

胰岛素鼻腔粘膜吸收的初步探讨

浙江医科大学 朱善瑾 杜洁* 黄志强*

提 要 本文报道了用pH6.95的磷酸盐缓冲液作为溶媒,对不含表面活性剂及含有1%、2%表面活性剂(NO-10, 半泽700, 十二烷基硫酸钠)的胰岛素混悬液,从大白鼠鼻腔给药进行药物吸收的研究。采用葡萄糖酶试剂测定法(GOD、POD法)测定各间隔时间的血糖浓度。用pH6.95的磷酸盐缓冲液为溶媒制成的胰岛素混悬液,分别以20u/鼠(包括含与不含表面活性剂),30u/鼠(含1%NO-10)和15u/鼠(不含表面活性剂)的剂量给药,均能不同程度地被大白鼠鼻腔粘膜所吸收,血糖下降最大可达65%左右。而以30u/鼠(不含表面活性剂)以及15u/鼠(含1%NO-10)剂量给药却不能被大鼠鼻腔粘膜所吸收。

口服胰岛素能很快被肝药酶代谢破坏,故临床上皆采用皮下注射给药。但糖尿病患者一天需注射数次,因而难以忍受。同时,在同一部位反复注射,可产生皮下脂肪萎缩症,因此,有必要开发简便、无痛且药效确实的其它剂型。国内外已进行了从直肠、支气管、口腔粘膜、鼻粘膜、皮肤及眼等各种给药方式的尝试,其中以鼻腔和直肠给药在实用上最有希望^[1]。鼻粘膜为假复层柱状纤毛上皮所覆盖,具有较大的吸收表面,且粘膜下层的毛细血管极为丰富,使鼻腔成为适于药物吸收的器官

文献报道^[2],麦角胺、激素、心得安等药物的鼻腔给药的研究均在大白鼠体内进行,并指出鼻腔粘膜对药物的吸收在人和大白鼠之间有较好的相关性,故本实验选用大白鼠为实验动物。

表面活性剂可促进药物从鼻腔粘膜吸收,故常作为鼻腔粘膜给药剂型的吸收促进剂。

人的鼻腔粘液pH为7.2,为了减少药物对鼻腔的刺激性,选用pH6.95的磷酸盐缓冲液为溶媒,且此pH的药液不影响鼻纤毛运动^{[3][4]}。

材料与方法

一、实验仪器、药品、材料

72型光电分光光度计 上海分析仪器厂
胰岛素(860528, 28.27u/mg) 杭州第一生化制药厂
胰岛素注射液(851221, 40u/ml) 杭州第一生化制药厂
胰岛素滴鼻剂 取计算量的胰岛素及各种表面活性剂,以pH6.95磷酸盐缓冲液为溶媒,配制成15u/0.05ml、20u/0.05ml、30u/0.05ml的胰岛素混悬液及相应的含1%或2%的各种表面活性剂的胰岛素混悬液。

表面活性剂 NO-10(南药提供) 半泽700、十二烷基硫酸钠。

氟化钠-草酸钾抗凝剂 由10%草酸钾与1%氟化钠配制成的水溶液。

葡萄糖酶试剂 上海生物制品研究所
大白鼠 Wister, 雄, 体重230~300g/只。

二、动物实验

实验前,将动物禁食20小时,腹腔注射戊巴比妥50mg/kg麻醉,在颈部作一切口,暴露出气管,在气管上作一小切口供呼吸用,并需经常清除气管内阻塞物。将另一管子从食管插向鼻腔后部作给药用。采用502粘合

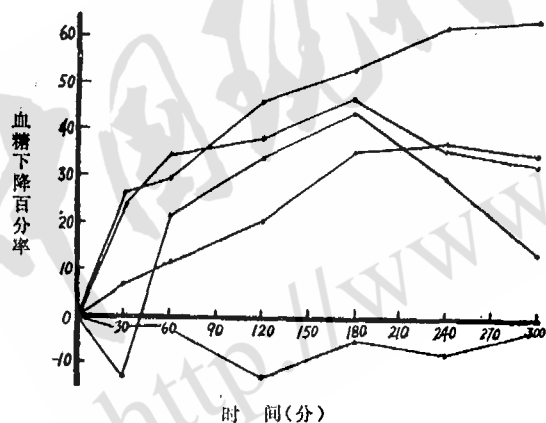
剂封堵鼻咽以阻止药物从鼻腔流入口中。给药前,用洗耳球从食管插管端排出鼻腔粘液以利给药。给药后,将大鼠头部适当垫高以防止药液从鼻孔流出。另以血管硅胶管插入颈外静脉取血样(每次取血后适量补充生理盐水)和静脉给药。

