

鼻腔给药在神经系统疾病治疗中的研究进展

杨丽¹, 侯曙光^{2*}, 周璇³(1.海南美康达药业有限公司, 成都 610093; 2.成都中医药大学, 成都 611137; 3.成都砥睿医药科技有限公司, 成都 610093)

摘要: 鼻腔给药可以避免血脑屏障、胃肠道降解和肝脏首过效应, 经过嗅神经通路直接到达脑部, 因而被用于多种神经系统疾病的治疗。本文综述了鼻腔解剖、鼻腔给药治疗中枢神经系统疾病的转运通路、作用机制、临床应用、面临挑战和新技术等方面的研究进展。

关键词: 鼻腔给药; 中枢神经系统; 血脑屏障; 递送系统

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)20-2865-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232209

引用本文: 杨丽, 侯曙光, 周璇. 鼻腔给药在神经系统疾病治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2865-2871.

Research Progress of Intranasal Drug Delivery System for Treatment of Central Nervous System Diseases

YANG Li¹, HOU Shuguang^{2*}, ZHOU Xuan³(1.Hainan Meikangda Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu 610093, China; 2.Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 3.Chengdu Dirui Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Chengdu 610093, China)

ABSTRACT: Intranasal drug administration can avoid the blood-brain barrier, gastrointestinal degradation and liver first-pass effect, and may directly deliver drugs to the brain through the olfactory nerve pathway, so it is being used for the treatment of various neurological diseases. This article reviewed the research progress of intranasal drug delivery in terms of nasal anatomy, transport pathways of intranasal drug delivery for central nervous system diseases, mechanisms of action, clinical application, challenges and novel technologies.

KEYWORDS: intranasal administration; central nerve system; blood brain barrier; drug delivery system

近年来, 中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、抑郁、精神分裂、癫痫、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、头部创伤、脑肿瘤等脑部疾病的发病率及死亡率持续上升。由于血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的存在, CNS 疾病难以诊断和治疗^[1]。

尽管全球可用于治疗 CNS 疾病药物多达上千种, 涉及的靶标>300 个, 但由于存在不同的问题, 其治疗仍然受到限制。

目前 CNS 治疗有 2 个关键的缺陷, 一是 BBB 阻碍了绝大部分药物的入脑转运和中枢神经与大脑中免疫细胞的相互作用。虽然亲脂分子仍然可以通过扩散进入 CNS, 但仅<2%的亲水分子能通过扩散进入 CNS^[2]。比如左旋多巴用于治疗 PD 时, 其到达 CNS 的比例<5%。CNS 疾病治疗药物的低生物利用度迫使应用更大剂量, 进而导致不良反应增加。因此, 能够提高 CNS 疾病治疗药物的生物利用度的制剂对于药物的有效性至关重要。

鼻腔给药作为一种绕过 BBB 的无创的药物递送方式, 可避免肝脏首过效应, 便于患者自我给药和剂量调整, 且患者依从性较好, 为神经系统疾病的治疗开辟了极具潜力的治疗途径。在啮齿动物模型上, 经鼻腔递送生物活性肽, 如胰岛素、胶质细胞源性神经生长因子、瘦蛋白, 已经证明可直接通过鼻腔入脑^[3]。本文通过查阅相关文献, 从鼻腔给药治疗 CNS 疾病的转运通路和作用机制, 鼻腔给药治疗 CNS 疾病的应用和挑战, 鼻腔给药在 CNS 疾病药物制剂新技术的应用等方面进行综述。

1 鼻腔给药治疗 CNS 的转运通路及作用机制

1.1 鼻腔生理结构

鼻腔是一个复杂的器官, 由鼻中隔分为左右 2 个腔, 内面覆以黏膜。根据功能及组织结构的不同可将其分为 3 个部分: 鼻前庭、呼吸部和嗅部^[4], 见图 1。鼻前庭总表面积约为 0.6 cm², 此区域几乎无吸收功能; 呼吸部总表面积约为 130 cm², 是鼻腔中最大的部分, 当药物经此区域吸收后主要

