

防复吸药物的研究进展

镇痛与戒毒药研究小组

军事医学科学院毒物药物研究所

前 言

- 自20世纪80年代毒品在我国再次泛滥始，戒毒工作从未中断。
 - 参与戒毒工作的人员和单位越来越多，
 - 戒毒的方法越来越完善（自愿、强制、TC模式、劳教），
 - 研究工作不断深入，
- 吸毒人数仍不断增加，吸毒人群以青少年为主。

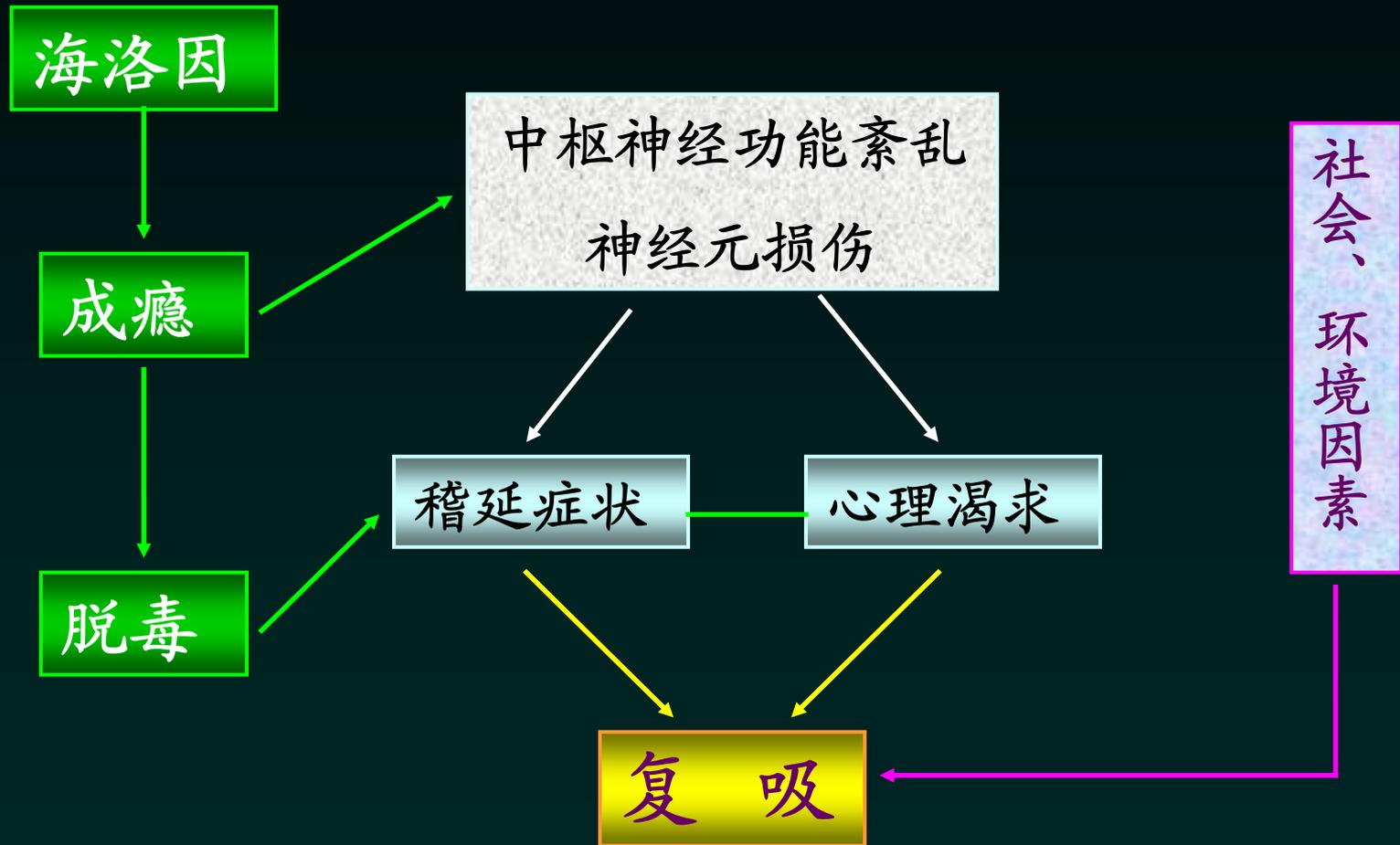
● 吸毒人数增加的主要原因：

- 1、成瘾者脱毒后复吸（复吸率>90%）
- 2、新成瘾人数不断增加

● 1999年香山会议正式提出：

防止复吸和预防高危人群成瘾是戒毒工作的关键环节。

复吸的主要原因



稽延症状产生的病因：

- ▶ 中枢神经系统功能紊乱
- ▶ 内分泌系统功能失调
- ▶ 免疫系统功能下降

顽固性失眠、焦虑、肌肉疼痛、食欲不振等

心理渴求的形成机制:

尚不清楚

- ▶ 与DA神经有关的中枢奖赏系统 (VTA)
- ▶ 与学习记忆和长时程增强 (LTP)
- ▶ 与经典条件反射和行为敏化有关

国外防复吸措施

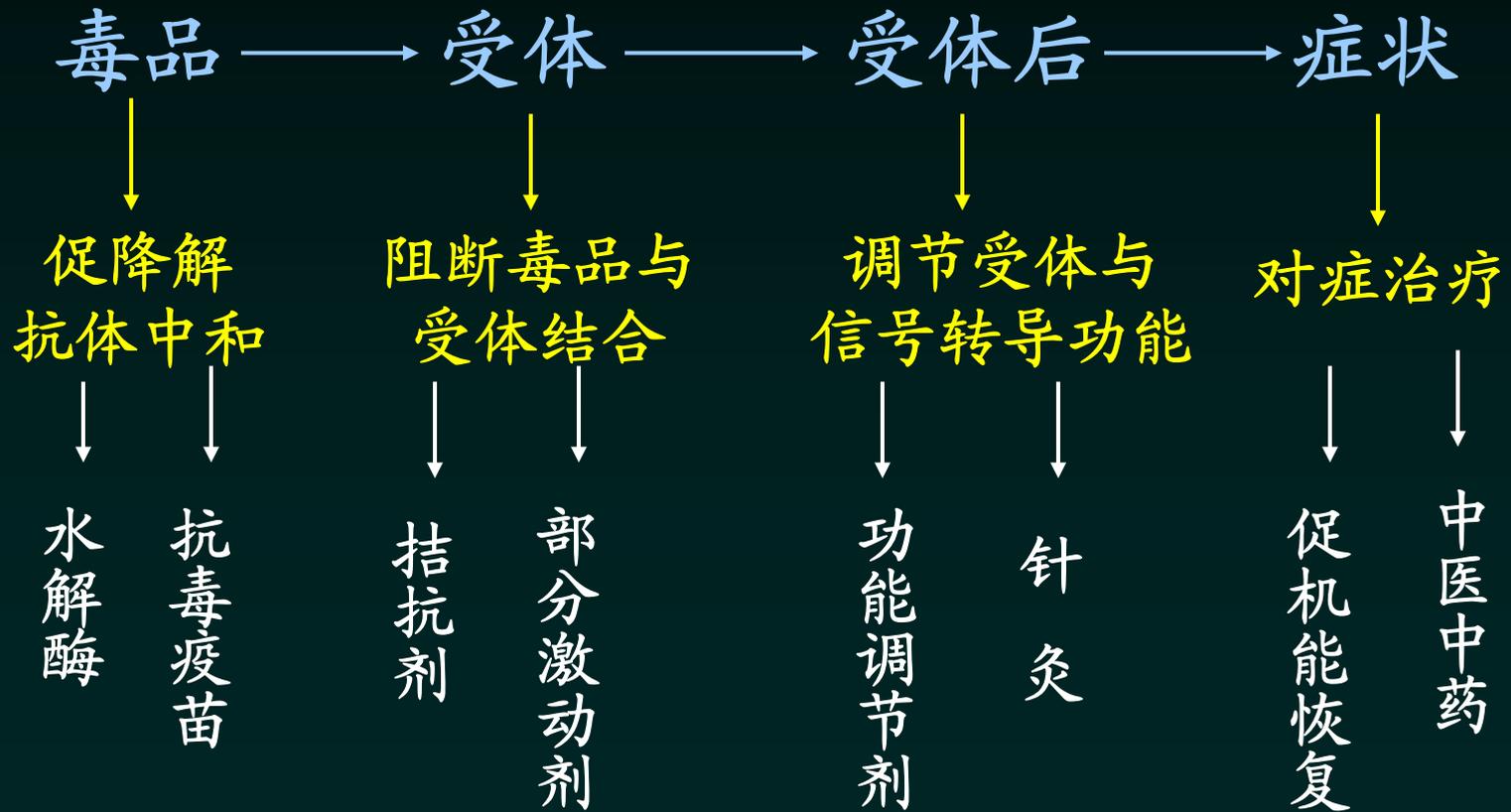
维持疗法：美沙酮、美沙醇、丁丙诺啡等

国外防复吸研究

1 纳曲酮防复吸：长效制剂等

2 毒品疫苗和抗体：可卡因疫苗、吗啡疫苗
尼古丁疫苗、抗体酶等

防复吸药物的研究



本实验室防复吸研究工作进展

1、防复吸治疗药物

纳曲酮微球缓释制剂

一类创新药—噻啞啡的研究

2、抗毒疫苗的研制

用吗啡抗原模拟表位筛选技术，制备抗海洛因的生物疫苗。

3、阿片功能调节剂的研究

咪唑啉受体激动剂、NMDA拮抗剂、NOS抑制剂、

