

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00299

· 论 著 ·

氢溴酸东莨菪碱口崩片抗晕动病药效学研究

赵 一, 胡晋红*, 朱全刚, 刘继勇

第二军医大学长海医院药学部, 上海 200433

[摘要] **目的** 评价基于纳米粒-微球系统(NiMS)的氢溴酸东莨菪碱口崩片对晕动病的防治作用。**方法** (1)将小鼠放进旋转刺激装置中进行旋转刺激,制备小鼠晕动综合征模型,出现立毛、肌肉震颤、大小便失禁症状等,观察实验前20 min灌胃给予口崩片6、12、24 mg/kg对小鼠晕动病样综合征的预防和治疗作用。(2)家兔右侧颈总动脉局部敷贴胆碱酯酶抑制剂对氧磷,家兔出现逆向(左向)转圈,逆向转圈3转/min以上为阳性症状;实验前10 min将口崩片按0.12、0.24、0.36、0.48、0.72、0.96、1.44 mg/kg置于家兔口中令其自然崩解后吞咽,观察对晕动病的防治作用。**结果** 对于小鼠晕动病样综合征,氢溴酸东莨菪碱口崩片6 mg/kg与等剂量普通片相比差异无统计学意义($P=0.674$),与空白组相比差异有统计学意义($P=0.001$)。口崩片抗晕动效果在6~24 mg/kg范围内具有剂量依赖性。对于家兔逆向转圈综合征,氢溴酸东莨菪碱口崩片的半数有效量(ED_{50})为0.476 mg/kg,剂量取对数后对抑制率进行曲线拟合,方程为 $y=0.679x+0.724$, $R=0.929$ 。**结论** 基于NiMS的氢溴酸东莨菪碱口崩片具有抗晕动效果。

[关键词] 口崩片;东莨菪碱;晕动病;治疗结果

[中图分类号] R 852.33

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2011)03-0299-03

Efficiency of scopolamine hydrobromide orally disintegrating tablets in treatment of motion sickness

ZHAO Yi, HU Jin-hong*, ZHU Quan-gang, LIU Ji-yong

Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficiency of scopolamine hydrobromide orally disintegrating tablets (SHODT) based on nanoparticles-in-microsphere system in treatment of motion sickness. **Methods** (1) Each mouse was placed in a rotation device to induce motion sickness; the animals received gastric infusion of SHODT (6 mg/kg, 12 mg/kg, and 24 mg/kg) 20 min before rotation to observe the preventive and therapeutic effect of SHODT. (2) Paraoxon (10 μ l) was locally applied to the right carotid artery of rabbits to induce forced reverse circling (exceeding 3 round/min was taken as positive). Ten minutes before application of paraoxon, SHODT (0.12 mg/kg, 0.24 mg/kg, 0.36 mg/kg, 0.48 mg/kg, 0.72 mg/kg, 0.96 mg/kg, and 1.44 mg/kg) was put into rabbit mouths for natural disintegration and swallow; symptoms of motion sickness was observed 40 min after paraoxon application. **Results** We found that SHODT at 6 mg/kg had a similar effect to the same dosage of normal tablets for motion sickness in mice ($P=0.674$) and had a significantly different effect with blank control ($P=0.001$). The anti-motion sickness effect of SHODT was in a dose-dependent manner within the range of 6-24 mg/kg. The ED_{50} value of SHODT was 0.476 mg/kg in rabbits treated with local paraoxon. The linearity formula between the dose in logarithmic and the efficiency was $y=0.679x+0.724$, $R=0.929$. **Conclusion** SHODT based on nanoparticles-in-microsphere system possess an effective anti-motion sickness effect.