作者简介: 杨丽, 女, 硕士, 工程师 E-mail: yl8723@163.com

*通信作者: 侯曙光, 男, 博士, 教授, 博导 E-mail: 2538606432@qq.com

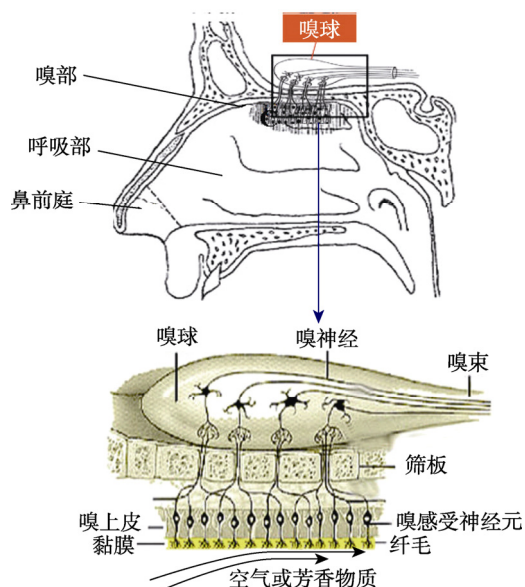


图1 人鼻腔宏观分区^[4]

Fig. 1 Macro-view of the human nasal cavity^[4]

进入人体的循环系统,极少部分随后可通过 BBB 进入 CNS^[3];与 CNS 递药相关的主要是嗅部的嗅黏膜,嗅部黏膜面积约为 10 cm²,其位于上鼻甲和相对应的鼻中隔,主要由嗅细胞、支持细胞、基细胞及少量绒毛细胞组成。

经鼻腔递送药物相比于传统的给药方式在安全性、依从性方面有突出的优势,主要体现在以下几个方面:①克服传统给药方式的不足,提高药物生物利用度,改善药物动力学,通过鼻腔内丰富的血管丛直接吸收药物入脑、入血;②避免口服给药的肝脏首过效应,减小给药剂量;③避开 BBB,直接绕过 BBB 入脑,提高递送入脑的量,可用于治疗脑部疾病;④给药方便、安全、无痛,患者可自行给药,依从性较好。

1.2 药物鼻内转运到 CNS 的机制

1989 年 Frey 等^[5]首次提出药物可以从鼻腔直接转运到大脑。随后许多研究均表明基于鼻腔到达 CNS 的通路,鼻腔给药方法治疗 CNS 疾病具有潜在的可能性^[6-8]。研究发现,经鼻给药后药物转运入脑涉及嗅神经通路、三叉神经通路、脑脊液和淋巴管的相关通路及脉管系统通路等^[9-11]。目前,嗅神经通路和三叉神经通路被认为是药物经鼻递送入脑的主要途径,其中嗅神经通路的相关研究更为广泛。Crowe 等^[3]详细讲述了经鼻递送药物到达脑部的作用机理研究。广义上讲,神经通路的运输包含细胞内和细胞外转运,每一种转运机制都包含多种机制,多数分子是通过组合转运机制进行运输的,见图 2。

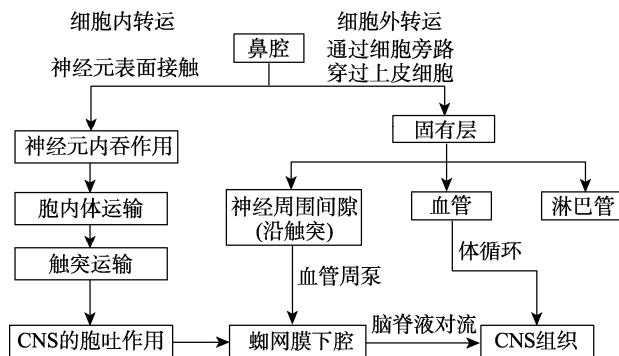


图2 鼻腔给药细胞内和细胞外转运途径示意图

Fig. 2 Schematic of intracellular and extracellular pathways for intranasal drug delivery

1.2.1 细胞内转运机制 小分子和脂溶性的活性药物(active pharmaceutical ingredients, APIs)容易通过细胞胞饮或受体介导的内吞作用进入嗅觉神经元或三叉神经感觉神经元。携带 APIs 的核内体通过胞体并沿轴突向下运输,一些化学物质可直接进入高尔基体。在经过内吞和高尔基体运输之后,轴突运输将含有 APIs 的小泡移向嗅觉神经元轴突末端和大脑内的嗅球。一旦小泡到达神经末梢,它们的内容物被胞吐并释放到嗅球的突触后细胞上。三叉神经负责将 APIs 从鼻腔递送到脑桥和大脑,并在较小程度上将 APIs 递送到嗅球和额叶。然而,神经元移位是一个非常缓慢的过程,可能不是分子直接转运到 CNS 的主要机制。早期研究表明,轴突细胞内运输需要长达 24 h 才能到达大脑^[3]。

