

缓控释系统在关节腔注射中的应用研究进展

刘彬丽¹ 戎 堃¹ 李木子¹ 许凉凉¹ 伊 辛¹ 蔡程科²

(1 北京中医药大学中药学院,北京,100102; 2 北京中医药大学研究生院,北京,100029)

摘要 缓控释系统用于关节腔注射给药,可用于治疗类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)和膝关节骨性关节炎(Knee Osteoarthritis, OA)等,除具有起效快,局部有效浓度高,不良反应小等优点外,还具有缓慢控制药物释放,延长药物作用时间,减少用药次数,提高药物安全性和有效性的作用。因此,药物缓控释系统在关节腔注射中具有广阔的应用前景。

关键词 类风湿关节炎;关节腔注射;缓控释系统

Research progress of the application of sustained-release system in intra-articular injection

Liu Binli¹, Rong Kun¹, Li Muzi¹, Xu Liangliang¹, Yi Xin¹, Cai Chengke²

(1 School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2 Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Sustained and controlled release system for intra-articular injection can be used to treat diseases such as rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. It has many advantages, such as fast effect, high local effective concentration, little side effect, control the drug release slowly, prolongation of treatment, reduced frequency of administration, and improving safety and efficacy. Sustained and controlled release system for intra-articular injection has wide application prospect.

Key Words Rheumatoid arthritis; Intra-articular injection; Sustained and controlled release system

中图分类号: R255. 6; R245. 9 + 5; R283. 6; R593. 22

文献标识码: A

doi: 10. 3969/j. issn. 1673 - 7202. 2014. 05. 040

滑膜关节是最常见的关节类型,也是关节疾病的多发部位,由关节囊、关节面、关节腔、关节内软骨、滑膜和滑液等构成。关节腔是一不连续的腔,这一生理结构为关节腔注射提供了可能性^[1]。关节腔给药(Intra-articular, IA)在治疗关节炎疾病中具有良好的疗效,特别是在 RA 和 OA 中疗效显著。IA 可直接将药物输送到炎症反应部位,改变药物在体内的分布模式,避开药物在体内转运中的生理屏障,能有效的降低药物用量,以最小的药量发挥最大的药效^[2],减轻不良反应,显著地控制病情进展,有效改善关节功能,充分提高患者的生活质量,故 IA 治疗 RA 从 1951 年开始沿用至今。目前上市的关节腔注射制剂多是以溶液剂形式给药,给药后药物易迅速渗透到体循环,在病变部位清除快,驻留时间短,导致药效持续时间短且需频繁给药^[3]。所以具有长效作用的缓控释给药系统在 IA 系统中的研究越来越多。现对缓控释系统在 IA 中的应用近况做一综述,为缓控释给药系统的进一步发展提供指导意义。

1 中西医对 RA 的认识

RA 是一种以侵蚀性关节炎为主要表现的全身性自身免疫疾病^[4]。属常见、多发性疾病,主要侵犯关节滑膜,对心、肺、肾、动脉、神经及眼等脏器也会造成严

重损害。临床表现形式多种多样,轻者可引起患者关节肿胀、疼痛、活动受限,重者可致关节畸形,生活不能自理。统计数据显示^[5], RA 在全世界均有发病,平均发病率约为 0.8%,而我国患病率为 0.3% ~ 0.4%。其确切病因尚不清楚,但主要病理改变表现为:1) 关节滑膜炎性细胞浸润;2) 滑膜充血水肿肥厚增生;3) 滑膜新生血管大量形成,继而血管翳形成,破坏骨质,最终导致关节结构破坏,功能丧失^[6]。

中医学认为 RA 是以虚实夹杂为主要表现的虚损性疾病^[7],属“痹证”范畴。古代医家多认为风寒湿热邪是其发生的外因,而气血不足,营卫失调才是其重要内因。早在《素问·痹论》中就有“风寒湿三气杂至,合而为痹”之说。中医学认为“痹证”的病机主要是以下三方面:气血不足,营卫失调;脾胃虚弱,湿浊内生;痰瘀互结,脉络阻滞。

2 用于关节腔注射的药物缓控释系统

目前 RA 的治疗多采用口服、静脉注射及 IA 等方式,IA 在治疗 RA 中有其独特的优势,主要是:1) 局部用药安全性高,不良反应小,可减少口服药物的用量;2) 不通过全身血液循环,起效快;3) 药物可在局部维持较长时间,有效浓度高;4) 可达到确切的治疗作用。适用于单关节型或少关节型患者,对于关节肿胀、疼痛、