[Key words] orally disintegrating tablets; scopolamine; motion sickness; treatment outcome

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(3):299-301]

晕动病(motion sickness, MS)是机体由于异常运动刺激而引起的一系列神经系统功能紊乱症候群,主要表现为面色苍白、恶心、呕吐、流涎、出汗等^[1]。目前认为其发病机制与前庭胆碱能功能亢进有关^[2]。东莨菪碱是疗效最确切的抗晕动病药物,

但其嗜睡、视力模糊、记忆力下降等不良反应影响了其应用。晕动病严重影响着人们的旅行和部队的军事训练,开发新型抗晕动药物尤其对军事作战意义重大。基于纳米粒-微球系统(nanoparticles-in-microsphere system, NiMS)的氢溴酸东莨菪碱口崩片

[收稿日期] 2010-12-20

[接受日期] 2011-02-01

[基金项目] 国家科技重大专项基金(2009ZX09004-069). Supported by National Science and Technology Major Project of China (2009ZX09004-069).

[作者简介] 赵 一, 硕士生. E-mail: zhaoyi5951357@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873724, E-mail: hjh@smmu.edu.cn

不仅可以做到无水送服,有利于吞咽困难的患者和缺水状态应用^[3],增加晕动病易发人群用药的顺应性,还可以通过剂型优势做到快速起效,延长药效。为确定氢溴酸东莨菪碱新剂型的在抗晕动病中的作用,并为毒理学和临床用药剂量提供依据,我们通过两种动物实验模型对其药效学进行了考察。

1 材料和方法

1.1 药品和试剂 氢溴酸东莨菪碱口崩片和普通片由本实验室自制,东莨菪碱口崩片是将药物包裹进壳聚糖微囊形成纳米级微球,然后通过喷雾干燥将未包裹的药物充分与辅料混匀,最后通过压片形成口崩片。羧甲基纤维素钠(CMC-Na)由上海凌峰化学试剂公司提供,对氧磷由德国 Sigma 出品(纯度为 99%);二甲基亚砜(DMSO)由北京亚太精细化工公司提供,分析纯;奴夫卡因由第二军医大学长海医院药学部自制,批号为 090904。

1.2 实验动物 SPF 级♂昆明种小鼠 72 只,体重(20±2) g;清洁级♂新西兰大白兔 72 只,体重(2.2±0.2) kg,动物均购自第二军医大学实验动物中心,小鼠合格证号为 SCXK(沪)2007-0003;家兔合格证号为 SCXK(沪)2007-0011,所有动物均在第二军医大学实验动物中心饲养,温度为(22±2)℃,光照时间为 8:00~20:00,按《动物饲养指南》饲养,实验前禁食 12 h。

1.3 氢溴酸东莨菪碱口崩片抗小鼠晕动病药效学实验 取昆明种小鼠 60 只,随机分为 5 组(每组 12 只):空白片组、氢溴酸东莨菪碱普通片组(12 mg/kg)、氢溴酸东莨菪碱口崩片高、中、低剂量组(6、12、24 mg/kg)。根据临床给药剂量,按体质量系数换算出小鼠给药初始剂量为 3 mg/kg,但预试验表明在 6 mg/kg 开始起效。实验前将口崩片研碎,临用前与 1% CMC-Na 混匀,每只小鼠灌胃 0.4 ml,普通片和空白片采用同样给药方式。给药 20 min 后小鼠均被放进独立的离心笼(直径 20 cm,高 25 cm),之后悬吊在旋臂上,每只离心笼离转台中心轴线 35 cm,整个转台由随动控制力矩马达驱动。转台有 3 个臂,旋转速度为 60 转/min,每组动物旋转刺激 40 min 后放在地上观察 10 min。由于小鼠对这种刺激会出现立毛、颤栗、大小便失禁,与呕吐有相似的行为表现,因此可以把这些作为评分标准。评分标准参考文献[4](表 1)。根据评价标准对晕动症状得分加和。

