

文章编号：(2003)01-0001-05

## pH 对盐酸氯胺酮离体家兔鼻粘膜渗透性的影响

王惠姝<sup>1</sup>, 张锦<sup>2</sup>, 徐晖<sup>1</sup>, 陈大为<sup>1</sup>, 丁平田<sup>1</sup>

(1. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 中国医科大学第二临床学院麻醉科, 辽宁 沈阳 110014)

**摘要：**目的 研究 pH 值对盐酸氯胺酮经离体家兔鼻粘膜渗透性的影响，为经鼻腔给药的处方设计和优化提供依据。**方法** 用体外扩散实验考察各种 pH 值条件下离体兔鼻粘膜对氯胺酮的透过性。**结果** pH 值小于 7.40 时，氯胺酮的渗透系数无明显变化，而当 pH 值由 7.40 升高至 8.23 时，渗透系数大幅度增加。**结论** pH 对氯胺酮经离体兔鼻粘膜的渗透性有较大的影响。对于弱酸弱碱性药物，pH 值是一个必须考虑的处方因素。

**关键词：**药剂学；鼻腔给药；鼻粘膜渗透性；盐酸氯胺酮；pH

**中图分类号：**R94      **文献标识码：**A

氯胺酮 (ketamine, KET) 是一种新型的分离麻醉药，其镇痛效能极强，起效迅速，广泛应用于临床。目前国内外常用的剂型有盐酸氯胺酮 (KET·HCl) 的注射剂、口服液和栓剂等。

鼻腔作为全身作用药物的给药部位日益受到人们的关注，鼻腔给药有如下诸多优点：(1) 吸收迅速、完全，从而适用于小剂量给药；(2) 鼻腔给药可避免药物对胃肠道的刺激及胃酸和消化酶对药物的破坏；(3) 可避免肝脏的首过作用，生物利用度高。(4) 分子质量小的药物生物利用度很高，分子质量大的多肽和蛋白类药物也能在吸收促进剂的作用下较好的吸收。

经鼻腔给药的生物利用度主要取决于药物的性质。小分子药物较容易透过粘膜<sup>[1,2]</sup>，脂溶性药物也较易透过<sup>[3]</sup>。KET·HCl 为小分子化合物，同时又具有良好的脂溶性，这表明 KET·HCl 在鼻腔应该有较好的吸收。为了更深入地了解 KET·HCl 在鼻粘膜的吸收性质，选用离体鼻粘膜扩散实验进行实验研究。作者研究了 pH 值对盐酸氯胺酮经家兔离体鼻粘膜渗透性的影响。

### 1 材料与仪器

盐酸氯胺酮 (KET·HCl, 华北制药厂)，正辛醇 (天津博迪化工有限公司)，甲醇 (山东禹王实业有限公司禹城化工厂)，其余试剂均为市售分析纯。

高效液相色谱仪 (美国 Perkin Elmer 公司)，MD 100—1 型电子天平，79 HW—1 恒温磁力搅拌器 (浙江乐成电器厂)，pH S—3C 型酸度计 (上海伟业仪器厂)，水平扩散池 (沈阳玻璃

收稿日期：2003-04-30

作者简介：丁平田 (1969-)，男 (汉族)，山东临朐人，副教授，博士，硕士生导师，主要从事药剂学研究，Tel: (024)23953228, E-mail: dingpingtian@yahoo.com.cn.

仪器厂),鼻骨膜剥离器(沈阳医药集团公司医疗器械公司)。

## 2 方法

### 2.1 离体鼻粘膜的制备

健康家兔,雌雄兼用,体重 2.0~3.0 kg,耳缘静脉注射空气针处死。剔除鼻上部覆盖的皮毛,打开鼻腔,用鼻骨膜剥离器沿鼻中隔和后壁粘膜将鼻粘膜小心剥离,用冷 Ringer 液轻轻清洗所取粘膜,将粘连的软骨除去。处死动物后 20 min 内开始体外扩散实验。

### 2.2 实验介质组成

以林格液(Ringer solution)为扩散介质<sup>[1]</sup>。该溶液由两部分组成:一部分含 125 mmol·L<sup>-1</sup>氯化钠,5 mmol·L<sup>-1</sup>氯化钾,1.4 mmol·L<sup>-1</sup>氯化钙;另一部分含 1.2 mmol·L<sup>-1</sup>一水磷酸二氢钠,10 mmol·L<sup>-1</sup>碳酸氢钠及 11 mmol·L<sup>-1</sup>葡萄糖。上述两溶液于低温下贮存,使用前等量混合。

