

鼻腔给药系统类型及临床应用进展

李玲^{1,2*}, 马海忠^{1,2}, 廖明琪^{1,2}, 邵婷玟^{1,2}, 王婷^{1#}, 梁莉¹, 乔华¹, 常威¹, 李丹¹(1.兰州大学第一医院药物临床研究机构, 兰州 730000; 2.兰州大学药学院, 兰州 730000)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)17-1615-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.17.30

摘要 目的:为鼻腔给药新类型开发及临床应用提供参考。方法:查阅近年来关于鼻腔给药系统类型和临床应用的中外文献,并对其进行归纳、分析和总结,对鼻腔给药新类型的研究方向和今后临床应用趋势作了预测。结果与结论:鼻腔给药系统类型主要有脂质体,其生物黏附性强、药物滞留时间长;纳米粒比表面积大、循环时间长、生物亲和性好、鼻腔黏膜穿透性好、不易被吞噬细胞清除;微乳生物利用度高,部分药物鼻腔给药具有靶向性;微球生物黏附性强、药物滞留时间长、生物利用度高,是目前鼻腔给药剂型中研究最多的一类。临床上主要用于小儿惊厥急救、癌症疼痛、鼻内镜手术后、麻醉及鼻炎等。鼻腔给药系统发展较快,临床应用广泛,有一定优势;但也存在不少问题,如药物在鼻黏膜上的滞留时间有限、对鼻黏膜有一定的毒性、很多药物缺乏临床前鼻腔给药的安全性综合研究、入脑的药物有效利用率低等。鼻腔给药有望成为部分药物临床应用中较理想的给药途径。

关键词 鼻腔给药系统;类型;临床应用;研究进展

鼻腔给药系统(Nasal drug delivery system, NDDS)是指药物在鼻腔内使用,并经鼻黏膜吸收而发挥局部或全身治疗作用的一类给药制剂。鼻腔给药具有悠久的历史,汉代《伤寒杂病论》即开鼻药治疗卒死之先河,《本草纲目》中也有用巴豆油燃烟熏鼻治疗中风痰厥、气厥、中毒等病症的记载。现代医学中的鼻腔给药是通过药物处方设计、加入吸收促进剂、改变药物剂型等方式进行的。因此,现代鼻腔给药中的药物对鼻黏膜的毒性越来越小、生物利用度也进一步提高。研究表明,NDDS具有生物利用度高、吸收迅速、起效快、给药方便、患者依从性好等优点,且鼻腔嗅部药物吸收具有靶向性,易通过血脑屏障^[1]。随着NDDS研究的深入,鼻腔给药制剂在临床上已经成为部分传统给药中靶向性差、用药自主性差的药物制剂的最佳替代品。为此笔者通过查找中外相关文献,对近年来NDDS类型及临床应用进展进行了综述。

1 NDDS类型

1.1 脂质体

在鼻腔给药制剂中,脂质体已经研究较多。由于其主要成分为磷脂和胆固醇,它们包裹药物表面形成“保护膜”,这样就决定了脂质体能够更好地与机体细胞组织相容,使其生物依从性良好;并且药物不能直接接触黏膜,不被蛋白酶分解,从而减少了其对机体的不良反应。早在1986年Payne NI等^[2]就首次提出前体脂质体(Proliposome)的概念。仰贞臻等^[3]采用硫酸铵梯度法制备包载卡巴拉汀的脂质体,经大鼠鼻腔给药后, c_{max} 为 (1.50 ± 0.15) mg/L, t_{max} 为15 min, $AUC_{0-\infty}$ 为 (89.06 ± 8.30) mg·min/L。研究发现卡巴拉汀制备成脂质体经大鼠鼻腔给药后,吸收迅速,血药浓度可以达到一定水平。Arumugam K等^[4]制备的卡巴拉汀脂质体,分为溶液组和脂质体组,按

*主管药师,硕士。研究方向:药剂学、临床药理学。电话:0931-8625799。E-mail:1284628034@qq.com

#通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:临床药理学。电话:0931-8625799-6748。E-mail:ting_w6710@163.com

