

超声介导镇痛药物透皮吸收研究进展

谢 菡¹ 葛卫红^{1△} 于 峰^{2△}

(1 南京大学附属鼓楼医院药剂科 江苏 南京 210000 2 中国药科大学临床药学教研室 江苏 南京 210000)

摘要 现阶段,临床中常用的镇痛药物多采用口服或注射给药的方式,具全身不良反应多,患者依从性差等缺点,透皮给药作为一种非侵入性给药方式,相对于这些有很多显著的优势,如使用方便,患者痛苦少等。但是,如何克服皮肤的低渗透性一直是该种给药方式发展的瓶颈。近年来,使用超声能量增强镇痛药物在皮肤上的渗透性成为新的研究热点,各项研究发现,低频超声对药物的增透效果尤为显著。本文通过检索各国文献,对超声介导镇痛药物透皮吸收的原理,临床前试验和临床试验进行综述。

关键词 超声;增透;镇痛药物;临床前试验;临床试验

中图分类号 R969 R445.1 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2012)09-1760-03

The new study of Ultrasound-Mediated Transdermal Analgesic Drugs

XIE Han¹, GE Wei-hong^{1△}, YU Feng²

(1 Drum Tower Hospital, Nanjing University, Department of Pharmacy, Nanjing, 210000;

2 China Pharmaceutical University, Department of Clinical Pharmacy, Nanjing, 210000)

ABSTRACT: Resently, the most of analgesic drugs used in oral or injection have lots of disadvantage such as adverse reactions, poor patient compliance and so on. Transdermal drug delivery, a non-invasive drug delivery, has many significant advantages compared to the traditional drug delivery. However, how to overcome the low permeability of the skin is the bottleneck of ultrasound-mediated transdermal. In recent years, enhance analgesic drugs permeability of the skin by ultrasonic energy become a new hotspot. Many researches found that the drug effect of low-frequency ultrasound to increase the permeability is particularly significant. This literature reviews the principles, pre-clinical trials and clinical trial of ultrasound-mediated transdermal analgesic.

Key words: Ultrasound-mediated; Analgesic drugs; Pre-clinical trials; Clinical trial

Chinese Library Classification(CLC): R969, R445.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)09-1760-03

引言

近30年来,我国疼痛医学在临床应用和基础研究方面均取得迅速和显著的进步,药物治疗一直是疼痛治疗的主力军,如果止痛药物应用得当,80%~90%的疼痛都能得到缓解。传统镇痛药物多采用口服或注射给药等全身行给药方式,具有不良反应多,血药浓度难以实现持续稳定等缺陷,不仅给患者增加了痛苦,也使镇痛药物的合理使用出现困难。

透皮给药作为一种非入侵的给药方式,比传统镇痛药物的给药方式有很多优点,如减少患者痛苦,提高依从性等。但是透皮给药首先需要克服皮肤的渗透性差^[1],为了克服透皮给药的这一障碍,很多新的增透技术应运而生,一系列试验证明低频超声能够增强多种分子的透皮吸收^[2-4]等,超声还能够协同其他增透方式加强透皮给药量,如与化学增透剂^[5]和电子方式^[6]增透相协同。在现阶段,已有很轻便的专门用于超声增透的装置出现(图1),但还没有进入临床使用。

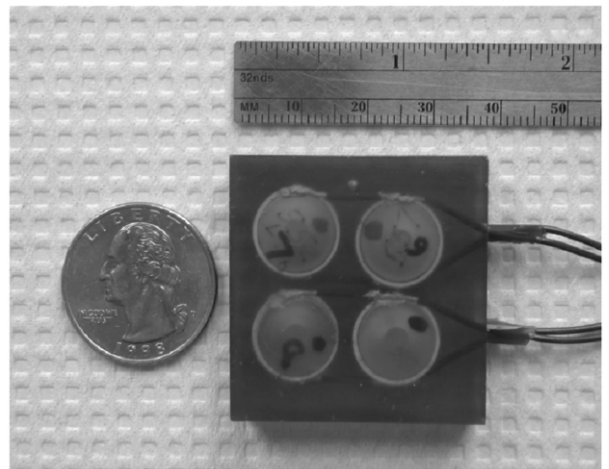


图1 超声透皮装置图

Fig.1 Ultrasonic-transdermal device

1 超声透皮给药的原理

在过去的几十年中,各种频率的超声波的新医疗用途被不断的开发出来,将低频超声用于增加透皮给药量重新成为研究热点。低频超声对组织生物效应的机制包括:热效应、空化作用、声流作用和衰减。一系列的实验证明,当低频超声用于透皮给药时,空化作用是最主要的机制。

