

促渗剂在大分子药物粘膜给药系统中的应用

黄 健,高春生编译 梅兴国* 审校

(军事医学科学院毒物药物研究所,北京 100850)

摘要:近年来生物技术的迅速发展,为临床提供了许多有效的大分子药物。大分子药物一般多采用注射给药,特点是起效快,生物利用度高,但患者使用不便,顺应性差。与之相比,粘膜给药因简便安全已成为最常见的给药途径。然而,大分子药物通常很难透过生物粘膜。因此,为提高各类大分子药物粘膜给药的生物利用度,各类促渗剂的研究正越来越受到人们的关注,以使粘膜给药成为大分子药物注射给药的替代途径。

关键词:促渗剂;大分子药物;粘膜

中图分类号:R943 文献标识码:A 文章编号:1001-0971(2006)06-0456-03

1 引言

在过去几十年中,人们对粘膜给药途径进行了大量研究,以提高活性成分,尤其是大分子药物的粘膜吸收。与注射途径相比,粘膜给药虽然能够提高患者的顺应性,但最大不足是生物利用度较低。生物利用度低会造成血浆药物浓度低,增加个体自身和个体间的差异。为了克服这一缺点,人们尝试了许多促渗方法,其中以化学促渗剂的研究最多。

促渗剂是一种能够增强处方中药物粘膜透过率的物质。它们属于制剂辅料,作用是改变吸收部位细胞膜的通透性,以提高药物的透过效率。促渗剂能可逆性地提高粘膜上皮的通透性,使药物无损地进入血液循环或淋巴系统。在处方中加入促渗剂,可以提高大分子亲水性药物的吸收,多肽、蛋白、抗生素、胰岛素及肝素等大分子往往需要加入促渗剂,以便达到较好的吸收效率。

在大分子药物中,胰岛素是一个较为经典的例子。很多胰岛素依赖型糖尿病患者需要至少每日2次的自我注射给药。这不仅降低了患者用药的顺应性,而且容易在注射部位造成皮下脂肪萎缩或淋巴结肿大。

对于某种特定的粘膜给药途径,目前已有许多专用促渗剂的研究报道。鉴于此,本文将对各类促渗剂进行综述,包括它们的分类、作用机制以及在各种

种给药系统中的最新应用。

2 促渗剂的性能

理想的促渗剂应具备如下特性(1)与药物和其他辅料的相容性好(2)用药后能够迅速起到促渗的作用(3)对粘膜的作用可逆且时间短暂(4)在吸收部位表面仅单向降低粘膜屏障的功能(5)无药理活性,无毒并且价格便宜。

3 作用机制

3.1 增加粘膜细胞间屏障的通透性

亲水性药物主要是通过细胞间隙渗透,因此,近年来在这方面展开了广泛的研究。细胞之间可分为不同的连接方式,比如紧密连接、粘附连接、胞桥小体,以及间隙连接等,它们共同调控着细胞间隙的通透性。紧密连接在细胞表面分布最多,具有复杂的分子结构。粘附连接主要负责细胞之间的附着,胞桥小体负责细胞之间的连接,而间隙连接属于细胞间的一种多孔通道,在细胞间起到交通的作用。在以上连接方式中,紧密连接的孔隙率最小,大分子药物很难在正常生理条件下通过。因此,对于多数粘膜途径给药,比如小肠、直肠或鼻腔来说,如何让紧密连接产生松弛便成为提高大分子药物粘膜透过率的关键。

3.2 增加细胞膜脂质双分子层的流动性

对于亲脂性药物,跨膜转运是最广泛的传递方式。通常认为仅提高细胞膜磷脂或蛋白质流动性,对细胞本身不具毒性,但如果细胞膜上磷脂或蛋白质成分发生外流,则认为具有细胞毒性。跨膜转运

收稿日期:2006-09-26

作者简介:黄 健,男,在读博士研究生,研究方向:主要从事缓控释、靶向制剂研究, Tel: 010-66931638, E-mail: hysamms@126.com

* 通讯作者:梅兴国,男,教授,博士生导师,研究方向:药物新剂型与新技术。 Tel: 010-66932644, E-mail: xg-mei@yahoo.com

