

尼莫地平缓释制剂对家兔血管刺激性试验

阮莉莎, 谷勇 (四川省宜宾卫生学校生理教研室, 四川宜宾 644000)

摘要 [目的]采用家兔耳缘静脉注射法考察尼莫地平缓释制剂对家兔血管刺激性试验。[方法]将家兔分为阴性对照组(生理盐水组)、尼莫地平注射液组和尼莫地平缓释制剂组,分别通过耳缘静脉注射,给药剂量为0.5 mg/kg。[结果]生理盐水组和尼莫地平缓释制剂组没有出现明显的血管刺激现象,而尼莫地平注射液组出现强烈的血管刺激现象。[结论]尼莫地平缓释制剂与原制剂尼莫地平注射液相比,有效降低了家兔血管刺激性,为其临床上广泛应用提供了一定基础。

关键词 尼莫地平缓释制剂;血管刺激性;家兔

中图分类号 S829.1 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2014)23-07781-01

The Vascular Stimulation Test of Nimodipine Sustained Release Preparations for Rabbits

RUAN Li-sha et al (Department of Physiology, Yibin Health School, Yibin, Sichuan 644000)

Abstract [Objective] To study the vascular stimulation test of Nimodipine sustained release preparations for rabbits by ear marginal vein injection. [Method] Making the rabbit to NaCl model group, Nimodipine injection group and Nimodipine sustained release preparations group, each by ear marginal vein injection, the dose was 0.5 mg/kg. [Result] The NaCl group and Nimodipine sustained release preparations group has no obvious vascular stimulation, but the vascular stimulation of Nimodipine injection group is very obvious. [Conclusion] Nimodipine sustained release preparations effectively reduce the Vascular stimulation, and it is suitable for widely used clinically.

Key words Nimodipine sustained release preparations; Vascular stimulation test; Rabbit

目前,市售尼莫地平注射液由于含有40%有机溶剂:23.7% (v/v)乙醇和17% (v/v)PEG400,在临床使用过程中容易引起注射疼痛和在注射部位发生局部炎症,进而导致患者顺应性低,甚至导致静脉炎^[1]。

笔者在血管刺激性研究中主要参照文献以及《化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》等评价了血管刺激性的症状,同时观察了动物注射部位耳缘静脉的病理切片,综合评价并比较了尼莫地平缓释制剂与市售尼莫地平注射液的血管刺激性。

1 材料与与方法

1.1 试验仪器 戴安高效液相色谱仪 P680A 四元低压梯度泵、PDA-100 二极管阵列检测器、TCC-100 柱温箱、Chromleon 色谱工作站;瑞士 Precisa 电子天平(XR 205SM-DR);Rota vapor R-114 旋转蒸发仪(Büchi, Switzerland);Water bath B-480 (Büchi, Switzerland);pH 计(HSP0113R, Heroways);RM2235 型石蜡切片机(Leica, German);Axiovert200 型显微镜(Zeiss, German)。微量输液泵(成都豪乙生物科技有限公司);一次性使用静脉输液针(成都市新津事丰医疗器械有限公司,国食药监械准字2010第3150406号)。

1.2 主要试剂与药物 尼莫地平对照品(中国药品生物制品检定所,100270-200002);尼莫地平注射液(山西亚宝药业集团股份有限公司,国药准字 H20034057);氯化钠注射液(太极西南药业股份有限公司,国药准字 H50021611,产品批号 1191022);甲醇和乙腈均为色谱纯,其余试剂均为分析纯;水为超纯水。

1.3 实验动物 12 只新西兰大耳家兔,体重(2.0±0.5)kg,雄性由宜宾卫生学校动物中心提供。

1.4 试验方法

1.4.1 尼莫地平缓释制剂的制备。参照文献和预试验,采用共沉淀法制备尼莫地平混合胶束,具体制备方法为:称取处方量的尼莫地平原料药、蛋黄卵磷脂(EPC)、甘氨酸(SGC),置于圆底烧瓶(25 ml)中,加入一定体积的无水乙醇充分溶解,超声分散均匀。60℃旋转蒸发除去有机溶剂,形成1层透明薄膜。再用含一定浓度的NaOH的生理盐水溶解,调节pH。12 000 r/min离心5 min,除去不溶解的药物,上清液即为尼莫地平缓释制剂的分散体溶液^[2]。