1.4 氢溴酸东莨菪碱口崩片抗家兔晕动病药效学实验 为了充分模拟口崩片的临床给药途径,我们采用了家兔进行药效学的进一步考察。实验家兔随

机分为 9 组,每组 8 只:空白片组、普通片组(0.72 mg/kg)、口崩片各剂量组(0.12、0.24、0.36、0.48、0.72、0.96、1.44 mg/kg),此剂量也由临床给药剂量换算而得。于麻醉前将口崩片置于家兔舌上并闭合其口腔,普通片和空白片采用药片加水送服。将家兔仰卧固定于兔台,暴露颈部,2%奴夫卡因局麻后分离出右侧颈总动脉约 2 cm,用 3 层滤纸将剥离出的颈总动脉包上,并在其下放一块锡箔纸与周围组织分开,用移液枪推出 10 μl 对氧磷溶液滴在滤纸上,对氧磷溶液采用每 10 μl DMSO 中加 1.31 μl 对氧磷制得^[5]。最后用锡箔纸包好,缝合伤口后将动物放到地板上自由活动。观察给药后 40 min 内家兔出现逆向转圈数,3 转/min 以上为晕动病样阳性体征。

表 1 小鼠晕动指数评价标准
Tab 1 Evaluation criteria for motion sickness(MS) index in mice

MS symptoms	Scores
Fecal granules	None: 0; 1 per fecal granule
Urination	None: 0; urination: 1.2
Piloerection	None: 0; light: 0.6; severe: 1.2
Tremor	None: 0; tremor: 1.2

1.5 统计学处理 采用 SPSS 软件对药效学实验中各组得分进行 ANOVA 分析;采用 SAS 软件计算半数有效量(ED₅₀)。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 小鼠药效学实验 小鼠旋转刺激后会出现立毛、震颤、大小便失禁等症状,评分结果如图 1 所示。氢溴酸东莨菪碱口崩片低、中剂量与空白组相比差异有统计学意义(P=0.004);高剂量与空白组相比差异有统计学意义(P=0.000)。口崩片高剂量和普通片相比差异有统计学意义(P=0.000);在等剂量下小鼠氢溴酸东莨菪碱口崩片平均得分比普通片低,但差异无统计学意义(P=0.102)。

2.2 家兔药效学实验 空白片组 8 只大白兔于右侧颈总动脉局部敷贴对氧磷约 10 min 后均出现逆向转圈,但转圈持续时间差别较大,同时还伴有右侧瞳孔缩小、流涎、四肢无力、大小便失禁、头部震颤等症状,2 只最后死亡。普通片组和口崩片组预先给药后都表现出对抗逆向转圈作用,与前者相比同等剂量下口崩片组的抑制率更高,但差异无统计学意义(P=0.685);口崩片表现出剂量依赖性(表 2);剂量取对数(y)后对抑制率(x)进行曲线拟合,方程为y=0.679x+0.724,R=0.929;各剂量和抑制率曲线拟

合结果如图 2。经计算,ED₅₀=0.476 mg/kg。

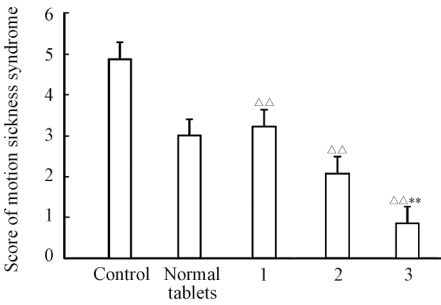


图 1 氢溴酸东莨菪碱口崩片对小鼠晕动病样综合症的抑制作用

Fig 1 Efficacy of scopolamine hydrobromide orally disintegrating tablets in prevention of motion sickness syndrome in mice 1,2,3; 6,12,24 mg/kg NiMS, respectively. * * $P<0.01$ vs normal tablets group; $\Delta\Delta P<0.01$ vs control group. $n=12$, $\bar{x}\pm s$

表 2 氢溴酸东莨菪碱口崩片对家兔晕动病样综合症的抑制作用

Tab 2 Efficacy of scopolamine hydrobromide orally disintegrating tablets in prevention of motion sickness syndrome in rabbits

(n=8)			
Drug	Dose (mg/kg)	Animal number	Inhibition ratio(%)
Control	0	8	0
Normal tablets	0.72	4	50.0
NiMS tablets	0.12	7	12.5
NiMS tablets	0.24	6	25.0
NiMS tablets	0.36	4	50.0
NiMS tablets	0.48	5	37.5
NiMS tablets	0.72	3	62.5
NiMS tablets	0.96	1	87.5
NiMS tablets	1.44	2	75.0

