

鼻腔给药系统药用辅料研究进展

陈颖, 刘娟, 汪国华

(江西中医学院中药系, 南昌 330006)

[摘要] 介绍与分析国内外用于鼻腔给药系统(NDDS)的生物黏附剂、吸收促进剂及酶抑制剂的种类、应用特点以及对鼻腔吸收的影响, 综述用于鼻腔给药的药用辅料的研究进展, 这些辅料对NDDS的成型、药物的吸收与疗效有重要影响。

[关键词] 鼻腔给药; 药用辅料; 生物黏附剂; 吸收促进剂; 酶抑制剂

[中图分类号] R944 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2005)04-0312-03

鼻腔给药不仅治疗鼻炎、鼻溃疡、鼻塞等局部病症, 还能通过吸入中药提取物达到止吐^[1]、治疗脑卒中^[2]等症。鼻腔给药系统(nasal drug delivery system, NDDS)是药物与鼻黏膜表面接触, 通过该处上皮细胞进入循环系统起全身作用的一类制剂。NDDS以其能避免肝脏与消化道的首关作用、生物利用度高、吸收迅速、起效快、无损伤性、使用方便等特点, 特别是可为肽类和蛋白质类药物提供一条非注射的有效给药途径而成为制剂领域研究的一个热点。NDDS研究的剂型包括溶液、混悬剂、乳剂、粉末、微球或凝胶剂等, 一般均采用喷雾或吸入给药以深入鼻腔, 凝胶剂等也可采用局部涂布。辅料对药物的吸收产生影响, 但理想的辅料品种少, 质量不稳定使NDDS的应用受到限制。笔者对近年新的辅料品种作一综述。

1 生物黏附剂

由于鼻纤毛的清除功能, 药液在鼻腔的滞留时间仅15~30 min, 粉末和颗粒在鼻腔的总接触时间是20~30 min, 在一定程度上影响了药物的吸收和疗效。为减少鼻腔清除率, 延长药物滞留时间来增加吸收量, 常用天然生物可降解材料(如明胶、淀粉、清蛋白等)作生物黏附剂制成粉末或微球制剂。生物黏附剂通过吸水膨胀或表面润湿使之与鼻黏膜紧密接触, 产生生物黏附作用, 延长药物在鼻腔的作用时间。毛世瑞等^[3]以明胶为载体制得的盐酸尼卡地平鼻黏膜用微球能较长时间释药; 人血清清蛋白-普萘洛尔微球在狗鼻腔给药后, 10~12 h维持最大血药浓度 $180 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 与其注射剂相比起缓释作用^[4]。一般认为鼻用微球粒径控制在40~60 μm 之间为宜。随着高分子聚合材料的迅速发展, 涌现出许多新的生物黏附剂。

1.1 甲壳素及其衍生物 γ -闪烁法清楚的说明甲壳胺具有生物黏附性。壳聚糖最近已被证明能有效的增强亲水性药物(如肽和蛋白)通过鼻腔的吸收^[5], 但随着壳聚糖用量和分子量的增加, 药物穿过鼻纤毛的速率降低。Aspden^[6]发现0.25%脱乙酰壳多糖溶液促进作用与1%聚氧乙烯-9月桂醇醚相当, 且对黏膜和细胞损伤小。脱乙酰壳多糖来源复杂, 质量难以控制, 但因毒性低, 安全性好, 在日本、意大利和芬兰已被批准作食品添加剂, 相信其应用前途广阔。

1.2 玻璃酸 研究发现: 分子量 $>3.0 \times 10^5$ 的1%玻璃酸钠溶

液(黏度 $\geq 20.3 \text{ cps}$)对抗利尿激素在大鼠鼻腔的吸收有促进作用, 且随溶液黏度增加, 药物吸收增加。Lim等^[7]对玻璃酸与甲壳胺、明胶联合应用进行考察, 发现其制得的微球明显提高了药物的生物利用度, 并且使药物的释放时间延长, 起长效作用。

