

## 胰岛素鼻粘膜给药制剂研究进展

沈阳药学院(沈阳市, 110015) 安富荣 苏德森

**提要** 本文综述了近年来胰岛素鼻粘膜给药剂型的研究进展。介绍了各类表面活性剂、有机酸盐类物质以及高分子化合物对胰岛素鼻粘膜吸收的促进作用及其作用机理。

近年来研究发现,鼻粘膜作为全身性用药的给药途径在治疗和药物动力学上有明显优点。鼻粘膜是一个既适用于脂溶性又适用于水溶性药物的有效吸收部位。从生物利用度考虑,鼻腔给药途径优于口服,特别是对于吸收不良性及易破坏性药物(包括多肽类)<sup>[1]</sup>。鼻粘膜上有众多的细微绒毛,可显著增加药物吸收的总有效表面积,上皮细胞下有众多毛细血管,所以药物吸收迅速。对于胰岛素这种剂量小活性大并易受胃肠道蛋白水解酶破坏的多肽类药物,鼻腔是一个有发展前途的给药途径。近年来国内外对胰岛素鼻粘膜途径给药进行了大量研究。

### 一、吸收促进剂对胰岛素鼻粘膜吸收的影响

鼻腔对分子量小于1000的药物吸收迅速而有效,对于分子量为6000的胰岛素,若选用适当的吸收促进剂亦能吸收<sup>[2]</sup>。近年来对胰岛素鼻腔吸收促进剂研究较多。

#### (一) 表面活性剂

1981年Hirai等<sup>[3]</sup>研究发现一些非离子型醚类、阴离子型以及两性型表面活性剂均能促进胰岛素鼻腔吸收。非离子型表面活性剂HLB值在8~14效果显著。非离子酯类表面活性剂没有醚类的有效。非离子型表面活性剂的聚氧乙烯数与醇的链长对降血糖效果有影响。雄性大白鼠鼻腔给予含1%表面活性剂(甘胆酸钠、皂素及聚氧乙烯-9-月桂醇

醚)的胰岛素制剂(10 U/kg)在2~3小时内均可见显著降血糖作用,为原始的25%左右。Surfactin(从枯草杆菌中分离的细菌性多肽脂性表面活性剂)因具有酶抑制活性而能增加胰岛素的生物利用度。

Aungst<sup>[4]</sup>研究报导非离子型表面活性剂聚乙二醇单十二醚(Laureth-9)通过不可逆地转运膜上蛋白质和磷脂促进胰岛素从直肠、鼻腔和口腔吸收。国内朱善谨等(1988年)对表面活性剂N0-10、苜泽700及十二烷基硫酸钠对胰岛素鼻腔吸收的影响进行了研究,结果表明N0-10明显促进吸收,苜泽700效果稍差,而十二烷基硫酸钠几乎无促进吸收作用<sup>[5]</sup>。

表面活性剂促进吸收机理为(1)表面活性剂可影响鼻腔粘膜的完整性有利于药物的渗入(2)表面活性剂显著地抑制了鼻粘膜内蛋白水解酶活性,降低了药物在粘膜内的降解速度。目前试用的鼻用吸收促进剂以表面活性剂居多,但表面活性剂对鼻粘膜有刺激性,长期应用存在一定问题。有报导吐温80可减少表面活性剂对鼻粘膜的刺激性<sup>[6]</sup>。

#### (二) 有机酸盐类

Gordon等对常见疏水性胆盐促进胰岛素鼻腔吸收情况进行了研究,发现促进吸收作用与胆盐留核的疏水性成正比关系。当胆盐完全形成胶团时,促进吸收作用达到最大。Aungst等<sup>[7]</sup>将含有5%甘胆酸钠的胰

