

- [3] 刘辉, 陆璐, 汤韧, 等. 奥沙普嗪-氢化磷脂复合物的研究及体外透皮实验[J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(8): 595-598.
- [4] 邹立家, 张天民. 脂质体经皮给药的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 1997, 32(6): 329-332.
- [5] 平其能, 郭建新, 孔国庆, 等. 柔性纳米脂质体作为环孢素经皮透载体的体外研究问题[J]. 中国药理学杂志, 2000, 35(9): 595-597.
- [6] 丁平田, 赵红. 透皮吸收药物的载体-传递体[J]. 国外医药合成药生化药制剂分册, 1997, 18(1): 48-51.
- [7] 卞生杰. 胰岛素传递体经小鼠和家兔活体透皮吸收的初步评价[J]. 沈阳药科大学学报, 2000, 17(5): 324-326.
- [8] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 369-370.
- [9] Yokmizo Y. Effects of phospholipids on the percutaneous penetration of indomethacin through the dorsal skin of guinea pigs in vitro[J]. *J Controlled Release*, 1996, 38(4): 267-274.

吗啡给药途径及其新剂型研究进展

李玉莲, 曾平

(兰州军区乌鲁木齐总医院药剂科, 830000)

[摘要] 吗啡是治疗中、重度癌性疼痛的重要镇痛药, 其给药途径有: ①硬膜外给药及鞘内给药; ②直肠给药; ③口腔给药; ④经皮给药; ⑤肺部给药; ⑥其他给药途径, 如鼻腔给药系统、脑室内注射给药等。吗啡研究较多的剂型有缓释片、脂质体、雾化吸入剂及生物粘粘贴片等, 其新剂型的开发研究还有待深入。

[关键词] 吗啡; 给药途径; 剂型

[中图分类号] R971.2; R944

[文献标识码] B

[文章编号] 1004-0781(2003)12-0874-02

吗啡是从阿片中提取的生物碱, 直接作用于中枢神经系统和肠壁阿片受体而产生镇痛作用, 是治疗中、重度癌性疼痛的重要镇痛药, 其不良反应有眩晕、情绪改变、精神忧郁等^[1]。许多药理学工作者希望通过改变给药途径或剂型克服吗啡临床应用中的不良反应, 并延长其作用时间。笔者就近几年国内外相关文献作一综述。

1 给药途径

1.1 硬膜外给药及鞘内给药 神经轴输注治疗对严重疼痛的患者不失为一种较好的选择, 硬膜外给药和鞘内给药系统对多种疾病有效, 安全, 无创伤^[2]。但在实际应用中常常需要持续注射或重复注射, 给患者造成不便, 不仅浪费医生、护士的时间, 也增加感染的危险性。Kim 等^[3]研制了单剂量吗啡脂质体缓释制剂(DTC401), 通过硬膜外给药注入小鼠体内, 与硫酸吗啡相比, DTC401 延长了镇痛时间, 并最低限度减轻了不良反应的发生。Yaksh 等^[4,5]对吗啡脂质体用于硬膜外给药的药动学及引起局部组织损害的可能性进行了实验, 药动学研究表明脂质体从硬膜外可限速持久地释放, 并不伴随副作用发生的增加, 也不会造成局部组织损害。Staats^[2]认为更多的肿瘤医生没有意识到鞘内给药的优越性, 鞘内给药只需低剂量的阿片制剂, 并且无需泵输入, 患者不易感染。Anderson 等^[6]通过 40 例患者对吗啡鞘内给药的安全性和有效性进行了考察, 认为该途径是一种安全有效的治疗方法。Grant 等^[7]检测了小鼠吗啡脂质体鞘内给药后镇痛持续时间、毒性和脑内药物分布情况, 结果显示吗啡脂质体单剂量 25 mg 能显著延长镇痛时间而降低毒副作用。

1.2 直肠给药 实验者对吗啡制剂的直肠给药有不同的结论, 张勇^[8]将 40 例癌瘤患者分为两组, 用吗啡缓释片 30 mg 分别以口服给药和直肠给药, 观察两组的镇痛效果和作用时间, 结果两组均有明显的镇痛效果, 且疗效及不良反应差异无显著性, 认为硫酸吗啡控释片直肠给药是癌症患者安全有效和简单的控制疼痛的方法。而 Kaiko 等(1992 年)研究认为, 吗啡控释片作为直肠给药有效但不完全, 尚需进一步通过实验证实其临床效果, 建议目前不将直肠用药用于临床。Barnhart 等^[9]通过狗实验证实吗啡栓剂只有给予高剂量才能达到较高的血药浓度, 而单剂量直肠给药并没有达到制定的镇痛标准, 认为吗啡的直肠给药与口服相比, 生物利用度没有提高, 较低的生物利用度和血药浓度限制了吗啡直肠给药的实际应用性。