1.3 卡波姆 已被《中华人民共和国药典》2000年版收载为药用辅料。能与黏膜糖蛋白寡糖链上的糖残基形成氢键, 变为黏液凝胶网状结构, 延长制剂的黏附时间。Ugwoke等^[8]发现卡波姆971P制得的阿扑吗啡粉末生物利用度与其皮下注射制剂相当; 利用卡波姆940制得的马来酸氯苯那敏凝胶剂与鼻腔中黏液混合, 黏度增大, 利于滞留主药, 且对鼻黏膜无刺激; 在众多的黏附材料中以卡波姆934的生物黏附性最强。

1.4 树脂类 Takenaga等^[9]发现树脂作载体时促吸收作用与其大小有关, 而与其所带电荷无关。阴离子树脂聚苯乙烯磺酸钠和非离子型树脂苯乙烯-二乙炔共聚物对胰岛素在兔鼻腔吸收有促进吸收效果, 分级树脂效果要优于未分级树脂, 而非离子树脂cholestyramine和阳离子树脂polyacrylester却没有这种作用。

1.5 其他 将PVA、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)作为载体制成鼻炎药膜, 给药后紧紧黏附于鼻腔内壁起效。鞣素制成鼻用乳剂^[10]后, 改善了药物的水溶性及其在鼻黏膜表面的滞留时间, 提高了药物的生物利用度。带正电荷脂质体与带负电荷的鼻黏膜发生静电粘附, 能延长在鼻腔的滞留时间。

2 吸收促进剂

吸收促进剂, 又可称为化学促进剂, 通过改变鼻黏膜的结构, 使通透性增强, 促进大分子药物有较好的吸收。对于分子量 >1000 的药物, 鼻黏膜吸收明显降低, 在应用吸收促进剂后, 分子量6000的药物可获得很好的吸收。理想的吸收促进剂应该对鼻黏膜和纤毛无毒、无刺激性、无异臭、不致变态反应、作用强而持久、用量小。表面活性剂有吸收促进作用, 应引起注意的是它们对鼻黏膜细胞和纤毛是否有毒性。目前, 较常用的是阴离子型表面活性剂(如硬脂酸、月桂酸、月桂醇硫酸钠、磺氧化物等)和非离子表面活性剂(吐温、苜泽等)。其他研究较多的吸收促进剂有以下种类。

2.1 胆酸衍生物 包括牛黄胆酸盐、葡糖胆酸盐、脱氧胆酸钠、脱氧牛黄胆酸钠等。该类物质的作用机制可能与其对鼻黏膜中存在的亮氨酸的抑制作用有关。甘氨酸胆酸钠为吸收促进剂时, 多肽药物在家兔鼻腔中的生物利用度有显著增加^[11]。

[收稿日期] 2004-04-26 [修回日期] 2004-06-16

[作者简介] 陈颖(1979-), 女, 湖南安乡人, 在读硕士, 主要从事中药新制剂与新剂型的研究工作。

但胆酸盐类对鼻黏膜有一定不良反应,如灼烧感、疼痛等,在较低浓度(2%)时就会产生强烈的鼻黏膜刺激,高浓度(5%)时可破坏鼻黏膜上皮结构,更高的浓度可使鼻纤毛或上皮细胞完全脱落。所以张奕等^[12]采用混合胶团法,联合运用亚油酸、单油酸甘油酯等制成促吸收剂,不仅促吸收效果比单用胆酸好,而且大大减轻了对鼻纤毛的毒性。

2.2 苷类 Maitani 等^[13]用甾基葡萄糖苷和 β -谷甾醇- β -葡萄糖苷为吸收促进剂时,维拉帕米鼻用粉剂的生物利用度增大为 1.5 和 2.0 倍。

2.3 氮酮(azone) 它是一种新型吸收促进剂,能扩大生物膜细胞之间的空隙,被广泛应用于各种生物膜的促透吸收。其对亲水性药物的作用强于亲脂性药物。有研究显示氮酮类的促透效果和浓度相关,在一定浓度时有促透峰值^[14]。氮酮与丙二醇、油酸等促透剂合用常产生更佳的促透效果。

2.4 环糊精衍生物 环糊精(CD)及其衍生物对多肽、蛋白质类激素、胰岛素、促肾上腺皮质激素类似物等进行包合,可直接或间接促进其鼻腔吸收,提高生物利用度。此类促进剂的作用机制一般被认为是:环糊精的增溶作用可使生物膜中的磷脂溶解并被提取,从而增加细胞间的空隙。其中二甲基- β -环糊精作用最强。包合后可以减低一些药物、化学促进剂及防腐剂的黏膜毒性,Zhang 等^[15]对环糊精改善脱氧胆酸钠(SDC)的鼻纤毛毒性做了深入研究,认为 SDC:CD 为 1:2 形成包合物基本无黏膜毒性,不影响其促吸收作用。