腺苷受体激动剂、钙通道阻止剂、

理想的防复吸药物应具有：

- 安全、副作用小、有效
- 有效时间长（越长越好）
- 使用方便（口服或肌注长效剂型）
- 能减少稽延症状、心理渴求
- 便宜

纳曲酮（诺欣生）是目前防复吸有效药物

一、纳曲酮微球制剂学研究

1、微球材料：纳曲酮（NTX）
聚乙交酯丙交酯（PLGA）

2、冻干粉剂：

含药微球：700mg/瓶

支架剂：甘露醇

助悬剂：羧甲基纤维素钠

渗透压调节剂：氯化钠

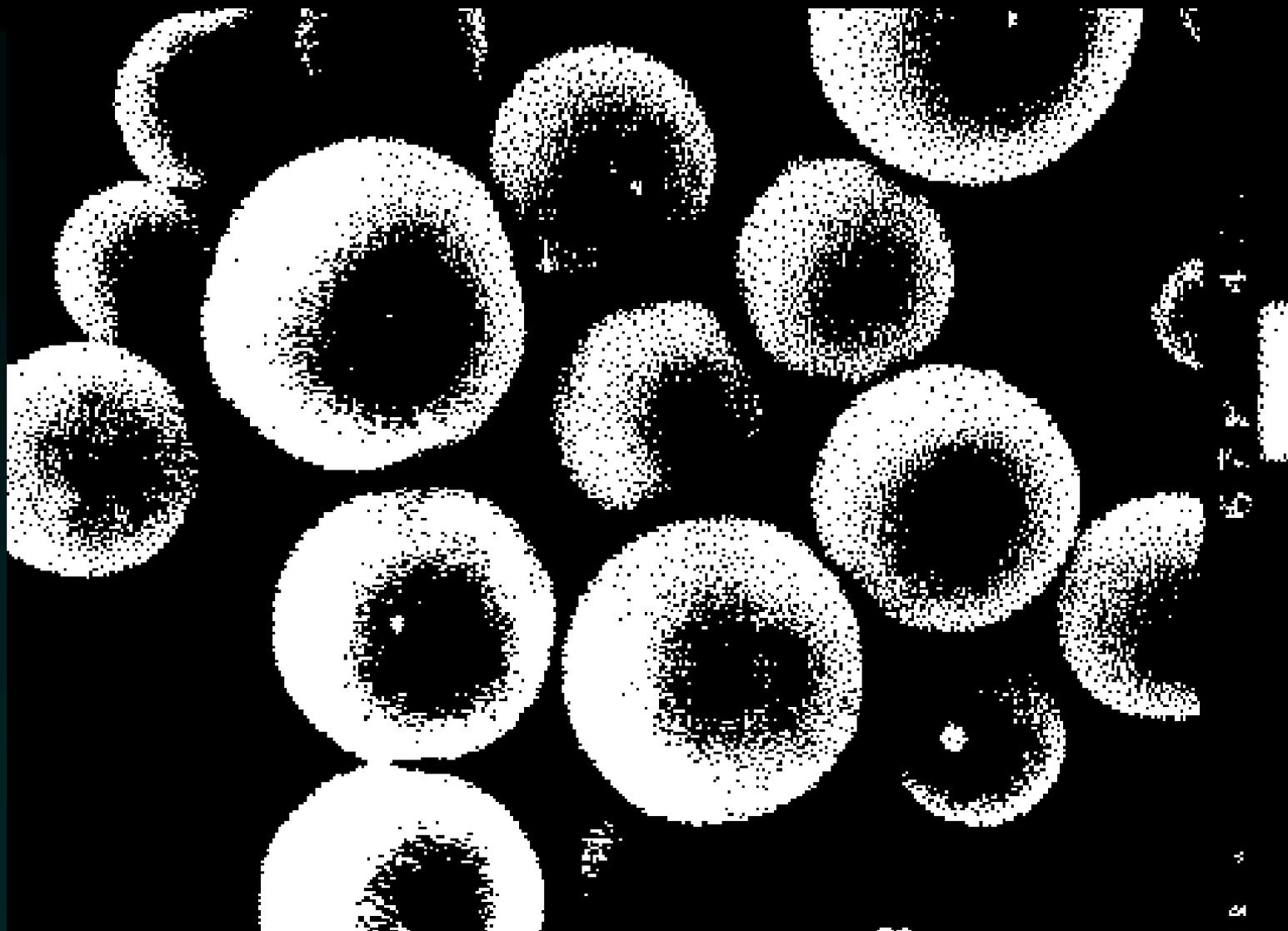


图1、NTX微球的表面形态

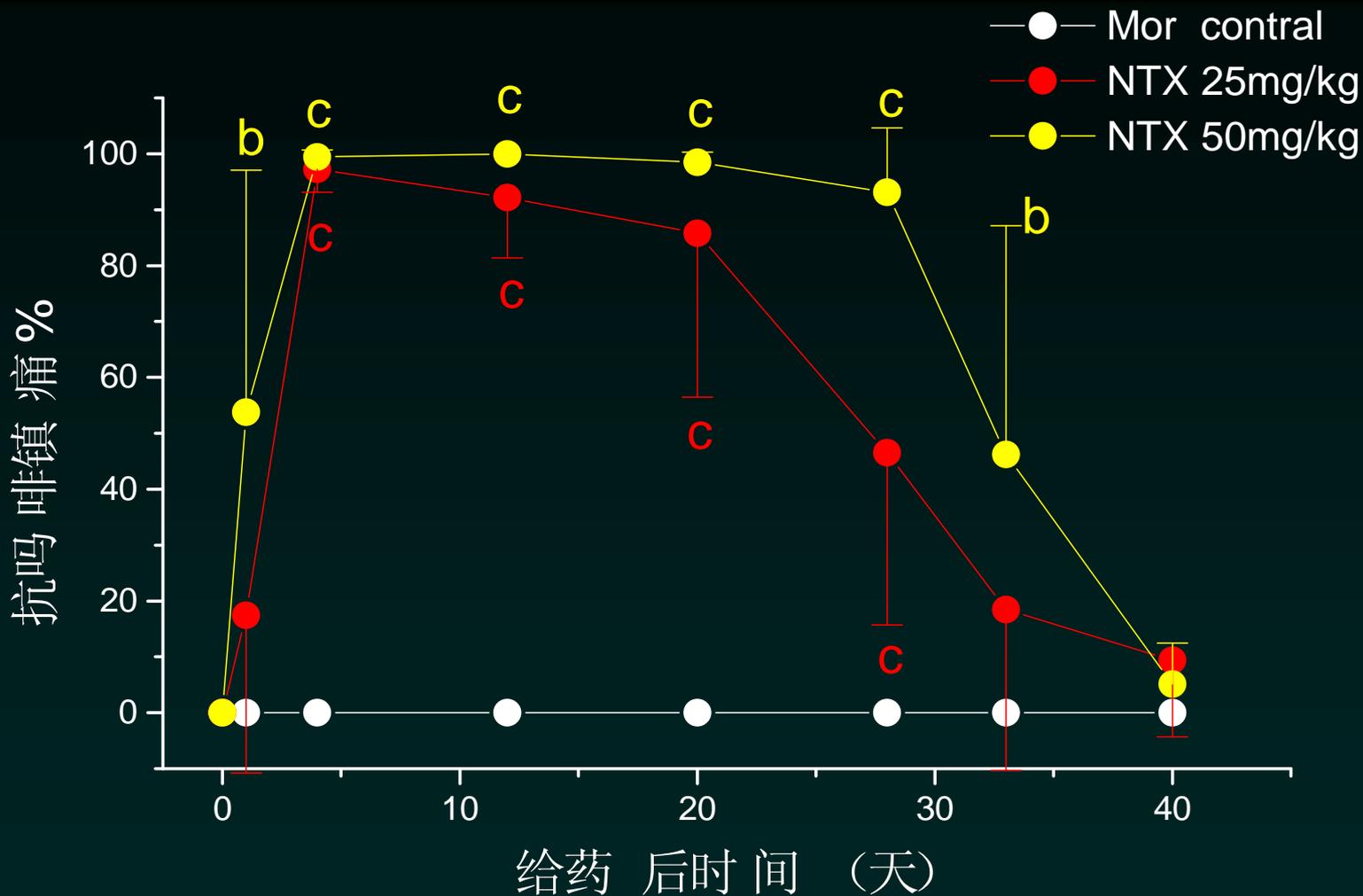


图2. NTX微球缓释制剂对抗吗啡镇痛作用的有效时间观察