### 2.3 渗透实验

采用自制 Durrheim 渗透扩散装置,包括供给池和接受池,有效扩散面积为 0.59 cm<sup>2</sup>。与传统的 Valia-Chien 扩散池不同的是,每个半池有 2 个侧臂,分别用于导入混合气体和取样。保持离体鼻粘膜的形状将其固定在 2 池之间,使粘膜层面向供给池,浆膜面向接受池。向接受池中加入 Ringer 液 2 mL,同时施加一轻微流体静压(1 cm H<sub>2</sub>O 柱)来验漏,这一实验能够准确地检验出导致渗漏的不完全密封和肉眼看不到的穿孔<sup>[2]</sup>。在两只扩散池中分别放入等体积 Ringer 液(2 mL)。同时,两侧各放一只小型搅拌子,转速 100 r·min<sup>-1</sup>。在粘膜两侧以每秒钟约 2~3 个气泡的速度通入 O<sub>2</sub> 和 CO<sub>2</sub> (95:5) 的混合气体。实验装置如图 1 所示。在 37 恒温水浴中平衡 30 min 后,供给池和接受池分别换以预热至 37 的药液和 Ringer 液,体积均为 2 mL,于实验开始后的第 20、40、60、90、120 min 从接受池中取样 1.4 mL,同时补充等体积的空白 Ringer 液。样品经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,续滤液于 4 冰箱中贮存,待测定。

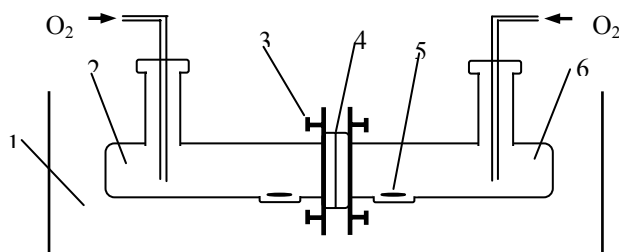


Fig. 1 Apparatus used for *in vitro* drug permeation studies

1—Water bath; 2—Receptor chamber; 3—Screw bolt;  
4—Nasal mucosa; 5—Magnetic stirring bar; 6—Donor chamber

## 2.4 样品测定

参照文献[3]，用 HPLC 方法测定样品中的 KET 的浓度。色谱条件：色谱柱为 Kromasil (ODS 150 mm×4.6 mm ID, 5 $\mu$ m, 中国天河公司)；流动相为甲醇-水 (50:50, pH6.0)；检测波长为 268 nm；柱温为 30 $^{\circ}$ C；流速为 1.0 mL·min $^{-1}$ 。

应用外标法，以峰面积定量，在 25.15~603.6 mg·L $^{-1}$  内，样品质量浓度与峰面积线性关系良好，标准曲线方程为： $A=1\ 789.4C+4\ 220.9$  ( $r=0.999\ 8$ )。

## 3 结果与讨论

图 2 是不同 pH 值下 KET 经家兔离体鼻粘膜的渗透动力学曲线，从图 2 可以看出，达到稳态后 KET 以恒定的速率透过离体鼻粘膜，累积药物透过量与时间呈良好的线性关系。

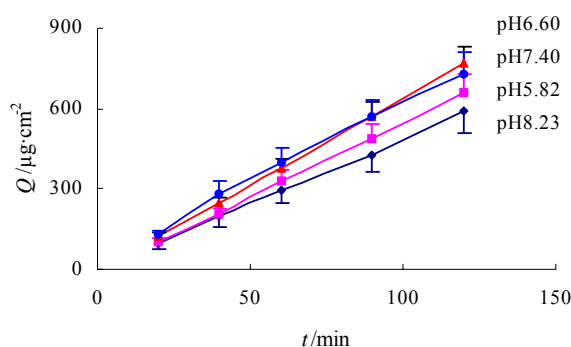


Fig. 2 The permeation kinetic profiles of ketamine hydrochloride across nasal mucosa *in vitro* at different pH ( $n=5$ )

由曲线进行线性回归，计算各 pH 值下的稳态流量，结果列于表 1。

Table 1 Effect of pH on the permeability of ketamine (KET) across excised rabbit nasal mucosa ( $n=5$ )

pH	$J_{ss} \times 10^3 / \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$	$P_{app} \times 10^6 / \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$	[B/BH $^+$ ]
5.82	$3.640 \pm 0.302$	$2.056 \pm 0.170$	0.021
6.60	$4.191 \pm 0.479$	$2.144 \pm 0.138$	0.126
7.40	$3.838 \pm 0.421$	$2.047 \pm 0.224$	0.794
8.23	$3.187 \pm 0.274$	$3.233 \pm 0.278$	5.370