胰岛素溶液分别以各种途径大鼠体内给药,增加胰岛素效力顺序为鼻腔>直肠>口腔>舌下。有报道甘胆酸钠促进吸收作用比聚乙二醇单十二醚高<sup>[8]</sup>。

常用的胆盐有 牛磺胆酸盐、甘胆酸盐、胆酸盐、脱氧牛磺胆酸盐、脱氧甘胆酸盐、脱氧胆酸盐等。由于胆盐会刺激鼻粘膜,降低鼻纤毛的功能,甚至可引起鼻粘膜微结构的改变,因而长期治疗用的鼻用制剂不宜用这类吸收促进剂。胆盐促进吸收的机理可能为(1)通过胆盐胶团的增溶作用产生胰岛素单体的近膜高浓度(2)在鼻腔内形成释放胶团,因此胰岛素单体能通过极性通道从鼻孔扩散到血液中<sup>[9]</sup>。

有人研究发现牛磺二氢褐霉酸钠(STD-HF)有良好的促进胰岛素鼻腔吸收作用,非但增加吸收量,而且能增加吸收速度。STD-HF 与胰岛素的摩尔比以5:1为最佳。经大鼠与狗的急性和亚急性试验表明其局部与全身吸收均无毒性,其溶血性也远比其它促进剂(如脱氧胆酸钠)为小。胰岛素吸收量与剂量成线性关系,鼻腔给药绝对生物利用度为16.4%。STDHF的临界胶团浓度为2.5 mM,其溶解性好(>10% W/V),在水溶液中稳定<sup>[10]</sup>。

Mishima M等<sup>[11]</sup>研究发现癸酸钠(1%, NaCAP)、甘草酸钠(0.5%, NaGHE)和 Nikkol MGK (Nikko Chemicals Co.)均可促进大白鼠鼻腔胰岛素吸收,其中癸酸钠作用最强。含癸酸钠、甘草酸钠或 MGKR 的胰岛素制剂大白鼠鼻腔(10 U/kg)吸收率分别为皮下给药(5 U/kg)的 97%、33%或42%。Mishima M 等<sup>[12]</sup>又对中链脂肪酸盐(如辛酸钠,癸酸钠和月桂酸钠)促进胰岛素鼻腔吸收情况进行了研究,亦发现癸酸钠促进吸收作用最强,在5分钟内很快达到最大免疫活性胰岛素水平。癸酸钠的最佳使用浓度大约为1%。作者认为脂肪酸盐对胰岛

素的吸收促进作用至少部分与 $\text{Ca}^{2+}$ 离子螯合能力以及对鼻粘膜亮氨酸氨肽酶活性的抑制效应有关。Mishima M 又发现甘草亭酸衍生物有促进吸收作用,其中氢琥珀酸甘草次酸二钠盐对亮氨酸氨肽酶活性的抑制作用最强。最佳使用浓度为1%,此剂量不刺激鼻粘膜也不降解胰岛素<sup>[13]</sup>。

## 二、高分子化合物对胰岛素鼻腔吸收的影响

鼻腔中粘液纤毛以平均5 mm/min的速度将所滴入的药物从鼻甲向鼻咽部清除,大大缩短了药物与粘膜表面接触时间,直接影响药物的吸收与疗效<sup>[14]</sup>。为此有人研究采用亲水性凝胶或微球系统使药物停留在粘膜上的时间延长<sup>[15]</sup>。

Morimoto 等<sup>[16]</sup>将含有胰岛素的聚丙烯酸凝胶(Carbopol 941, 0.1%和1%, W/V)给大鼠鼻内投药(1 IU/kg)后,分别于0.5和1小时后出现最大降血糖作用。作者认为聚丙烯酸凝胶增加鼻腔粘膜对胰岛素吸收的机理可能是药物随水的流动性经旁细胞途径通过细胞间通道,而不是穿越细胞膜途径通过鼻腔上皮细胞。

国外有人<sup>[17]</sup>采用类似生物粘附技术,制成含有中性聚丙烯酸(Carbopol 934)和微晶纤维素的粘膜粘附性胰岛素粉剂,用狗进行试验,鼻腔给药后的降血糖作用(3 IU/kg)是静脉注射(0.5 IU/kg)所产生作用的两倍,即粉剂作用是静注同剂量所产生作用的1/3。制备方法如下:取结晶胰岛素10 mg加0.1 M盐酸200  $\mu\text{l}$ 及水200 ml制成胰岛素溶液,加入 Carbopol 934适量,用0.01 M氢氧化钠溶液调节pH至7.4,冷冻干燥48小时,再加入结晶纤维素(100~200目)适量混匀即得。Carbopol 934与结晶纤维素用量之比以10:80或50:40为好。

