明显长于溶液剂, 见图 1。

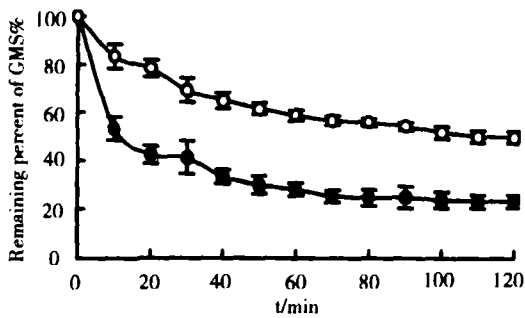


图 1 明胶微球(○—○)

及溶液(●—●)在兔鼻内滞留时间

2.3 褪黑激素溶液剂与明胶微球剂兔鼻内吸收比较

2.3.1 HPLC 法测定血浆中药物浓度

色谱条件: 色谱柱为 Zorbax RP ODS 柱 (150mm × 3.2mm); 流动相为 甲醇—50mmol · l⁻¹ NaH₂PO₄ (38 : 62); 流速 1ml · min⁻¹; PF 检测器, E_s = 295nm, E_m = 345nm; 进样量 20μl, 以峰面积定量。

标准曲线制备: 用标准褪黑激素溶液及空白血浆, 分别配制 1、2、4、8、16、32 ng · ml⁻¹ 浓度的含药血浆, 摇匀, 加混合萃取溶媒 (正己烷 : 氯仿 : 异丙醇 60 : 30 : 10) 5ml, 振荡, 离心, 冰冻, 倒出有机层, 在 40℃ 恒温水浴上氮气吹干, 用甲醇 60μl 溶解残留物, 进样 20μl。将测得的峰面积 (A) 和药物浓度 (C, ng · ml⁻¹) 进行线性回归, 得方程: $C = 2.9972 \times 10^{-4} A - 0.1548$, $r = 0.9995$ (n = 5)。在血药浓度 1 ~ 32ng · ml⁻¹ 范围内具有良好的线性关系, 最小检测限为 0.2ng · ml⁻¹。经测定方法平均回收率为 97.88%, RSD 为 5.52% (n = 6)。

2.3.2 药物吸收比较

选择 1.5 ~ 2.5kg 家兔, 分成 2 组, 每组 4 只, 分别鼻腔滴入褪黑激素溶液及鼻腔喷入褪黑激素明胶微

球, 给药剂量 0.1mg · kg⁻¹。给药后在不同时间点, 从耳缘静脉采集血样, 10% EDTA - 2Na 抗凝, 分离血浆, HPLC 法测定药物浓度, 不同给药制剂各时间点的血药浓度见图 2。从图中可知, 褪黑激素微球剂鼻腔给药后达峰时间明显迟于溶液剂, 其峰浓度低于溶液剂。经测定曲线下峰面积并与静脉注射相比较, 褪黑激素溶液剂和明胶微球剂鼻腔给药后的绝对生物利用度分别为 69.72% 和 87.47%。

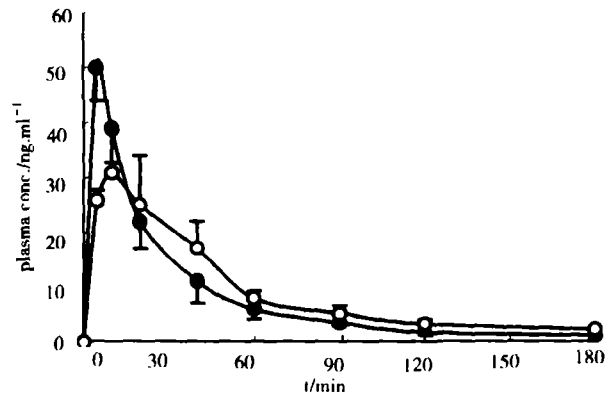


图 2 褪黑激素明胶微球剂(○—○)及溶液剂(●—●)鼻腔给药后药—时曲线

3 讨论

3.1 鼻粘膜滞留时间 结果表明, 明胶微球在鼻粘膜滞留时间明显长于溶液剂。这是由于明胶微球为亲水性凝胶微球, 当喷入鼻腔后, 会吸收周围的水分而膨胀, 膨胀后的微球将通过氢键等作用力粘附在粘膜上, 从而减缓药物被鼻纤毛清除^[5]。

3.2 体内吸收研究 结果表明, 褪黑激素明胶微球剂经鼻腔给药后, 其生物利用度明显高于褪黑激素溶液剂, 这是由于明胶微球延长药物在鼻粘膜滞留时间, 延长药物与鼻粘膜接触, 从而提高药物吸收, 并能延长药物作用时间。

参考文献:

[1] Hussain A, Hirai S, Bawarshi R, et al. Nasal absorption of propranolol from different dosage forms by rats and dogs[J]. J Pharm Sci, 1980, 69(12): 1411.
 [2] Suk SE, Campanale KM, Mendelsohn LG, et al. Nasal delivery of polypeptides 1: Nasal absorption of enkephalins in rats[J]. J Pharm Sci, 1985, 74(4): 394.
 [3] Hirai S, Yashiki T, Matsuzawa T, et al. Absorption of drugs from the nasal mucosa of rat[J]. Int J Pharm, 1981, 7: 317.
 [4] Illum L, Farraj N, Critchley H, et al. Nasal administration of gentamicin using a novel microsphere delivery system[J]. Int J Pharm, 1988, 46: 261.
 [5] Illum L, Jørgensen H, Bisgaard H, et al. Bioadhesive microspheres as a potential nasal drug delivery system[J]. Int J Pharm, 1987, 39: 189.