

EDTA- Na_2 对胰岛素经眼吸收的作用

王幼珍 王峰 吕敏 李颖 王京媛

(中国人民解放军空军总医院, 北京 100036)

摘要 为了探讨金属螯合剂 EDTA 对多肽药物胰岛素经眼吸收给药的作用, 用36只纯种新西兰大白兔以经眼给药的方式对 EDTA 与国产胰岛素进行了研究, 结果表明: ①加 EDTA 与不加 EDTA 的胰岛素溶液经眼给药后 其血中药物峰值浓度前者要比后者高3—4倍, 并使生物利用度提高4—6倍, 药物浓度一时间下曲线面积(AUC)和血药浓度均大于不加 EDTA 组。②降血糖的效果加 EDTA 的比不加 EDTA 的胰岛素溶液提高3—4倍。故而初步认为金属螯合剂 EDTA 对胰岛素经眼吸收有促进作用。

关键词 胰岛素 EDTA 给药途径 眼

随着医学科学的发展, 越来越多的肽类药物用于临床已成为现实。但是这类药物由于易被酸、碱以及蛋白酶破坏, 降解而失去活性, 目前的给药方法多以注射为主。虽然糖尿病的治疗方法和治疗药物取得了很大的进展, 但是胰岛素依赖性的糖尿病患者仍然采用注射方式给予胰岛素以达到降低血糖的目的。本文对胰岛素以及含有金属螯合剂 EDTA 胰岛素经眼给药后的一系列参数变化进行了探讨。

1 材料与方法

1.1 材料 胰岛素原料(天津生化制药厂提供批号 9107), 效价 1 mg = 25 IU FMJ-82A 放射免疫检测仪(上海原子能研究所) 胰岛素放射免疫分析测定盒(中国同位素公司北方免疫试剂研究所批号 921101) 纯种新西兰大白兔(军事医学科学院实验动物中心)

751-GW紫外分光光度计(上海分析仪器厂) 葡

萄糖氢化酶法测定试剂盒(北京化工厂批号 92095)

1.2 方法 家兔36只雌雄兼用, 体重 2.5 ± 0.5 kg。随机分为六组, 每组六只。胰岛素用 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲液或含有 EDTA 的磷酸盐缓冲液溶解配成所需浓度。实验动物用戊巴比妥钠按 20 mg/kg 剂量静脉注射, 随后按 1 mg/kg 的量追加使动物在整个实验中维持浅麻醉状态, 行股动脉插管术。用 50 μ l 微量注射器将按所需浓度 50 μ l 的药液滴入动物左眼, 按规定的时间(-15、0.5、10、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240、300、360、420 min)从股动脉采集全血 1 ml, 随后立即补充等体积肝素化的生理盐水。采集到的全血分离血浆, 测定用氧化酶法测定血糖含量和放射免疫药盒测定血浆胰岛素浓度。

2 结果

实验动物的基础数据见表 1、2、3。

表 1 实验动物分组情况和实验基础数据($\bar{x} \pm s$)

编号	组别	数量 (只)	体重 (kg)	血糖浓度 (mmol/L)	胰岛素浓度 (μ IU/L)
1	1%EDTA	6	2.3 ± 0.2	164.30 ± 19.48	15.85 ± 6.53
2	0.5%胰岛素 + 1%EDTA	6	2.6 ± 0.3	170.54 ± 36.69	7.92 ± 6.09
3	1%胰岛素 + 1%EDTA	6	2.2 ± 0.1	171.15 ± 57.01	13.19 ± 5.14
4	1%胰岛素	6	2.5 ± 0.3	165.01 ± 43.16	4.98 ± 0.32
5	2%胰岛素	6	2.0 ± 0.6	184.75 ± 66.55	4.54 ± 1.71
6	静脉 1%胰岛素	6	2.6 ± 0.3	176.89 ± 36.60	1.74 ± 1.22