2.5 磷脂类衍生物 作为体内磷脂的代谢产物,0.2% 溶血磷脂酰胆碱(LPC)、5%~8% 二癸酰磷脂酰胆碱(DDPC)、溶血磷脂酰甘油(LPG)以其高效低毒而成为促吸收剂的研究热点之一。现与 CD 合用和其结构改造减低毒性正被深入研究。

2.6 氨基酸及其衍生物 Dahlback 等^[16]把聚 L 精氨酸和 L 赖氨酸作为复合物促进右旋糖苷鼻腔吸收,氨基酸类促透剂显示出很好的促吸收效果,且其促吸收效果与其分子量密切相关;Natsume 等^[17]从众多阳离子化合物中筛选出的聚-L-精氨酸(poly-L-Arg)100 效果最好,是个很有潜力的吸收促进剂。

2.7 梭链孢酸衍生物 包括二氢褐霉酸钠(STDHF)、二氢甾酸毒素钠等种类。用 STDHF 作渗透促进剂,它与胰岛素比例为 5:1 时,促进吸收作用最强,药物吸收重现性好。STDHF 纤毛毒性随浓度增大而增加,浓度>0.3% 时纤毛抑制作用即时显现。

2.8 其他 近年常用的中药促吸收剂有薄荷脑、冰片、挥发油(萜烯类)等;还发现甘草中的皂苷、甘草酸苷及甘草次酸衍生物有促吸收作用^[18];螯合剂乙二胺四乙酸(EDTA)、水杨酸盐、枸橼酸盐也有应用。一般认为多种吸收促进剂联合应用比单独应用的效果更好。

3 酶抑制药

鼻腔分泌物中存在多种代谢酶,但与消化道比较,鼻腔中代谢酶较少,活性较低。NDDS 加入酶抑制药的作用主要是抑制吸收部位的酶对药物的降解,间接增加药物的鼻腔吸收。Hussain 等^[19]发现的一种在较低浓度就能可逆的抑制肽水解酶的磷酸二肽类物质,保证了多肽类和蛋白质药物的稳定,有望

作为新的鼻用吸收促进剂。

4 结束语

NDDS 研究在国内外已受到广泛重视,药学工作者对蛋白质、多肽类药物正在进行脂质体、脂质体前体、biosome、niosome 等创新的给药系统的研究。我国的中药 NDDS 研究尚停留在液体制剂和粉末制剂的阶段。笔者认为,新的中药鼻腔给药剂型(如凝胶剂、乳剂、膜剂、微球和纳米球等)有待进一步研究与开发,这就需要选择合适的药用辅料作为中药有效成分的载体。我国 NDDS 辅料研究的重点应放在把新型辅料应用到中药 NDDS 制剂中去,并加快寻找和充分利用中药本身所具有的促渗透成分,将其作为 NDDS 的吸收促进剂。

[参考文献]