积液明显的早期患者,或关节软骨破坏、滑膜增厚、功能障碍的晚期患者也均可使用^[8]。但药物易从关节腔中快速清除,缩短了药物在局部的作用时间^[9],而且渗漏引起全身吸收,长期、频繁用药不仅降低了患者的顺应性,而且存在严重的不良反应,增加了患者的痛苦。因此新型长效缓控释制剂成为其主攻方向。近年来,广大学者尝试制备各种不同药物传递系统,以聚合物为载体材料通过乳化、包裹等分散技术将药物制备成脂质体、微乳、微球、纳米粒以及多种新制剂手段联合制备复合微粒分散体系,以延长药物在关节腔的作用时间。该类制剂数日甚至数月注射一次,可明显减少用药次数,提高了药物的安全性和有效性。随着可生物降解聚合物微粒分散体系的研究日益增多,药物缓控释系统在关节腔中的应用也逐渐受到人们的青睐^[10-11]。

2.1 微球制剂 微球是指药物溶解或者分散在高分子材料基质中形成的微小球状实体^[12],通常粒径在1~500 μm 之间,属于基质型骨架微粒。制备微球所用的高分子载体材料可分为生物可降解型和非生物降解型,可生物降解材料是制备长效缓释制剂的首选材料。聚乳酸(Poly Lactic Acid, PLA)及聚乳酸-羟基乙酸共聚物(Polylactic-co-glycolic Acid, PLGA)作为微球载体材料应用较多^[13],是美国食品药品监督管理局批准用于人体的可生物降解辅料。PLA和PLGA均可在体内缓慢降解,最终产物是水和二氧化碳^[14],并且可通过调整聚合物分子量和两单体比例控制PLGA的降解速度,最终达到控制释药的目的。黄桂华等^[15]采用改良的O/W型乳化-溶剂挥发法制备了IA用川芎嗪PLGA微球,平均粒径(10.0 ± 2.11) μm ,24 h累计释放16.57%,32 d累计释放82.24%。IA后体内渗漏和局部组织药动学研究表明,血浆中的AUC $0 \rightarrow \infty$ 注射液组是微球组的5.02倍;测定关节组织和滑液中总药物浓度与时间,得出微球组和溶液组半衰期($t_{1/2}$)分别为130.75 h和16.93 h,延长了7.22倍。可见,药物包封于微球后,渗漏进入体循环的药量减少,关节腔局部药物浓度明显增加,药物在关节腔中作用时间明显延长,达到了缓控释目的。李志平^[16]等采用乳化-溶剂挥发法制备了醋酸地塞米松微球,平均粒径小于10 μm ,突释小于7%,体内外均可释放1个月左右,且重现性好,关节腔注射后16 d内未见炎性反应发生,说明微球的组织相容性好。郭军^[17]等采用乳化-化学交联法制备盐酸青藤碱明胶微球,平均粒径7.06 μm ,载药量和包封率分别为10.4%和73.3%,体外释放速率常数 $K=0.1325\text{ h}^{-1}$, $t_{1/2}$ 为9.58 h,达到了良好缓释作

用。

2.2 脂质体 脂质体是一种类似生物膜结构的双分子层微小囊泡,是将脂溶性药物包封于类脂质双分子层薄膜中间,或将水溶性药物包封于所形成的空腔内形成超微型球状载体^[18],具有缓释、靶向特性。目前Dingle等^[19]报道称关节腔内注射后,由脂质体包载的糖皮质激素类药物可的松棕榈酸盐相比可的松水溶液,显示出更好的抗炎作用及更长的抗炎作用时间。此外,Lopez-Garcia等^[20]对经脂质体包载的糖皮质激素类药物氢化可的松棕榈酸盐进行了考察,研究发现该剂型延长了药物在兔关节腔内的滞留时间,提高了药物的抗炎效果。在放射标记实验中,对IA包载有改变病程药物的甲氨喋呤脂质体后,发现载有甲氨喋呤的脂质体在滑膜部位聚集,而且经放射标记的甲氨喋呤在该部位呈现出缓慢释药的行为^[21]。

2.3 纳米粒 纳米粒是指由天然或合成高分子材料制成的粒径在1~1 000 nm之间的胶体微粒^[22],通常以固态天然或合成的类脂(如卵磷脂、单硬脂酸甘油等)为载体,将药物包裹或夹嵌于类脂核中制成的固体胶粒给药系统,具有生物相容性好,可生物降解,毒性低等优点而广泛应用于缓控释系统中^[23-24]。余克福等^[25]采用乳化分散-超声法制备了布洛芬固体脂质纳米粒,平均粒径(134 ± 18) nm,48 h累计释放量达92.33%。药效学实验表明,布洛芬固体脂质纳米粒IA后能显著抑制家兔关节肿胀和家兔体内抗卵蛋白抗体产生,与布洛芬注射液相比,达到了延长药物作用时间,减少给药次数的目的。

