

• 药剂与工艺 •

栀子苷经鼻给药醇质体喷雾剂的制备及其体外鼻黏膜渗透性研究

宋艳丽, 韩腾飞, 李莎莎, 危红华, 吴艳丽, 张朵朵, 郝保华*

西北大学生命科学学院 中药系, 陕西 西安 710069

摘要: **目的** 研究栀子苷经鼻给药醇质体喷雾剂的最佳制备工艺, 并考察其体外鼻黏膜渗透性规律和该制剂的鼻黏膜纤毛毒性。 **方法** 采用注入法制备栀子苷醇质体, 以包封率为评价指标, 应用星点设计-效应面法对栀子苷醇质体制备过程中有关影响因素及工艺参数进行优化; 采用透射电镜和光子相关光谱仪考察其药剂学性质; 以离体猪鼻腔黏膜为模型, 考察栀子苷醇质体喷雾剂的体外透黏膜给药规律, 并与其脂质体及水溶液进行比较; 以在体蟾蜍口腔上腭纤毛在药物溶液作用下持续摆动的时间评价制剂的鼻黏膜纤毛毒性。 **结果** 最优处方条件下制备的栀子苷醇质体粒径为 (173.40 ± 71.02) nm, Zeta 电位为 (-42.50 ± 8.27) mV, 包封率为 $(65.80 \pm 2.53)\%$, 载药量为 $(5.25 \pm 0.15)\%$ 。栀子苷醇质体 300 min 经鼻黏膜单位面积渗透量为 $23.39 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 是其脂质体的 2.17 倍、水溶液的 11.03 倍。此外, 该制剂基本无鼻黏膜纤毛毒性。 **结论** 优选得到的栀子苷醇质体处方和制备工艺合理, 能够显著提高栀子苷的鼻黏膜渗透性, 可用于鼻腔给药。

关键词: 栀子苷; 醇质体喷雾剂; 星点设计-效应面法; 鼻腔给药; 纤毛毒性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)09-1105-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.09.008

Preparation of nasal ethosome spray of geniposide and its nasal mucosa permeability *in vitro*

SONG Yan-li, HAN Teng-fei, LI Sha-sha, WEI Hong-hua, WU Yan-li, ZHANG Duo-duo, HAO Bao-hua

Department of Chinese Materia Medica, College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, China

Abstract: **Objective** To optimize the preparation technology of geniposide ethosome spray (GES) and to evaluate the regulation of its nasal mucosa permeability *in vitro* and nasal ciliotoxicity. **Methods** Geniposide ethosomes were prepared by ethanol injection method. An central composite design-response surface method was used to optimize the related factors and technical parameters in the preparation of geniposide ethosomes with entrapment efficiency as evaluation index. Their physical properties were evaluated by the transmission electron microscope and photon correlation spectrometer. The isolated pig nasal mucosa was used to investigate the regulation of GES nasal mucosa permeability *in vitro*. The accumulated permeation amounts of geniposide aqueous solution, geniposide liposomes, and geniposide ethosomes were compared. *In situ* toad palate model was established to evaluate the effects of geniposide ethosomes on persistent vibration duration of toad palate cilia, so as to evaluate the ciliary toxicity. **Results** The average encapsulation percentage, particle size, drug loading, and Zeta potential of geniposide ethosomes were $(65.80 \pm 2.53)\%$, (173.40 ± 71.02) nm, $(5.25 \pm 0.15)\%$, and (-42.50 ± 8.27) mV, respectively. The accumulative permeation amount of geniposide ethosomes in 300 min was $23.39 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, which was about 2.17 times of liposomes and 11.03 times of geniposide aqueous solution. Furthermore, the GES showed less mucociliary toxicity. **Conclusion** The optimized formulation and preparation technology of geniposide ethosomes are rational. GES could significantly increase the mucosa permeability of geniposide and could be used for nasal administration.

