

## 可生物降解缓释技术在镇痛释药系统的应用

陆 蕾, 邹 豪, 高 申\*

(第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433)

**摘要:** 作者查阅近 10 余年来镇痛药物可生物降解缓释给药系统在疼痛治疗应用中的文献, 从常用于镇痛释药系统的可生物降解聚合物、可生物降解材料制备的新型镇痛释药系统、聚合物载体结构特征分析、用于评价镇痛释药系统的动物模型、镇痛释药系统的临床研究情况对该系统的研究进展进行归纳和总结, 并对已上市的长效镇痛释药系统进行了介绍。

**关键词:** 镇痛药物; 生物降解聚合物; 镇痛释药系统

**中图分类号:** R943.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-0440(2008)05-0364-05

## Application of biodegradable sustained-release techniques in analgesic drug delivery system

LU Lei, ZOU Hao, GAO Shen

(Department of Pharmaceutical Science, School of Pharmacy, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**Abstract:** The application of biodegradable sustained-release analgesic drug delivery systems in pain management is reviewed in this article. The biodegradable polymers, forms of polymeric delivery systems, analysis of carrier structural features, animal models and clinical trials of novel biodegradable analgesic drug delivery systems are all-round introduced. Commercial available sustained/controlled-release products in pain management are also mentioned.

**Key words:** analgesic drugs; biodegradable polymers; analgesic drug delivery systems

疼痛是由实际的或潜在的组织损伤所引起的不愉快的感觉和情感经历<sup>[1]</sup>。当今世界,疼痛也是最显著的公共卫生问题之一,据测算,全世界约有 21.5% 人口在遭受疼痛的困扰,仅在美国,每年因疼痛问题所造成的诊疗、医药及误工费等损失就达 1 650 亿美元<sup>[2]</sup>。疼痛反映了由病理生理、心理以及遗传等多种因素交织所造成的复杂感受,较为严重的疼痛可对人们的学习、生活、精神构成非常严重的影响,如果治疗不当,疼痛往往会导致严重的免疫和代谢紊乱。因此,应对疼痛有更广泛而深入的了解,并应努力找到更好的治疗疼痛的方法。目前,对疼痛的治疗效果因所用药物化学结构所决定的不同作

用时间、药物严重的不良反应以及传统的给药方式而受到限制。

疼痛的治疗效果会因所选用的药物以及给药方式的不同受到影响。口服给药时,由于首过效应的影响,只有少部分药物能够到达靶部位发挥疗效,为了维持有效血浆药物浓度,必须要给予很高的剂量,这就导致血药浓度在过量与最低有效浓度之间波动,使得镇痛效果不理想;血管内给药虽然可以避免首过效应,但会使不良反应发生率有所上升,必须要持续监测;局部给药可以使药物直接作用于患处,可降低血药浓度并减少不良反应。

随着可生物降解控缓释载药技术应用于临床,人们在镇痛治疗中获益匪浅,这种技术不仅为多种药物提供了更好的给药方式,而且减少了药物的不良反应并提高了患者的顺应性。可生物降解控缓释递药系统是以高分子聚合物为载体,能进行局部给药并按预先设计的速度控制药物释放的新型给药系

收稿日期:2008-03-25

作者简介:陆 蕾,女,在读博士研究生,研究方向:药剂专业,  
Tel:13816410669,E-mail:lulei\_fi@hotmail.com

\* 通讯作者:高 申,男,教授,博士生导师,研究方向:药剂专业,  
Tel:021-25070392,E-mail:ggs99@126.com

统。近年来,基于这种递药系统所进行的镇痛药物控缓释剂型的研究得到了广泛的关注。可以生物降解高分子材料为载体的植入型控缓释载药系统经历了一系列的发展过程,最初为植入型固体制剂,如挤出法制备的微棒、热压法制备的镇痛片剂等,均需要进行局部外科手术进行埋植,临床使用存在一定局限性;为改善这种局限,微囊、微球、纳米粒、脂质体等新的可注射型释药系统应运而生,极大地促进了镇痛释药系统的发展。相对于固体植入剂,这类微粒制剂载药量比较小,制备过程也较为复杂,而且纳米粒、脂质体释药时间相对较短,使其作为镇痛释药系统在多种疼痛治疗方面的应用也受到了一定限制。

