

周左右, rhEPO 的疗程多主张 6 周, 每周剂量分 2~7 次给药。研究证实, 每周总量分 3 次较为适宜^[8]。给药途径有皮下注射和静脉注射两种。皮下注射的血药峰浓度比静脉注射低, 但血浆清除慢, 血中药物持续时间长, 目前多选用皮下注射。静脉注射时不可与其他药物混合。但也有研究提出: rhEPO 加入全静脉营养中静脉滴注, 其血药浓度、清除率及疗效均与皮下注射相当^[9]。该药使用过程中不可振荡, 避免光照, 宜冷藏但不可冻结。

3.5 EPO 治疗中的辅助治疗 补充铁剂: 当奶量达 100 mL · kg⁻¹ · d⁻¹ 时, 补充元素铁 3~8 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 逐渐增量, 至少 3 个月。补充维生素 E: 当奶量达 100 mL · kg⁻¹ · d⁻¹ 时, 喂维生素 E 1.6~8.0 U · kg⁻¹ · d⁻¹。

3.6 rhEPO 的安全性 rhEPO 在早产儿、VLBW 使用是安全的。诸如成人文献中使用 rhEPO 可能出现的中性粒细胞减少、血小板增加和血压升高在新生儿临床中并不常见。但应检测 Hct, 当 Hct > 0.40 可减量或停药^[10]。

[参考文献]

- [1] 赵长安, 李恩. 红细胞生成素的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 1993, 14(5): 270-271.
- [2] Taesch H W, Balard R A. 艾弗里新生儿病学(影印版)[M]. 第 7 版. 北京: 科学出版社, 2001. 1102.
- [3] Shanon K M, Deith J F, Mantzer W C, et al. Recombinant human

erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants[J]. *Pediatrics*, 1995, 95(1): 1.

- [4] 奚永志. 重组人红细胞生成素的临床应用[J]. 中华血液学杂志, 1993, 14(5): 272-274.
- [5] Soubasi V, Dremenopoulos G, Diamanti B, et al. Follow-up of very low birth weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity[J]. *J Pediatr*, 1995, 127(2): 291.
- [6] 常立文, 刘皖君, 廖财绪, 等. 不同剂量重组人红细胞生成素防治早产儿贫血的疗效观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(12): 740.
- [7] 仁志田博司(郝文荣译). 超未成熟儿的临床实践与管理[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2000. 139.
- [8] Ohls B K, Veerman M V, Christensen R D. Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition solution[J]. *J Pediatr*, 1996, 128(4): 518.
- [9] Messer J, Haclad J, Donatol, et al. Early treatment of premature infants with recombinant human erythropoietin[J]. *Pediatrics*, 1993, 92(4): 519.
- [10] 陈自励, 李风英. 新生儿临床用药[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 252.

磷脂化合物促进药物经皮吸收的研究进展

刘辉¹, 王平¹, 王晓卫¹, 汤韧¹, 熊佳佳²

(1. 广州军区武汉总医院药剂科, 430070; 2. 武汉大学药学院 97 级, 430060)

[摘要] 介绍磷脂化合物对药物经皮吸收影响的研究进展, 从磷脂化合物的分类与特点、影响药物透皮吸收的作用机制、磷脂化合物在药物透皮吸收制剂中的应用等方面进行论述及展望, 为相关研究提供参考。

[关键词] 磷脂化合物; 经皮吸收

[中图分类号] R977.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2003)12-0872-03

磷脂化合物因其结构与人类皮肤脂质有高度相似性及其优良的体内生物降解性, 在药物经皮吸收制剂中得到了广泛应用。药物-磷脂复合物、脂质体、磷脂化合物单用均可用于皮肤局部给药, 而传递体主要用于多肽和蛋白质等大分子药物, 通过透皮给药起到全身治疗作用。笔者就磷脂化合物的结构特点、促透作用机制及其在透皮吸收制剂中的应用等进行介绍。

1 磷脂化合物的结构分类及特性

磷脂是含磷酸酯的衍生物, 包括甘油磷脂及鞘磷脂(SM)两大类, 甘油磷脂中常见的有磷脂酸(PA)、磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰甘油(PG)、磷脂酰肌醇(PI)等, SM 中常见的有神经酰胺、神经鞘磷脂, 不同的磷脂有不同的理化特性^[1]。

1.1 溶解度 磷脂溶于氯仿、乙醚、甘油丁烷及苯, 难溶于丙酮与醋酸乙酯, 在 5℃ 下丙酮中溶解度 < 0.03 g · L⁻¹。PC 溶于乙醇, PE 次之, PI 难溶。