1.2.2 细胞外转运机制 细胞外转运可以通过多种机制发生,这些机制都有一个共同的基本原理,即药物在神经元运行的空间中通过液体移动。药物穿过鼻腔黏膜上皮层到达黏膜固有层,然后通过大量细胞外液流动过程沿着神经元轴突向 CNS 传递,药物通过流体运动进一步向脑部富集。此外,嗅觉感觉神经元的更替率很高,平均寿命为 30~60 d^[12],此时它们会发生凋亡。随着上皮细胞被替换,紧密连接(tight junction, TJ)形成延迟,导致 TJ 通透性增加,甚至 TJ 完全缺失,这使得药物能够进入固有层。

鼻腔给药的药物从固有层通过神经周围间隙转移到大脑,随着组成颅神经的神经元离开 CNS 进入外周,它们将脑膜层包裹在神经束中^[13]。在充满脑脊液(cerebro-spinal fluid, CSF)的神经周围形成了一个具有嗅鞘成纤维细胞(olfactory sheath fibroblasts, OEF)的神经周围间隙,该间隙将蛛网膜下腔与固有层连接起来,药物通过并发小动脉或

次布朗运动产生的整体流动及脉冲压力扩散到 CNS。

2 鼻腔给药治疗 CNS 疾病的应用和挑战

2.1 鼻腔给药治疗 CNS 疾病的临床应用

鼻腔给药的诸多优势,使其在 CNS 疾病的治疗中越来越受到关注,根据美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)药物注册数据, FDA 目前批准了约 16 个用于 CNS 疾病的鼻喷制剂,见表 1。通过 ClinicalTrials.gov 及药物临床试验登记平台查询正处于研制及临床阶段用于 CNS 疾病的鼻喷制剂,见表 2。从表中可以看出,鼻喷剂已经获批应用于疼痛、偏头痛、抑郁、癫痫、阿片类药物过量等 CNS 疾病的治疗,而且正在被拓展到重度抑郁、焦虑、PD、胶质细胞瘤、精神分裂、眩晕、呕吐等疾病领域。2019 年 FDA 批准强生的盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂(Spravato®)联合抗抑郁药,用于难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)的治疗,是 30 年来 FDA 批准的首款采用鼻腔给药新机制治疗抑郁症的药物。Daly 等^[14]通过比较口服抗抑郁药联合盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂与口服抗抑郁药联合安慰剂鼻喷雾剂在延缓 TRD 患者抑郁症状复发的效果。在这项多中心、随机、双盲的临床试验中,招募了 705 例患有

TRD 的成年人。该研究的结果表明,与安慰剂鼻喷雾剂加抗抑郁药相比,在 TRD 患者中使用艾司氯胺酮鼻喷雾剂联合口服抗抑郁药可显著延缓抑郁症状的复发。

同年 FDA 批准 UCB 的 Nayzilam®,是首个也是唯一一个通过鼻腔给药治疗癫痫丛集发作的疗法,也是美国市场 20 多年来批准治疗癫痫丛集发作的首个新药。Nayzilam®是一种短效药物,通过鼻腔喷雾治疗癫痫丛集发作,可由非医疗专业人员在患者发生癫痫丛集发作时给药治疗,其鼻腔喷雾给药方式可为目前治疗选择有限的患者及其照料者提供一种新的解决方案。

2.2 鼻腔给药治疗 CNS 疾病的挑战

通过鼻腔给药有许多优势,但鼻腔给药治疗 CNS 疾病仍然存在诸多挑战,主要包括生理因素、制剂和药物的理化性质等。

2.2.1 鼻腔给药的生理因素挑战 尽管从鼻腔解剖结构分析,“鼻—脑”通路的存在可以实现由鼻腔直接递送药到达大脑,而鼻部血液循环、活性酶和鼻腔防御机制(即鼻黏膜纤毛的清除)^[15]的存在对药物的经鼻入脑过程产生了阻碍。鼻腔给药治疗 CNS 疾病靶点,取决于药物是否有局部或全