以生物可降解聚合物为载体的植入型控缓释给药系统,可以提供精确的释药速度,这种调控由系统本身的特性所决定,可在一个明确的时间范围内以预先设计的速率释放药物,它不仅可以延长镇痛时间,减少药物不良反应,而且不需连接导管、镇痛泵或输注装置,给药结束也不用手术取出,极大地提高了患者的顺应性。

笔者将从以下几个方面对生物降解缓释剂型在疼痛治疗中的研究进展进行介绍。

## 1 常用于镇痛释药系统的可生物降解聚合物

可生物降解的聚合物应用于植入型控缓释剂型的研究,最大的优点是在体内以预先设计的方式代谢,得到生物相容性的无害终产物。近 20 多年来,聚酯类 (polyesters)、聚原酸酯 (polyorthoesters, POE) 和聚羧酸酐 (polyanhydrides) 是被研究最多的、非常具有临床应用价值的植入型镇痛药物载体聚合物。

### 1.1 聚酯类

聚乳酸 (PLA) 及乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 是首批被美国 FDA 批准进入临床的可生物降解的高分子聚合物。可根据不同的乳酸:羟基乙酸比例制备出不同分子量的 PLGA。药物从聚合物中释放是通过扩散作用和聚合物的溶蚀降解来完成的<sup>[3]</sup>。均匀的本体溶蚀和非均匀的表面溶蚀在大多数聚合物降解过程中都会出现。药物在体内或释放介质中从 PLA 和 PLGA 为骨架材料的剂型中释放时,会形成大量孔道,由于聚合物的降解速度小于水的渗透速度,因而 PLA 和 PLGA 主要是通过本体溶蚀降解。其降解时间可根据不同的分子量和成分比例从

几周到几个月不等。这种可以缓慢降解、释放药物的特性在临床治疗慢性疼痛方面具有独特的优势。

### 1.2 聚原酸酯

POE 在近 30 年来得到了较为深入的研究,POE 是通过多元原酸或多元原酸酯与多元醇类在无水条件下缩合形成原酸酯键而制得的生物可降解高分子材料,通过表面溶蚀而降解。已研制出的 4 代 POE 材料中,只有第 4 代的凝胶状半固体材料适于作为医用缓释载体。Heller 等<sup>[4]</sup>制备了甲哌卡因 POE 制剂用于术后镇痛,这种剂型首先在动物模型上进行研究,现已进入 II 期临床试验。也有研究将 POE 制备成为布比卡因微球,实验发现这种材料非常适于作为术后镇痛药物载体应用于临床<sup>[5]</sup>。

### 1.3 聚酸酐

聚酸酐是 20 世纪 70 年代末 80 年代初,以美国麻省理工大学教授 Langer 为首的研究小组利用酸酐键不稳定的性质,合成的一系列脂肪和芳香混聚酸酐的医用可生物降解高分子材料。由聚酸酐制备的载药装置在水性介质中酐键水解,发生表面溶蚀,生成小分子物质易于排出体外,因而具有良好的生物相容性、无毒和无刺激性。其中聚 1,3-双(对羧基苯氧基)丙烷:癸二酸 [P(CPP: SA, 20: 80)] 和脂肪酸二聚癸二酸 [P(FAD: SA, 50: 50)] 已被美国 FDA 批准为药用辅料用于人体<sup>[6]</sup>。

## 2 可生物降解材料在新型镇痛释药系统的应用

为了便于临床给药或适应某些药物特殊的药理学特性,各类镇痛药物以可生物降解高分子材料为载体被制备成多种缓释剂型,其中最常见有以下几种。

### 2.1 微球和微囊

微球和微囊可通过注射途径局部给药,能有效控制局麻药或镇痛药的释放,最大限度地减少不良反应的发生,并能显著降低患者因重复给药所引起的不适,是被研究最多的剂型。注射给药不需要植入或取出的手术过程,因而比固体植入剂更具有优势。Le Corre 等<sup>[7]</sup>采用喷雾干燥法制备了盐酸布比卡因 PLGA 微球,以盐酸布比卡因注射剂为对照,注射于绵羊的臂丛神经。微球载药量为注射剂的 10 倍,体内药效学结果表明,微球组与注射剂组的血药浓度相似,均低于  $100 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,微球血药浓度达峰时间 ( $T_{\max} = 6 \text{ h}$ ) 显著长于注射剂 ( $T_{\max} = 1 \text{ h}$ ), 可达到 24 h 持续肋间神经阻滞。这个实验表明,微球不