空化作用分为稳态空化和瞬时空化。稳态空化是指空泡的

作者简介 谢菡(1988-),女,硕士研究生,研究方向:临床药学。

E-mail: hanqing_214@163.com

△通讯作者 葛卫红(1962-),女,主任药师,硕士生导师,研究方向:临床药学。E-mail: 6221230@sina.com

于峰(1962-),男,硕士生导师,教授,博士;主要研究方向:药理学和临床药学。Tel: 025-83271299(O) 025-83271262(L)

(收稿日期:2011-11-14 接受日期:2011-12-26)

周期性膨胀和振动,而瞬时空化是指空泡的膨胀和破裂。角质细胞脂质分子层界面处空化气泡的振动引起皮肤角质层脂质双分子层的振动,造成角质层脂质结构排列的无序化,在界面处空化气泡破裂产生的冲击波也有助于角质层脂质排列的无序化,空化气泡的振动能使大量的水穿透进入无序化的脂质区域形成水性通道,药物通过这些通道的扩散要比正常脂质通道快得多,因此,超声导入法比被动扩散渗透效率高^[7]。

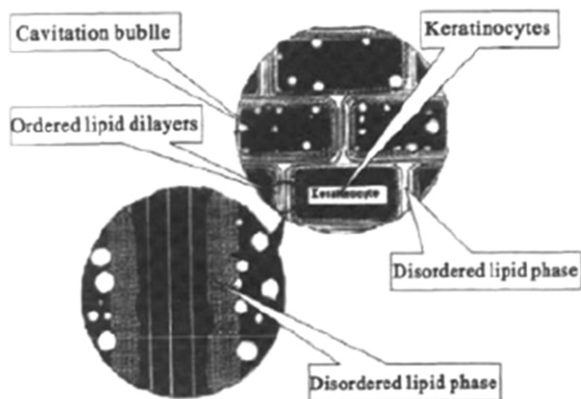


图 2 角质细胞中空化作用机理图

Fig.2 Schematic sketch of cavitation occurring in the keratinocytes

2 超声增加镇痛药物透皮吸收相关实验

2.1 非甾体类抗炎药

Meshali et al.^[8]评估了超声介导布洛芬、吡罗昔康和双氯芬酸钠穿过细胞膜和兔皮肤的频率、模式和作用时间。结果表明,超声对于 NSAIDs 穿过细胞膜和兔皮肤起到了积极的作用。持续使用超声介导的模式比脉冲模式对增强药物传输更有效。Miyazaki et al.^[9]在小鼠中研究了超声对消炎痛透皮给药的作用。通过测定消炎痛的血药浓度来评估皮肤对消炎痛的渗透。结果显示,在所有试验所用的频率的超声波,均对消炎痛的吸收有效。

Serikov et al.^[10]对比了传统给药方式和超声介导透皮给药时,布洛芬凝胶对骨性关节炎患者疼痛的缓解作用。用 VAS 评分系统评估受试者的疼痛情况。无论是否用超声介导给药,疼痛评分均有明显降低,使用超声介导给药组 VAS 降低更加显著。该项试验表明,5%布洛芬凝胶透皮给药能够明显缓解骨性关节炎患者的疼痛,用超声介导透皮给药,效果更为显著。

Cabak et al.^[11]观察了酮基布洛芬超声透皮给药对肘部起止点病患者的疗效。多数患者肘部疼痛得到缓解,使用超声增透各方面指标的改善程度更加明显,结果有统计学意义。Rosim et al.^[12]做了一系列超声增强双氯芬酸钠透皮吸收的试验。结果表明超声增强了双氯芬酸钠凝胶的透皮吸收,但是长时间照射对增加透皮吸收没有意义。