1.3 口腔给药 Anlar 等(1994 年)选用生物粘附材料羟丙基甲基纤维素与卡波姆为主要附加剂与药物压成片可粘贴于口腔黏膜并控释, 实验证明药物直接进入人体循环, 避免了首关效应。Beyssac 等^[10]报道了对 12 例健康志愿者进行了生物粘粘贴片生物利用度的实验, 结果显示生物粘粘贴片 60 mg 与口服控释片 30 mg 的相对生物利用度均为 98%。Tassinari 等^[11]将硫酸吗啡控释片以口腔黏膜给药的方式用于喉癌患者, 结果引起吗啡中毒, 作者认为吗啡由于其低脂溶性不易通过黏膜吸收, 但若将控释片长期滞留在口腔中, 导致黏膜溃烂, 引起药物快速通过黏膜吸收, 同时又绕过肝脏的首关效应, 使血中吗啡浓度过高而中毒。

1.4 经皮给药 在一个单中心、开放型分类试验中, 比较了新的吗啡皮下药物释放系统(MEDIPAD 系统)与标准输注泵(CADD-MICRO)释药及吗啡控释片的药动学参数、安全性及耐受性。两种透皮装置给药初期药动学参数(AUC, C_{max})相似, MEDIPAD 系统和 CADD-MICRO 在吸收速率和范围方面具生物

[收稿日期] 2003-02-18

[修回日期] 2003-03-17

[作者简介] 李玉莲(1946-), 女, 陕西西安人, 主任药师, 主要从事中药新制剂研究工作。

等效性,与 CADD-MICRO 或口服给药相比,MEDIPAD 装置的吗啡血药浓度提高迅速,MEDIPAD 系统显示注射部位反应较轻,经过临床评价,MEDIPAD 系统因能够迅速吸收吗啡,体积小且容易使用,被证明是一种可选的能被接受吗啡给药系统^[12]。Rhodes 等^[13]报道了一种新的阿片给药装置,该装置是一个按钮大小的多聚物,内含水化吗啡,当植入皮下后,可以恒速释放吗啡。Tasker 等^[14]皮下注射吗啡壳聚糖胶体 $4.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,10 min 内可以抗感受伤,60 min 内达峰,可持续 6 h,相同剂量的吗啡硫酸盐注射液 30 min 达峰,只能持续 2 h,两种制剂的分布与消除差异无显著性。狗实验显示吗啡壳聚糖胶体除了常规吗啡注射剂有的不良反应外无其他副作用。

1.5 肺部给药 Ward 等^[15]成功研制了一种新的单剂量液体喷雾系统(AERX)并对吗啡肺部给药的可行性进行了研究。实验结果表明,吗啡喷雾剂的生物利用度几乎与静脉输注一样,认为肺部给药将会成为吗啡方便快捷的给药方式。Dershwitz 等^[16]比较了啡喷雾剂形式的肺部给药与静脉给药的药动力学和药效学参数,研究发现吸入给药与静脉给药的作用开始时间和持续时间相类似,生物利用度为 59%。

1.6 其他给药途径 近期有报道已研制出一种以壳聚糖为基质的鼻腔给药系统。在羊模型中,吸收生物利用度相当于吗啡普通溶液的 6~7 倍,壳聚糖-吗啡鼻腔给药已对健康志愿者做了试验,结果显示鼻腔给药能迅速被吸收,达峰时间为 15 min,生物利用度为 60%,其代谢参数基本等同于常规静脉给药,该制剂可迅速有效地解除患者的疼痛症状^[17]。

脑室内注射啡是近年癌痛治疗的较新的技术。Raney 等^[18]研制了一种植入装置用于经皮脑室给药,当传统方法失效时可采用该装置给药,效果很好,患者可在家属协助下自行按时间表给药。路红社等^[19]利用脑室内注射啡治疗 5 例鼻咽癌颅底侵犯所致的顽固性癌痛患者,取得理想结果。