Key words: geniposide; ethosome spray; central composite design-response surface method; nasal administration; ciliotoxicity

收稿日期: 2012-10-17

基金项目: 国家重大新药创制科技重大专项 (2009ZX09502-019); 陕西省教育厅产业培育项目 (2010JC20)

作者简介: 宋艳丽 (1986—), 女, 陕西咸阳, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂。Tel: 15319793848 E-mail: songyanli0402@sina.com

*通信作者 郝保华 E-mail: haobaohua@126.com

网络出版时间: 2013-03-01 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130301.1555.006.html>

栀子苷(geniposide)为环烯醚萜苷类化合物,具有降压、改善脑缺血、抗炎镇痛、抗肿瘤等药理作用。近年的研究表明,栀子苷在脑缺血及再灌注后神经元损伤和修复过程中具有显著的神经元保护作用^[1-2]。血脑屏障主要由脑毛细血管内皮细胞结合而成,为维持中枢系统内环境的稳定从而限制药物分子从循环系统转运至中枢系统^[3]。将栀子苷应用于中枢神经系统疾病治疗时,由于血脑屏障的阻断,使得药物通透性极为有限,很难达到治疗浓度。近年来许多研究已证实经鼻给药方法具有脑靶向性^[4],能够使药物直接绕过血脑屏障快速进入中枢神经系统,达到临床所需治疗浓度。

栀子苷为水溶性成分,经鼻腔给药渗透性差,影响药效发挥。醇质体是一种由乙醇、水、磷脂组成的具有多层类生物膜的磷脂双分子层囊泡结构,对脂质膜具有较强的融合特性,易于携带栀子苷穿过皮肤和黏膜^[5],是良好的经鼻给药载体。近年来,研究开发了许多新型经鼻给药新剂型,如原位凝胶、脂质体、纳米粒制剂等,尚未见醇质体用于经鼻给药的相关研究。另外,传统鼻用剂型喷雾剂具有药物定量准确、鼻腔内分布均匀、吸收快、使用方便等特点^[6]。因此,本研究将栀子苷制备为醇质体喷雾剂,有效结合两种剂型的优势特点,实现经鼻给药剂型的创新。在此基础上研究了栀子苷醇质体体外透猪鼻腔黏膜的渗透性规律并考察了其鼻黏膜纤毛毒性,为栀子苷经鼻给药创新剂型的开发研究奠定基础。

1 仪器和材料

JEM—2000EX 透射电子显微镜(日本电子公司);激光动态散射仪 Zetasizer nanos ZEN3600(英国 Malvern 公司);78—1 型磁力加热搅拌器(江苏省金坛市正基仪器有限公司);岛津 LC—20AT 高效液相色谱仪;YP—5001 电子精密天平(上海良平仪器仪表有限公司);XSP—1 型光学显微镜(中国机械设备进出口公司)。

栀子苷(批号 110749-200511,质量分数 96.2%,西安小草植物科技有限责任公司);栀子苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110749-200511);大豆卵磷脂(天津市博迪化工有限公司);盐酸麻黄碱(沈阳第一制药厂,批号 050914-1);去氧胆酸钠(北京华美生物工程公司,批号 060814);甲醇(Sigma,色谱纯),其他试剂均为分析纯;0.22 μm 微孔滤膜(上海新亚药业有限公司)。

猪鼻腔黏膜(西安市屠宰场);蟾蜍,中华大蟾蜍普通级,体质量 60~80 g,雌雄不限,西安交通大学实验动物中心,许可证号:医动字第 08-016。

2 方法与结果

2.1 醇质体、脂质体和水溶液的制备

2.1.1 栀子苷醇质体喷雾剂的制备^[7] 采用乙醇注入法制备栀子苷醇质体。精密称取处方量的大豆卵磷脂、胆固醇、无水乙醇,置入密封锥形瓶中,置于磁力搅拌器上,以 550 r/min 持续搅拌至溶解完全;用处方量的蒸馏水溶解 0.2 g 栀子苷后,在密闭条件下将水溶液缓慢滴入锥形瓶的乙醇溶液中,维持乳化温度 30 ℃,待水溶液注完后继续磁力搅拌水化 30 min,再高速匀质(10 000 r/min) 10 min,0.22 μm 微孔滤膜滤过,即得。4 ℃保存,30 d 未见分层沉淀。取栀子苷醇质体分装于 100 μL 经鼻给药喷雾瓶中,即得。

