

• 综述 •

多肽类药物的口服递送策略

胡娜¹, 王静², 吕娟丽², 吴翠栓^{1,2*}, 张强³ (1.内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010107; 2.北京德立福瑞医药科技有限公司, 北京 102101; 3.北京大学, 北京 100871)

摘要: 与传统的小分子药物相比, 多肽具有生物活性高、靶点特异性强、不良反应小等优势, 越来越受到新药研发人员的关注。多肽类药物因渗透性和稳定性差, 口服吸收差, 大多经非胃肠道途径给药, 患者顺应性差, 因此开发多肽的口服制剂具有很大的应用价值, 但也面临巨大挑战, 本文综述了口服多肽面临的吸收障碍, 针对其障碍提出口服递送的一般策略, 并列举了多肽口服的成功案例。口服多肽面临的吸收障碍主要是化学屏障、酶屏障、黏液层屏障、上皮细胞屏障和生物个体差异的影响等。提高口服吸收的策略主要包括化学修饰改变多肽结构、抑制肠道酶降解、促渗透技术、自乳化/纳米递送技术等。这些技术都致力于保护多肽的稳定性、增强多肽的跨膜吸收等, 在很大程度上提高了多肽类药物口服的吸收。本文还以索马鲁肽、奥曲肽等为例深入分析多肽类药物实现口服递送的机制, 为提高多肽药物的口服吸收, 实现多肽药物的口服递送研究提供理论支撑。

关键词: 多肽; 口服吸收障碍; 口服递送策略

中图分类号: R944.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2025)16-2854-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20240886

引用本文: 胡娜, 王静, 吕娟丽, 等. 多肽类药物的口服递送策略[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(16): 2854-2861.

Oral Delivery Strategies of Polypeptide Drugs

HU Na¹, WANG Jing², LYU Juanli², WU Cuishuan^{1,2*}, ZHANG Qiang³ (1.Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010107, China; 2.Beijing Delivery Pharmaceutical Technology Co., LTD, Beijing 102101, China; 3.Peking University, Beijing 100871, China)

ABSTRACT: Compared with traditional small molecule drugs, peptides have advantages such as higher biological activity, stronger target specificity, and fewer adverse effect, and are increasingly attracting the attention of new drug researchers. Due to their poor permeability and stability, and poor oral absorption, most peptide drugs are administered through non-gastrointestinal routes, which leads to poor patient compliance. Therefore, the development of oral peptide formulations has great application value but also faces huge challenges. This article reviews the absorption barriers faced by oral peptides, proposes general strategies for oral delivery in response to these barriers, and lists successful cases of oral peptides. The main absorption barriers faced by oral peptides include chemical barriers, enzyme barriers, mucus layer barriers, epithelial cell barriers, and the influence of individual biological differences. Strategies to improve oral absorption mainly include chemical modification to change the structure of peptides, inhibition of intestinal enzyme degradation, osmotic promotion technology, self-emulsifying/nano-delivery technology, etc. These technologies are all aimed at protecting the stability of peptides and enhancing their transmembrane absorption, which has greatly improved the oral absorption of peptide drugs. This article also takes semaglutide and octreotide as examples to deeply analyze the mechanism of oral delivery of peptide drugs, providing theoretical support for improving the oral absorption of peptide drugs and realizing the research on oral delivery of peptide drugs.

KEYWORDS: polypeptide; oral malabsorption; oral delivery strategy

自 1920 年胰岛素商品化及 1978 年口服去氨加压素获批以来^[1-2], 越来越多科研工作者致力于一个拥有庞大家族生物技术药物——多肽。现在, 越来越多的多肽产品获批上市, 市场销售额在全球快速增长, 市场上已经有大约 80 种多肽类

药物, 150 种多肽处于临床开发阶段, 400~600 种多肽处于临床前试验阶段^[3]。

多肽药物是通过化学合成、基因重组或动植物中提取具有特定治疗作用的活性成分, 在生物制药分类系统下被归类为Ⅲ类(高溶解度、低渗透

基金项目: 国家重点研发计划“颠覆性技术创新”重点专项(2023YFF1501300)

作者简介: 胡娜, 女, 硕士 E-mail: 947451309@qq.com *通信作者: 吴翠栓, 男, 博士, 硕士, 正高级工程师 E-mail: Cuishuanw@126.com

性)或Ⅳ类(低溶解度、低渗透性)^[4]。其优点在于生物活性高、靶点特异性强,溶解性强,不易在体内蓄积,不良反应较低;其次,与蛋白质相比更稳定,更易吸收;多肽在生产中易于合成、改造、废物产生的少,具有极大药用价值,是比较有前景的发展方向之一。多肽类药物已广泛应用于多种疾病的治疗,包括肿瘤、感染、免疫性疾病、肥胖及糖尿病的治疗等^[5-6]。因其种种优势,使多肽类药物成为研究重点。