大鼠热辐射甩尾法, 5只/时间点, ^bP<0.05, ^cP<0.01, t检验。

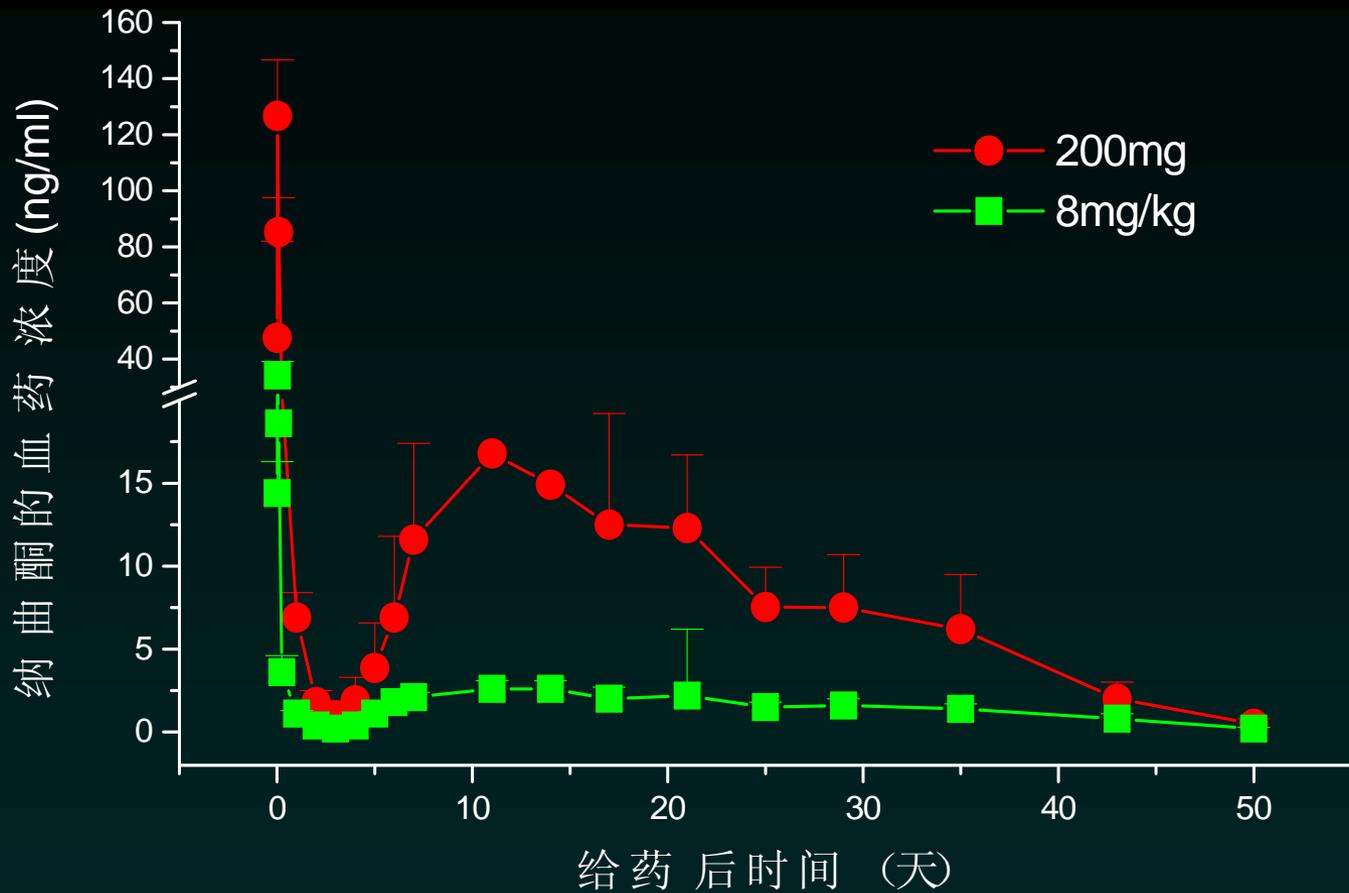


图3. 恒河猴肌注NTX微球制剂的
平均血药浓度-时间曲线

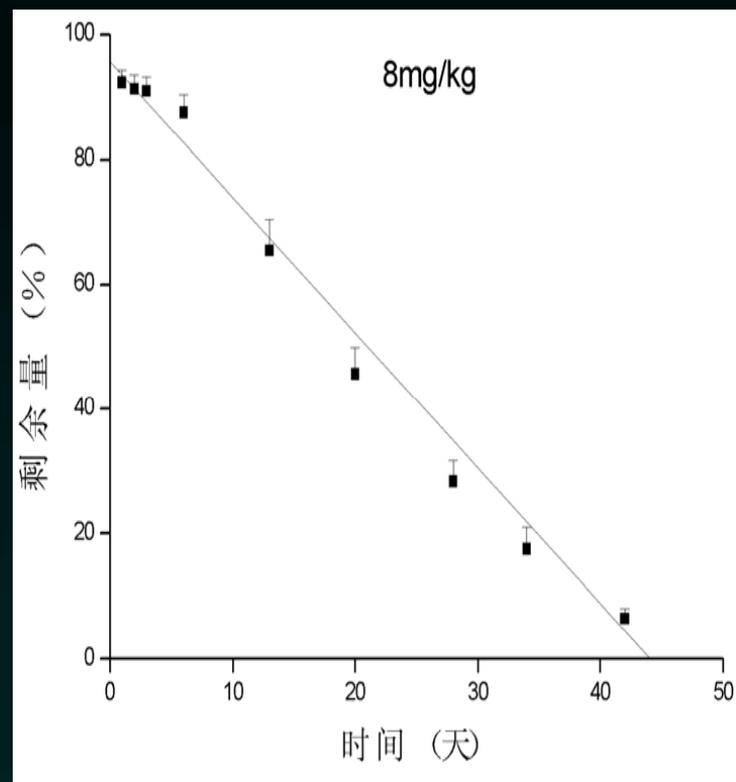
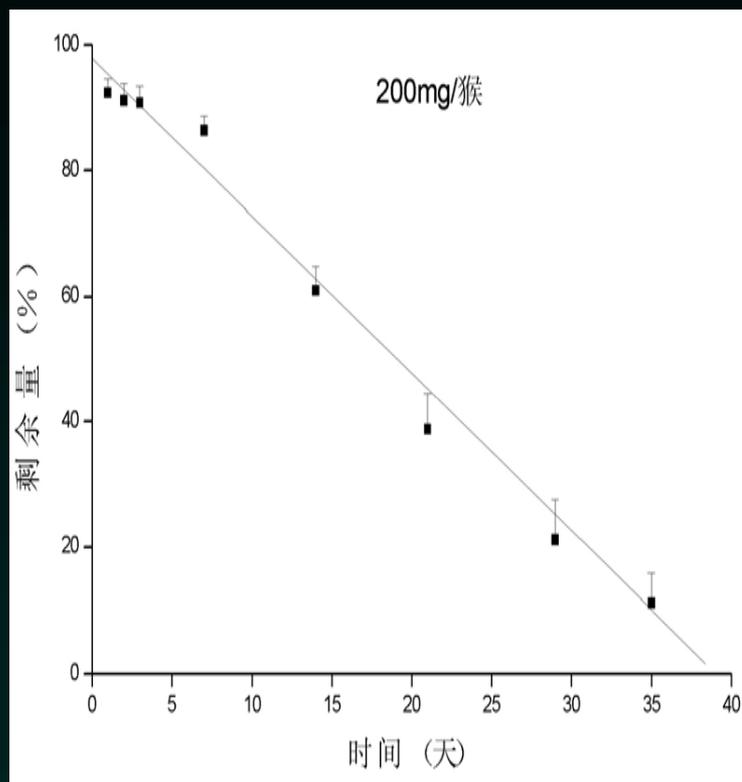


图4、恒河猴肌注纳曲酮微球注射剂后
不同时间NTX剩余量相对百分比曲线图



图5. 大鼠NTX 微球缓释制剂sc后第35天
注: NTX 25mg/kg (上), 50mg/kg (下)



图6. 犬NTX微球缓释制剂（1g im）后第31天



图7、兔肌注纳曲酮微球注射液刺激性试验 2周

注：肌间聚集较多纳曲酮微球和组织反应轻微



图8、兔肌注纳曲酮微球注射液刺激性试验 8周

注：局部少量纳曲酮微球和组织反应不明显

纳曲酮微球制剂的特点

1、抗吗啡作用的有效时间平均约达40天左右。

随着给药剂量的增加，作用增强，有效时间延长。

2、微球制剂的血药浓度曲线与药效学曲线相似。

猴肌注微球制剂后，有效血药浓度持续35-45天。

微球制剂为零级动力学释放过程，日释放率2.51%。

3、局部刺激轻微，组织相容性好。微球8-12周可完全降解并被组织吸收。

二、防复吸新药—噻啶啡的研究

噻啶啡是我所合成的阿片受体部分激动剂，结构新颖，属创新化合物，已申请中国专利，正在申请国际专利。

阿片受体部分激动剂具有 激动-拮抗双重效应

用于戒毒治疗的优势:

- 减少戒断症状和稽延症状
- 预防毒品与阿片受体结合
- 本身成瘾性小

阿片受体部分激动剂

噻啞啡

激动效应

拮抗效应

镇痛

依赖

对抗海洛因成瘾

作用强度
有效时间
口服效果

身体依赖
精神依赖

脱毒
防复吸

一、激动效应

1、镇痛强度的比较

表1、噻啞啡与丁丙诺啡镇痛作用比较

实验模型	镇痛ED ₅₀ (mg/kg sc)		最大镇痛率 (%)	
	噻啞啡	丁丙诺啡	噻啞啡	丁丙诺啡
大鼠甲醛实验	0.15	0.34	100.0	97.7
小鼠醋酸扭体	0.10	0.02	100.0	92.5
大鼠热甩尾	3.48	8.75	79.3	64.7
小鼠热板	0.86	未测得	81.7	40.3
兔钾离子透入	0.20	-----	56.9	-----
猴热甩尾	0.06	-----	100.0	-----

镇痛强度与有效时间比较：

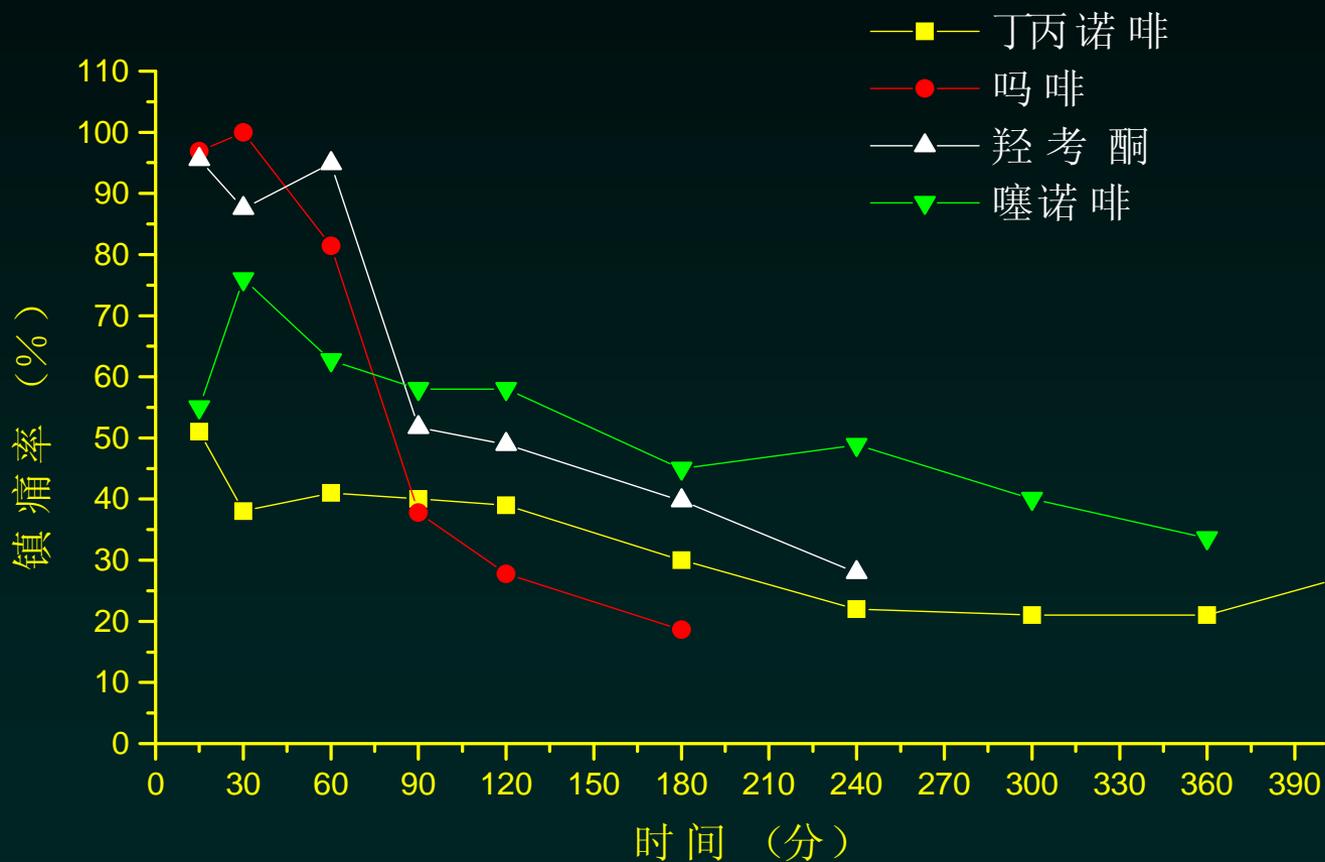


图2、不同阿片类药物在热板法上的时效曲线比较

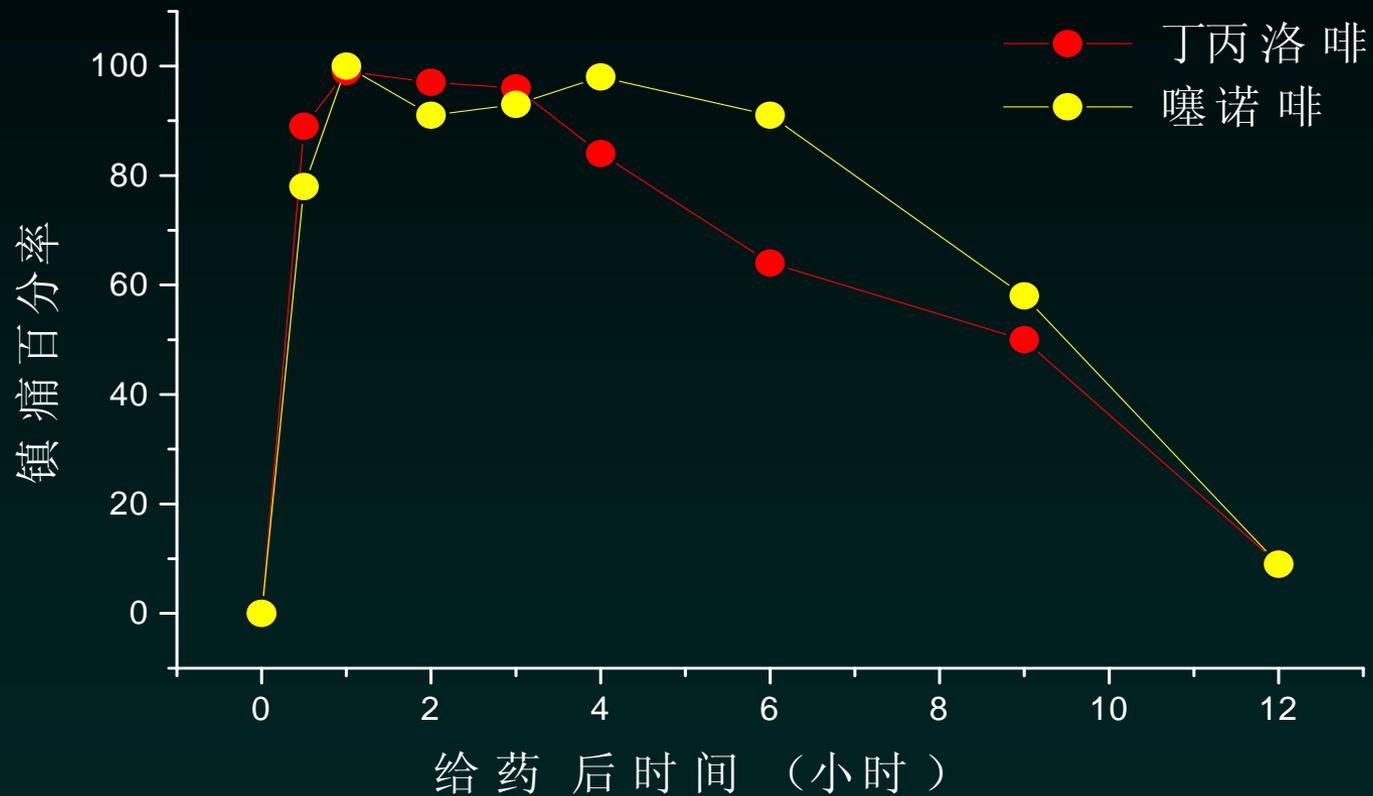


图1. 噻诺啡和丁丙诺啡对小鼠醋酸扭体镇痛有效时间比较

注：药物 sc，给药后30min测痛

2、依赖性研究

无躯体依赖

催促戒断：大、小鼠和恒河猴

自然戒断：恒河猴（连续给药**150天**）

精神依赖潜能小

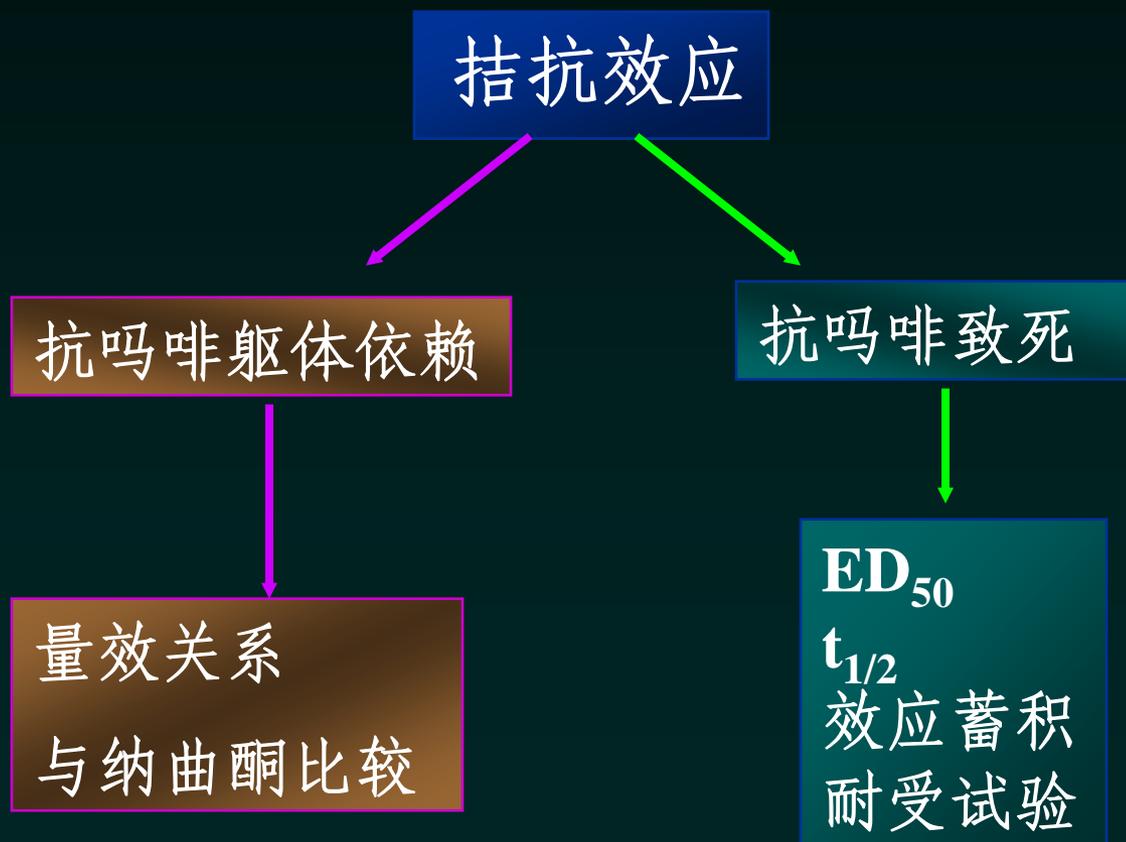
小鼠位置偏爱：比丁丙诺啡弱

大鼠、猴自身给药：没有主动觅药行为

大鼠、猴替代试验：不能稳定替代吗啡
($>0.05\text{mg/kg}$)