表 1 FDA 批准上市用于中枢神经系统的鼻喷雾剂

Tab. 1 Nasal spray drug products approved by FDA for CNS

商品名	活性成分	规格/剂量	治疗疾病	批准日期	公司
Nicotrol®	尼古丁	0.5 mg/喷	戒烟	1996/03/22	Pfizer Inc
Migranal®	双氢麦角胺	0.5 mg/喷	偏头痛	1997/12/08	Bausch
Zomig®	佐米曲坦	2.5 mg/喷; 5 mg/喷	偏头痛	2003/09/30	Amneal
Sprax®	酮咯酸氨丁三醇	15.75 mg/喷	疼痛	2010/05/14	Zyla
Lazanda®	枸橼酸芬太尼	EQ 0.1 mg BASE; EQ 0.3 mg BASE; EQ 0.4 mg BASE	疼痛	2011/06/30	Bteph Pharma
Kovanaze®	盐酸羟甲唑林/盐酸丁卡因	0.1 mg/6 mg/喷	麻醉	2016/06/29	Strenatus
Tosymra®	舒马曲坦	10 mg/喷	偏头痛	2019/01/25	Upsher Smith Labs
Spravato®	盐酸艾司氯胺酮	EQ 28 mg BASE	难治性抑郁症	2019/03/05	Janssen Pharms
Nayzilam®	咪达唑仑	5 mg/喷	癫痫	2019/05/17	Ucb Inc
Valtoco®	地西洋	10 mg/喷; 7.5 mg/喷; 5 mg/喷	癫痫	2020/01/10	Neurelis Inc
Gimoti®	盐酸甲氧氯普胺	EQ 15 mg BASE/喷	止吐	2020/06/19	Evoke Pharma Inc
Kloxxado®	盐酸纳洛酮	8 mg/喷	阿片类药物过量	2021/04/29	Hikma
Trudhesa®	甲磺双氢麦角胺	0.725 mg/喷	偏头痛	2021/09/02	Impel Pharms
Narcan®	盐酸纳洛酮	4 mg/喷	阿片类药物过量	2023/03/07	Amphastar Pharms Inc
Zavzpret®	扎维吉洋	EQ 10 mg BASE/喷	偏头痛	2023/03/09	Pfizer
Opvee®	盐酸纳美芬	EQ 2.5 mg BASE/喷	阿片类药物过量	2023/05/22	Indivior

表 2 正在研制用于 CNS 的鼻喷雾剂

Tab. 2 Nasal spray drug products being developed for CNS

活性成分	发展阶段	治疗疾病	公司
盐酸 R-氯胺酮	I期	重度抑郁症	恒瑞
神经肽 Y	I期	焦虑、癫痫	New York Medical College
谷胱甘肽	I期	帕金森病	Bastyr University
紫苏醇	II期	胶质细胞瘤	Neonc Technologies, Inc.
奥氮平	II期	精神分裂症	Impel Neuropharma
阿扑吗啡	II期	帕金森病	Oncotelic Therapeutics, Inc.
盐酸倍他司汀	II期	晕眩	Altamira Therapeutics Ltd.
东莨菪碱	III期	呕吐	Repurposed Therapeutics, Inc.
盐酸右美托米啶	新药申报	疼痛	恒瑞

身效应，这就意味着药物必须沉积在鼻甲和嗅觉区域的某些位置，这并不是一个容易精确完成的过程。鼻腔具有复杂的结构特征和几何形状，药物难以达到鼻窦，导致药物沉积困难而影响药物的吸收^[16]。由于呼吸气道的天然生理结构，大部分药物颗粒沉积在鼻前庭，仅少部分能够达到嗅部。鼻腔给药途径在比如鼻炎、鼻塞、鼻窦炎等病理状态下，会影响药物的吸收，相同药物的吸收在患者身上也存在变异性。

2.2.2 鼻腔给药的制剂因素挑战 与胃肠道相比，鼻腔给药时药物吸收表面积相对较小，分子量大的药物难以通过鼻腔递送，且经鼻给药的给药剂量有限，即 25~200 μL ^[15]。因此，在设计一种有效和安全的经鼻给药制剂时，关键因素是增加药物及其制剂在鼻腔嗅黏膜部位的浓度和滞留时间，从而促进药物通过嗅黏膜吸收入脑。

在产品开发阶段，为了提高鼻腔给药剂剂的生物利用度，制剂中常加入提高吸收和渗透的促进剂，如鼻腔递送多肽和蛋白质等生物大分子时，为增强其吸收，常加入吸收促进剂，通过吸收促进剂改善鼻黏膜渗透性，从而提高药物的生物利用度^[17]。吸收促进剂的选择取决于化合物的结构及它们对鼻腔生理学功能的影响。然而，吸收促进剂一般对鼻纤毛具有一定的毒性，特别是脂肪酸和非离子表面活性剂等，会改变膜的完整性并可能永久性地损坏膜结构^[18]。因此，在制剂研究时要考察吸收促进剂对鼻黏膜生理结构和鼻纤毛摆动的影响^[19]。制剂中加入功能性辅料的赋形剂时，需要考虑制剂在局部、全身、中枢神经系统、肺部的毒理学评价。