但多肽与小分子药物相比,由于其较差的药动学、有限的生物屏障渗透性以及较高的酶降解率,在口服递送方面仍存在很多挑战,多肽口服生物利用度较低,目前主要通过非胃肠道途径注射给药,但这种方式安全性差、患者依从性差、使用不便、费用昂贵,且为了保持血药浓度需要注射高剂量,继而会引起不可预知的并发症^[7]。因此,若能发展多肽药物的口服递送策略,便能带来很多便利,并能够降低成本和不良反应,这也是胰岛素、胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物以及单克隆抗体等药物最理想的给药方式^[8-10]。但传统的由L构型天然氨基酸组成的多肽药物易被胃肠道酶识别降解,无法进入血液发挥疗效,生物利用度下降。因此,在口服给药时面临的主要难点是如何保持药物在胃肠道的稳定性,促进渗透吸收,提高口服生物利用度。总之,口服递送多肽类药物具有重要的医学及商业价值,但也面临着巨大的挑战。

1 口服多肽面临的吸收障碍

通常药物进行口服给药时,首先需要穿过黏液层,然后通过肠上皮细胞吸收到达血液循环(图1)。而多肽在到达血液循环之前易被胃肠道的酸性环境和其中的酶降解,并且多肽类药物亲水性高、分子量大、表面带电荷,不易穿越肠黏膜屏障,难以被亲脂性生物膜摄取,导致多肽类药物半衰期短,口服生物利用度低^[4]。

1.1 化学屏障

胃肠道广泛变化的pH值会使多肽类分子结构被破坏而变性失活,多肽类药物口服进入消化道后会经历从胃(pH 1.0~2.0)到十二指肠(pH 4.5~5.0)、空肠(pH 5.5~7.0)和回肠(pH 7.0~7.5),然后进入结肠和直肠(pH 7.0~7.5)的过程。pH梯度的变化会改变肽原本的空间折叠结构,导致药物变性,失去活性。

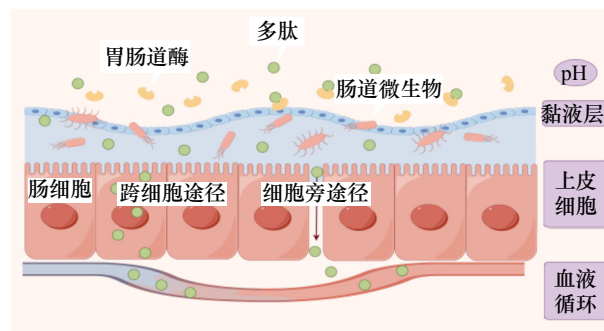


图1 多肽口服吸收障碍(由Figdraw绘制)

Fig. 1 Polypeptide oral absorption disorder(by Figdraw)

1.2 酶屏障

多肽口服时会遇到许多消化酶,包括唾液中的淀粉酶和脂肪酶。其次胃作为第二道防线的主要作用是分解食物和抵御微生物病原体。胃酸pH 0.9~1.5,多肽类药物在酸性环境下更易被水解酶破坏丧失活性,同时胃肠道中的多种生物酶均能影响多肽的活性,包括胃肠道中的蛋白酶、胰腺分泌的腔内酶、内肽酶、结肠中的微生物酶、细菌酶和黏膜酶等,使多肽口服给药的稳定性受到影响、活性降低。尤其是内源性多肽胃肠道稳定性极差、极易被降解,目前没有成功上市的案例。因此,多肽药物只有在不含胃蛋白酶裂解位点,在中性或降低蛋白酶活性的条件下才能保持稳定、高效的口服吸收,这也是攻克口服多肽吸收障碍的关键。

1.3 黏液层屏障

黏液凝胶层由黏液糖蛋白组成,位于胃和肠上皮黏膜内的吸收性肠细胞附近,其作用是润滑管腔内容物并防止微生物的入侵,同时也是阻隔多肽口服吸收的理化屏障。多肽大分子需要通过覆盖在胃肠道上皮的100 μm厚黏液凝胶层才可以到达膜吸收部位,黏液层中具有刷状支架结构的黏蛋白可作为尺寸排阻过滤器,降低大分子化合物(如蛋白质、多肽)的流动性,产生黏附作用和空间位阻,抑制多肽穿过肠道组织并进入体循环,导致药物的口服吸收下降。