2.1.2 空白醇质体的制备 采用乙醇注入法制备。精密称取处方量的大豆卵磷脂、胆固醇、无水乙醇,置入密封锥形瓶中,于磁力搅拌器上持续搅拌至溶解完全。在密闭条件下,将蒸馏水滴入锥形瓶中,磁力搅拌 600 r/min,维持乳化温度 30 ℃,待水溶液注完后继续磁力搅拌 30 min,再高速匀质(10 000 r/min) 10 min,0.22 μm 微孔滤膜滤过,即得。

2.1.3 栀子苷脂质体的制备^[8] 采用薄膜分散-超声法制备。精密称取磷脂 400 mg、胆固醇 200 mg,置 250 mL 圆底烧瓶中,并加入无水乙醇 30 mL 溶解,将装有上述混合液的圆底烧瓶与旋转减压蒸发器连接,水浴 65 ℃减压蒸发除去有机溶剂,使磷脂在瓶壁形成一层均匀薄膜。加入含 0.2 g/mL 栀子苷 pH 7.0 的磷酸盐缓冲液 20 mL,35 ℃水浴 10 min,超声处理 30 min,即得 0.2 g/mL 的栀子苷脂质体。

2.1.4 栀子苷水溶液的制备 称取 2 g 栀子苷,加入到 100 mL pH 7.0 的磷酸盐缓冲液中,即得 0.2 g/mL 的栀子苷水溶液。

2.2 栀子苷的 HPLC 测定

2.2.1 HPLC 色谱条件 Shim-pack VP-ODS C₁₈ 色谱柱(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为乙腈-水(15:85),体积流量 0.5 mL/min,检测波长 238 nm,柱温 30 ℃,进样量 20 μL。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取栀子苷对照品 2.0 mg 于 10 mL 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,配制成 0.20 mg/mL 的栀子苷对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密吸取栀子苷醇质体混悬液 0.5 mL 于 10 mL 量瓶中, 加入适量甲醇超声后, 定容至刻度, 即得供试品溶液。

2.2.4 线性关系考察 取对照品溶液, 用甲醇稀释成 40 $\mu\text{g/mL}$ 储备液。精密吸取上述储备液, 用甲醇分别稀释成 0.2、0.4、4.0、8.0、16.0、32.0 $\mu\text{g/mL}$ 系列储备液, 分别精密吸取 20 μL , 注入液相色谱仪。以栀子苷质量浓度为横坐标 (X), 以栀子苷峰

面积积分值为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得到回归方程为 $Y=83\ 668 X+122\ 907$, $r=0.999\ 6$, 结果表明栀子苷在 0.2~32.0 $\mu\text{g/mL}$ 具有良好的线性关系。

2.2.5 专属性试验 精密吸取对照品溶液、供试品溶液和空白醇质体对照液各 20 μL , 进样测定, 记录色谱图 (图 1)。结果显示, 在该色谱条件下醇质体辅料不干扰栀子苷的测定, 栀子苷能达到基线分离且峰形稳定。

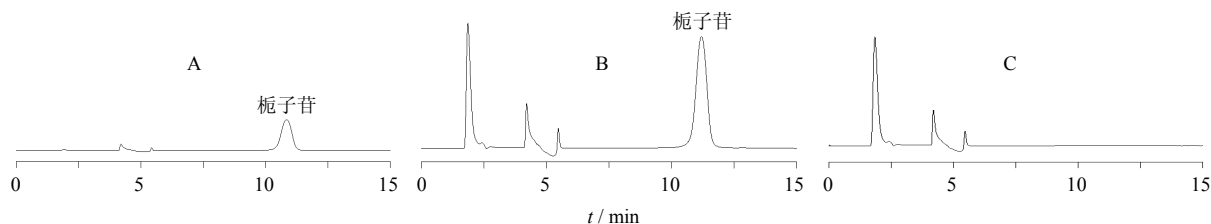


图 1 栀子苷对照品 (A)、栀子苷醇质体 (B) 和空白醇质体 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of geniposide reference substance (A), geniposide ethosomes (B), and blank ethosomes (C)