1.08 mg/kg鼻腔给药后测定,脂质体组 c_{max} 、 $t_{1/2}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (0.60 ± 0.04) μg/ml、 (109.28 ± 16.92) min、 (36.13 ± 1.87) μg·min/ml,比溶液组AUC高。研究证明,脂质体生物黏附性强,鼻腔给药后不易被鼻黏膜纤毛清除,滞留时间长,因此有利于药物经鼻黏膜吸收;同时药物经脂质体磷脂双分子层缓慢释放,也延长了药物在体内的作用时间。

1.2 纳米粒和脂质纳米粒

纳米粒为固态胶体颗粒,粒径10~1 000 nm,分为纳米球和纳米囊,属于胶体分散系统。在医学领域,为了提高药物疗效和减轻毒副作用,纳米技术已作为一种设计和开发药物运载工具的新方法。但由于人体固有的神经保护机制,治疗药物在人体大脑中跨越血脑屏障仍是一项挑战性的任务。Malhotra M等^[5]的研究表明,阳离子细胞穿透肽和纳米粒的聚合物可用于设计靶向纳米粒,这种具有耐受性和多功能性聚合物的纳米粒可使药物跨越血脑屏障进入大脑,运送至大脑的专门位置。该技术有望成为神经系统疾病的治疗方法。脂质纳米粒比表面积大、循环时间长、生物亲和性好、鼻腔黏膜穿透性好、不易被吞噬细胞清除,具有缓释、靶向、生物利用度高等优点。马莉等^[6]采用高温乳化-低温固化的方法制备了地西洋固体脂质纳米粒(DZ-SLN),考察了其包封率、体外释药、粒径分布、Zeta电位和形态;经大鼠鼻腔给药后,DZ-SLN的 t_{max} 为11 min, ρ_{max} 为 (0.33 ± 0.01) μg/ml,绝对生物利用度为67.01%,并且DZ-SLN鼻腔给药后的 ρ_{max} 与静脉给予DZ注射液的 ρ_{max} 值接近。该结果表明DZ-SLN鼻腔给药后,DZ可迅速进入体循环,达到有效治疗浓度。DZ-SLN有望成为治疗癫痫持续状态的新型制剂。

1.3 微乳

微乳是由水相、油相、表面活性剂在适当的比例下自发形成的一种透明或者半透明的、低黏度的、各向同性且热力学稳定的油水混合体系。Yu A等^[7]采用伪三元相图确定葛根素微乳处方,所得微乳平均粒径为23.4 nm,溶解度为27.8 mg/ml,

与原药物溶解度 4.58 mg/ml 相比明显提高。通过兔子口服和鼻腔实验得出,葛根素微乳鼻腔给药比口服给药吸收快、生物利用度高。叶勇等^[9]采用大鼠鼻腔喷雾或静脉注射苜蓿微乳后,利用微透析技术进行脑内药动学研究发现,苜蓿微乳喷雾剂鼻腔给药后和静脉注射后血药浓度达峰浓度相仿、生物利用度相当,但药物在脑内的消除时间比静脉注射的消除时间延长。赖宝林等^[9]以灌胃、静脉注射为对照,采用微透析技术进行苜蓿微乳大鼠鼻腔给药,证明其具有一定的脑靶向性。