2.2 局麻药

Tachibana et al.^[13]研究了超声能量是否能够提高利多卡因对小鼠皮肤的透皮性和局部镇痛作用。该试验表明超声介导的 2%利多卡因溶液显示出明显的镇痛效果。Hehn et al.^[14]用固定培养的 MDCK (Madin Darby Canine Kidney)上皮细胞模型研究

了盐酸普鲁卡因的超声透皮给药作用。结果表明普鲁卡因透过单层 MDCK 细胞的程度和速度可由超声设备来控制。Katz et al.^[15]使用低频率超声(55 kHz, 12 W)预处理,有效的缩短了镇痛剂[恩纳®乳膏(阿斯利康)]的滞后时间。这些结果都说明超声有使局麻药迅速缓解皮肤疼痛的效果。

Kim et al.^[16]对健康受试者进行超声介导局麻药透皮给药的试验。分别评估安慰剂组、盐酸利多卡因组和通过 0.5 和 1.0 MHz 超声介导的盐酸利多卡因组的镇痛效果。超声介导给药组的疼痛阈值明显高于其他两组,使用不同频率介导的给药组未见显著差异。0.5MHz 介导给药组的疼痛阈值明显和感觉神经动作电位波幅与其他组相比变化显著,虽然使用 0.5 MHz 超声介导利多卡因局部用药具有局限性,但比临床中常用的 1 MHz 效果显著。

2.3 甾体类药物

Saliba et al.^[17]研究了超声增透地塞米松的作用。未经超声介导组的皮肤表面的地塞米松总浓度高于用超声介导组。未用超声介导给药的透皮吸收量很少,结果有统计学差异。Byl et al.^[18]研究了超声对皮质甾类的增透作用。Yang et al.^[19]研究了超声增透氟羟氢化泼尼松的效果及超声的影响。结果显示,使用低频、高强度和持续模式时,药物通透性最好。Meidan et al.^[20]测定了超声对氢化可的松透皮吸收的影响,同时研究了其产生的热效应。单用超声或油酸没有增强氢化可的松的通透性,Azone®能够增强其通透性。超声和 Azone®可协同产生热量,两者联用能够增强氢化可的松的透皮吸收。

3 展望

综上所述,超声能量对镇痛药物透皮给药的增透效果是显著的,但将其在临床中大规模使用仍然存在很多问题:

①人体皮肤和动物皮肤差异很大,现阶段还没有大规模的临床试验证明,在动物试验中取得增透效果明显的药物在人体也能取得良好的有效性和安全性。

②众所周知,很多镇痛药物需要剂量递增,以取得良好的治疗效果,实现个体化治疗。但是很多试验表明增加载药量后,透皮吸收的剂量不再增加,这种给药方式是否适用于镇痛药物,还有待进一步研究。

③超声增透与其他给药方式相比,虽然能够减少药物的全身性副作用,但对一些镇痛药物,其迅速出现的稳态血药浓度是否会低于有效治疗剂量,从而影响疗效。

以上这些问题都是今后研究中需要不断解决的问题,如果这些问题都能得到相应的解决,超声透皮给药会成为减轻患者痛苦,提高依从性的又一选择。

参 考 文 献(References)

- [1] Mitragotri, S. et al. Transdermal extraction of analytes using low-frequency ultrasound[J]. Pharm Res,2000,17, 466-470
- [2] Smith, N.B. et al. Ultrasound-mediated transdermal in vivo transport of insulin with low-profile cymal arrays [J]. Ultrasound Med Biol, 2003, 29, 1205-1210
- [3] Mitragotri, S. and Kost, J. Low-frequency sonophoresis: a noninvasive method of drug delivery and diagnostics [J]. Biotechnol. Prog., 2000,16, 488-492