仅通过控制释放延长神经阻滞时间,而且局部给药还降低了布比卡因全身吸收的副作用,增加了用药安全性。Pedersen 等<sup>[8]</sup>以 18 名健康志愿者为对象,以布比卡因注射液为对照,进行了 3 种剂量布比卡因 PLGA 微囊皮下浸润镇痛作用起效和持续时间的试验。研究发现,微囊与注射剂虽然在镇痛效果方面没有显著差异,但注射剂最佳效能持续时间为 2~4 h,明显短于微囊(4~24 h),在给药后 24~96 h 期间,微囊镇痛作用显著强于注射剂,其镇痛效果可达到 96 h。Tuncay 等<sup>[9]</sup>以 PLGA(50:50)为载体材料,制备了双氯芬酸钠微球,并注射到家兔关节炎模型的关节腔内,进行药理学评价。实验结果显示,载药微球与对照组双氯芬酸钠水溶液的疗效无统计学差异。

## 2.2 骨架型缓释制剂

Masters 等<sup>[10]</sup>以聚酸酐 P(CPP: SA, 1:4) 为载体,制备了盐酸地布卡因、地布卡因游离碱和盐酸布比卡因骨架型缓释制剂,并进行了体内外释放评价。在 37℃, pH 7.4 的磷酸盐缓冲液中进行的体外释放研究表明,药物在 3~14 d 内累积释放 90%,释放情况随所选择药物与制备方法的差异而不同。研究者将载药 20% 的布比卡因制剂埋植于大鼠坐骨神经近旁,神经阻滞可达 4 d,而空白制剂则没有神经阻滞的效果。

## 2.3 在体水凝胶

Jeong 等<sup>[11]</sup>以 PEG-PLGA-PEG 三嵌段共聚物为载体,制备了酮洛芬可注射型水凝胶。这种三嵌段共聚物在室温下是自由流动的液体,注射进入 37℃ 水相介质后转变为凝胶。这种新型的酮洛芬水凝胶在体外释放可达 2 周。

## 2.4 半固体缓释制剂

Heller 等<sup>[12]</sup>用二元醇和原酸酯的聚酯作用合成半固体 POE,制备了盐酸布比卡因 POE 半固体制剂。体外实验考察了载药 30% 的药物从 POE 中近似零级释放,没有明显突释,4 d 可释放完全;大鼠坐骨神经阻滞实验表明,载药 20% 的制剂在给药后第 1 天能完全阻滞运动神经,至第 3 天可阻滞 40% 的实验动物,第 4 天动物运动功能恢复正常。Shikanov 等<sup>[13]</sup>以聚(癸二酸:蓖麻油酸)[P(SA:RA)] 聚羧酸酐为载体制备了缓释布比卡因制剂,该制剂在室温下呈黏稠的液体。在 37℃, pH 7.4 的磷酸盐缓冲液中进行的体外释放研究表明,载药 5% 和 7% 的布比卡因半固体制剂前 7 d 释药约 60%,而载药

量为 10% 的制剂前 7 d 累积释放量为 70%,随后均平稳释放至实验后第 16 天,累积释放百分率为 70%~80%。在随后进行的热板法测定小鼠坐骨神经阻滞实验中,载药 10% 的制剂能明显延长小鼠痛觉感知时间,与对照组相比具有显著性差异;该制剂在给药后 18 h 内可阻滞小鼠运动神经,30 h 后恢复正常。