2.4 原位凝胶 原位凝胶系指一类能以溶液状态给药后,立即在用药部位发生相转变,由液态转化形成非化学交联半固体凝胶的一类制剂^[26]。形成机制是利用高分子材料对外界刺激(如温度、离子强度或pH等)的响应,完成由溶液状态向半固体凝胶状态的相转变^[27]。原位凝胶在提高药效的同时,能缓慢控制药物的释放,且具有良好的组织相容性。项佳音等^[28]制备的参麦温度敏感原位凝胶释药平稳,2 h累计释放4.63%,24 h内累计释放39.65%,48 h累计释放64.78%,168 h累计释放98.19%。而参麦提取物溶液体外2 h累计释放8.63%,24 h累计释放58.51%,48 h累计释放66.83%,且48 h后累计释放保持在70%左右。说明原位凝胶释药时间比普通制剂长,0~48 h内原位凝胶缓释制剂累计释放率较普通制剂低,但48 h后随时间延长原位凝胶缓释制剂能够达到完全释放。参麦温敏凝胶与参麦提取物水溶液比较,可明显减少给药频率,达到长效缓释效果。

2.5 复合微粒分散体系 王建^[29]等制备获得了一种能降低突释,用于 IA 的长效马钱子碱纳米粒微球系统,包封率、载药量和粒径分别为 97.35%、3.17% 和 1.48 μm 。体外释放结果显示,将纳米粒包裹在壳聚糖微球后起到加强药物缓释的作用,尤其对药物突释具有较强抑制作用。危红华^[30]等制备得到 IA 用盐酸青藤碱固体脂质纳米粒温敏凝胶,体外释放结果显示 24 h 内累计释放率为 $(57.79 \pm 0.36)\%$,48 h 内累计释放率为 $(75.16 \pm 0.12)\%$,具有明显缓释作用。刘文^[31]等以马钱子碱为模型药物,制备壳聚糖微球-温敏凝胶复合系统,关节腔内释放结果表明,将微球分散于凝胶中,可以明显延长在关节腔内作用时间,缓释时间长达 7 d 以上。

3 总结与展望

3.1 药物缓控释系统在治疗癌症、心血管疾病等方面的应用已经十分广泛,相比而言,在局部 IA 中的研究则相对落后。进一步开发缓控释制剂新型载体材料及制备方法,为今后的应用提供充足的理论依据和技术支持。同时研究药物的靶向性、载体材料的生物降解性、体内外相关性也是十分重要的。

3.2 用于 IA 的微粒分散系统,粒径是影响其长效性和安全性的重要因素之一。相关文献也报道了关于 IA 中微粒的大小与吞噬作用的关系,并证实了小颗粒易被吞噬。Horisawa 等研究表明,PLGA 微粒(3 ~ 60 μm)和纳米粒(110 ~ 670 nm)在大鼠关节中具有良好的安全性和耐受性,PLGA 纳米粒在滑膜中被巨噬细胞吞噬,而微粒则存留在软骨和滑膜的表面,巨噬细胞最大能吞噬粒径为 5 μm 的微粒,所以粒径在 5 ~ 10 μm 的微粒是最合适的,能够增加保留时间。选用粒径稍大的微粒,使其保留在滑液中,提供同等的或更好的耐受性,使药物缓慢的释放,在治疗中也是个可行的解决方案。

3.3 目前对于 IA 药效学的评价方法很多,炎症反应模型也较多,且存在评价指标的不合理等问题,因此,优化和标准化关节炎动物模型,科学的评价其疗效是 IA 今后研究的重要内容。同时进一步规范关节腔内使用的缓控释制剂的规格和剂量,确定规范的治疗方案,选择合适的注射次数和注射剂量,提高患者的顺应性,为缓控释给药系统用于 IA 提供更广阔的前景。

