

细辛脑羟丙基- β -环糊精溶液剂鼻腔给药脑内释药可行性

王光明^{1*}, 潘艳², 孔秋玲², 田军²

(1. 广东食品药品职业学院, 广州 510520; 2. 广州中医药大学中药学院, 广州 510006)

[摘要] 目的:探讨细辛脑羟丙基- β -环糊精溶液剂鼻腔给药脑内释药的可行性。方法:采用家兔静脉注射细辛脑羟丙基- β -环糊精溶液剂与家兔鼻腔灌流细辛脑羟丙基- β -环糊精溶液剂相比较,探求细辛脑鼻腔给药后药物在脑内释放的可行性通路。结果:鼻腔灌流方式血液中细辛脑质量浓度与嗅脑、大脑、筛鼻甲内的细辛脑的量,均高于静脉给药方式。结论:细辛脑羟丙基- β -环糊精溶液剂经过筛鼻甲进入脑部这一通路过程中,药物的吸收量方面,静脉给药要小于鼻腔灌流,故细辛脑鼻腔给药脑内释药具有实践之可行性。

[关键词] 细辛脑;环糊精;鼻腔给药

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)03-0016-03

Feasibility of Brain Release of Asarone Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Solution Agent by Intranasal Administration

WANG Guang-ming^{1*}, PAN Yan², KONG Qiu-ling², TIAN Jun²

(1. Guangdong Food and Drug Vocational College, Guangzhou 510520, China;

2. School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate feasibility of brain release of asarone hydroxypropyl- β -cyclodextrin solution agent by intranasal administration. **Method:** Compared injection and nasal administration perfusion in rabbit of asarone hydroxypropyl- β -cyclodextrin solution agent, feasibility pathway of drug release in brain was investigated after intranasal administration. **Result:** The content of asarone in blood, olfactory brain, brain and ethmoidal concha had higher quantity by nasal perfusion group than that by intravenous injection group. **Conclusion:** In pathway process of asarone hydroxypropyl- β -cyclodextrin solution agent enter brain by ethmoidal concha, the content of asarone was higher by nasal perfusion than injection, so it had practical feasibility of brain release by intranasal administration of asarone.

[Key words] asarone; cyclodextrin; intranasal administration

细辛脑(asarone)为天南星科多年生草本植物石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott 的提取物,又名 α -细辛醚、细辛醚,化学名称为2,4,5-三甲氧基-1-丙烯基苯,溶于乙醇、乙酸乙酯、乙醚及三氯甲烷中,不溶于水^[1]。细辛脑临床应用于肺炎、哮喘和癫痫发作

方面,有比较理想的效果^[2]。前期研究显示^[3-4],用羟丙基- β -环糊精包合能提高细辛脑在水中的溶解度。细辛脑与羟丙基- β -环糊精形成包合物,经兔鼻腔灌流后,家兔血液、嗅脑、筛鼻甲、大脑吸收量均高于水饱和溶液,细辛脑的生物利用度得到提高。本研究采用家兔静脉注射细辛脑羟丙基- β -环糊精溶液剂与家兔鼻腔灌流细辛脑羟丙基- β -环糊精溶液剂相比较,探讨细辛脑鼻腔给药后,药物在脑内释放的可行性。

1 材料

Dionex P680 型高效液相仪(美国安捷伦),

[收稿日期] 20110519(008)

[基金项目] 广东省中医药管理局项目(2008198)

[通讯作者] *王光明,硕士,副教授,从事基础医学的教学与中药新剂及质量标准研究, Tel:020-28854936, E-mail: wanggm@gdzy. edu. cn