可广义地分为如下几类(1)被动扩散(2)受外排泵调控的被动扩散(3)载体参与的主动转运。

3.3 粘膜流变学的改变

粘膜层对药物的渗透有屏障的作用。降低粘膜层的粘度或弹性是很多促渗剂,比如胆酸类药物的促渗机制。

3.4 增加药物的热力学活性

药物的热力学活性与药物同促渗剂结合的形式有关,这将影响到药物的溶解度,胶束化程度,以及药物与促渗剂形成离子对的能力。

4 不同粘膜途径给药的促渗研究

4.1 舌下和颊粘膜促渗

舌下和颊粘膜给药具有很多优点,比如这两个部位的血流量丰富,药物吸收迅速,可避免胃肠道对药物的降解与肝脏的首过效应,而且患者的顺应性好。口腔内药物主要是通过舌下和颊粘膜吸收,这是因为口腔中这两个部位是非角质化的,而其他部位,如上颌和牙龈都是角质化的,渗透性较弱,有碍药物吸收。口腔粘膜与小肠上皮、鼻腔和直肠粘膜结构间存在着很大差异,在小肠上皮等组织的细胞间存在大量的紧密连接,而在口腔粘膜中却没有。在口腔粘膜的细胞间充满了脂质,这些脂质一直延伸出颗粒状粘膜表面,并聚集形成薄片状,构成了阻止分子从细胞间隙渗透的基本防线。

在提高颊粘膜和舌下粘膜渗透性方面,一种常见的理论是提高粘膜细胞间脂质的流动性。最近, Nicolazzo 等对胆酸盐、表面活性剂,以及脂肪酸在颊粘膜中的促渗机制进行了回顾,概括这些促渗剂的机制主要为(1)能提取出细胞间的一部分脂质,但不破坏细胞间脂质的基本结构(2)能增加药物在颊粘膜上皮中的分布(3)与上皮细胞膜上的蛋白域发生作用。

在促渗剂中,胆酸盐被广泛地用于颊粘膜途径的药物促渗。Hoogstraate 等以荧光素异硫氰酸右旋糖酐(FD4)作为模型药,以甘氨酸胆酸盐为促渗剂,调查了该药物在受试猪颊粘膜中的渗透情况,结果发现,胆酸盐对细胞间脂质和细胞膜中脂质成分都有乳化作用,FD4的绝对生物利用度与胆酸盐的浓度之间存在着依赖关系,随着胆酸盐浓度的提高而增加。

4.2 肠道粘膜促渗

口服途径是很受欢迎的给药方式,但多数大分

子药物的口服生物利用度很低,因此有必要在处方中加入促渗剂。常用的肠道促渗剂有胆酸盐、非离子表面活性剂、脂肪酸、甘油酯、螯合物,以及一些新的材料,比如粘膜粘附性高分子、一氧化氮供体(nitric oxide donors)、闭锁小带毒素(zona occluden toxin)等。一些促渗剂在消化道内显示出对促渗部位的选择性或pH范围的选择性(比如壳聚糖的促渗作用与pH值大小有关)。

Anderberg 等研究发现,在高浓度时,胆酸盐对肠道上皮粘膜中的脂质成分有增溶的作用,对上皮粘膜层结构形成干扰,从而增加药物的吸收透过率。而在低浓度时,胆酸盐也可在不干扰粘膜结构的情况下,通过形成反胶团或钙离子复合物的形式,发挥促渗作用。

4.3 直肠粘膜促渗

直肠的面积比小肠少(因为缺乏微绒毛,而且长度较短),但却为药物提供了一个高效吸收的场所,因为该部位的血管丰富,药物驻留时间长,消化酶的含量较低,药物扩散少,而且可部分避免系统前代谢。因此人们在直肠粘膜促渗方面进行了大量研究。在氨苄西林栓剂中加入辛酸盐作为促渗剂,已被临床证实为合理有效的处方。目前主要的直肠促渗剂包括水杨酸盐、脂肪酸、烯胺衍生物、螯合剂、吩噻嗪、非甾体类抗炎药和胆酸盐等。还包括一些新的促渗剂,比如一氧化氮供体。

水杨酸盐和非甾体类抗炎药的促渗作用表现出浓度依赖关系,但目前其促渗机制仍没有完全弄清。Takahata 等将这两类促渗剂在高浓度时直接作用于细胞膜上的钙离子或降低细胞质中钙离子的浓度,以诱导对钙调蛋白功能的抑制。Nishihata 等认为细胞内钙调蛋白的合成受基因表达的调控,而它们在紧密连接部位与细胞外钙离子的结合是导致紧密连接关闭的原因。

4.4 阴道粘膜促渗

阴道粘膜给药在全身治疗方面具有很多优势,比如可以避免首过效应,降低蛋白酶对药物的水解,并且有可能延长药物的吸收时间,但对这一途径给药的促渗剂研究相对较少。目前这方面促渗剂研究最多的是非离子型表面活性剂,比如胆酸盐,甘油酯和有机酸等。Richardson 等发现聚多卡醇、卵磷脂和氯化棕榈酰肉毒碱在阴道内具有高度促渗作用,但粘膜毒性均较大。研究表明有机酸类促渗剂,比如柠檬酸、琥珀酸和酒石酸等,均显示出在大鼠阴道内