参考文献

[1] 陈志鹏,刘文,陈洪轩,等. 关于关节腔注射的马钱子碱聚糖温敏凝胶的研究[J]. 药学报,2012,47(5):652-656.
[2] Larsen C, Ostergaard J, Larsen SW, et al. Intra-articular depot formulation principles: role in the management of postoperative pain and arthritic

disorders[J]. Pharm Sci, 2008, 97:4622-4654.
[3] Ablert C, Brocq O, Gerard D, et al. Septic knee arthritis after intra-articular hyaluronate injection: two case reports[J]. Joint Bone Spine, 2006, 73:205-207.
[4] 菲尔斯坦. 凯利风湿病学[M]//栗占国,唐福林,译. 8 版. 北京:北京大学医学出版社,2011:1074,1090-1095.
[5] 王华燕,胡文祥,刘接卿,等. 药物治疗类风湿性关节炎的研究近况[J]. 中国医药导刊,2007,9(3):237-245.
[6] 王飞,陈百成. 类风湿性关节炎滑膜病变研究及其治疗的进展[J]. 中国骨肿瘤骨病,2003,2(3):186-190.
[7] 刘健,韩明向,崔宜武,等. 类风湿性关节炎中医证候学研究[J]. 中国中医基础医学杂志,1999,11:35.
[8] Itoh K. Intra-articular injection therapy in Patient with rheumatoid arthritis[J]. Nippon Rinsho, 1992, 50(3):531-535.
[9] Wigginton S, Chu B, Weisman M, et al. Methotrexate Pharmacokinetics after intra-articular injection in patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1980, 23:119-122.
[10] Fernandez-Carballido A, Herrero-Vanrell R, et al. Biodegradable ibuprofen loaded PLGA microspheres for intra-articular administration. Effect of Labrafil addition on release in vitro[J]. Int J Pharm, 2004, 279(1-2):33-41.
[11] Bozdag S, Calis S, Kas HS, et al. In vitro evaluation and intra-articular administration of biodegradable microspheres containing naproxen sodium[J]. J Microencapsul, 2001, 18:443-456.
[12] 李元振,成光,李洁. 微球给药系统研究进展[J]. 河北医药,2004, 26(12):991-992.
[13] 韦宝伟,刘布鸣. 聚乳酸乙醇酸的生物降解和安全性研究进展[J]. 现代药物与临床,2012,27(4):422-428.
[14] 任杰,宋金星. 聚乳酸及其共聚物在缓释药物中的研究及应用[J]. 同济大学学报,2003,31(9):1054-1058.
[15] 黄桂华. 关节腔注射用川芎嗪缓释 PLGA 微球的制备、体内外评价及药效学研究[D]. 济南:山东大学,2010.
[16] 李志平,刘燕,梅兴国. 注射用醋酸地塞米松缓释微球体内外评价及生物相容性考察[J]. 中国药杂志,2006,41(17):1320-1323.
[17] 郭军,彭博,佟佳伟,等. 关节腔注射用青藤碱微球的制备及其性质考察[J]. 中国药理学杂志,2008,6(5):256-262.
[18] 董方言. 现代实用中药新剂型新技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:363.
[19] Dingle J. T., Gordon J. L., Hazleman B. L., et al. Novel treatment for joint inflammation[J]. Nature, 1978, 271:372-373.
[20] Lopez-Garcia F., Vazquez-Auton J. M., Gil F., Latoore R., et al. Intra-articular therapy of experimental arthritis with a derivative of triamcinolone acetonide incorporated in liposomes[J]. Pharm. Pharmacol, 1993, 45:576-578.
[21] Foong W. C., Green K. L. Retention and distribution of liposome-entrapped methotrexate injected into normal or arthritic rabbit joints[J]. Pharm. Pharmacol, 1988, 40:464-468.