1.4 微球

微球是药物经溶解、分散或被吸附在载体材料中而形成的骨架型球形微粒,具有很强的生物黏附性,从而使药物在鼻腔内的滞留时间延长,有助于提高药物的生物利用度,也是目前鼻腔给药剂型中研究最多的一类。杨亚兰等^[10]采用乳化交联固化法制备依托泊苷壳聚糖微球,按静脉注射组、溶液滴鼻组和微球组予家兔鼻腔给药后,依托泊苷壳聚糖微球鼻腔给药后 ρ_{\max} 为 $(85.99 \pm 3.52) \mu\text{g/L}$, t_{\max} 为 $(60.64 \pm 7.66) \text{min}$,比依托泊苷溶液滴鼻 ρ_{\max} 降低, t_{\max} 推迟;与静脉注射比较,依托泊苷壳聚糖微球鼻腔给药和溶液滴鼻给药的绝对生物利用度分别为 $(79.01 \pm 4.15)\%$ 和 $(49.68 \pm 3.84)\%$,依托泊苷壳聚糖微球绝对生物利用度值明显较高。陈新梅^[11]用交联固化法制备伊文思蓝壳聚糖微球经大鼠鼻腔给药,对此伊文思蓝壳聚糖溶液鼻腔给药,结果在壳聚糖溶液组和微球组中脑部伊文思蓝含量分别为 $(1.1 \pm 0.3) \mu\text{g/g}$ 和 $(1.7 \pm 0.7) \mu\text{g/g}$,表明伊文思蓝壳聚糖微球比伊文思蓝壳聚糖溶液脑靶向性好。

2 NDDS的临床应用

2.1 在小儿惊厥急救中的应用

为了探讨咪唑类药物在鼻腔给药后的药效,刘铁民等^[12]将42例小儿惊厥患者分为两组,21例患者以咪唑安定溶液鼻腔滴入,另外21例患者以咪唑安定溶液直肠注入。数据显示,经鼻腔滴入咪唑安定至控制惊厥的平均时间为155.8 s,而经直肠注入至控制惊厥的平均时间为183.7 s。结果得出咪唑安定鼻腔给药是一种能快速起效的给药方式。曹媛^[13]将112例小儿惊厥患者分为咪唑安定鼻腔给药组与氯硝西洋静脉推注组,采用SPSS统计分析发现,两组有效率和控制惊厥的时间无显著性差异,但氯硝西洋对约12%的惊厥发作无效,并有抑制呼吸的潜在危险。咪唑类药物之所以能在鼻腔内很好地吸收,是因为咪唑类药物在生理pH值条件下,环状结构闭合,亲脂性增加,可很快通过血脑屏障进入中枢神经系统而发挥急救作用。

2.2 在癌症疼痛中的应用

Davies A等^[14]采用四阶段、多中心、随机双盲试验方法,通过对缓解癌症疼痛(BTCP)患者的速度比较发现,芬太尼果胶鼻腔喷雾(FPNS)给药比硫酸吗啡口服速释药(IRMS)更快缓解了癌症疼痛,并且发现在癌症疼痛中FPNS有良好的药物耐受性。牛红梅^[15]以癌痛欣滴鼻剂治疗轻、中度癌痛患者41例(患者用药前后自身对照),首次用药后60 min内,中度(Ⅱ级)以上疼痛缓解率为73.13%,总有效率为92.68%,平均起效时间为 $(4.20 \pm 1.13) \text{min}$,且无明显不良反应,为癌痛的治疗提供了一种新途径。目前缓解癌症疼痛的鼻腔喷雾药物布托啡

诺鼻喷雾剂在国外已上市。

2.3 在鼻内镜手术后的应用

谭君武^[16]将Messerklunge术后的200例鼻窦炎患者随机分成对照组和试验组,对照组术后3 d用生理盐水冲洗鼻腔,治疗组术后3 d先用生理盐水冲洗鼻腔,再用鼻腔雾化吸入第3代头孢类抗菌药物、桉柠蒎、地塞米松、羟甲唑啉。随访2周发现治疗组患者的痂皮脱落和黏膜上皮化时间明显短于对照组($P < 0.05$);治疗组治愈率达到98%,对照组84%,治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。该研究表明鼻内镜手术后的患者采用鼻腔雾化吸入给药结合生理盐水冲洗能更好地促进手术后鼻黏膜恢复,也说明局部综合应用药物可减轻药物全身作用所带来的一系列副作用,患者耐受性好。