2.2.6 精密度试验 取同一质量浓度的供试品溶液, 按上述色谱条件测定, 重复进样 6 次, 以栀子苷峰面积计算, 其 RSD 为 1.46%。

2.2.7 稳定性试验 取同一质量浓度的供试品溶液分别在 0、2、4、6、8、12 h 进样测定, 栀子苷峰面积的 RSD 为 1.66%, 结果表明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.2.8 重复性试验 取同一批次样品 9 份, 分别进样测定栀子苷的量, 其 RSD 为 1.53%, 结果表明本方法重复性良好。

2.2.9 回收率试验 取空白醇质体溶液, 分别加入不同量的栀子苷对照品溶液于量瓶中, 甲醇破乳, 并稀释定容, 使栀子苷质量浓度分别为 0.4、8.0、32.0 $\mu\text{g/mL}$, 每个质量浓度各配制 3 份。按上述色谱条件测定, 结果低、中、高质量浓度 (0.4、8.0、32.0 $\mu\text{g/mL}$) 的平均回收率分别为 98.08%、100.04%、99.85%, RSD 分别为 1.35%、1.12%、1.26%, 符合要求。

2.3 包封率和载药量的测定

精密吸取 1.0 mL 醇质体混悬液, 置 8 000 r/min 的离心机中, 离心 60 min, 取上清液, 用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 收集续滤液, 取 20 μL 进样测定, 计算游离药物质量; 测定样品中栀子苷的总质量时, 吸取 1.0 mL 醇质体混悬液以甲醇为醇质体破乳液, 使混悬液澄清, 用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 收集续滤液, 取 20 μL 进样测定, 计算即得醇质体中药物的总质量, 再根据下式计算包封率和载药量。

$$\text{包封率} = (m_0 - m_1) / m_0$$

$$\text{载药量} = (m_0 - m_1) / m_1$$

m_0 为投入的药物总量 (mg); m_1 为栀子苷醇质体中的游离药物量 (mg); m_1 为醇质体的总质量 (mg)

2.4 星点设计-效应面法优化醇质体处方^[9]

根据预试验, 在确定了滴速、乳化温度、均质转速等基础上, 选择对栀子苷醇质体制备影响较显著的 3 个因素为考察对象, 即无水乙醇用量、大豆卵磷脂用量、胆固醇用量; 以包封率为评价指标进行 3 因素 5 水平星点设计。采用 Design-Expert 8.05b 软件生成 15 组处方, 按“2.1.1”项下方法制备醇质体, 对其包封率进行测定, 试验设计及结果见表 1。

采用 Design-Expert 8.05b 软件绘制 3 个影响因素与指标包封率之间的三维效应面图和二维等高图, 结果见图 2。

以无水乙醇用量 (X_1)、大豆卵磷脂用量 (X_2)、胆固醇用量 (X_3) 为自变量, 包封率 (Y) 为因变量进行多元回归分析, 得到多元二次回归模型为 $Y = -344.99 - 1.44 X_1 - 3.39 X_2 - 0.39 X_3 + 0.51 X_1 X_2 - 1.79 X_1 X_3 - 0.79 X_2 X_3 - 6.99 X_1^2 - 4.41 X_2^2 - 1.93 X_3^2$ ($R^2 = 0.973\ 8$)。方差分析结果表明, 自变量的一次项 X_1 、 X_2 , 二次项 $X_1 X_3$ 、 $X_2 X_3$ 、 X_1^2 、 X_2^2 、 X_3^2 显著 ($P < 0.05$); 失拟项 P 值为 0.573 0 > 0.05 , 对模型是有利的, 无失拟因素存在, 因此可用该回归方程代替试验真实点对试验结果进行分析; 模型显著性检验 $P < 0.05$, 表明该模型具有统计学意义, 因此选用该二次模型进行分析。