- [J]. 中国针灸, 2004, 24(8): 525 - 527.
- [7] 王东岩, 孙远征. 原络通经针法治疗皮质下动脉硬化性白质脑病的临床研究[J]. 中医药学报, 2003, 31(2): 3 - 4.
- [8] 王春霞, 孙远征. 原络通经针法治疗皮质下动脉硬化性脑病的研究[J]. 针灸临床杂志, 2006, 22(3): 7 - 8.
- [9] 王春霞. 原络通经针法治疗皮质下动脉硬化性白质脑病的临床研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2006.
- [10] 田秉星. 原络配穴法临床应用[J]. 上海针灸杂志, 1994, 13(5): 221.
- [11] 孙远征, 于佳妮. 原络配穴埋线治疗中风后心肾不交型失眠 40 例[J]. 针灸临床杂志, 2013, 29(1): 33 - 35.
- [12] 孙远征, 祝鹏宇. 原络通经针法治疗轻度认知障碍临床观察[J]. 中国针灸, 2007, 27(11): 810 - 812.
- [13] 孔波. 原络配穴为主治疗轻度血管性认知障碍的临床研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2011.
- [14] 朱振富. 通天刺结合原络配穴治疗眩晕[J]. 四川中医, 2009, 27(4): 122.
- [15] 王伟华, 张蕴, 张维保. 主客原络配穴法针刺治疗中风后言语功能障碍疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2012, 31(6): 401 - 403.
- [16] 贺兴欢. 原络配穴加常规取穴治疗面神经炎的疗效观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.
- [17] 邓柏颖, 张剑飞. 子午流注原络配穴法治疗运动性损伤及对经络状态的影响[J]. 中国针灸, 2006, 26(10): 707 - 709.
- [18] 郑建宇. “主客原络配穴”法治疗慢性疼痛 150 例效果观察[J]. 右江民族医学院学报, 1998, 20(2): 333 - 334.
- [19] 刘克俭. 按时针刺原穴和络穴治疗疼痛性疾病 34 例[J]. 医学伦理与实践, 1992, 5(6): 30 - 31.
- [20] 赵莉, 阙庆辉, 谢新才. 原络配穴法治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J]. 中国针灸, 2013, 33(1): 25 - 28.
- [21] 王钊. 原络配穴法治疗漏肩风[J]. 上海针灸杂志, 1987, 6(2): 16.
- [22] 王深, 唐勇. 俞募与原络配伍针刺对消化性溃疡患者血浆神经降压素的影响[J]. 中医研究, 2003, 16(5): 53 - 54.
- [23] 邹宝胜, 李祥庭. 鲜姜黏锡类散外贴原络穴治疗婴幼儿吐泻 72 例[J]. 浙江中医杂志, 1996, 31(1): 18.
- [24] 施佳, 冯玲媚. 针刺肝、胆经原络穴治疗口苦 60 例临床观察[J]. 中华实用中西医杂志, 2008, 21(17): 1360.
- [25] 胡杨武. 针刺列缺、内关穴治疗急性左心力衰竭[J]. 湖南中医药导报, 1997, 3(2-3): 102.
- [26] 李其英. 原穴配伍在急重症中的应用[J]. 中国针灸, 1998, 18(5): 285 - 286.
- [27] 闽学进. 原穴在急症中的配伍应用[J]. 针灸临床杂志, 1997, 13(1): 4.
- [28] 郭太品, 赵凌, 张富文. 原络配穴法的临床运用概况及展望分析[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(2): 374 - 376.
- [29] 刘建国. 原络配穴临床应用[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(5): 150 - 151.

(2013-01-26 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 671 页)

- [22] 连建豪, 陈建明. 纳米粒给药系统在难溶性药物制剂研究中的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2012, 31(8): 441 - 445.
- [23] Manjunath K, Venkateswarlu V. Pharmacokinetics, tissue distribution and bioavailability of clozapine solid lipid nanoparticles after intravenous and intraduodenal administration[J]. J Controlled Release, 2005, 107(2-3): 215.
- [24] Parulekar W, de Marsh RW, Wong R, et al. Phase I study of fluorouracil and leucovorin by continuous infusion chronotherapy and pelvic radiotherapy in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer[J]. Int J Radia Oncol Biol Phys, 2004, 5(5): 1487.
- [25] 余克富, 逢秀娟, 马英杰, 等. 布洛芬固体脂质纳米粒的制备及性质考察[J]. 中国药剂学杂志, 2009, 7(3): 91 - 99.
- [26] 魏刚, 徐晖, 郑俊民, 等. 原味凝胶的形成机制及在药物控制释放领域的应用[J]. 中国药杂志, 2003, 38(8): 564 - 568.
- [27] 魏培, 邓树海, 李凌冰, 等. 原位凝胶缓释给药系统的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38(12): 890 - 894.
- [28] 项佳音, 熊欣, 陈燕军. 可注射参麦温度敏感型原位凝胶的制剂学评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 60 - 64.
- [29] 王建, 陈志朋, 蔡宝昌. 在马钱子碱纳米粒的微球系统的制备与初步评价[J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(1): 56 - 59.
- [30] 危红华, 李莎莎, 韩腾飞, 等. 盐酸青藤碱关节腔注射用纳米粒温敏凝胶的制备及其性质考察[J]. 中草药, 2013, 44(14): 1899 - 1904.
- [31] 刘文. 用于关节腔注射的马钱子碱微球-温敏凝胶复合系统的研究[D]. 郑州: 河南大学, 2012.

(2013-07-02 收稿 责任编辑: 徐颖)