- [4] Smith, N. B. Perspectives on transdermal ultrasound mediated drug delivery[J]. International Journal of Nanomedicine, 2007, 2(4): 585-594
- [5] Tezel, A. et al. Synergistic effect of low frequency ultrasound and surfactants on skin permeability[J]. Pharm. Sci., 2002, 91, 91-100
- [6] Le, L. et al. Combined effect of low frequency ultrasound and iontophoresis: applications for transdermal heparin delivery [J]. Pharm. Res., 2000, 17, 1151-1154
- [7] 孙志波, 张栋. 红外热像技术在针灸—经络研究中应用情况[J]. 针灸临床杂志, 2004, 20(5): 55
Sun Zhi-bo. Zhang Dong. Infrared thermography in the study of meridian acupuncture an application [J]. Clinical Acupuncture, 2004, 20(5): 55
- [8] Meshali M.M., Abdel-Aleem H.M., Sakr F.M., Nazzal S., El-Malah Y. In vitro phonophoresis: effect of ultrasound intensity and mode at high frequency on NSAIDs transport across cellulose and rabbit skin membranes[J]. Pharmazie, 2008, 63(1): 49-53
- [9] Miyazaki S, Mizuoka H, Kohata Y, Takada M. External control of drug release and penetration. Enhancing effect of ultrasound on the transdermal absorption of indomethacin from an ointment in rats[J]. Chem. Pharm. Bull (Tokyo), 1992, 40(10): 2826-2830
- [10] Serikov NP. Efficacy of ibuprofen (nurofen gel) ultraphonophoresis for pain in osteoarthritis[J]. Ter. Arkh, 2007, 79(5): 79-81
- [11] Cabak A, Maczewska M, Lyp M, Dobosz J, Gasiorowska U. The effectiveness of phonophoresis with ketoprofen in the treatment of epicondylitis[J]. Ortop Traumatol. Rehabil, 2005, 37(6): 660-665
- [12] Rosim GC, Barbieri CH, Lanças FM, Mazzer N. Diclofenac phonophoresis in human volunteers [J]. Ultrasound Med. Biol. 2005, 31(3): 337-343
- [13] Tachibana K, Tachibana S. Use of ultrasound to enhance the local anesthetic effect of topically applied aqueous lidocaine[J]. Anesthesiology, 1993, 78(6): 1091-1096
- [14] Kim TY, Jung DI, Kim YI, Yang JH, Shin SC. Anesthetic effects of lidocaine hydrochloride gel using low frequency ultrasound of 0.5MHz[J]. Pharm. Pharm. Sci., 2007, 10(1): 1-8
- [15] Katz, N.P. et al. Rapid onset of cutaneous anesthesia with EMLA cream after pretreatment with a new ultrasound-emitting device[J]. Anesth. Analg., 2004, 98, 371-376
- [16] Hehn B, Moll F. Phonophoretic permeation of procaine hydrochloride through and MDCK cell monolayer [J]. Pharmazie, 1996, 51: 341-345
- [17] Saliba S., Mistry D.J., Perrin D.H., Gieck J., Weltman A. Phonophoresis and the absorption of dexamethasone in the presence of an occlusive dressing[J]. Journal of Athletic Training, 2007, 42(3): 349-354
- [18] Byl N.N., McKenzie A., Halliday B., Wong T., O'Connell J. The effects of phonophoresis with corticosteroids: a controlled pilot study[J]. Orthop. Sports Phys. Ther., 1993, 18(5): 590-600
- [19] Yang J.H., Kim D.K., Yun M.Y., Kim T.Y., Shin S.C. Transdermal delivery system of triamcinolone acetonide from a gel using phonophoresis[J]. Arch. Pharm. Res., 2006, 29(5): 412-427
- [20] Meidan V.M., Docker M.F., Walmsley A.D., Irwin W.J. Phonophoresis of hydrocortisone with enhancers: an acoustically defined model [J]. Int. J. Pharm., 1998, 170: 157-168

(上接第 1727 页)

- [14] Zhu Jian-wen, Song Jiang-mei, Wu Xing-hua. The clinical observation of single dose MTX association with the traditional Chinese medicine expectant treatment of ectopic pregnancy [J]. Chinese Journal Of Integrative Medicine, 2007, 27(8): 761-762
- [15] 乐杰. 妇产科学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 419
- Le Jie. Obstetrics and gynecology [M]. 6th edition. Beijing: The people health publishing company, 2003: 419
- [16] Zhu Qian-yong, Yang Zhi-ling, Li Li, et al. The biochemical diagnosis situation of ectopic pregnancy [J]. Foreign Medical Sciences Obstet Gynecol Fascicle, 2004, 31(2): 93