三、血糖测定

分别于给药后 0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 小时取血 0.4ml, 置于含抗凝剂的干燥离心管中, 以 3000r.p.m 离心 10 分钟, 分离上层血浆, 用葡萄糖酶试剂测定。

结果与讨论

由图一可知胰岛素确实能由鼻腔吸收。不同表面活性剂促进鼻腔粘膜的吸收各有不同。以 20u/鼠剂量给药后, 血糖下降百分率: 1%NO-10 > 1%苯泽 700 > 无表面活性剂 = 1%十二烷基硫酸钠 > 空白对照 ($F = 12.3343, \alpha > 0.01$)。



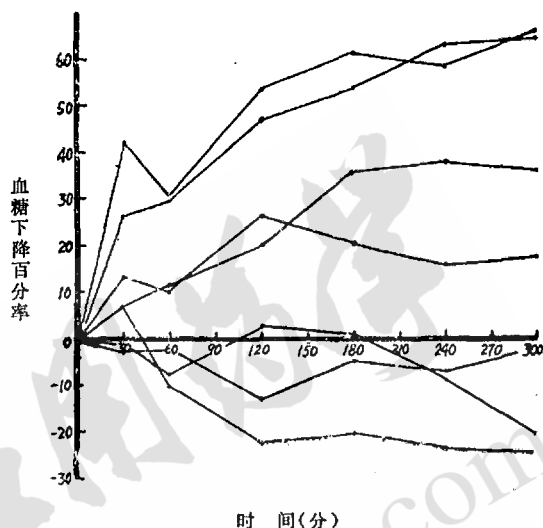
图一 20u/鼠鼻腔给药。含有不同表面活性剂的滴鼻剂的降血糖效果比较 ($n = 3$)

图内曲线由上而下依次为:

1. 1%NO-10 2. 无表面活性剂 3. 1%苯泽 700 4. 十二烷基硫酸钠 5. 空白对照

二、不同剂量胰岛素, 分别加与不加 1% 表面活性剂 NO-10, 对血糖下降百分率的影响也不同(见图二)。血糖下降百分率:

$30u/\text{鼠}(\text{含}1\%\text{NO}-10) = 20u/\text{鼠}(\text{含}1\%\text{NO}-10) > 20u/\text{鼠}(\text{无表面活性剂}) > 15u/\text{鼠}(\text{无表面活性剂}) > \text{空白对照} = 15u/\text{鼠}(\text{含}1\%\text{NO}-10) = 30u/\text{鼠}(\text{无表面活性剂})$ ($F = 44.5153, \alpha > 0.01$)。



图二 鼻腔给药 15u、20u、30u 三个剂量加与不加表面活性剂的效果比较 ($n = 3$)

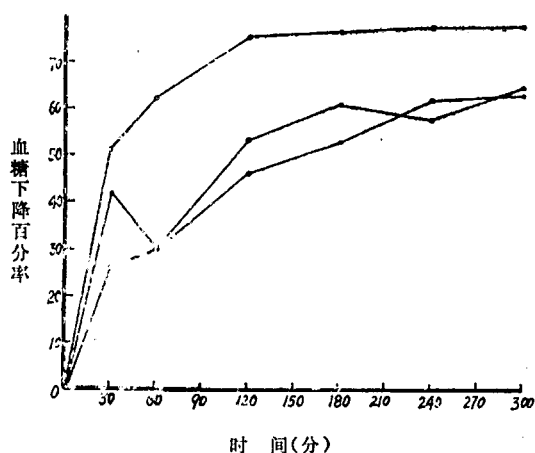
图内曲线由上而下依次为:

1. 30u(1%NO-10) 2. 20u(1%NO-10) 3. 20u(无表面活性剂) 4. 15u(无表面活性剂) 5. 空白 6. 15u(1%NO-10) 7. 30u(无表面活性剂)