1.4.2 血管刺激性试验。设定生理盐水为阴性对照,选用耳缘静脉作为用药部位。12 只家兔(体重2.5~3.0 kg)随机分为2组:I组注射氯化钠注射液;II组注射尼莫地平注射液;III组注射尼莫地平缓释制剂。每只家兔按0.5 mg/kg给药,按临床上给药方式,连续静脉滴注7 d。尼莫地平注射剂和生理盐水的体积一致。

每天给药前以及最后1次给药后48 h对家兔进行肉眼观察^[2]。48 h后处死动物,并进行组织病理学检查。2周后继续观察剩余动物,并进行组织病理学检查。

处死动物后,剪取距注射部位1 cm处兔耳。用生理盐水清洗血迹,固定于福尔马林溶液中约48 h。用石蜡包埋,HE染色后光镜下观察注射后对兔耳血管的刺激性反应。家兔血管过敏性评价标准为:0级,给药部位无明显反应;1级,给药部位静脉血管轻度瘀血、红肿;2级,给药部位静脉血管中度瘀血、红肿;3级,给药部位静脉血管重度瘀血,周围组织严重红肿。

2 结果与分析

2.1 肉眼观察结果 在尼莫地平缓释过程中动物出现深度呼吸,且极度挣扎;氯化钠注射和尼莫地平缓释制剂过程中呼吸平缓,均未出现此现象。

阴性对照组(氯化钠注射剂)家兔每次滴注前后除了进

作者简介 阮莉莎(1981-),女,四川自贡人,讲师,从事生理学方面的教学科研工作。

收稿日期 2014-07-09

时通风排湿。

PVY、根结线虫病高发区种植。

安烟1号适宜在东南烟区种植,但不宜在CMV、TMV、

表9 安烟1号全国区试抗病性人工鉴定结果

年份	品种名称	CMV(青州所鉴定)		黑胥病				TMV			
		病指	抗性	青州所鉴定		云南所鉴定		青州所鉴定		云南所鉴定	
				病指	抗性	病指	抗性	病指	抗性	病指	抗性
2006	安烟1号	57.24	S	27.50	MR	33.45	MR	26.01	MS	69.09	MS
2006	K326	64.86	S	10.08	R	46.55	MR	28.91	MS	48.33	MR
2007	安烟1号			2.70	R	38.63	MR			56.25	MS
2007	K326			7.50	R	24.53	R			84.38	S
2008	安烟1号	64.47	S	19.84	R	42.86	MR	50.40	S	59.66	MS
2008	K326	75.00	S	9.17	R	33.33	MR	47.60	S	60.95	MS

年份	品种名称	赤星病		青枯病		根结线虫病		PVY			
		云南所鉴定		青州所鉴定		贵州所鉴定		云南所鉴定		牡丹江所鉴定	
		病指	抗性	病指	抗性	病指	抗性	病指	抗性	病指	抗性
2006	安烟1号	90.48	S	19.10	MS	41.40	MR	91.67	S	55.48	S
2006	K326	51.75	MS	24.60	S	12.50	R	55.65	MS	54.03	S
2007	安烟1号	70.67	MS	12.90	MS	45.00	MR			1.86	S
2007	K326	57.00	MS	19.90	MS	26.40	MR	40.83	MR	1.57	S
2008	安烟1号	75.11	S	6.36	R	46.10	MR	56.90	MS	72.78	MS
2008	K326	56.56	MS	28.78	MR	26.40	MR	50.95	MS	68.33	MS

注:I代表免疫,R代表抗病,MR代表中抗,MS代表中感,S代表感病。数据来源于2006~2008年全国区域试验报告。

参考文献

- [1] 刘添毅,陈文韬,黄一兰,等. 烤烟新品种蓝玉一号的选育及其特征特性[J]. 中国烟草科学,2010,31(5):19-24.
- [2] 王春军,陈荣平,邱恩建,等. 烤烟新品种龙江912的选育及其特征特性[J]. 中国烟草科学,2010,31(5):25-28.
- [3] 李雪君,孙焯,段旺军,等. 烤烟新品种豫烟7号的选育及其特征特性[J]. 中国烟草科学,2011,32(3):8-11.
- [4] 贾兴华,冯全福,王元英,等. 烤烟新品种中烟102的选育及其应用评价[J]. 中国烟草科学,2011,32(6):1-6.
- [5] 贾兴华,冯全福,王元英,等. 烤烟新品种中烟202(CF202)的选育及其主要性状鉴定[J]. 中国烟草科学,2012,33(1):1-6.