表1 星点设计及结果

Table 1 Central composite design and results

试验号	乙醇 / mL	大豆磷脂 / g	胆固醇 / g	包封率 / %
1	25.51	2.50	0.22	56.77
2	34.00	2.50	0.22	68.50
3	34.00	2.50	0.22	67.30
4	28.00	2.00	0.10	51.60
5	42.29	2.50	0.22	49.70
6	34.00	2.50	0.22	66.43
7	34.00	2.50	0.40	61.30
8	34.00	2.50	0.22	67.80
9	40.00	2.00	0.35	54.50
10	34.00	2.50	0.05	62.40
11	34.00	2.50	0.22	65.80
12	28.00	3.00	0.35	52.60
13	40.00	3.00	0.10	53.10
14	34.00	3.21	0.22	52.10
15	34.00	1.79	0.22	61.70

由图2和Design-Expert 8.05b软件数据分析得知栀子苷醇质体的最优处方为胆固醇 0.27 g、无水乙醇 32.55 mL、大豆磷脂 2.28 g。

2.5 验证试验

按星点设计-效应面法得出的最佳处方工艺制备3批栀子苷醇质体,测定其包封率。每组平行测定3次,最后取平均值。最优处方下的理论包封率为68.06%,实际包封率为 $(65.8 \pm 2.53)\%$ 、 $(66.4 \pm 1.46)\%$ 、 $(67.3 \pm 2.15)\%$,载药量为 $(5.25 \pm 0.15)\%$ 、 $(5.15 \pm 0.08)\%$ 、 $(5.19 \pm 0.10)\%$ 。

2.6 栀子苷醇质体理化性质考察

2.6.1 外观形态 取栀子苷醇质体混悬液适量,用适量的蒸馏水稀释后,滴至专用铜网上,用20 g/L磷钨酸反复染色,置于透射电子显微镜下观察样品形态,结果见图3。可知,在透射电镜下栀子苷醇质体呈椭球形,粒子分布比较均匀。

2.6.2 粒径分布与Zeta电位 取栀子苷醇质体混悬液50 μL 用双蒸水稀释至1.5 mL,置于马尔文ZS90

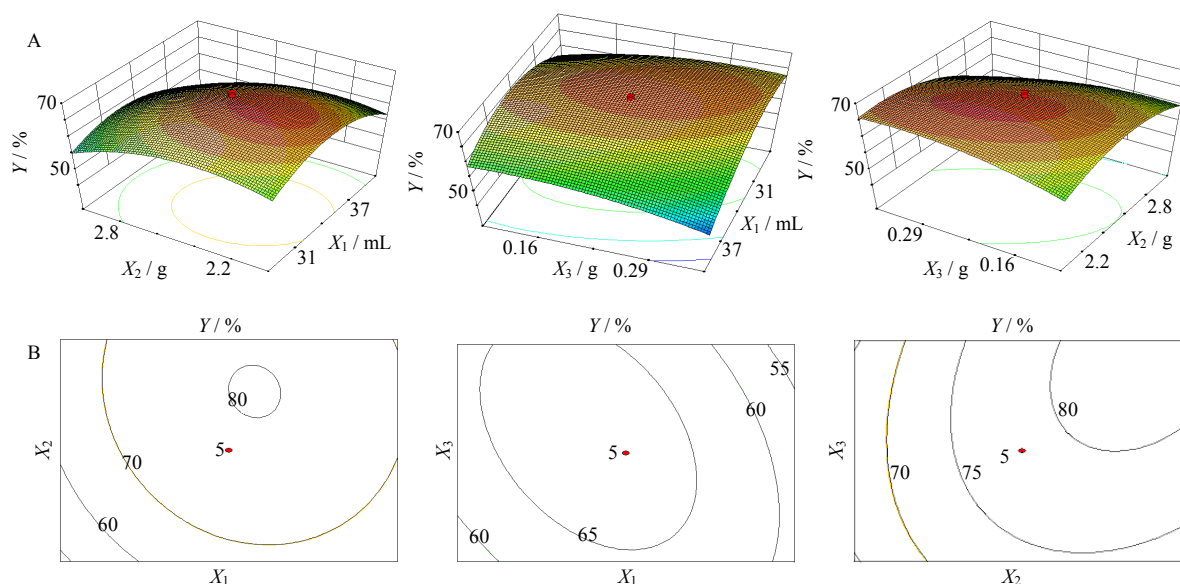


图2 指标包封率(Y)与处方中无水乙醇用量(X_1)、大豆卵磷脂用量(X_2)和胆固醇用量(X_3) 3因素的三维效应面图(A)和二维等高图(B)