2.2.3 鼻腔给药的临床挑战 鼻腔给药的临床终

点有效性评价试验较少，目前研究判断鼻腔给药递送途径的证据尚不充分，使鼻腔给药在治疗 CNS 疾病面临巨大挑战。本文以 2 个采用鼻腔给药治疗 CNS 疾病的临床实例，介绍鼻腔给药在治疗 CNS 疾病临床研究中的挑战。

2.2.3.1 缩宫素 缩宫素是一种与增加动物社会行为和记忆相关的生殖神经肽。当给予健康人时，缩宫素已被证明可增加信任行为，如社会关系、利他主义和同理心^[20-22]，这些证据表明缩宫素在治疗自闭症(autism spectrum disorder, ASD)患者中是可以获益的。在早期 Guastella 等^[23]及 Watanabe 等^[24]的研究中，在男性青少年受试者中，通过鼻腔递送缩宫素，发现其在情感识别和沟通能力等症状方面均有所改善。但在后期的研究中，加入随机对照组，使用更复杂及完整的体系进行临床终点评价时，并没有达到主要的临床终点^[25-26]。缩宫素通过鼻腔给药是一个复杂的案例，临床试验失败并不代表给药途径的无效，更多地反映了从实验室结果转化到临床的困难与挑战。ASD 是一种异质性很强的疾病，涉及 100 多个基因，大多数与缩宫素缺乏无关。虽然有研究表明鼻腔递送缩宫素可能有利于提高 ASD 患者的社交能力。然而，由于大量初步研究结果相互矛盾，这一假设仍然存在争议和不确定性。且临床研究的可变性较大，包括治疗剂量或持续时间的差异、以及参与者的特征如年龄或认知功能等。

2.2.3.2 胰岛素 胰岛素通过鼻腔给药递送到 CNS 是一种极具潜力的应用途径。Reger 等^[27]对 AD 及轻度认知功能障碍的受试者进行经鼻腔递送胰岛素(2 次·d⁻¹、20 IU·次⁻¹)21 d 后发现，受试者的记忆、语言表达能力和注意力等认知功能均得到改善。随后，Craft 等^[28]研究了胰岛素对 AD 患者的认知功能、大脑葡萄糖的代谢水平以及颅内与 AD 相关的生物标志物的影响。结果表明，胰岛素能够提高受试者的认知功能，认知功能改善的受试者其 A β 42 的水平和 Tau 蛋白/A β 42 比例均降低。Craft 等^[28]在后期使用 ViaNase™ 装置来优化到达鼻腔嗅觉区域的胰岛素递送量，目的是提高胰岛素递送到大脑的剂量。当研究者重复该试验时，增加了多个中心和更多的受试者，但是结果却显示两者并没有明显差异^[29]。值得注意的，在该研究使用相同 ViaNase™ 装置的亚组受试者中，在 12 个月后再次证明了胰岛素能够提高受试

者的认知功能,但2项研究的结果差异是由设备引起或为样本量较少引起,暂未有试验能够证明。目前胰岛素用于AD患者治疗的临床研究存在样本量少,治疗时间短等问题,因此胰岛素对于AD患者治疗效果仍不能下定论。胰岛素对AD的治疗效果还需要更多大样本量和长时间的临床试验数据证实。

3 鼻腔给药在CNS疾病药物制剂新技术的应用

鼻腔给药在CNS疾病领域受到广泛关注,已有相关药物上市及进入临床。但与其他传统途径相比,鼻腔给药在CNS疾病领域的应用仍然受限,这与鼻腔给药的各种挑战有关。为药物经鼻给药能够达到更佳的治疗效果,各种新型递药系统(drug delivery system, DDS)被应用于鼻腔给药治疗CNS疾病的研究,包括纳米乳、脂质体纳米颗粒(liposome nanoparticle, LNP)、原位凝胶。它们能够不同程度地延长药物在鼻黏膜的停留时间,减小药物刺激,提高药物生物利用度和疗效。

3.1 纳米乳在CNS药物鼻腔递送中的应用

纳米乳是2种不相溶的液体(通常是水和油)以液滴的形式分散,粒径为20~200 nm。该分散系统由于具备高物理稳定性、可生物降解性、纳米级液滴和生物相容性等特性,能有效递送亲脂性药物通过BBB^[30-31]。