1.2 表面活性 PC 和 PE 分子的磷酸酯基团上有负电荷、含氮基团上有正电荷, 在本类溶剂中, 磷脂极性基团伸向表面, 脂肪酸伸向溶剂, 多分子聚集形成胶团。

1.3 水合性 磷脂化合物可分为水合性和非水合性两类, 磷酸酯基团处于丙三醇 α-位(即 1 或 3 位)的 α-磷脂是能水合的磷脂, 磷酸酯基团处于丙三醇 β-位(即 2 位)的 β-磷脂是非水合性, 磷脂的钙盐、镁盐和溶血磷脂也是非水合性的, 浓酸或酞可以将非水合性磷脂转化为水合性磷脂。

2 磷脂化合物在药物透皮吸收中的应用

2.1 药物-磷脂复合物 药物的磷脂复合物可改变原形药物的理化性质, 增强药理作用, 延长作用时间、降低毒副作用, 将复合物局部用药, 可逐渐释放药物从真皮层进入血液循环, 作用

[收稿日期] 2003-03-02 [修回日期] 2003-04-09

[作者简介] 刘辉(1971-), 男, 湖北仙桃人, 主管药师, 硕士, 从事医院药剂科工作。

较慢,可起长效作用,其机制可能是药物-磷脂复合物脂溶性大,能迅速渗入皮肤角质层,因其有较强亲脂性暂时贮存于真皮中,复合物结构中的药物则逐渐释放。马云淑等^[2]通过改进 Franz 扩散池进行小鼠体外皮肤渗透实验,比较葛根素及其磷脂复合物的体外透皮渗透情况,发现葛根素磷脂复合物累积渗透量大于葛根素,而葛根素的渗透速率大于葛根素磷脂复合物,表明葛根素-磷脂复合物渗透性好,易与真皮结合,发挥缓释作用。刘 辉等^[3]用改进 Franz 扩散池进行体外鼠皮渗透实验,考察奥沙普嗪、奥沙普嗪氢化磷脂物理混合物与奥沙普嗪-氢化磷脂复合物三者的体外透皮渗透情况,发现氢化磷脂对渗透速率的作用。依次为:奥沙普嗪-氢化磷脂复合物>奥沙普嗪-氢化磷脂物理混合物>奥沙普嗪。推测机制除了原药的脂溶性提高,药物易渗入角质层外,还因氢化磷脂较强的皮肤渗透作用和对细胞生物膜粘附特性,在透过皮肤屏障同时,作为一种载体,将与之复合药物更多地转运透过皮肤。

2.2 脂质体 脂质体是磷脂和其他两性物质分散于水中,由一层或多层同心的脂质双分子膜包封成的球状体。水溶性药物可包封于脂质体水层结构中。脂溶性或两性物质,则结合于脂质体亲脂基部分或脂质双分子层中。脂质体作为载体经皮给药有 5 个优点:①增溶作用;②长效缓释作用;③降低药物的毒性;④提高药物的稳定性;⑤靶向性。脂质体为载体的药物易被角质层吸收,在表皮和真皮内形成药物储库,药物可持续地对病变细胞起到治疗作用,极大提高治疗指数,减少全身副作用,现已成为皮肤病药物治疗的研究热点^[4]。大量的研究表明,脂质体可使药物产生更强的局部作用,提高生物利用度,降低副作用,脂质促透作用的差异与其组成成分、制备方法、粒径大小、表面电荷等有关。以脂质体为载体包封药物制成透皮制剂,可作为药物库,产生持久地防治作用。脂质体本身的成分一般为体内所固有,无毒副作用,对皮肤无刺激。随着对脂质体透皮机制的进一步研究,脂质体经皮给药将扩大临床应用范围。脂质体局部作用的机制,有下列研究。

2.2.1 皮肤类脂制成的脂质体比磷脂制成的脂质体更易进入皮肤角质层 Weiner(1989 年)首先报道干扰素的“皮脂”脂质体和磷脂脂质体对豚鼠皮肤感染单纯性疱疹病毒作用,前者更为有效。体外实验证明,“皮脂”脂质的皮肤深部滞留量比后者多 1 倍,说明“皮脂”脂质体更容易与角质层混合,原因是“皮脂”脂质体的组成与角质层类脂双分子层相类似。