Fig. 2 Three-dimensional response surface (A) and two-dimensional contour maps (B) of encapsulation efficiency (Y) with three factors in formulation such as ethanol (X_1), soybean lecithin (X_2), and cholesterol amounts (X_3)

纳米粒度及Zeta电位分析仪中,进行粒度和Zeta电位测定,每个样品测定3次,取平均值。粒径分布和Zeta电位分布见图4。由图可知栀子苷醇质体平均粒径为 (173.40 ± 71.02) nm,粒径分布较窄;醇质体表面带有负电荷,大多数集中在 -42.5 mV, Zeta电位平均值为 (-42.5 ± 8.27) mV。

2.7 栀子苷醇质体离体鼻黏膜渗透实验

2.7.1 实验用鼻黏膜的处理 将死亡1 h内的猪鼻部取下,切开鼻腔,暴露出鼻中隔及两侧鼻甲骨,用圆头细玻璃棒及镊子小心剥离鼻腔薄膜,采用生理盐水洗除薄膜上残留的血迹,再将薄膜放在一片铝箔上,铺开,立即使用。

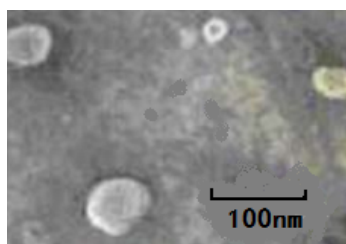


图3 栀子苷醇质体的透射电镜照片

Fig. 3 Morphology of geniposide ethosome under TEM

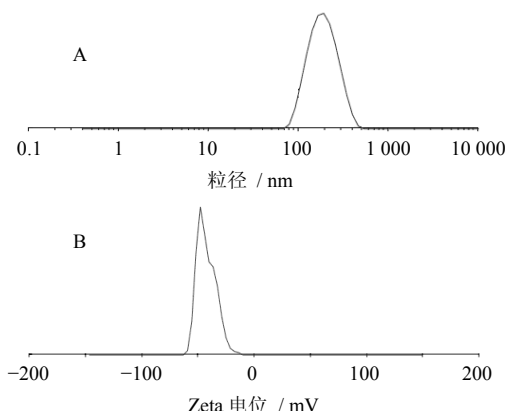


图4 栀子苷醇质体的粒径分布 (A) 和 Zeta 电位分布 (B)
Fig. 4 Distribution of particle size (A) and Zeta potential (B) of geniposide ethosome

2.7.2 体外透鼻黏膜实验^[10] 采用 Franz 扩散池法,有效扩散面积为 3.14 cm^2 ,接收池容积为 14 mL 。于接收室内加入电磁搅拌子和 14 mL 生理盐水,并及时排出气泡。将猪鼻黏膜层固定在接收室和供给室之间,置于水浴温度 37°C 、 $3\ 000 \text{ r/min}$ 的恒温磁力搅拌器上,平衡 20 min 。然后将 0.2 g/mL 的栀子苷醇质体、栀子苷脂质体、栀子苷水溶液各取 1 mL 加入供给室鼻黏膜上,分别于 0 、 15 、 30 、 45 、 60 、 90 、 120 、 150 、 180 、 240 、 300 min 各取样 1 mL ,每次取样后补加等量新鲜接收液,共取 10 个样品。将取得的样品经 $0.22 \mu\text{m}$ 滤膜滤过后,取 $20 \mu\text{L}$ 注入液相色谱仪测定栀子苷峰面积,并计算其量。计算单位面积累积渗透量 (Q_n)。栀子苷醇质体、脂质体、水溶液 300 min 内的黏膜 Q_n 结果见图 5。

$$Q_n = (C_n V + V_0 \sum_{i=1}^{n-1} C_i) / A$$

C_n 和 C_i 分别代表第 n 、 i 个取样点测得的药物质量浓度 (g/mL), V 和 V_0 分别代表接收池体积和取样体积 (mL), A 代表渗透面积 (cm^2)