FDA批准用于治疗精神分裂症的阿立哌唑片,其溶解度差、生物利用度差、非靶向给药会引起不同的不良反应,使用常规口服给药,患者的依从性差。Kumbhar等^[32]制备包载阿立哌唑的纳米乳,结果表明,包载阿立哌唑的纳米乳可有效用于鼻腔给药,靶向率为96.9%。经鼻给药后,阿立哌唑的 $C_{\max}$ 和 $t_{\max}$ 分别为 $(15.19 \pm 2.51) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和1 h。研究者同时进行了制剂对鼻黏膜的毒性研究,结果表明,制剂处方的毒性较低。Shinde等^[33]制备包载姜黄素的纳米乳,用于脑癌的治疗。制剂中药物的浓度提高到了 $5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,是姜黄素在水中溶解度的869倍。大鼠组织病理学研究证实,鼻腔给药14 d后,纳米乳(空白和含姜黄素)对鼻黏膜和脑是安全的。在体内药动学研究中,与姜黄素溶液相比,开发的微乳剂在脑内药物浓度更高,含辛酸/癸酸甘油酯(Capmul[®]MCM)和二十二碳六烯酸油的微乳剂的表现优于仅含Capmul[®]MCM的微乳剂,这表明十二碳六烯酸油能增强药物的转运能力,其机制可能是鼻-脑药物转运的增加,和/

或药物渗透性的增强。此外,相同制剂鼻腔给药在脑内药物浓度均高于静脉。

3.2 LNP在CNS药物鼻腔递送中的应用

LNP是以脂质形成的纳米颗粒,在制药行业已备受关注。尤其是新冠疫情的持续暴发,让mRNA这一创新性技术加速进入了临床应用,相应的LNP药物递送技术也受到了颇多关注,FDA批准的2款mRNA新冠疫苗都是以LNP作为递送载体。典型的LNP包含固体脂质纳米粒(solid lipids nanoparticle, SLN)、脂质体和纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLC),具有载亲水性和疏水性药物的潜力。奥氮平用于治疗精神分裂症和双向情感障碍,因奥氮平的分布容积率高,故仅有少部分药物达到脑部。奥氮平非选择性的分布会引起心血管系统反应和体质量增加等不良反应。Joseph等^[34]制备包载奥氮平的SLN,制备的SLN载体呈球形,粒径小且分布窄,范围在 $(151.29 \pm 3.36) \text{ nm}$,与奥氮平溶液(8 h)比较,载奥氮平SLN的作用时间延长到48 h。白藜芦醇是一种抗氧化和抗炎的植物衍生多酚,在治疗和预防AD方面具有潜在的有效性,其显示具有减少炎症细胞因子的释放,改善线粒体能量功能并增强 $\text{A}\beta$ -肽清除的功能^[35]。然而,它的应用仍然受到半衰期短,肠道和肝脏代谢、口服生物利用度低的限制。此外,白藜芦醇水溶性很差($0.0688 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$),难以制备高剂量的药物制剂。为了解决这些问题,Salem等^[36]采用脂质体包载白藜芦醇。体内药动学研究结果表明,与口服混悬液相比,经鼻给药后血浆中白藜芦醇浓度在所有时间点均显著升高,血浆 $C_{\max}$ 增加2倍,AUC增加20倍以上。且组织病理学检查结果显示大鼠鼻黏膜未发生严重组织变性。Jazuli等^[37]制备了NLC包封的鲁拉西酮,用于鼻腔给药。他们采用溶剂蒸发法制备NLC,并采用Box-Behnken设计对表面活性剂、超声时间和脂质浓度进行优化。研究结果表明,鼻腔给药后,NLC制备的制剂在大脑中的浓度比溶液性制剂增加了2倍。

3.3 原位凝胶在CNS药物鼻腔递送中的应用

原位凝胶常根据作用机制分为热敏型、pH敏感型、离子敏感型原位凝胶。经鼻给予原位凝胶后,其对给药部位的外界环境产生响应后会有溶液与凝胶突变的可逆过程,形成半固体或者是固体制剂,从而延长药物在鼻黏膜的停留时间,减小鼻黏膜清除的阻力,提高药物的生物利用度,

因此改善药物治疗效果^[38-39]。常见制备原位凝胶的聚合物包括泊洛沙姆、结冷胶、卡波姆(阴离子聚合物)、壳聚糖(阳离子聚合物)、海藻酸盐、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素等。卢非酰胺是一种抗癫痫药物,口服时,难以透过BBB,生物利用度较差。Dalvi等^[40]通过以木葡聚糖为基础的热触发原位凝胶负载卢非酰胺。研究发现,通过鼻腔给药,原位凝胶负载的卢非酰胺在脑中AUC比卢非酰胺混悬液高2倍。氯氮平是公认疗效最好的抗精神病药物,具有强镇静作用。Majcher等^[41]基于原位凝胶开发氯氮平制剂,通过鼻腔给药,显著提高了氯氮平的生物利用度。