2.4 在麻醉中的应用

肠镜检查会产生不同程度的疼痛,一般要求麻醉起效快、药物清除快、不良反应少、并发症少等。王两忠等^[17]将90例患者随机分为A组和B组,A组鼻腔滴入20 $\mu\text{g/kg}$ 布托啡诺,B组缓慢静脉推注20 $\mu\text{g/kg}$ 布托啡诺,2 min后两组均静脉缓慢推注丙泊酚1~3 mg/kg,结果A组麻醉效果及手术者满意度均明显高于B组,说明布托啡诺经鼻腔给药用于无痛肠镜检查中麻醉效果优于静脉注射。Bakbak B等^[18]研究发现,一个对其他药物治疗无效的5年先天性甲状腺功能减退症(CH)男性患者鼻腔给予2 ml的盐酸利多卡因,上睑下垂和强烈头疼症状10 min后缓解;对该患者12个月的随访中,用盐酸利多卡因后的发病次数明显减少。盐酸利多卡因治疗CH可能与盐酸利多卡因作为麻醉剂阻止蝶腭神经节的神经传递有关。

2.5 在鼻炎中的应用

Lieberman P等^[19]对血管舒缩性鼻炎(VMR)患者分别以鼻喷雾剂给予0.6%盐酸奥罗他定(OLO)和0.1%盐酸氮卓斯汀(AZE),采用随机、双盲、多中心的方法对VMR患者进行为期2周的考察。结果,单纯鼻症状(鼻充血、鼻漏、鼻后方黏液流、喷嚏等)和整体VMR症状均明显改善,两组间也无显著副作用和差异,说明0.6% OLO在治疗VMR疾病上与0.1% AZE同样有效、安全。

2.6 其他

阿尔茨海默病(AD)与脑内胰岛素缺乏和胰岛素抗药性有关,de la Monte SM^[20]对AD患者鼻腔连续用药几个月后,患者在学习、记忆和认知力上均有显著改善;而且胰岛素经鼻给药靶向于脑内是有效、安全的。研究表明,如果对老年AD患者早期鼻腔给予胰岛素治疗,脑内神经变性可能被阻止。

利用中西医结合的方式治疗脑部疾病也是NDDS临床应用中的一个热点。王凡等^[21]采用治疗组鼻腔雾化吸入醒脑开窍中药配合吸氧治疗慢性脑供血不足30例,与对照1组口服醒脑开窍中药配合吸氧治疗和对照2组单纯常规吸氧治疗比较,治疗组总有效率为93.3%,对照1组为83.3%,对照2组为70.0%,治疗组获得满意疗效。说明鼻腔雾化吸入醒脑开窍中药配合吸氧治疗慢性脑供血不足的疗效优于中药口服给药。

3 问题及展望

NDDS存在很多优势,如鼻腔给药可以避免胃肠道破坏和肝脏的首关效应^[22],鼻腔黏膜内纤毛的摆动可以保持鼻腔清洁

和清除异物,部分药物鼻腔给药具有脑靶向性等。但NDDS也存在不少问题:(1)鼻腔给药中药物剂量受到一定限制,药物在鼻黏膜上滞留时间短;(2)药物中的附加剂、渗透促进剂、防腐剂等对鼻黏膜有一定的毒性^[23],并且很多药物缺乏临床前鼻腔给药的安全性综合研究,这势必给临床应用带来一定风险;(3)人体中鼻腔表面积大概为150 cm²,嗅部面积约10 cm²,嗅部仅约占总表面的1/15,在脑靶向鼻腔给药中经鼻黏膜毛细血管吸收较多,嗅部吸收进入脑的药物有效利用率低,并且基础实验中大鼠的嗅部所占面积远大于人类,鼻腔给药存在临床前研究对象和临床研究对象的差异,实验数据的合理性有待进一步确定。

综上所述,虽然NDDS类型研究进展快、临床应用多、具有一定的给药优势,但目前NDDS中尚有一些问题需要进一步解决。笔者相信,随着专家学者们对NDDS类型和临床应用方面的长期潜心研究,鼻腔给药将在临床上得到更广泛的应用。临床应用案例也已证明,部分药物的鼻腔给药方式已经取代了其他给药方式,随着NDDS类型和临床应用的深入研究,在不久的将来,鼻腔给药有望成为更多药物临床应用中的理想给药方式。

参考文献

[1] 陆燕,刘华,王东兴.中药鼻腔给药的临床前研究进展[J].中国药房,2011,22(47):4 500.