- [6] 孙渭,陈志强,马英明,等. 烤烟新品种秦烟96的选育及其特征特性[J]. 中国烟草科学,2012,33(2):28-33.
- [7] 喻奇伟,翟欣,顾怀胜,等. 烤烟新品种黔西1号的选育及其特征特性[J]. 中国烟草科学,2012,33(2):34-37.
- [8] 胡日生,赵松义,杨全柳,等. 烤烟新品种湘烟3号的选育及其特征特性[J]. 中国烟草科学,2012,33(1):7-11.
- [9] 刘洪祥,罗成刚,陈志强,等. 烤烟新品种中烟104的选育及评价利用[J]. 中国烟草科学,2010,31(3):1-6,12.
- [10] 李智勇,韩晓红,谭建,等. 烤烟新品种南江3号的选育及其特征特性[J]. 中国烟草科学,2009,30(4):1-5.

(上接第7781页)

针处有出血点外,并无明显红肿、出血现象,评分为0。尼莫地平缓释剂仅仅在滴注前后进针处有出血,且血管稍有扩张,30 min后即消失,评分为0。尼莫地平注射剂出现血管刺激性;尼莫地平注射剂给药组第1、2、3天刺激性反应不明显,评分为1;从第4天开始血管充血,纹路不清晰,周围组织出现水肿现象,评分为2;第5天更加严重纹路非常不清楚,评分为3;第8天,与第5天相比,没有明显改善,评分为3。15天以后,症状有所减轻,但仍然有血管充血,水肿,评分为2。

2.2 血管的组织病理改变 通过病理切片显微镜下观察可见,尼莫地平注射液组组织切片中出现血管扩张、出血、脱落;血管周围出现水肿和炎症细胞浸润;血管内皮细胞肿胀,血管有轻微的出血,血管周围有轻微水肿和少量炎症细胞。然而,尼莫地平缓释剂和氯化钠注射液组没有出现上述情况。

3 讨论与结论

血管刺激性试验是用于评估注射剂安全的重要指标。该试验表明尼莫地平市售注射液具有严重的血管刺激性,与临床研究的结果相一致。另外,尼莫地平市售注射剂具有血

管刺激性的原因是其处方中含有大量乙醇^[3]。尼莫地平具有扩张血管的作用增加血管渗透性^[4],从而导致血、药物和乙醇的渗漏。在治疗蛛网膜下出血的病人时,常常需要10~14 d的治疗,并且每天要静脉滴注约10 h^[5]。处方中大量的乙醇导致了注射疼痛,因而患者顺应性低^[5]。尼莫地平缓释剂和氯化钠注射液并没有混合有机溶剂导致的副作用,没有出现上述血管刺激性。

笔者通过血管刺激性试验研究了尼莫地平缓释制剂和市售尼莫地平注射液的刺激性。结果发现,与市售尼莫地平注射液相比,尼莫地平缓释制剂没有血管刺激性,使用更加安全,有望成为市售注射液的替代品进行进一步开发和

参考文献

- [1] BREWSTER M E,盛坤贤. 环糊精在注射剂中应用的前景[J]. 国外医药·合成药·生化药·制剂分册,1990(6):360-362.
- [2] 宋旭. 尼莫地平混合胶束注射液的研究[D]. 成都:四川大学,2013.
- [3] CANNON J B, ADEYINKA WILLIAMS N, PAPP K J. Reduction of pain on intravenous infusion with bile salt formulations for a macrolide antibiotic[J]. International Journal of Pharmaceutics, 1995, 114:65-74.
- [4] SMALL D M, BOURGÈS M, DERVCHIAN D. Ternary and quaternary aqueous systems containing bile salt, lecithin, and cholesterol[J]. Nature, 1966, 211:816-818.
- [5] 谷福根,吴春芝,刘红在. 我国药用静脉注射乳剂的研究进展[J]. 中国新药杂志,2010(16):1415-1421.