表2 正常家兔经眼给药的药物代谢动力学参数及生物利用度

	$t_{1/2}(K_e)$ (min)	T(peak) (min)	C_{max} (μ IU/L)	AUC (μ IU/L)	C/F	生物利用度 (%)
0.5%胰岛素 + 1%EDTA	50.5 $\pm$ 32.4	53.8 $\pm$ 10.2	0.155 $\pm$ 0.094	25.55 $\pm$ 9.55	0.0984 $\pm$ 0.0057	11.16
1%胰岛素 + 1%EDTA	37.4 $\pm$ 14.5	23.5 $\pm$ 6.7	0.950 $\pm$ 0.31	76.0 $\pm$ 20.27	0.0071 $\pm$ 0.0025	16.60
1%胰岛素	67.1 $\pm$ 50.1	26.5 $\pm$ 4.5	0.091 $\pm$ 0.02	12.22 $\pm$ 4.52	0.0454 $\pm$ 0.0154	2.67
2%胰岛素	44.7 $\pm$ 20.0	26.4 $\pm$ 5.0	0.266 $\pm$ 0.06	21.74 $\pm$ 2.81	0.0678 $\pm$ 0.0253	2.37

表3 经眼给药后血糖变化

时间	1%EDTA	1%insulin	0.5%insulin + 1%EDTA	1%insulin + 1%EDTA	2%insulin
0:00	9.1 $\pm$ 2.3	9.2 $\pm$ 2.3	9.5 $\pm$ 2.4	9.5 $\pm$ 2.4	10.3 $\pm$ 2.6
0:30	9.5 $\pm$ 2.4	7.6 $\pm$ 1.9	8.5 $\pm$ 2.1	5.4 $\pm$ 1.4	7.7 $\pm$ 1.9
1:00	9.7 $\pm$ 2.4	4.8 $\pm$ 1.2	4.5 $\pm$ 1.1	2.8 $\pm$ 0.7	4.2 $\pm$ 1.1
1:30	9.7 $\pm$ 2.4	4.4 $\pm$ 1.1	2.7 $\pm$ 0.7	1.9 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.9
2:00	9.9 $\pm$ 2.5	3.7 $\pm$ 0.9	1.9 $\pm$ 0.5	2.0 $\pm$ 0.5	2.8 $\pm$ 0.7
2:30	9.6 $\pm$ 2.4	3.4 $\pm$ 0.9	2.4 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.5	2.8 $\pm$ 0.7
3:00	9.5 $\pm$ 2.4	4.0 $\pm$ 1.0	2.2 $\pm$ 0.6	2.3 $\pm$ 0.6	2.9 $\pm$ 0.7
4:00	9.4 $\pm$ 2.4	4.4 $\pm$ 1.1	2.8 $\pm$ 0.7	2.3 $\pm$ 0.6	3.6 $\pm$ 0.9
5:00	9.6 $\pm$ 2.4	5.2 $\pm$ 1.3	4.6 $\pm$ 1.2	2.9 $\pm$ 0.7	6.5 $\pm$ 1.6
6:00	9.4 $\pm$ 2.4	5.3 $\pm$ 1.3	4.8 $\pm$ 1.2	3.1 $\pm$ 0.8	6.9 $\pm$ 1.7

从上表计算结果可见:每只正常家兔用含有1% EDTA溶液的0.5%和1%胰岛素50 ml(即分别含6.25和12.5 IU的胰岛素)经眼给药后起效迅速,在给药后15 min内就能发挥作用,在30~45 min时间内使血糖降低5%左右,给药后60~90 min时,药物达到一平衡状态,并维持这一状态2.5 h。在整个实验的40 min过程中,血糖降低的程度均在60%以下。单纯用1%和2%胰岛素溶液50 μ l经眼给药后,药效的速度与程度均逊于含有1% EDTA溶液组,血糖降低程度的大小顺序为:表1组例③>②>⑤>④。对于正常家兔含有1% EDTA的0.5%胰岛素溶液其效量大于不含EDTA的2%胰岛素组,虽然剂量小于4倍,但是所呈现的药效依然增加,说明EDTA对胰岛素经眼吸收有较明显的促进作用,同时也可发现加入EDTA的药液其血糖降低的速率与维持药物疗效的时间也大于不加EDTA组,高出3~4倍。

由表2可见,单纯的1%和2%胰岛素溶液经眼给药后,其生物利用度小于3%。用1% EDTA作吸收促进剂,能明显地促进胰岛素经眼吸收的生物利用度,使得正常家兔组的生物利用度达到10%以上,与不加EDTA的单纯胰岛素溶液组相比,

EDTA使得生物利用度的增加具有显著性意义($P < 0.01$)。同时从表2还可以见到:加EDTA的胰岛素溶液其药一时曲线下面积(AUC)和血药浓度均大于不加组($P < 0.01$)。