夏小萍等^[20]观察了红细胞作为载体的啡(红细胞包被啡,RBC-M)用于老年患者全髋关节置换术后镇痛的效果,采用双盲、以口述描绘评分法评价术后镇痛效果,结果证明 RBC-M 用于老年全髋关节置换术后镇痛,有满意的镇痛时效与安全性,具有实用价值。

2 啡新剂型

从近期报道看,啡制剂研究较多的是啡缓释片、脂质体、雾化吸入剂及生物粘贴片,因给药途径中已作介绍,在此不再赘述。总体看,啡新剂型的研究还不够成熟,不同研究者对某些剂型的药物作用研究结果相异,剂型种类的开发及载体材料的应用略显单一。

[参考文献]

[1] 郭瑞臣,傅平.现代临床药理学[M].呼和浩特:内蒙古科学技术出版社,1995.295.
 [2] Staats P S. Neuraxial infusion for pain control: when, why, and what to do after the implant[J]. *Oncology*, 1999,13(5 Suppl 2):58-62.
 [3] Kim T, Murdande S, Gruber A, et al. Sustained-release morphine for epidural analgesia in rats[J]. *Anesthesiology*, 1996,85(2):331-338.

[4] Yaksh T L, Provencher J C, Rathvun M L, et al. Pharmacokinetics and efficacy of epidurally delivered sustained release encapsulated morphine in dogs[J]. *Anesthesiology*, 1999,88(5):1402-1412.
 [5] Yaksh T L, Provencher J C, Rathvun M L, et al. Safety assessment of encapsulated morphine delivered epidurally in a sustained-release multivesicular liposome preparation in dogs[J]. *Drug Deliv*, 2000,7(1):27-36.
 [6] Anderson V C, Burchiel K J. A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain[J]. *Neurosurgery*, 1999,44(2):289-300.
 [7] Grant G J, Cascio M, Zakowski U I. Intrathecal administration of lipos-omal morphine in a mouse model[J]. *Anesth Analg*, 1995,81(3):514-518.
 [8] 张勇.硫酸啡控释片直肠给药用于癌痛治疗[J].中国癌症杂志,2000,10(6):529-530.
 [9] Barnhart M D, Hubbell J A, Muir W W, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular and intravenous administration in dogs[J]. *Am J Vet Res*, 2000,61(1):24-28.
 [10] Beyssac E, Touaref F, Mayer M, et al. Bioavailability of morphine after administration of a new bioadhesive buccal tablet[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 1998,19(6):401-405.
 [11] Tassinari D, Masi A, Sartori S, et al. A typical absorption of morphine sulphate through oral mucosa: an unusual case of acute opioid poisoning[J]. *J Pain Symptom Manage*, 1995,10(5):405-407.
 [12] Mikkelsen Lynch P, Butler J, Huerta D, et al. A pharmacokinetic and tolerability evaluation of two continuous subcutaneous infusion systems compared to an oral controlled-release morphine[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2000,19(5):348-356.
 [13] Rhodes D J, Grossman S A. Hydromorphine polymer implant. A potential alternative to methadone maintenance[J]. *J Subst Abuse Treat*, 1997,14(6):535-542.
 [14] Tasker R A, Connell B J, Ross S J, et al. Development of an injectable sustained-release formulations of morphine: antinociceptive properties in rats[J]. *Lab Anim*, 1998,32(3):270-275.
 [15] Ward M E, Woodhouse A, Mather L E, et al. Morphine pharmacokinetics after pulmonary administration from a novel aerosol delivery system[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1997,62(6):596-609.
 [16] Dershwitz M, Walsh J L, Morishige R J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled versus intravenous morphine in healthy volunteers[J]. *Anesthesiology*, 2000,89(3):619-628.
 [17] Liium L, Watts P, Fisher A N, et al. Intranasal delivery of morphine[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002,301(1):391-400.
 [18] Raney J P, Kirk E A. The use of an ommaya reservoir for administration of morphine sulphate to control pain in select cancer patients[J]. *J Neurosci Nurs*, 1998,20(1):23-29.
 [19] 路红社,傅强,王雅杰,等.脑室内注射啡治疗中晚期癌痛[J].中国癌症杂志,2000,10(4):382.
 [20] 夏小萍,汪小梅,骆旋.红细胞为载体的啡用于老年患者全

髋关节置换术后镇痛的研究[J]. 徐州医学院学报, 2002, 22(1):

26-28.