1.4 上皮细胞屏障

通常,大分子多肽不能直接通过细胞膜,但可以借助跨细胞途径(通过细胞)、细胞旁途径(又称细胞间途径)以及通过内吞作用或载体介导的转运从肠腔进入体循环。相邻的胃肠道细胞间紧密连接,其作用是防止细菌、毒素等物质的入侵,保护机体,但也成了限制多肽药物跨膜转运

的一大障碍。虽然短暂破坏细胞旁的连接复合物有助于多肽药物从肠腔吸收,但药物、毒素或微生物持续性地破坏这种连接结构,可能引发全身性内毒素血症和胃肠道炎症。多肽作为高分子量化合物,有大量的氢键供体或受体,且亲水性多肽渗透性差,会被亲脂性的上皮细胞排除在外,从而影响药物进入血液循环到达靶部位发挥药效。且胃肠道细胞也缺乏多肽特定转运的受体,导致多肽穿过细胞膜的能力较差。

1.5 生物个体差异的影响

生物因素也是限制口服递送多肽的障碍。多肽类药物在胃肠道吸收过程中受进餐习惯、酶的分泌、胃肠道消化液和黏膜表面积、肠道蠕动及菌群等多种个体化因素的影响,限制口服多肽药物的吸收,此外还和患者的年龄、性别、基础疾病相关。

2 口服递送的一般策略

针对以上口服多肽药物的吸收障碍,目前已提出几种改善其口服吸收与递送效率的方法,包括化学修饰、添加酶抑制剂、pH 调节剂和吸收促进剂等传统方法,以及制备成脂质体、纳米颗粒和靶向输送等新型方法,还有一些如壳聚糖及其衍生物和海藻酸盐衍生物等天然聚合物的可生物降解载体材料^[1],它们均能够有效提高多肽的生物利用度和稳定性。

2.1 化学修饰改变多肽的结构

化学修饰途径是改善多肽口服药物吸收的常见策略,如环化、脂化、非天然氨基酸改造、聚乙二醇化等。天然肽(内源性肽)在没有任何修饰的情况下极不稳定。环化是通过将肽折叠成生物活性构象,然后去除分子中暴露的碳和氮末端来减少极性原子在胃肠道环境的暴露,使肽获得刚性结构,对水解酶不敏感,提高药物代谢稳定性以及膜渗透性^[12]。已有研究证明,与线性肽相比,环肽显示出更大的治疗潜力,如增加药物的半衰期、酶稳定性、受体选择性,改进药效学性质,如胰岛素、青霉素、环孢菌素和短杆菌肽 S.环肽等^[13]。其中 3 个已成功开发的口服环状短肽免疫调节药物环孢菌素 A 胶囊剂(Sandimmune®)及其反式异构体类似物 voclosporin(Lupkynis®)、去氨加压素(Ddvp®)证明了环肽解决多肽口服吸收障碍是可行的。

聚乙二醇化是对不能环化的多肽的一种修饰

方法,肽链通过共价键附着在聚乙二醇的一个或多个高分子链上。聚乙二醇的修饰会使多肽的分子量增大,提高多肽药物的酸碱度和稳定性,并降低血浆清除率,同时抵抗肠道蛋白酶水解消化,从而有效延长多肽在血管内的滞留时间,且使抗体无法识别其为异物,也可以在减少注射频次的同时保留原药的药效^[7]。但聚乙二醇化后的多肽药物相对分子质量会增大,导致颗粒增大、流动性降低等问题,因此,还需进一步考察。

有研究显示^[5],与 L 型氨基酸构成的肽相比, D 型氨基酸构成的肽类具有更高的酶解稳定性、抗肿瘤活性等。非天然氨基酸结构的改变是将部分或全部的 L 型氨基酸替换成相应的 D 型氨基酸,使肽段避免特异性识别。脂化修饰是通过酰胺键、酯键或二硫键使脂质基团连接到肽骨架,去除其分子极性,以提高胃肠道稳定性、穿过血脑屏障的能力和延长体内半衰期。市场上通过脂化疗法取得良好治疗效果的多肽类药物有替泽帕肽、索马帕西坦等^[14]。

2.2 抑制肠道酶降解

2.2.1 添加酶抑制剂 由上文多肽口服吸收的障碍可知,除了 pH 的酸性环境,多肽类药物在胃肠道环境中极不稳定的另一个重要因素是胃肠道酶的降解。因此,在给药过程中,可以添加胃肠道酶抑制剂来提高多肽的稳定性。通常,酶抑制剂与多肽的共制剂可直接抑制肠道酶活性。蛋白水解酶抑制剂,如凝乳抑制素、Bowman-Birk 阻滞剂、抑酶蛋白大豆胰蛋白酶抑制剂 FT-448 等。通常使用蛋白酶抑制剂抑酶蛋白来抑制消化酶,如胃蛋白酶、胰蛋白酶和凝乳胰蛋白酶的消化来提高胰岛素微球的生物利用度^[15]。但由于蛋白酶抑制剂可能会破坏机体对正常肽的吸收,从而在长期治疗中发生中毒性休克,因此还需进一步研究。