加入 1%NO-10 可使鼻腔粘膜对胰岛素的吸收增加, 却使 15u/鼠的吸收下降。分析其原因, 可能由于在低浓度的胰岛素混悬液中, 表面活性剂的用量仍相同, 其形成胶团的数目也相同, 则可将大部分的胰岛素包裹于其中, 游离的胰岛素大大减少, 故出现吸收差的现象, 鉴于滴鼻剂的特点, 用药容量很小。所以在 20u/鼠剂量基础上对 30U/鼠进行了试验。而 30u/鼠(未加表面活性剂)的混悬液, 肉眼观察, 浑浊度大, 颗粒粗, 故吸收差, 出现无效现象。

三、鼻腔 20u/鼠给药与鼻腔 30u/鼠给药效果无显著性差异 ($F = 2.9884, \alpha < 0.05$),

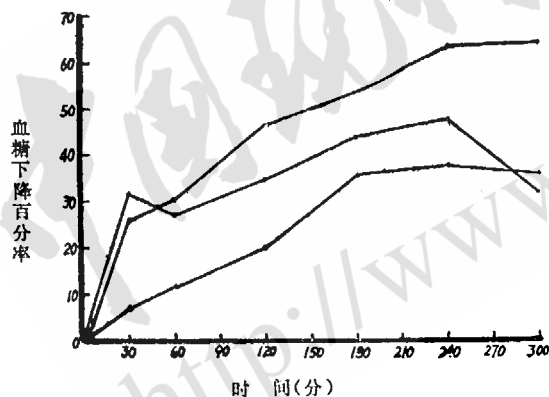
但均小于静注8u/鼠的效果(见图三)。



图三 静注8u/鼠与鼻腔给药 20u/鼠 (1%NO—10), 30u/鼠 (1% NO—10) 的降血糖效果比较 (n = 3)

图内曲线由上而下依次为:

1. 静注8u
2. 30u/鼠 (1%NO—10)
3. 20u/鼠 (1%NO—10)



图四 20u/鼠鼻腔给药含1% NO—10、2%NO—10与不含表面活性剂的滴鼻剂的降血糖效果比较(n=3)。

图内曲线由上而下依次为:

1. 1%NO—10
2. 无表面活性剂
3. 2%NO—10

增加给药剂量也不一定能相应增加降血糖效果。最佳用药量还须进一步摸索。

四、相同用量但含有不同浓度表面活性剂的胰岛素混悬液给药后,血糖下降百分率: 含1%NO—10>含2%NO—10>无表面活性剂 ($F = 6.7125$, $\alpha > 0.01$) 见图四。

此现象可能由于表面活性剂量过大形成胶团也多,则将药物包裹量也增多,游离胰岛素大大减少,导致了用2%NO—10的胰岛素滴鼻剂的效果反而低于用1%NO—10的胰岛素滴鼻剂。

小 结

从以上实验结果可知,用 pH6.95 的磷酸盐缓冲液为溶媒制成的胰岛素混悬滴鼻液,以20u/鼠(包括含与不含表面活性剂)、30u/鼠(含1%NO—10)和15u/鼠(不含表面活性剂)的剂量给药,均能不同程度地被大鼠鼻腔粘膜所吸收。最大的血糖下降百分率可达65%左右,但与静注给药相比还有差距(静注为78%),而以30u/鼠(不含表面活性剂)及15u/鼠(含1%NO—10)的剂量给药却不能被大鼠鼻腔粘膜所吸收。

本实验仅是初步探索,今后拟对其它鼻粘膜吸收促进剂、鼻粘膜吸收的剂型及最佳剂量等方面作进一步研究探讨。

参 考 文 献

- [1] 町田良治等: 月刊药事 1985, 27(2):59.
- [2] Hussain, H et al.: Int. J. pharm. 1984, 21:289~294.
- [3] 黄胜炎: 中国医院药学杂志, 1986, 1:24—26.
- [4] Hirai, s, et al.: Diabetes 1978, 27(3): 296~299.
- [5] Hussain, A. et al.: J. pharm. Sci. 1980, 69(12):1411~1413.