4 结论与展望

由于BBB极大地限制了药物向CNS的传递,鼻腔给药体系是一种具有发展潜力的克服BBB的给药方法,为多种药物直接传送到CNS提供了一个新颖的、无侵害性的、方便的给药途径。此外,这种无创途径也吸引了研究人员的注意,在临床前研究中,先导化合物已经表现出良好的结果。新型递送系统应用于鼻腔给药,大量试验结果表明可克服鼻黏膜纤毛的清除,从而延长制剂在鼻腔中的停留时间,以持续向大脑递送治疗药物。但这些结果仍需要临床前研究提供足够的安全性和有效性数据,以供临床开展相关研究。尽管鼻腔给药的途径尚未得到可重复结果的证实,但鼻腔给药对CNS疾病治疗的发展有深远影响及应用前景,未来需要针对CNS药物经鼻给药途径的临床前和临床进行更多的研究。

REFERENCES

- [1] KHAMBLA E, SHAH V, BAVISKAR K. Drug delivery to CNS: Challenges and opportunities with emphasis on biomaterials based drug delivery strategies[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(19): 2913-2922.
- [2] PARDRIDGE W M. The blood-brain barrier: Bottleneck in brain drug development[J]. *NeuroRx*, 2005, 2(1): 3-14.
- [3] CROWE T P, GREENLEE M W, KANTHASAMY A G, et al. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain[J]. *Life Sci*, 2018(195): 44-52.
- [4] ILLUM L. Is nose-to-brain transport of drugs in man a reality?[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, 56(1): 3-17.
- [5] ERDŐ F, BORS L A, FARKAS D, et al. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting[J]. *Brain Res Bull*, 2018(143): 155-170.
- [6] FREY W H III. Neurologic Agents for Nasal Administration to the Brain[M]. US: Chiron Corporation, 1991.
- [7] FECHTER L D, JOHNSON D L, LYNCH R A. The

relationship of particle size to olfactory nerve uptake of a non-soluble form of manganese into brain[J]. *Neurotoxicology*, 2002, 23(2): 177-183.

- [8] DHANDA D S, FREY W H, LEOPOLD D, et al. Approaches for drug deposition in the human olfactory epithelium[J]. *Drug Del Tech*, 2005(5): 64-72.
- [9] COSTANTINO H R, ILLUM L, BRANDT G, et al. Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects[J]. *Int J Pharm*, 2007, 337(1/2): 1-24.
- [10] HAQUE S, MD S, SAHNI J K, et al. Development and evaluation of brain targeted intranasal alginate nanoparticles for treatment of depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 48(1): 1-12.
- [11] MITTAL D, MD S, HASAN Q, et al. Brain targeted nanoparticulate drug delivery system of rasagiline via intranasal route[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(1): 130-139.
- [12] COWAN C M, ROSKAMS A J. Apoptosis in the mature and developing olfactory neuroepithelium[J]. *Microsc Res Tech*, 2002, 58(3): 204-215.
- [13] LI Y, FIELD P M, RAISMAN G. Olfactory ensheathing cells and olfactory nerve fibroblasts maintain continuous open channels for regrowth of olfactory nerve fibres[J]. *Glia*, 2005, 52(3): 245-251.
- [14] DALY E J, TRIVEDI M H, JANIK A, et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(9): 893-903.
- [15] MIYAKE M M, BLEIER B S. The blood-brain barrier and nasal drug delivery to the central nervous system[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(2): 124-127.
- [16] LIU Y, JOHNSON M R, MATIDA E A, et al. Creation of a standardized geometry of the human nasal cavity[J]. *J Appl Physiol*, 2009, 106(3): 784-795.
- [17] DAVIS S S, ILLUM L. Absorption enhancers for nasal drug delivery[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(13): 1107-1128.
- [18] DUFES C, OLIVIER J C, GAILLARD F, et al. Brain delivery of vasoactive intestinal peptide (VIP) following nasal administration to rats[J]. *Int J Pharm*, 2003, 255(1/2): 87-97.
- [19] TIAN Z F. Intranasal pharmacokinetics and mucociliary toxicity of ketamine hydrochloride nasal spray[J]. *Strait Pharm J(海峡药科学)*, 2009, 21(1): 65-67.
- [20] CELLINA M, GIBELLI D, CAPPELLA A, et al. Nasal cavities and the nasal septum: Anatomical variants and assessment of features with computed tomography[J]. *Neuroradiol J*, 2020, 33(4): 340-347.
- [21] KOSFELD M, HEINRICHS M, ZAK P J, et al. Oxytocin increases trust in humans[J]. *Nature*, 2005, 435(7042): 673-676.
- [22] DE DREU C K, GREER L L, HANDGRAAF M J, et al. The neuropeptide oxytocin regulates parochial altruism in intergroup conflict among humans[J]. *Science*, 2010, 328(5984): 1408-1411.
- [23] GUASTELLA A J, EINFELD S L, GRAY K M, et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 2010,