2.2.2 pH 调节 胃肠道酶是降解多肽的主要原因,但其发挥活性取决于胃肠道的 pH 环境,如胃蛋白酶在 pH 2~3 时,降解能力最强,当 pH>3 时,胃蛋白酶开始失去作用,但在 pH>5 时则完全失活。因此,可以通过在药片中加入酸碱调节剂改变药物作用的局部 pH,从而抑制肽酶活性^[16]。

口服鲑鱼降钙素通过柠檬酸颗粒的表面涂层保护内容物多肽,避免了酸对肽的直接接触,当片剂到达十二指肠后,在 pH>5.5 的环境下才会溶解释放药物,柠檬酸颗粒作为酸调节剂,降低肠

道局部微环境 pH, 从而阻止口服鲑鱼降钙素被肠道蛋白酶和羧肽酶降解^[17-18]。

2.3 促渗透技术

2.3.1 添加吸收促进剂 通过添加促进剂 (permeation enhancers, PE) 可逆地特异性或非特异性地改变膜流动性或黏液黏度, 暂时地打开肠上皮细胞间的紧密连接, 提高上皮细胞通透性, 从而促进药物的口服吸收, 提高药物的血药浓度和生物利用度, 是目前临床上运用最广泛的递送策略之一^[19]。

传统的促进剂主要包括水杨酸类、表面活性剂、胆酸盐类、脂肪酸类和金属螯合剂等。它们可以增加药物或药物载体系统的溶解度和生物黏附性, 但特异性差、毒性也较大^[5]。如壳聚糖是经 FDA 批准的几丁质的聚合物衍生物, 是通过正电荷与上皮细胞紧密结合, 增强亲水性大分子药物的吸收, 且由于其分子量高, 限制了肠道吸收, 减少不良反应^[20]。还有一种吸收促进剂是中链脂肪酸, 如辛酸盐 (C8)、癸酸盐 (C10) 和月桂酸盐 (C12), 其中癸酸钠研究较多, 可以通过细胞旁和跨细胞途径增强亲水性化合物跨细胞通透性。一些增强剂已被用于上市产品或临床实验中, 如 8-(2-羟基苯甲酰胺基) 辛酸钠 {sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate, SNAC} 和乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA), 其中 SNAC 改善多肽类药物口服吸收的代表药物为索马鲁肽; 口服奥曲肽是通过添加癸酸盐 (C10) 增强药物的跨细胞途径改善其口服吸收。

2.4 多肽口服递送技术

2.4.1 自乳化给药系统 自乳化给药系统是由油、表面活性剂、溶剂和助溶剂组成的口服固体或液体剂型, 在胃肠道蠕动的促使下, 与水介质接触时, 能够形成精细的水包油 (O/W) 乳剂^[21]。其制备方法是将合适的溶剂、乳化剂和共乳化剂 3 种组分加到疏水离子对溶液中, 现已证实, 在多肽的治疗过程中, 自乳化给药系统加入了各种蛋白质的疏水离子对, 可以有效渗透肠黏液凝胶层, 以达到膜吸收^[22]。如上市的自微乳化软胶囊将微乳粒径减小到 100 nm, 提高了环孢菌素 A 的口服吸收。

2.4.2 脂质体 脂质体是由一个或多个磷脂双层组成的球形囊泡, 包围着核心水相。与细胞膜结构相似, 其独特的两亲性使多种生物活性物质或药物能够被封装, 促进其输送到所需部位, 是一

种良好的药物载体。脂质体作为多肽类药物载体, 具有以下优点: 一是毒性低, 具有生物降解性、亲水性和亲脂性药物的包埋能力以及靶向特异性^[23]; 二是可以保护药物的结构和生物活性, 不被胃肠道酶和 pH 变化破坏和影响, 从而提高其稳定性, 延长半衰期; 三是脂质体容易与肠黏膜融合, 其双层膜为包裹的药物提供保护, 提高生物相容性, 使多肽药物更容易被人体吸收同时达到一定的缓释效果^[24]。