对促黄体生成激素的促渗作用。

4.5 眼部粘膜促渗

眼部给药为全身性治疗提供了一种很有效的给药途径,因为这一途径可避免首过效应,而且眼部血流较丰富。药物滴眼液的系统吸收部位发生在鼻粘膜和结膜。目前主要的眼部给药促渗剂包括钙离子螯合剂、脂肪酸、胆酸盐、防腐剂 and 表面活性剂等。近年来,月桂氮 葸酮和环糊精在眼部的促渗中也表现出较好的潜力。Lee 等报道纯化后的皂树皂苷有促进大鼠眼部胰岛素给药吸收的能力。由于胰岛素分子量大,成为眼部粘膜给药最具挑战性的药物之一。目前已有研究的眼部粘膜促渗剂包括 Brij 78、Brij 99、夫西地酸、烷基糖苷和山梨酸等。Hirai 等建议如使用聚氧乙烯醚作为眼部促渗剂,当亲水-亲油平衡(HLB)值在 8~14 时将达到最佳的促渗效果。

4.6 肺粘膜促渗

近年来,对于大分子药物的递送,肺部给药正成为一种颇具前景的非创伤性途径。这是因为肺上皮小泡的面积很大,而且药物经肺泡吸收后可快速进入血液循环。近 10 年来的研究结果显示,肺部和鼻腔给药可作为胰岛素注射给药的替代途径。肺部给药的生物利用度比注射给药的生物利用度低,因此研究人员对各种肺部的促渗剂进行了研究,比如胆酸盐、磷脂、环糊精、柠檬酸和表面活性剂等。

环糊精是一种较新的促渗剂,对于水溶性大分子的粘膜给药,它在肺部、眼部和鼻腔均显示出促渗作用。Merkus 等发现,β-环糊精的促渗作用在动物实验中更为有效。一些研究显示,甲基化的 β-环糊精可以同时增加多肽类药物跨膜和经细胞间隙的转

运。环糊精在肺部的促渗机制可能是直接对肺泡上皮粘膜产生干扰,这方面的证据是环糊精能提取细胞膜上的脂质和蛋白质。

4.7 鼻粘膜促渗

在过去 20 年中,鼻粘膜途径给药用于全身治疗倍受关注。脂溶性和大分子药物的鼻腔给药,需要加入促渗剂才能保证药物有足够的吸收。多数促渗剂对鼻粘膜都有刺激或损害性作用。目前认为相对比较安全的促渗剂有胆酸盐、表面活性剂、磷脂和一些非离子型表面活性剂。在非离子型表面活性剂中,壳聚糖是最重要的一种。Sinswat 等报道对于鲑鱼降钙素的鼻腔给药,壳聚糖的促渗效果优于二甲基 β-环糊精和羟丙基 β-环糊精。Yang 等报道在低分子量肝素的体内外实验中,二甲基 β-环糊精的促渗效果均优于羟丙基 β-环糊精。

5 挑战和前景

随着促渗剂的深入发展,现在已有一些借助促渗剂在肠道和直肠吸收的药物制剂上市。但很多问题仍待解决(1)就目前的研究结果看,多数促渗剂的促渗作用没有特异性,在增加药物吸收的同时,也增加了有毒有害物质的吸收。因此,亟待研究和开发出专属性强促渗剂(2)多数促渗剂对粘膜有刺激或毒性作用,对促渗机制的全面了解可能会有助于解决这一问题。应当加大对天然和半合成促渗剂的研究力度,因为它们产生毒副作用的概率较小;(3)目前对促渗剂的研究大多采用体外模型或动物模型,很少进行人体内模型研究。因此今后有必要进行更多的人体试验或模拟人体的模型研究。

(上接第 440 页)

出蛋白转运出细胞。ABC 转运子结构的确定可以使人们深入了解 ABC 泵的功能。目前已经得到多种质子驱动的转运子晶体结构,但是这些结构仅能提供底物-转运子相互作用信息。

流出转运子能与多种配体特异性结合,到目前为止最有意义的研究是流出转运子表达的调节。流出转运子识别配体的内在易变性是基于结构设计化疗增敏剂的一个重大挑战。最近文献报道的对合理药物设计有意义的是乌洛托品钴和 TolC 蛋白的三聚体复合结构及胞质结合体 MexA 的结构。MexA

的 B-barrel 可能参与了配体结合,是一种抑制病菌流出泵的新靶标。

9 结语

随着耐药性的不断出现,人们对新型抗菌药物的需求也在不断增加。目前抗菌药物研究的最大挑战是发现新靶标。基于结构的药物设计可以加速新型抗菌药物的发现过程。根据靶标的结构进行药物设计,可减少合成化合物的工作量。相信在结构生物学家,分子模建专家以及药物化学家的共同努力下,新型抗菌药物不久即将上市。