2.2.2 脂质体能进入角质层的深部(甚至真皮层) 这有利于在局部贮存较高浓度的药物,增强药物在局部的活性。Weiner 等和 Egbaria 分别于 1989,1990 年报道,脂质体能携其包裹的药物进入皮肤角质层,甚至达到表皮,胆固醇和磷脂的比例在表皮各层中基本不变,提示脂质体双分子层与角质层双分子层达到分子水平混合。

2.2.3 毛囊皮脂腺是脂质体进入皮肤的重要通道 Schreier 等(1994 年)将荧光素溶于多层脂质体中,发现其选择性转移至仓鼠的耳部汗腺皮脂区,大多数示踪剂能渗入表皮下方。Weiner 等(1989 年)评价 α -干扰素的脂质体的皮肤渗透性时,发现如果毛囊较少,干扰素进入皮肤深层的比例也少,其排序

如下:仓鼠>人>无毛鼠。认为毛囊是脂质体药物渗透进入皮肤深层的重要通道。

2.2.4 脂质体和磷脂分子不可能完整地通过皮肤 皮肤是人体最外层的物理屏障,即使像脂质体这样大小的粒状物,要通过皮肤也是不可想象的。

2.3 传递体 传递体又称柔性纳米脂质体,其粒径(90~500 nm)比普通脂质体小,能穿过孔径为其本身 1/5~1/10 的小孔,渗透率和渗透量几乎与纯水相当,传递体药物的皮肤渗透率高达 80% 以上,含有药物的传递体不仅能穿透皮肤,而且进入血液后,能直接达靶器官与组织,现主要用于多肽和蛋白质等大分子药物的透皮吸收研究。平其能等^[5]用环孢素为模型药物的研究,提示相对分子量为 1 200 的多肽类药物以传递体为载体可通过皮肤屏障。

传递体的透皮机制为:①变形作用,传递体在受到足够大的应力时,在不改变皮肤角质层性质与结构的情况下,因其本身的柔韧性而产生很大程度的变形,能通过比自身小得多的皮肤小孔^[6];②渗透压的作用,Cev 等(1992 年)认为皮肤由表及里存在水分浓度梯度,从表皮基底层向内,水分浓度相对恒定,但是由外至角质层区域,水分浓度几乎呈线性下降,当传递体混悬液涂布于皮肤后,水分蒸发导致部分失水,传递体为了不完全失水而靠渗透压梯度移动,并产生变形作用,从而达到透皮吸收的目的;③透皮和体内分布作用,传递体具有整体透皮的特性,其透过皮肤进入血液的量几乎与脂质体皮下注射入血的量相当。卞生杰^[7]制备了胰岛素传递体,用葡萄糖氧化酶法测定血糖含量,用放射免疫法测定血液胰岛素含量,对小鼠和家兔分别进行了胰岛素传递体药效学研究,结果表明,胰岛素传递体与胰岛素腹腔注射效果相似。

2.4 磷脂化合物单用 磷脂化合物单用能促进一些药物的经皮吸收,如用裸鼠皮肤研究卵磷脂对哌啶啉、茶碱和硝酸异山梨酯经皮渗透的影响,在药物的丙二醇混悬液中加 1% 卵磷脂,使哌啶啉 24 h 透过皮肤的量从 0.13 mg 增加到 7.30 mg,同样茶碱的透皮量从 0.97 mg 增加到 11.88 mg,硝酸异山梨酯从 4.00 mg 增加到 18.31 mg^[8]。应用纯化的磷脂类化合物如 PC、PE、PI、PS、PG、PA 和 SM 作为渗透促进剂促进吲哚美辛的经皮渗透,其促渗透效果:PG>PE>PC>PS>PA>PI>空白对照>SM,并提出其促渗透机制为直接作用于角质层细胞膜脂质双分子层,改善其渗透性^[9]。

3 展望

磷脂化合物是一类低毒、无刺激性的促渗透剂,在药物经皮给药系统中有广泛的应用前景。在局部用药方面,药物-磷脂复合物可制备有优良缓释作用的透皮吸收制剂。由于脂质体可以在生物体内降解,无毒性及免疫原性,脂质体包裹药物在局部给药方面的应用已越来越受到重视。在全身用药方面,传递体的研究也已取得一定进展。预计不久的将来,将有各种含不同形式磷脂化合物的经皮给药新剂型问世。

[参考文献]

[1] 温光源. 磷脂的特性和用途[J]. 商业科技开发,1994,3(2):11.
 [2] 马云淑,赵浩如,林以宁. 葛根素及其磷脂复合物的体外透皮实验研究[J]. 中国中药杂志,2000,25(5):274-276.

- [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。