- [1] 王东兴,高永良. 鼻腔给药新剂型研究进展[J]. 中国新药杂志, 2002,11(8):589-591.
- [2] 王文会,吴伟. 鼻腔给药治疗急性缺血性卒中研究概叙[J]. 辽宁中医学院学报,2004,6(1):59-60.
- [3] 毛世瑞,毕悦,毕殿洲. 盐酸尼卡地平鼻黏膜用明胶微球的工艺研究[J]. 沈阳药科大学学报,2002,19(2):79-82.
- [4] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京:中国人民卫生出版社,1998.454-462.
- [5] 霍美蓉,周建平. 药用辅料研究新进展——生物可降解聚合物[J]. 中国天然药物,2003,1(4):246-251.
- [6] Aspden T J. Chitosan as a nasal delivery system: evaluation of insulin absorption enhancement and effect on nasal membrane integrity using rat models[J]. *Eur J Pharm Sci*,1996,8(1):23-31.
- [7] Lim S T, Martin G P, Berry D J, et al. Preparation and evaluation of the in vitro drug release properties and mucoadhesion of novel microsphere of hialuronic acid and chitosan [J]. *J Controlled Release*,2000,66(2-3):281-292.
- [8] Ugwoke M I, Exaud S, VanDen M G, et al. Bioavailability of apomorphine following intranasal administration of mucoadhesive drug delivery systems in rabbits[J]. *Eur J Pharm Sci*,1999,9(2):213.
- [9] Takenaga M, Serizawa Y, Azeclu Y, et al. Microparticle resins as a potential nasal drug delivery system for insulin [J]. *J Controlled Release*,1998,52(1-2):81-87.
- [10] Ko K T, Needham T E, Zia H. Emulsion formulations of testosterone for nasal administration[J]. *J Microencapsul*,1998,15(2):197-205.
- [11] Bagger M, Nielsen H. Bechgaard nasal bioavailability of peptide T in rabbits: absorption enhancement by sodium glycocholate and glycofurol[J]. *J Pharm Sci*,2001,14(1):69-74.
- [12] 张奕,蒋新国. 鼻腔给药系统的鼻黏膜毒性及解决途径[J]. 中国医药工业杂志,2001,32(7):323-327.
- [13] Maitani Y, Nakamura K, Suenaga H, et al. The enhancing effect of soybean-derived sterylglucoside and β -sitosterol- β -glucoside on nasal absorption in rabbits[J]. *Int J Pharm*,2002,200(1):17-26.
- [14] 刘素筠,张剑宇,段秀兰,等. 胰岛素鼻黏膜给药的实验研究[J]. 中华医学杂志,1998,78(2):149.
- [15] Zhang Y, Jiang X G, Yao J. Lowering of sodium deoxycholate-induced nasal ciliotoxicity with cyclodextrins [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001,22(11):1045-1050.
- [16] Dahlback M, Eirefelt S, Backstrom K, et al. Enhanced insulin abso-

ption in the rabbit airways and lung by sodium dioctyl sulfosuccinate [J]. *J Aerosol Med*, 2002, 15(1): 27 - 36.

[17] Natsume H, Iwata S, Ohtake K, *et al.* Screening of cationic compounds as an absorption enhancer for nasal drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 1999, 185(1): 1 - 12.

[18] 张桂芝. 中药鼻腔给药制剂的研究[J]. 湖北中医学报, 2003, 5(3): 47 - 48.

[19] Hussain M A, Lim M S L, Raghavan K S, *et al.* A phosphinic acid dipeptide analogue to stabilize peptide drug during their intranasal absorption[J]. *Pharm Res*, 1992, 9(5): 626 - 628.

抗真菌药物的研究进展

孙仁山¹, 陈晓红²

(1. 第三军医大学野战外科研究所大坪医院皮肤科, 重庆 400042, 2. 第三军医大学药理学教研室, 重庆 400038)

[摘 要] 综述抗真菌药物的进展、耐药性的研究及不良反应, 系统论述抗真菌药物的研究现状。

[关键词] 抗真菌药物; 耐药性

[中图分类号] R978. 5

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2005)04-0314-02

抗真菌药物的发展大致可以分为以下几个阶段: 20 世纪 30 年代末, 从微生物发酵代谢产物中分离得到灰黄霉素, 第 1 个发现并被用于临床; 1944 年报道了唑类化合物的抗真菌作用; 1960 年两性霉素 B 被用于临床; 1981 年酮康唑口服制剂在美国上市, 第 1 个烯丙胺类药物萘替芬进入临床试验; 1990 ~ 1992 年氟康唑和依曲康唑开始在美国使用; 1993 ~ 1995 年报道了第 2 代三唑类抗真菌药物; 1995 ~ 1996 年上市了第 2 个烯丙胺类药物特比萘芬 (terbinafine), 以及两性霉素 B 脂质体制剂。笔者就抗真菌药物基础和临床研究作一综述。