## 2.5 纳米粒

Görner 等<sup>[14]</sup>制备了利多卡因 PLA 纳米粒,粒子半径为 250~820 nm。体外实验表明,载药 32% 的粒径最大的纳米粒可缓释 24~30 h,随载药量降低粒子半径减小,载药 13% 和 7% 的纳米粒释药时间分别为 15 h 和数小时。研究表明,纳米粒中利多卡因的释放率与药物晶型及其在 PLA 中的分散状态有关。

## 3 聚合物载体的结构特征分析

PLA/PLGA 单独或与其他结构形成嵌段共聚物作为局麻药和镇痛药的载体,有大量研究报道了这些结构的体外和体内特征。为了验证这些嵌段共聚物在体内释药的有效性,学者们从不同的方面对其结构进行了深入研究,这些方面包括:载体的微观形态和理化性质;延长药效的时间;机械稳定性;载体对局部组织的诱导作用;与其他分子在共熔骨架结构中生物相容性的评价;组成成分与其降解和溶出度的相关性;载体降低其所载药物局部毒性的能力;载体与共聚物中其他分子对药效的协同作用;制备方法对剂型特征的影响;在炎症部位载体对粒细胞作用的影响以及它们作为多模型药物传递系统的载药能力等。这些研究的最终目的是找到药物从聚合物给药系统中释放的动态规律,进而设计出能够使药物达到零级释放的给药方案,最终得以延长药物作用时间并按可预知的形式释放药物;另外一个研究目的是出于安全方面的考虑,这些以高分子材料为载体的制剂在体内溶蚀降解,其降解及代谢产物不应对人体有害。

## 4 用于评价镇痛释药系统的动物模型

在镇痛药物缓释制剂的研究之中,疼痛模型的建立发挥了重要的作用。其中猪、家兔、大鼠和绵羊都是常用的疼痛模型动物。为了研究缓释镇痛剂型的有效性,这些制剂通过不同的途径被注射或埋植于动物体内,例如皮下给药、神经周给药、鞘内注射、

硬膜外给药以及关节腔注射等。根据药物的不同和所研究的动物模型的差异,选择合适的给药部位及给药方式对各种镇痛药物缓释制剂进行体内研究。一般认为,抗炎药可抑制自主神经末梢的活化,而局部麻醉药阻滞疼痛的神经信号传导。另外,阿片类药物抑制了中枢神经系统对痛觉的传递。疼痛模型是根据特定的疼痛机制而建立的,比如,神经结扎是建立神经病性疼痛模型的方法,而注射鹿角菜胶用以建立炎症性疼痛模型。

## 5 镇痛释药系统的临床研究情况

尽管在疼痛治疗领域进行了大量植入型可降解制剂的体内外研究,然而临床试验还是很有局限的,这种临床试验的滞后是由于治疗技术的局限性以及在疼痛治疗领域多学科协同治疗方法的缺乏所导致。经过大约 20 年的深入研究,20 世纪 90 年代末 Grossman 等发明了经皮下埋植的二氢吗啡酮控释制剂,并取得美国专利。1998 年,Sackler 研制了可生物降解的局麻药 PLA/PLGA 微球,能延长神经阻滞时间并具可逆性<sup>[15]</sup>。Kopacz 等<sup>[16]</sup>在 2001 年首先报道了植入型可降解局麻药进行人体肋间神经阻滞的初步数据。Holte 等<sup>[17]</sup>在人体试验性疼痛模型中也研究了皮下植入布比卡因 PLGA 微囊的镇痛效果,并比较了加入地塞米松和未加地塞米松对试验结果的影响。研究发现,加入地塞米松可以延长镇痛时间。文章中虽然没有阐明地塞米松延长镇痛时间的机制,但研究者认为,地塞米松抑制了炎症反应。Kopacz 等<sup>[18]</sup>也报道了相似的发现。在人体炎症性疼痛模型中,Kopacz 的研究小组<sup>[19]</sup>将加入或未加入地塞米松的布比卡因微囊植入肋间隙,与动物实验的结果对比,地塞米松的确可以延长人体神经阻滞的时间。另外,试验也同时发现,神经阻滞的起效时间与微囊中布比卡因的浓度呈负相关,神经阻滞可持续 4 d。SkyePharma 公司研制的盐酸布比卡因脂质体缓释制剂 (DepoBupivacaine<sup>TM</sup>) 在 2005 年底也已完成 II 期临床试验。