1986年欧洲专利报道将多肽类药物与羟丙基纤维素和氯化苯甲铵按混合制成粉剂,

鼻腔喷雾给药后药物通过鼻粘膜有效地吸收。该制剂有极好的防腐性和多肽药物稳定性<sup>[18]</sup>。日本专利介绍含有冷冻干燥肽类激素和结晶纤维素的鼻腔喷雾剂,制备方法如下:胰岛素中加入0.1M盐酸和水制成溶液,然后冷冻干燥,干燥后胰岛素粉400 mg与结晶纤维素3000 mg混匀即得。此制剂狗鼻腔给药(3 IU/kg)后胰岛素生物利用度非常高<sup>[19]</sup>。

Bjoerk E等<sup>[20]</sup>将降解性淀粉微球(DSM 45  $\mu$ m)作为胰岛素载体。胰岛素(0.75 IU/kg和1.70 IU/kg)在DSM粉剂鼠鼻腔给药后8分钟达到胰岛素峰值,血糖下降与剂量有关,在30~40分钟内血糖下降分别为40%和64%,4小时后血糖恢复正常。生物利用度大约为30%。

此外,尚有利用环糊精增加胰岛素鼻腔吸收的报道<sup>[21]</sup>,将200 mg猪胰溶解在8 ml等渗磷酸缓冲液(pH 7.4)中,然后加入500 mg  $\alpha$ -环糊精和20 mg 三氯叔丁醇,用盐水稀释到10 ml。

鼻粘膜表面pH值为7.39<sup>[1]</sup>,故一般鼻腔给药制剂的pH要求接近此值。但有报导胰岛素滴鼻液在pH 3.1时最稳定<sup>[22]</sup>,另外还需考虑胰岛素溶解度问题,所以胰岛素鼻用制剂的最佳pH值需要综合考虑和进一步研究。

综上所述,胰岛素鼻粘膜给药制剂是非注射剂型中最有发展前途的,而且使用方便易为患者接受。但对于长期鼻腔给药的毒理和患者个体差异以及感冒患者的鼻腔吸收重现性问题自需进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Hirai S et al.: Int J Pharm 1981, 7
- [2] McMartin C et al.: J Pharm Sci 1987, 76(7):535
- [3] Hirai S et al.: Int J Pharm 1981, 9(2): 165, 173
- [4] Aungst, Bruce J et al.: Pharm Res 1988, 5(5):305
- [5] 朱善瑾等: 现代应用药学, 1988, 5(2): 32
- [6] CA, 108:137901n (1988)
- [7] Aungst, Bruce J et al.: J Pharmacol. Exp. Ther. 1988, 244(1):23
- [8] Pontiroli AE et al.: Diabete Metab. 1987, 13(4):441
- [9] Gorden GS et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985, 82(21):7419
- [10] Longenecker JP et al.: J Pharm Sci 1987, 76(5):351
- [11] Mishima M et al.: J Pharmacobio-Dyn. 1987, 10(4):s-69
- [12] Mishima M et al.: J Pharmacobio-Dyn. 1987, 10(11):624
- [13] Mishima M et al.: J Pharmacobio-Dyn. 1989, 12(1):31
- [14] Illum L et al.: Int J Pharm 1987, 39(3): 189
- [15] Nagai T et al.: J Control Rel 1984, 1: 15
- [16] Morimoto K et al.: J Pharm Pharmacol 1985, 37(2):134
- [17] Nagai T et al.: Pharm Int 1985, 6(8): 196
- [18] CA: 105:214103 w (1986)
- [19] CA: 101:235602 r (1984)
- [20] Bjoerk E et al.: Int J Pharm 1988, 47 (1~3):233
- [21] CA: 100:73972 m (1984)
- [22] Ger. Offen. 2, 620, 483, 23, Dec, 1976