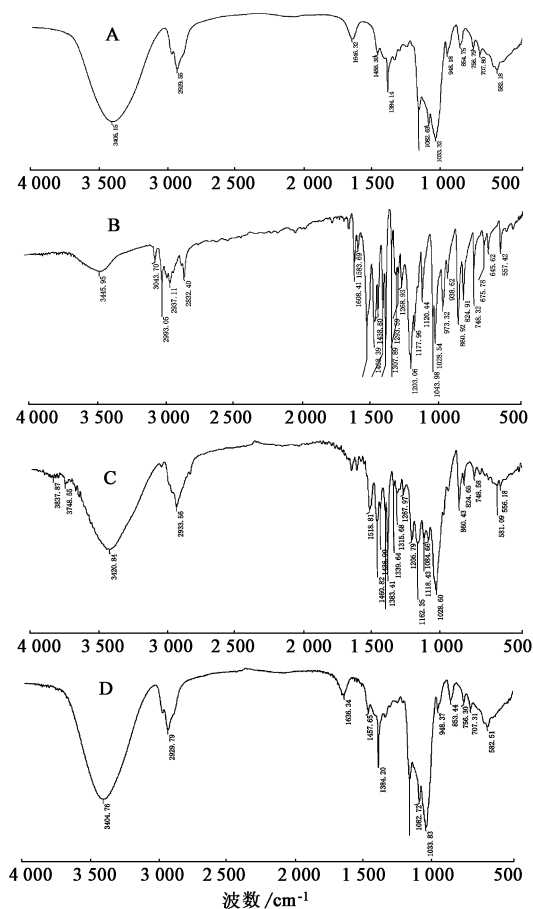
Agilent HC-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μ m), 330FT-IR 型红外光谱仪(英国 NICOLET AVATAR), BP110S 型分析天平(Sartorius), α -细辛脑对照品(批号 10298-0001, 中国药物生物制品检定所), α -细辛脑原料(湖北荷普药业有限公司), β -环糊精(CD)(国药集团化学试剂有限公司), 羟丙基- β -CD(WACKER), 甲醇为色谱纯, 其余试剂均为分析纯。

新西兰兔由广州中医药大学实验动物中心提供(合格证号 2009A 012), 许可证号: SCXK(粤)2009-0032, 体重(3 ± 0.1) kg, 雄性, SPF 级。鼻腔灌流组与静脉注射组各 12 只。

2 方法与结果

2.1 细辛脑羟丙基- β -CD 包合物性质的考察^[3]

验证包合物形成的红外图谱分析见图 1。



A. 羟丙基- β -CD; B. 细辛脑; C. 物理混合物; D. 样品

图 1 细辛脑-羟丙基- β -CD 包合物 IR

从图 1 ~ 4 可见, 细辛脑在 1 608, 1 518, 1 468, 1 403, 1 268, 1 203, 1 120, 1 028, 973, 824 cm^{-1} 处的特征峰, 在包合物中已经消失或明显减弱, 而在物理混合物中仍存在, 说明细辛脑包合物已经形成。同时, 对比包合物与羟丙基- β -CD 的红外图谱可看出,

二者都在 1 646, 1 458, 1 384, 1 155, 1 082, 1 033, 948, 854, 755, 707 处有吸收, 两者红外图谱极相似, 说明细辛脑已经被羟丙基- β -CD 包合。

2.2 细辛脑在血液中含量的测定方法学考察

2.2.1 色谱条件、贮备液的配制、专属性考察、线性考察、精密度考察等相关研究已报道^[3]。

2.2.2 稳定性试验 取同一细辛脑的供试品溶液, 分别于 0, 3, 6, 12, 24 h 进样测定, 细辛脑峰面积的 RSD 0.33%, 结果表明成分 24 h 内稳定。

2.2.2 加样回收试验 取已知质量浓度的细辛脑对照品溶液, 分别添加高、中、低 3 个质量浓度的加入家兔空白血清的细辛脑对照品, 按照 2.2.1 项下色谱条件测定, 计算回收率。结果加样回收率 96.99%, RSD 2.04%。

2.3 细辛脑在脑中含量测定方法学考察

2.3.1 色谱条件、贮备液的配制、专属性考察、线性考察、精密度考察见相关研究^[3]。

2.3.2 稳定性试验 取同一细辛脑供试品溶液, 分别于 0, 3, 6, 12, 24 h 进样测定, 细辛脑峰面积的 RSD 0.87%, 结果表明成分 24 h 内稳定。

2.3.3 加样回收试验 取已知质量浓度的细辛脑对照品溶液, 按照文献^[3]方法进行配制和测定, 计算加样回收率均值 98.40%, RSD 1.74%。

2.4 细辛脑在筛鼻甲中含量测定方法学考察

2.4.1 色谱条件、贮备液的配制、专属性考察、线性考察、精密度考察见相关研究^[3]。

2.4.2 稳定性试验 取同一细辛脑供试品溶液, 分别于 0, 3, 6, 12, 24 h 进样测定, 细辛脑峰面积的 RSD 0.41%, 结果表明成分 24 h 内稳定。

2.4.2 加样回收试验 取已知质量浓度的细辛脑对照品溶液, 按照文献^[3]方法进行配制和测定, 加样回收率 97.62%, RSD 1.38%。

2.5 家兔鼻腔灌流试验 细辛脑饱和生理盐水溶液的配制: 在生理盐水中加入过量的细辛脑, 振摇后, 室温放置 48 h, 滤除未溶解的细辛脑, 即得。循环液的配制: 取高浓度酚红生理盐水液 5 mL, 加入细辛脑生理盐水的饱和溶液 95 mL, 混匀即得。细辛脑羟丙基- β -CD 溶液的配制: 以优选的最佳工艺进行制备, 备用^[3]。