由图 5 可知 3 组被测样品均能透过猪鼻腔黏膜,栀子苷醇质体在每个时间点透过量最高。醇质体与其水溶液、脂质体经黏膜 Q_n 结果比较可知, 300 min

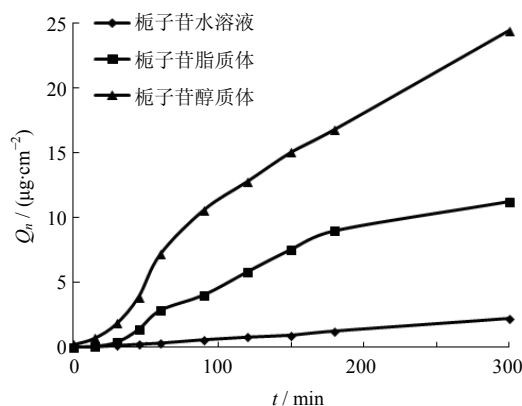


图5 栀子苷 3 种剂型 Q_n

Fig. 5 Q_n of geniposide in three formulations

时醇质体的 Q_n 为 $23.39 \mu\text{g/cm}^2$,是水溶液组 ($2.12 \mu\text{g/cm}^2$, t 检验, $P < 0.01$) 的 11.03 倍,是脂质体组 ($10.78 \mu\text{g/cm}^2$, t 检验, $P < 0.05$) 的 2.17 倍,差异显著,表明醇质体能够显著提高水溶性栀子苷的经鼻黏膜 Q_n ,是其经鼻给药的理想剂型。

2.8 栀子苷醇质体喷雾剂鼻黏膜纤毛毒性研究^[11]

采用蟾蜍在体上腭评价栀子苷醇质体的纤毛毒性。以无纤毛毒性的盐酸麻黄碱作为阴性对照品,以具有严重纤毛毒性的去氧胆酸钠作为阳性对照品^[12],生理盐水作为空白对照,分别评价栀子苷醇质体喷雾剂及空白醇质体的纤毛毒性。

中华大蟾蜍 25 只,随机分为 5 组,每组 5 只。以纤毛运动持续时间作为指标来说明鼻腔喷雾剂及其辅料的鼻黏膜纤毛毒性。

将蟾蜍仰卧固定在蛙板上,以止血钳牵拉使其口腔张开,于上腭黏膜处分别滴加上述 5 种药物各 0.5 mL ,使完全浸没上腭,接触 0.5 h 后用生理盐水冲洗干净,剪取上腭黏膜 (3×3) mm^2 ,用 25°C 生理盐水冲洗干净药物后,小心分离上腭黏膜,随即用生理盐水洗净杂物。然后使纤毛面向上平铺于载玻片上,于黏膜表面滴加生理盐水,盖上盖玻片,光学显微镜下观察纤毛运动情况。随后置于加有少量水的层析缸中,密闭,环境温度 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 。此后每隔适当时间取出观察纤毛持续运动时间。记录从给药开始至纤毛运动停止所持续的时间。药物对纤毛运动的影响结果及 t 检验结果见表 2。由结果可以看出,空白醇质体、栀子苷醇质体喷雾剂与生理盐水及盐酸麻黄碱比较,空白醇质体及栀子苷醇质体应用于黏膜后纤毛摆动持续时间分别为生理盐水组的 94.3% 和 92.7% ,证明栀子苷醇质体鼻腔给药基本无纤毛毒性。

表2 栀子苷醇质体对纤毛持续运动时间的影响 ($n=5$)Table 2 Effect of geniposide ethosome on duration of ciliary movement ($n=5$)

药 物	纤毛持续运动时间 / min
生理盐水	768±36
1%盐酸麻黄碱溶液	778±56
1%去氧胆酸钠溶液	0±2*
栀子苷醇质体喷雾剂	712±66
空白醇质体	724±52

与生理盐水组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs physiological saline group

3 讨论

通过对栀子苷醇质体制备工艺的星点设计结果可知,无水乙醇用量、大豆卵磷脂用量及胆固醇用量对包封率交互影响。当无水乙醇用量低时,包封率开始时随着乙醇用量增加而增加,乙醇用量超过33 mL时,包封率随乙醇用量增加反而减小。可能由于乙醇用量过高时,溶解脂质膜导致囊泡易漏的缘故;包封率开始时随着大豆卵磷脂用量增加而增加,当磷脂用量达到一定水平时,包封率开始降低。包封率随着一定用量的胆固醇增加而增加,但其对包封率影响不太显著;但少量胆固醇具有增强脂质膜硬度的作用,对于增强醇质体囊泡稳定性具有重要的意义。