大鼠辨别试验：能部分替代吗啡

二、噻啶啡的拮抗效应



1、抗吗啡躯体依赖

表1、 噻啶啡抗小鼠吗啡躯体依赖

药物 (mg/kg)	跳跃动物数 (只)	跳跃次数 ($\bar{X} \pm SD$)	体重下降 (g)
0.0	9 /10	25.3 \pm 19.3	0.86 \pm 0.30
0.1	8 /10	38.5 \pm 51.1	0.87 \pm 0.20
0.5	8 /10	14.4 \pm 16.1*	0.78 \pm
2.5	2 /10	0.27	
		0.4 \pm 1.0***	0.97 \pm

单次口服给药后1小时，给吗啡2.5-50mg/kg sc 递增，纳洛酮催促戒断。

0.29

* p<0.05; *** p<0.001

表2、噻啞啡与纳曲酮抗小鼠吗啡躯体依赖比较

药物	剂量 (mg/kg)	给药 途径	给药次数 (次/日×天)	跳跃次数 ($\bar{X}\pm SD$)	跳跃率 (%)
对照组	—	—	2/d × 3d	31.9±20.3	90
纳曲酮	2.0	po	2/d × 3d	2.3±3.2***	50
	4.0	po	2/d × 3d	0.0 ***	0
噻啞啡	0.4	po	2/d × 3d	0.9±2.0***	20
	2.5	po	1	0.4±1.0***	20

吗啡 30mg/kg sc 2/d × 3d, 纳洛酮 6mg/kg 催促戒断. ** p<0.01; *** p<0.001

2. 抗吗啡致死剂量的ED₅₀

表3、抗吗啡致死作用的ED₅₀值比较

药物	给药途径	抗吗啡致死 ED ₅₀ (mg/kg)
纳曲酮	po	6.5 ± 2.8
噻啉啡	po	0.4 ± 0.2
丁丙诺啡	im	0.1 ± 0.05

吗啡致死剂量600mg/kg sc (约为LD₉₈₋₁₀₀) n=10

表4 噻啞啡抗吗啡效应累加作用

剂量 (mg/kg)	次数	累积剂量 (mg/kg)	动物活存率 (%)
0.0	1	0.00	0
0.45	1	0.45	50
0.045	1	0.045	10
	4	0.18	60
	8	0.36	80

注：噻啞啡 po 1次/d； 吗啡 600mg/kg sc

表5 丁丙诺啡抗吗啡效应累加作用

剂量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	次数	累积剂量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	动物活存率 (%)
100	1	100	40
25	4	100	30
200	1	200	50
50	4	200	30
500	1	500	60
72	7	504	40

注：丁丙诺啡 im 1次/d； 吗啡 600mg/kg sc

表6 抗吗啡作用的耐受试验

药物	给药次数 (1次/天)	实验小鼠 (只)	抗吗啡 (有效率%)
噻啶啡 2.5mg/kg	0	10	10
	1	10	100
	3	10	100
	6	10	100
	10	10	100
	20	10	100
	30	10	100

注：吗啡600mg/kg sc

3. 有效时间:

表7 抗吗啡致死剂量有效时间比较

药物	剂量 (mg/kg)	途径	T _{1/2} (h)
纳曲酮	26	po	4.2
丁丙诺啡	1.0	im	44.7
噻啞啡	2.6	po	108.0

注: 均为等效剂量 (ED₉₅) ; 吗啡 600mg/kg sc

四、可能的机制分析

★ 作用强、有效剂量小:

- 1、易通过血脑屏障
- 2、与阿片受体的亲和力高、激动 μ -受体效应强

★ 抗吗啡有效时间长:

- 1、与受体结合后的解离速度慢
- 2、使阿片受体变性失活

★ 效应累加:

- 1、与有效时间长有关
- 2、与药物在体内的代谢特征有关

五、毒理学研究

1、急性毒性:

表16、 噻啉啡的急性毒性

动物	给药途径	LD ₅₀ (mg/kg)	死亡数/总数 (只)
小鼠	iv	85.0	—
	sc	≥1000	5 / 10
	po	>1000	1 / 10
大鼠	iv	48.0	—
	po	>1000	0 / 10

与上市的类似药物比较有突出优点:

纳曲酮比较: 有效剂量小, 有效应累加
有效时间长, 长期服用不耐

丁丙诺啡比较: 镇痛作用强
口服生物利用度高
依赖潜能小

结 语

从以上的结果分析，噻啉啡具有如下特点：

1. 是拮抗效应较强的阿片受体部分激动剂。
2. 对阿片 μ -受体的激动效应强。
3. 镇痛作用比丁丙诺啡强。
4. 口服生物利用度比丁丙诺啡好。
5. 抗吗啡依赖的有效时间长达15天。
6. 依赖性潜能小。
7. 毒性较小，使用安全系数大。

获“863”重大专项基金资助，按创新药物进行临床前研究。

谢谢