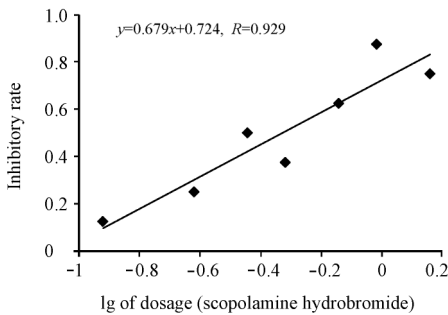


图 2 氢溴酸东莨菪碱口崩片剂量与家兔晕动病样综合症抑制率曲线

Fig 2 A curve fitting between inhibition of motion sickness and dose of scopolamine hydrobromide orally disintegrating tablets

3 讨论

氢溴酸东莨菪碱很早就用于晕动病的治疗,已经开发的剂型有口香糖咀嚼片、透皮贴剂、普通片剂等,虽然用药方便,但也存在释药缓慢、半衰期短等缺点,而且晕动病发生前患者一般会出现食欲不振,服药后乘坐交通工具时易呕吐,再次服用药物较为困难。口崩片的剂型可以做到无水送服,利用唾液即刻崩解,患者顺应性较好,还可以解决吞咽困难和无水缺水等不利条件。基于 NiMS 的氢溴酸东莨菪碱口崩片除了具有以上优势,其缓释作用可以延长东莨菪碱的作用时间,这些通过药效学实验无法充分表现出来,通过 Beagle 犬体内药动学实验我们发现,普通片和口崩片的 $T_{1/2}$ 分别为 (2.83 ± 0.45) h 和 (3.85 ± 0.82) h, T_{max} 分别为 (1.25 ± 0.27) h 和 (0.42 ± 0.09) h,说明口崩片起效更快速,且作用更持久。基于 NiMS 的氢溴酸东莨菪碱口崩片的抗晕动疗效肯定,具有较强的军事和民用意义,其临床应用前景较好。由于晕动病的机制尚未完全清楚,因此目前还没有理想的动物模型用于评价抗晕动病药物。本研究所采用的 2 种动物模型相对稳定,评价指标较为客观和权威,在家兔实验中,如果比较各时间段动物转圈次数更能准确地评价各给药组药效,但部分家兔逆向转圈呈间歇性,故以阳性动物数为考察指标,同样,在小鼠旋转刺激模型中,分时间段比较各阶段症状更为客观,但是小鼠对晕刺激具有耐受性,小鼠受到惊吓后也会出现立毛,大小便失禁等情况,所以我们采用了结束后一并记录的方法。

[参考文献]

[1] Rine R M, Schunbert M C, Balkany T J. Visual-vestibular habituation and balance training for motion sickness[J]. Phys Ther, 1999,79:949-957.

[2] 李 更,王丽韞,郑健全,刘 河,仲伯华,刘克良. 盐酸苯环壬酯左旋体及光学异构体抗动物晕动病药效学研究[J]. 中华航空航天医学杂志,2006,17:87-91.

[3] 吕维玲,胡晋红,刘思恒,李凤前,朱全刚. 氢溴酸东莨菪碱口崩片的制备[J]. 第二军医大学学报,2010,31:558-560. LÜ W L, Hu J H, Liu S H, Li F Q, Zhu Q G. Preparation of orally disintegrating tablets of scopolamine hydrobromide[J]. Acad J Sec Mil Med Univ,2010,31:558-560.

[4] Yu X H, Cai G J, Liu A J, Chu Z X, Su D F. A novel animal model for motion sickness and its first application in rodents [J]. Physiol Behav,2007,92:702-707.

[5] Yang T D, Pei J S, Yang S L, Liu Z Q, Sun R L. Medical prevention of space motion sickness-animal model of therapeutic effect of a new medicine on motion sickness[J]. Adv Space Res,2002,30:751-756.