3 讨论

EDTA是一种金属螯合剂,常用于在眼科的局部治疗。近年来发现该化合物对于多肽类药物从粘膜吸收有一定的促进作用^[1,2]。本次实验所得结果发现EDTA能显著性地增加胰岛素的药效,对生理性的血糖有降低作用,表明EDTA能增加胰岛素在血液中的浓度。推测其机理可能为EDTA使得胰岛素在溶液中的三维构象发生变化,同时也可能影响其活性中心,使胰岛素的油/水分配系数,溶解度增加,使胰岛素透过粘膜能力增加,从而使药物进入血液的绝对量增多,影响其吸收速率和吸收强度,使生物药效性发生了变化,体现在血糖降低的程度上,加EDTA与不加有显著性差异,对生物利用度的提高也具有显著性的意义^[3]。虽然多肽类药物经眼吸收的确切机制尚未完全清楚^[4~11],但能改变药物油/水分配系数的吸收促进剂:如表面活性剂、皂素、吐温、胆酸盐、苧泽等对于经眼吸收的作用已被前人的工作所证实,吸收促进剂的

存在无疑给多肽类药物经眼吸收的实用奠定了基础,为临床使用该药途径创造了条件。

参 考 文 献

- 1 George C. Y. Chiou, and Ching Yao Chuang. Improvement of Systemic Absorption of Insulin through Eyes with Absorption Enhancers. *J Pharm Sci* 1989, 78 (10), 815—8.
- 2 George C. Y. Chiou, and Ching Yao Chuang and Min S. Chang Systemic Delivery of Insulin through Eyes to Lower the Glucose Concentration. *J Ocul Pharmacol* 1989, 5(1), 81—91.
- 3 施庆洛, 鲁子贤. 蛋白质和肽的溶液构象的研究. *生物化学与生物物理进展*, 1983, (5), 1—5
- 4 Ronald D. Schoenewald. Ocular Drug Deliver Pharmacokinetic Considerations. *Clin Pharmacokinet* 1990, 18(4), 255—269.
- 5 George C. Y. Chiou. Systemic Delivery of Polypeptide Drugs through OCular Route. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1991, 31, 457—67.
- 6 George C. Y. Chiou, Ching Yao Chuang and Min S. Chang. Systemic Delivery of Enkephalin Peptide through Eyes. *Life Sci* 1988, 43, 509—514.
- 7 George C. Y. Chiou, Ching Yao Chuang Systemic Delivery of Polypeptides with Molecular Weight of Between 300 and 3500 through the Eyes. *J Ocul Pharmacol* 1988, 4(2), 165—177.
- 8 George C. Y. Chiou and C. Y. Chuang. Treatment of Hypoglycemia with Glucagon Eye Drops. *J Ocul Pharmacol* 1988, 4(2) 179—186.
- 9 Robert E. Stratford, Jr., L Wulf Carson, Satish Doodda-Kashi, et al. Systemic Absorption of Ocularly Administered Enkephalinamide and Insulin in the Albino Rabbit: Extent, Pathways, and Vehicle Effects. *J Pharm Sci* 1988, 77 (10), 838—42.
- 10 George C. Y. Chiuo, Ching Yao Chuang and Min S. Chang. Reduction of Blood Glucose Concentration with Insulin Eye Drops *Diabetes Care* 1988, 11(9), 750—1.
- 11 Nomura, M. A. Kubota, M. Sekiya, et al. Insulin Absorption from Conjunctiva Studied in Normal and Diabetic Dogs. *J Pharm Pharmacol* 1990, 42, 292—4.

Effect of EDTA for Insulin Systemic Absorption through Eyes

Wang Youzheng, Wang Feng, Lu Min, Li Ying, Wang Jinyuan

(General Hospital of Air Force, Beijing 100036)

Abstract In order to evaluate the effect of EDTA on the systemic absorption of polypeptide insulin through the eyes, 36 New Zealand Rabbits were used to study. The results showed that: ① the insulin concentrations in the blood for insulin solution with EDTA were more 3—4 folds than that for without EDTA, bioavailability more 4—6 folds, area under blood concentration-time curve (AUC) and maximum as well, ② the effects of reduction blood sugar levels of insulin solution with EDTA were more 3—4 folds than without EDTA. It is suggested that EDTA has an enhance effect for insulin absorption through the eyes.

Key words Insulin EDTA Administration Eye

(Original article on page 10)