表观透过系数 ( $P_{app}$ ) 定义为<sup>[4]</sup>

$$P_{app} = \frac{J_{ss}}{C_0 \cdot A \cdot 3600} = \frac{\Delta Q}{\Delta t \cdot C_0 \cdot A \cdot 3600} \quad (1)$$

其中  $J_{ss}$  为稳态流量， $C_0$  为供给池初始药物质量浓度， $A$  为有效透过面积， $Q$  为药物累积透过量， $t$  为取样时间间隔。所以可由 KET 经鼻粘膜渗透动力学曲线的稳态部分的斜率，即稳态流量求得不同 pH 值下的 KET 的粘膜渗透系数，计算结果见表 1。

将渗透系数对 pH 值作图, 得到如图 3 所示的曲线。由图 3 可以看出, pH 小于 7.40 时, KET 的渗透系数无明显的变化, 而当 pH 值由 7.40 升高至 8.23, 渗透系数大幅增加。根据 Handerson-Hasselbalch 方程可以计算出的非解离态和解离态氯胺酮的浓度比值, 结果见表 1。对于弱碱性药物, 当  $\text{pH} < \text{pKa}$  ( $\text{pKa} = 7.5$ ) 时,  $[\text{B}] \ll [\text{BH}^+]$ , 氯胺酮主要以解离态存在; 在碱性条件下  $\text{pH} > \text{pKa}$ ,  $[\text{B}] \gg [\text{BH}^+]$ , 氯胺酮主要以非解离态存在。在  $\text{pH} < 7.4$  的条件下, 药物的渗透系数基本相等, 说明这时药物主要以离子形式透过鼻粘膜。当给药池中的 pH 升高至 8.23 时, 药物非解离型与解离型的比值为 5.37, 所以药物渗透系数的增加主要应归因于药物非解离型与解离型比值的增加。

对于弱酸弱碱性药物, pH 值是一个必须考虑的处方因素。实验结果表明, 氯胺酮游离碱较离子型透过性强, 所以制备盐酸氯胺酮粘膜给药制剂时, 应在溶解度许可和粘膜可耐受的范围之内, 选择一个适当的 pH 值, 以增加药物经粘膜透过的量。

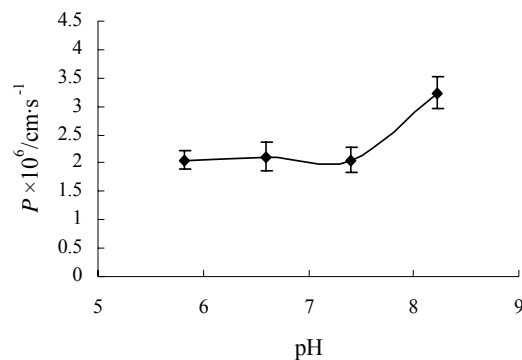


Fig. 3 Profile of permeation coefficient versus pH

#### 参考文献:

- [1] Hideshi N, Satoko I, Kazuo O, *et al.* Screening of cationic compounds as an absorption enhancer for nasal delivery[J]. *Int J Pharm*, 1999, 185: 1-12.
- [2] Hersey SJ, Jackson RT. Effect of bile salts on nasal permeability *in vitro*[J]. *J Pharm Sci*, 1987, 76 (12): 876-879.
- [3] ZHANG Dan, JIANG Yan. Simultaneous determination of ketamine phenobarbitone and atropine in plasma by RP-HPLC[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*(中国医院药学杂志), 1997, 17(3): 101-103.
- [4] ZHENG Jun-min. Transdermal drug delivery new dosage form(经皮给药新剂型)[M]. Beijing: People healthy press, 1997. 271-282.

## Effects of pH on the permeability of ketamine hydrochloride through excised rabbit nasal mucosa

WANG Hui-shu<sup>1</sup>, ZHANG Jin<sup>2</sup>, XU Hui<sup>1</sup>, CHEN Da-wei<sup>1</sup>, DING Ping-tian<sup>1</sup>

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Department of Anesthesiology, China Medical University Attached Second Hospital, Shenyang, 110014, China)

**Abstract: Objective** To study the effects of pH on the nasal permeability of ketamine hydrochloride (KET·HCl). **Methods** The permeability of KET across excised rabbit nasal mucosa was measured using *in vitro* diffusion cell method at various pH. **Results** The partition coefficient does not vary obviously when the pH in donor is below 7.40, while it increases markedly when pH changed from 7.40 to 8.23. **Conclusion** The pH value is an important factor that affected the penetrability of ketamine hydrochloride through the excised rabbit nasal mucosa, which must be considered when designing a nasal used formulation, especially for a weak base or acid drug.

**Key words:** pharmaceutics; nasal drug administration ; nasal permeability ; ketamine hydrochloride ; pH value