[2] Payne NI, Timmis P, Ambrose CV, *et al.* Proliposome: a novel solution to an old problem[J]. *J Pharm Sci*, 1986, 75(4):325.

[3] 仰滨臻,王占璋,吴凯,等.卡巴拉汀脂质体的制备及其大鼠鼻腔给药的药代动力学[J].药学学报,2011,46(7):859.

[4] Arumugam K, Subramanian GS, Mallayasamy SR. A study of rivastigmine liposomes for delivery into the brain through intranasal route[J]. *Acta Pharm*, 2008, 58(3):287.

[5] Malhotra M, Prakash S. Targeted drug delivery across blood brain barrier using cell penetrating peptides tagged nanoparticles[J]. *Current Nanoscience*, 2011, 7(1):81.

[6] 马莉,魏玉辉,段好刚,等.地西洋固体脂质纳米粒的制备及大鼠经鼻腔给药的药动学研究[J].中国药学杂志,2011,46(1):44.

[7] Yu A, Wang H, Wang J, *et al.* Formulation optimization and bioavailability after oral and nasal administration in rabbits of puerarin-loaded microemulsion[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(3):933.

[8] 叶勇,晏亦林,周莉玲,等.微透析法进行芎冰喷雾剂鼻腔给药的脑内药动学研究[J].中华中医药杂志,2012,27(1):187.

[9] 赖宝林,王利胜,夏祖猛,等.微透析采样技术进行芎冰微乳经大鼠鼻腔给药的脑靶向性研究[J].中国药学杂志,2011,46(24):1 906.

[10] 杨亚兰,杜青,敦洁宁,等.依托泊苷鼻用黏附微球的性质考察及药动学研究[J].中国药学杂志,2008,43(4):284.

[11] 陈新梅.壳聚糖微球对伊文思蓝鼻腔给药靶向到脑的影响及鼻腔毒性研究[J].中国医院药学杂志,2009,29(12):991.

[12] 刘铁民,王小文,陶震.咪唑安定鼻腔给药治疗小儿惊厥的临床观察[J].海峡药学,2009,21(4):151.

[13] 曹媛.咪达唑仑鼻腔给药治疗儿童急性惊厥效果观察[J].山东医药,2010,50(13):97.

[14] Davies A, Sitte T, Elsner F, *et al.* Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in breakthrough cancer pain[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2011, 41(2):358.

[15] 牛红梅.癌痛欣滴鼻剂治疗癌痛的临床与实验观察[J].山东中医药大学学报,1999,23(6):430.

[16] 谭君武.鼻腔雾化吸入给药在鼻内镜手术后的临床应用观察[J].湖北民族学院学报,2010,27(2):40.

[17] 王两忠,董礼,邓磊,等.布托啡诺经鼻腔给药和静脉注射用于无痛肠镜的效果比较[J].临床合理用药,2011,4(14):15.

[18] Bakbak B, Gedik S, Koktekir BE, *et al.* Cluster headache with ptosis responsive to intranasal lidocaine application: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2012, 6:64.

[19] Lieberman P, Meltzer EO, LaForce CF, *et al.* Two-week comparison study of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% versus azelastine hydrochloride nasal spray 0.1% in patients with vasomotor rhinitis[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2011, 32(2):151.

[20] de la Monte SM. Early intranasal insulin therapy halts progression of neurodegeneration: progress in Alzheimer's disease therapeutics[J]. *Aging Health*, 2012, 8(1):61.

[21] 王凡,张月.鼻腔雾化吸入醒脑开窍中药配合吸氧治疗慢性脑供血不足30例临床观察[J].江苏中医药,2009,41(5):36.

[22] 徐巍,苏乐群,李宏建.鼻腔给药制剂的研究进展[J].中国药房,2008,19(22):1 747.

[23] 胡音,高永良.鼻腔给药系统的研究进展[J].中国医药生物技术,2008,3(5):881.

(收稿日期:2012-06-29 修回日期:2012-09-07)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