体外透黏膜实验结果表明,栀子苷醇质体300 min时的黏膜 Q_n 为23.39 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,是其水溶液组的11.03倍($P<0.01$),脂质体组的2.17倍($P<0.05$)。与脂质体及水溶液相比,醇质体能够显著提高水溶性药物栀子苷的鼻黏膜 Q_n 。主要由于醇质体具有生物膜相似结构,并具有一定的膜变形性,同时可以与黏膜发生融合,从而显著提高药物的黏膜 Q_n 。基于本次醇质体体外透黏膜实验的研究基础,下一步将对栀子苷醇质体喷雾剂鼻腔给药脑内栀子苷的动力学特征及脑靶向性进行研究,为栀子苷醇质体喷雾剂开发研究提供实验依据。

经鼻给药用于治疗中枢神经系统疾病,日益受到人们的广泛关注和重视。然而,具有改善中枢神经系统功能失调的药物分子无法透过血脑屏障,采用经鼻给药途径,药物可通过嗅区吸收入脑而发挥

药效,进而突破血脑屏障这一瓶颈。有文献报道溶剂乙醇对黏膜纤毛具有轻微的毒性作用^[13]。本实验采用蟾蜍上腭法评价该制剂纤毛毒性,结果表明栀子苷醇质体喷雾剂(由一定量的乙醇、水、磷脂经水合作用后形成的类脂膜囊泡)基本无纤毛毒性。这可能是由于在水合作用下,乙醇、磷脂和水交互作用,改变了原有的某种性质,而未显现纤毛毒性。

参考文献

- [1] 郑加嘉,周泉漫,曾繁涛,黄芩苷、栀子苷对缺血脑组织神经营养因子含量的影响[J]. 广东药学院学报, 2006, 22(3): 320-322.
- [2] 郑礼胜,倪娜,刘向前,等. 京尼平苷和京尼平研究及应用现状[J]. 药物评价研究, 2012, 35(4): 289-298.
- [3] 李楠,叶英杰,杨明,等. 黄芩苷磷脂复合物单侧鼻腔给药脑靶向性研究[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(4): 283-286.
- [4] 李思佳,杨俊,陈锋,等. 经鼻脑靶向给药研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 289-292.
- [5] 韩腾飞,程亮,危红华,等. 盐酸青藤碱醇质体的制备及其性质考察[J]. 中草药, 2012, 43(7): 1300-1305.
- [6] 黄瑞红,肖大立. 盐酸西替利嗪鼻腔喷雾剂质量标准研究[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(20): 3407-3408.
- [7] 赖超,黄华,张涛,等. 醋氯芬酸醇质体的制备及体外经皮渗透考察[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(6): 427-431.
- [8] 白兰,尹蓉莉,李东芬,等. 龙胆苦苷脂质体的制备工艺研究[J]. 中成药, 2012, 34(8): 1484-1487.
- [9] 王博,任晓文,李洪起,等. 星点设计-效应面法优化银杏酮酯包合物的制备工艺[J]. 中草药, 2011, 42(2): 262-265.
- [10] 叶英杰,李楠,陈祝君,等. 黄芩苷、黄芩苷磷脂复合物与黄芩苷磷脂复合物鼻用温敏型原位凝胶的鼻黏膜渗透性研究[J]. 中国药房, 2011, 22(27): 2503-2505.
- [11] 王优,高永良. G-2407-3 鼻腔喷雾剂及其辅料对鼻黏膜纤毛运动的影响[J]. 解放军药理学学报, 2010, 26(1): 7-9.
- [12] 王晓丹,王晖,吴江锋,等. 复方地西洋对蟾蜍鼻黏膜纤毛毒性作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(3): 255-258.
- [13] 蒋新国. 药物的鼻腔黏膜吸收[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(11): 902-905.