实验动物模型与实验装置及取样及测定见相关研究^[4]。

2.6 家兔鼻腔灌流与静脉注射比较 静脉注射组每只家兔从耳缘静脉注射上述细辛脑 CD 溶液 2 mL, 鼻腔灌流组: 取灌流液 2 mL, 记为原始样液, 先

用生理盐水冲洗家兔的鼻腔,等到家兔适应之后,通入细辛脑羟丙基-β-CD 灌流,经过 30 min 后,从家兔心脏取血,血液先静置 30 min,8 000 r · min⁻¹离心 10 min,取上清液 0.3 mL,加入 0.9 mL 甲醇,涡旋振荡均匀后,离心 10 min,取上清液密封,置于 -20 °C 的冰箱中待测,测定前迅速用 0.22 μm 的滤膜过滤,即得。两组取血完毕后,均将家兔处死,取出大脑、嗅脑、筛鼻甲、大脑和嗅脑,按照 3 mL · g⁻¹加入甲醇,

用匀浆器匀浆,筛鼻甲按照 3 mL · g⁻¹加入甲醇于研钵中研匀,各个样品 8 000 r · min⁻¹离心 10 min,取上清液密封后置于 -20 °C 的冰箱中待测,测定前立即用 0.22 μm 的微孔滤膜过滤,即得。家兔静脉注射与家兔鼻腔灌流细辛脑羟丙基-β-CD 溶液剂比较,结果见表 2。应用 SPSS13.0 统计软件包进行统计学分析。两组计量资料比较采用 *t* 检验,多组比较采用单因素方差分析,方差不齐时采用 *q* 检验。

表 2 静注与鼻腔灌流方式血液中细辛脑浓度与嗅脑、大脑、筛鼻甲内的细辛脑含量($\bar{x} \pm s, n = 12$)

位置	血/mg · L ⁻¹	嗅脑/μg	大脑/μg	筛鼻甲/μg
鼻腔灌流	0.603 9 ± 0.367 9 ¹⁾	0.293 4 ± 0.130 4 ²⁾	7.069 1 ± 3.182 6 ²⁾	10.486 1 ± 3.880 7 ²⁾
静脉注射	0.270 0 ± 0.127 1	0.095 2 ± 0.034 1	3.070 8 ± 1.086 2	0.106 7 ± 0.032 4

注:不同部位细辛脑质量浓度或含量两组比较¹⁾*P* < 0.05, ²⁾*P* < 0.01。

3 讨论

前期研究结果显示^[3-4],用羟丙基 CD 包合能提高细辛脑在水中溶解的量,灌流细辛脑羟丙基 CD 溶液,家兔大脑、嗅脑、筛鼻甲中的吸收量及血液中细辛脑的浓度都要高于灌流细辛脑饱和溶液后相对对应部分的浓度,证实细辛脑的生物利用度得到提高。本研究显示,鼻腔灌流方式血液中细辛脑浓度与嗅脑、大脑、筛鼻甲内的细辛脑的量,均高于静脉给药方式,表明药物经过筛鼻甲进入脑部这一通路过程中,药物的吸收量静脉给药要小于鼻腔灌流,故细辛脑鼻腔给药脑内释药具有可行性。

细辛脑口服生物利用度低^[5],注射剂本身具有安全性及机体适用性差,有可能给患者带来危害。β-CD 包和物能够改善药物的体外溶出特性和人体生物利用度。本实验以羟丙基-β-CD 包合细辛脑作为剂型改革的方向,探讨细辛脑鼻腔给药后,药物在

脑内释放的可行性,以期能为细辛脑鼻腔给药脑内释放研究提供新的思路。

[参考文献]

- [1] 杨云,冯卫生. 中药化学成分提取分离手册[M]. 北京:中国中医药出版社,2001:119.
- [2] 吴闯. α-细辛脑的研究进展[J]. 中国药学杂志,1997,32(3):129.
- [3] 王光明,王振华,潘艳,等. 细辛脑溶解度及羟丙基环糊精包合作用的考察[J]. 时珍国医国药,2010,21(1):171.
- [4] 王光明,潘艳,孔秋玲,等. 丙基-β 环糊精包合对细辛脑脑靶向生物利用度的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):21.
- [5] 吴闯. 细辛脑片剂的生物利用度[J]. 中国医院药学杂志,2003,23(10):597.

[责任编辑 全燕]