## 6 已上市的控缓释镇痛释药系统

目前,临床常用的控缓释镇痛释药系统在治疗中、重度慢性疼痛和术后镇痛方面发挥了巨大作用。这些系统主要包括以下几类:

### 6.1 口服释药系统

这类制剂最常用的有盐酸吗啡控释片、盐酸羟

吗啡酮长效缓释片、盐酸羟考酮控释片以及盐酸曲马多缓释片。主要适用于严重或中度疼痛需较长时间服用阿片类镇痛药的患者,尤其是晚期癌症疼痛。用药剂量需根据疼痛的严重程度、年龄及镇痛药用药史决定,每隔 12 h 给药 1 次,并根据镇痛效果及时调整剂量。

### 6.2 透皮释药系统

芬太尼透皮贴剂,主要适用于治疗中、重度慢性疼痛,如持续性疼痛和原因比较单一的癌性疼痛,以及术后疼痛、慢性腰背部痛、神经痛等非癌性疼痛,贴附于皮肤后可持续释药 72 h。

### 6.3 可注射硬膜外释药系统

美国 SkyePharma 公司研发了新型的镇痛释药系统——吗啡脂质体贮库 (DepoDur<sup>®</sup>)。DepoDur<sup>®</sup> 是硫酸吗啡多囊泡脂质体制剂,在手术中将单剂量药物注入硬膜外,作用可以持续 48 h,主要用于缓解下腹部手术后疼痛。

## 7 结语

可生物降解高分子材料为载体的植入型控缓释制剂在临床应用方面具有巨大的潜力。这些制剂不仅能减少药物不良作用、提高患者的顺应性和生活质量,同时由于各种制剂控释药物的特点为临床医师提供了多种治疗选择,方便的给药方式也使得治疗效率提高。近年来,可生物降解高分子材料,如第 4 代 POE 及 PEG 与 PLGA/PLA 嵌段聚合所制备的凝胶状镇痛释药系统受到人们的广泛关注,这些系统是在新材料发展的基础上涌现出来的,多具有温敏特性,制备及给药方便、调节材料的规格及比例使释药时间适中等优点,特别适用于术后镇痛。然而,在镇痛药物缓释制剂的研究领域依然还有许多亟待解决的问题,应尽可能结合多学科的先进技术,研制出更为智能化、能更精确控制的镇痛药物释药系统。对此,笔者认为,在今后的研究过程中,以可生物降解高分子材料为载体、加入生物相容性溶剂使之具有相对高载药量、能够精确释药的在体原位凝胶是具有较高研究价值的镇痛药物释药系统。另外,已进行的临床试验结果显示,动物模型不能完全反映人类复杂的疼痛发病情况,因而多学科治疗疼痛的概念和多模型药物传递系统的发展需要更广泛而深入的研究加以确证。随着多学科交叉协作的不断深入和互相促进,有理由相信,还会有安全性更高、能精确控释的镇痛释药系统不断涌现,从而有利于疼