- 67(7): 692-694.
- [24] WATANABE T, ABE O, KUWABARA H, et al. Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity: A randomized trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(2): 166-175.
- [25] CAI Q Z, FENG L, YAP K Z. Systematic review and meta-analysis of reported adverse events of long-term intranasal oxytocin treatment for autism spectrum disorder[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(3): 140-151.
- [26] YAMASUE H, OKADA T, MUNESUE T, et al. Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder: A randomized clinical trial[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(8): 1849-1858.
- [27] REGER M A, WATSON G S, GREEN P S, et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD[J]. *Neurology*, 2008, 70(6): 440-448.
- [28] CRAFT S, BAKER L D, MONTINE T J, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: A pilot clinical trial[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(1): 29-38.
- [29] CRAFT S, RAMAN R, CHOW T W, et al. Safety, efficacy, and feasibility of intranasal insulin for the treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(9): 1099-1109.
- [30] KUMAR N N, LOCHHEAD J J, PIZZO M E, et al. Delivery of immunoglobulin G antibodies to the rat nervous system following intranasal administration: Distribution, dose-response, and mechanisms of delivery[J]. *J Control Release*, 2018(286): 467-484.
- [31] CHATTERJEE B, GORAIN B, MOHANANNAIDU K, et al. Targeted drug delivery to the brain via intranasal nanoemulsion: Available proof of concept and existing challenges[J]. *Int J Pharm*, 2019(565): 258-268.
- [32] KUMBHAR S A, KOKARE C R, SHRIVASTAVA B, et al. Antipsychotic potential and safety profile of TPGS-based mucoadhesive aripiprazole nanoemulsion: Development and optimization for nose-to-brain delivery[J]. *J Pharm Sci*, 2021, 110(4): 1761-1778.
- [33] SHINDE R L, DEVARAJAN P V. Docosahexaenoic acid-mediated, targeted and sustained brain delivery of curcumin microemulsion[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 152-161.
- [34] JOSEPH E, REDDI S, RINWA V, et al. Design and *in vivo* evaluation of solid lipid nanoparticulate systems of Olanzapine for acute phase schizophrenia treatment: Investigations on antipsychotic potential and adverse effects[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017(104): 315-325.
- [35] YANG A J T, BAGIT A, MACPHERSON R E K. Resveratrol, metabolic dysregulation, and Alzheimer's disease: Considerations for neurodegenerative disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4628.
- [36] SALEM H F, KHARSHOUM R M, ABOU-TALEB H A, et al. Nanosized transferosome-based intranasal *in situ* gel for brain targeting of resveratrol: Formulation, optimization, *in vitro* evaluation, and *in vivo* pharmacokinetic study[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(5): 181.
- [37] JAZULI I, ANNU, NABI B, et al. Optimization of nanostructured lipid carriers of lurasidone hydrochloride using box-behnken design for brain targeting: *In vitro* and *in vivo* studies[J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(9): 3082-3090.
- [38] SHERJE A P, LONDHE V. Development and evaluation of pH-responsive cyclodextrin-based *in situ* gel of paliperidone for intranasal delivery[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(1): 384-394.
- [39] SOUSA J, ALVES G, OLIVEIRA P, et al. Intranasal delivery of ciprofloxacin to rats: A topical approach using a thermoreversible *in situ* gel[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017(97): 30-37.
- [40] DALVI A, RAVI P R, UPPULURI C T. Rufinamide-loaded chitosan nanoparticles in xyloglucan-based thermoresponsive *in situ* gel for direct nose to brain delivery[J]. *Front Pharmacol*, 2021(12): 691936.
- [41] MAJCHER M J, BABAR A, LOFTS A, et al. *In situ*-gelling starch nanoparticle (SNP)/O-carboxymethyl chitosan (CMCh) nanoparticle network hydrogels for the intranasal delivery of an antipsychotic peptide[J]. *J Control Release*, 2021(330): 738-752.

收稿日期: 2023-08-03

(本文责编: 曹粤锋)