1 抗真菌药物进展

1.1 两性霉素 B 和新的脂质复合物 通过对两性霉素 B 进行结构改造可以降低其毒性。最近出现了 3 个不同的两性霉素 B 的脂质复合物。第 1 个是 AmBisome, 它是两性霉素 B 的脂质体, 已在欧洲使用, 不久也将在美国上市。第 2 个是 Abelcet, 它是两性霉素 B 的脂质复合物, 在美国被批准使用, 它在两性霉素 B 的分子上接上了脂类侧链。第 3 个是两性霉素 B 的胶质分散体, 商品名为 Amphocil 或 Amphotec, 是由一些片状结构的脂质与两性霉素 B 结合在一起所组成的, 现已在欧洲及美国使用。这些药物的设计大大降低两性霉素 B 的肾毒性, 但仍有发热、寒战及恶心等输液反应, 曾有报道服药后患者肝药酶增高、嗜睡、食欲不振以及低血钾, 但发生率 < 5%^[1,2]。

1.2 氮唑类抗真菌药物

1.2.1 氟康唑 (fluconazole) 氟康唑为广谱抗真菌药, 于 1990 年在美国上市, 在欧洲更早一些。抗菌谱与酮康唑相似, 体内抗真菌活性比酮康唑强 5 ~ 20 倍。本品可供口服及注射。口服易吸收且分布广, 脑脊液中浓度为血浓度 60%。体内代谢少, 主要由肾排出。主要用于各种念珠菌、隐球菌病及各种真菌引起的脑膜炎及艾滋病患者口腔、消化道念珠菌病等。研究表明在对艾滋病患者的隐球菌性脑膜炎的治疗中, 给予氟康唑 200

mg · d⁻¹ 的疗效相当于两性霉素 B 0.4 ~ 0.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹。不良反应属本类药中较低, 患者易耐受, 常见轻度消化道反应、头痛、头晕及肝功能异常等。

1.2.2 伊曲康唑 (itraconazole) 1992 年在美国获准使用。只有口服胶囊, 静脉输液和口服液正在临床试验之中。伊曲康唑为三唑类口服抗真菌药, 在就餐时或餐后即服用吸收较好, 与某些可乐饮料同服, 吸收增加。亲脂性高, 迅速扩散至各组织, 能聚集于皮肤与指甲等部位。值得重视的是, 它与特非那丁、阿司咪唑或西沙必利合用时会发生危及生命的室性心律失常。伊曲康唑已成为非致命性的组织胞浆菌病和芽生菌病的首选药。两性霉素 B 仍然用来治疗艾滋病患者中危及生命的组织胞浆菌病。但是伊曲康唑能有效的控制病情, 并用于长期维持治疗。不良反应较轻, 患者能耐受, 主要有胃肠反应, 少见有头痛、头晕、红斑、瘙痒、血管神经性水肿等^[3]。

1.2.3 氮唑类新药物 几种新的氮唑类抗真菌药物正在研制之中。伏立康唑 (voriconazole) 是一种三唑类药物, 对很多机会致病性真菌, 包括曲霉菌、克鲁斯念珠菌等耐氟康唑的真菌都显示抗真菌的活性。初步数据表明它能有效治疗各种严重的真菌感染包括曲霉病^[4]。ZD-0870 是另一种三唑类药物, 对耐受氟康唑的念珠菌和其他机会致病真菌有效。SCH-56592 是第 3 个新的三唑类药物, 尚未经过临床验证, 但它对二态形真菌, 丝状真菌及酵母菌有拮抗作用。

1.3 特比萘芬 特比萘芬属丙烯胺类口服抗真菌药, 抗菌谱广, 对皮肤癣菌有杀菌作用, 而对念珠菌有抑菌作用。选择性抑制真菌膜的角鲨环化酶, 抑制麦角固醇的合成, 使真菌死亡。因不作用于细胞色素 P₄₅₀, 故不产生严重不良反应。口服后主要分布于皮肤角质并可长期留存, 用于体癣、股癣、手足癣及甲癣病。不良反应较轻, 可出现消化道反应、头痛、乏力及短暂性肝酶升高等^[5]。

1.4 新合成的抗真菌药物 echinocandin 类化合物是一类杀真菌药, 通过抑制真菌细胞壁的 β-葡糖的合成而起作用。对多种念珠菌、地方性真菌, 曲霉菌及卡氏肺囊虫有效。echinocandin

[收稿日期] 2004-04-19 [修回日期] 2004-06-20

[作者简介] 孙仁山 (1964 -), 男, 河南焦作人, 副主任医师, 副教授, 博士, 主要从事皮肤病理生理研究工作, 电话: 023 - 68757448。