痛的临床治疗。

### 参 考 文 献

- [1] 杭燕南, 主编. 疼痛治疗技术[M]. 郑州: 郑州大学出版社, 2005:1.
- [2] Brower V. New paths to pain relief[J]. *Nat Biotechnol*, 2000, 18(4):387-391.
- [3] Winzenburg G, Schmidt C, Fuchs S, *et al.* Biodegradable polymers and their potential use in parenteral veterinary drug delivery systems[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(10):1453-1466.
- [4] Heller J, Barr J. Poly (ortho esters)-from concept to reality[J]. *Biomacromolecules*, 2004, 5(5):1625-1632.
- [5] Deng JS, Li L, Tian Y, *et al.* *In vitro* characterization of poly-orthoester microparticles containing bupivacaine[J]. *Pharm Dev Technol*, 2003, 8(1):31-38.
- [6] Brem H, Lawson HC. The development of new brain tumor therapy utilizing the local and sustained delivery of chemotherapeutic agents from biodegradable polymers[J]. *Cancer*, 1999, 86(2):197-199.
- [7] Le Corre P, Estèbe JP, Clément R, *et al.* Spray-dried bupivacaine-loaded microspheres; *in vitro* evaluation and biopharmaceutics of bupivacaine following brachial plexus administration in sheep[J]. *Int J Pharm*, 2002, 238(1/2):191-203.
- [8] Pedersen JL, Lilles J, Hammer NA, *et al.* Bupivacaine in microcapsules prolongs analgesia after subcutaneous infiltration in humans; a dose-finding study[J]. *Anesth Analg*, 2004, 99:912-918.
- [9] Tuncay M, Calis S, Kas HS, *et al.* Diclofenac sodium incorporated PLGA (50:50) microspheres; formulation considerations and *in vitro/in vivo* evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2000, 195(1/2):179-188.
- [10] Masters DB, Berde CB, Dutta S, *et al.* Sustained local anesthetic release from bioerodible polymer matrices: a potential method for prolonged regional anesthesia[J]. *Pharm Res*, 1993, 10(10):1527-1532.
- [11] Jeong B, Bae YH, Kim SW, *et al.* Drug release from biodegradable injectable thermosensitive hydrogel of PEG-PLGA-PEG triblock copolymers[J]. *J Control Release*, 2000, 63(1/2):155-163.
- [12] Heller J, Barr J, Ng S, *et al.* Development of poly(ortho esters) and their application for bovine serum albumin and bupivacaine delivery[J]. *J Control Release*, 2002, 78(1-3):133-141.
- [13] Shikanov A, Domb AJ, Weiniger CF, *et al.* Long acting local anesthetic-polymer formulation to prolong the effect of analgesia[J]. *J Control Release*, 2007, 117(1):97-103.
- [14] Görner T, Gref R, Michenot D, *et al.* Lidocaine-loaded biodegradable nanospheres. I. Optimization of the drug incorporation into the polymer matrix[J]. *J Control Release*, 1999, 57(3):259-268.
- [15] Maszczynska Bonney I, Sendil Keskin D, Lipkowski AW, *et al.* Advances in analgesic drug design and delivery: a current survey[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2004, 553:209-219.
- [16] Kopacz DJ, Allen HW, Hopt K, *et al.* Extended local anesthesia of bupivacaine-loaded microspheres-role of dexamethasone[J]. *Anesth Analg*, 2001, 92:S260.
- [17] Holte K, Werner MU, Lacouture PG, *et al.* Dexamethasone prolongs local anesthesia after subcutaneous infiltration of bupivacaine microcapsules in human volunteers[J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(6):1331-1335.
- [18] Kopacz DJ, Bernards CM, Allen HW, *et al.* A model to evaluate the pharmacokinetic and pharmacodynamic variables of extended-release products using *in vivo* tissue microdialysis in humans: bupivacaine-loaded microcapsules[J]. *Anesth Analg*, 2003, 97(1):124-131.
- [19] Kopacz DJ, Lacouture PG, Wu D, *et al.* The dose response and effects of dexamethasone on bupivacaine microcapsules for intercostal blockade (T9 to T11) in healthy volunteers[J]. *Anesth Analg*, 2003, 96(2):576-582.

## 欢迎订阅 2009 年《药学报》

《药学报》(CN:11-2163/R, ISSN:0513-4870)是由中国药学会主办、中国医学科学院药物研究所承办、国内外公开发行的药学综合性学术期刊,为我国自然科学核心期刊。辟有栏目:述评和综述、研究论文、研究简报、学术动态。本刊自1953年创刊以来,一直报道药学领域原始性、创新性科研成果,旨在促进国内外学术交流。刊登论文内容包括药理学、合成药物化学、天然药物化学、药物分析学、药剂学、生药学等。

本刊为112页,月刊,大16开本。每期定价20元,全年定价240元。国内邮发代码:2-233,国外代码:M105。欢迎广大作者踊跃投稿,欢迎广大读者订阅。联系人:李淑芬,张晓晔;E-mail:yxxb@imm.ac.cn或www.yxxb.com.cn,电话:010-63165208,传真:010-63026192;编辑部地址:北京市先农坛街1号《药学报》编辑部,邮编:100050