2.4.3 纳米技术 成功的口服治疗性多肽递送纳米载体需要具备以下特性: 肽负载率、保护肽免受酸性环境和酶降解的能力、延长肠道停留时间或增加黏液渗透的能力以及通过可逆地打开紧密连接的上皮细胞或靶向胃肠道受体/转运蛋白来增强肠上皮细胞吸收的能力^[25]。纳米技术是一项递送多肽类药物的新型技术, 相关研究表明, 使用纳米递送方法与全身给药相比, 所需剂量显著降低, 可以减少毒性和免疫原性^[26]。纳米颗粒因其粒径小 (10~100 nm), 可以穿透生物屏障, 提高生物利用度, 并且能与位点特异性配体发生偶联, 允许纳米颗粒靶向组织或细胞, 从而控制药物缓慢释放, 延长作用时间, 减少由于药物一次性释放造成的胃肠道不良反应。而且纳米颗粒结构相对稳定, 在一定程度上减少胃肠道消化酶对多肽药物的不良作用, 是研究最多的口服给药载体。

2.4.4 口服纳米骨架技术 选择生物相容性好、安全低毒的 pH 敏感性材料尤特奇 (Eudragit®)、微粉硅胶和对纳米粒进行结构修饰的壳聚糖为载体材料。如制备亲水性多肽纳米骨架是将原料药以细微颗粒甚至分子的形式分散于具有强烈吸附作用的多孔硅胶上, 外层包裹 pH 敏感材料, 最后形成纳米颗粒组合物。因其 Eudragit® 材料具有 pH 敏感特性, 此纳米骨架可以在较低 pH 值的释放介质中释放很少, 而在较高 pH 环境中可以达到近 90% 的释放。此外, 纳米粒所具有的生物黏附性使亲水性肽可以穿越黏液层, 到达黏液层下的上皮细胞, 从而利于纳米粒与黏膜的相互作用, 有效延长作用时间。壳聚糖的作用则是通过提高纳米粒的黏膜黏附性或对肠上皮细胞的靶向性来促进纳米粒中药物的胃肠道吸收。总之, 口服纳米骨架技术可以通过改善亲水性肽的稳定性、延长胃肠道的滞留时间等多方面来提高亲水性肽的口服生物利用度, 如图 2。

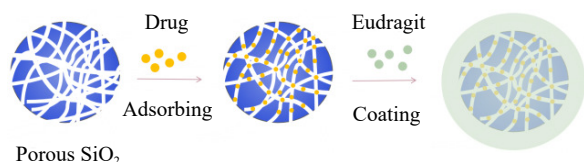


图2 pH 敏感性纳米粒的制备
Fig. 2 Preparation of ph-sensitive nanoparticles

2.4.5 其他技术 如胶束、3D 打印压敏胶囊、水凝胶、多孔硅胶等方法。胶束作为递送口服肽的潜力载体，可以自组装成核壳负载多肽这一类大分子来提高其物理和化学稳定性^[27]。3D 打印的压敏胶囊的释放机制可以使得在药物释放时达到高局部浓度，增强生物利用度，其对胃肠道内释放位点的潜在控制以及实现高局部浓度的潜力可能有利于多肽类药物的口服递送^[28]。水凝胶是一种多孔性的药物载体，能通过打开细胞间紧密连接，延长多肽在特定的肠道区域内的停留时间，并同时抵抗酶降解。此外，超孔水凝胶也被用于增强肠道对多肽的吸收，它们可以在几分钟内膨胀到几百倍，并表现出增强的黏膜黏附力^[29]。

3 成功的多肽口服案例

目前已有多种运用口服递送技术如结构修饰与环化、促渗透技术、纳米技术、自乳化系统等起全身作用的多肽产品进入应用，如图3。

3.1 索马鲁肽 (semaglutide)

2019 年，诺和诺德推出了口服片剂索马鲁肽 (商品名为 Rybelsus[®])，这也是 FDA 首次批准的口服胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1 receptor agonist, GLP-1RA)。它是在 GLP-1 和利拉鲁肽的基础上对结构进行了改造，将二位的丙氨酸改造成 α -氨基异丁酸，以抵抗二肽基肽酶-4(DPP-4) 的降解作用，提高索马鲁肽与胰高血糖素样肽-1 受体的亲和力；将赖氨酸替换为精氨酸，避免 C-

18 脂肪酸链的错位结合，提高侧链稳定性；其上的 C-18 侧链脂肪酸则可以增加白蛋白的亲合力，避免药物被肾脏快速清除，延长药物半衰期 (图4)。

索马鲁肽是与人有着 94% 同源性的多肽类药物^[30]，易被蛋白水解酶降解及受酸性环境的影响，因此它在胃黏膜中的吸收较差，口服生物利用度较低，索马鲁肽采用 Emisphere 的 Eligen 技术即通过与吸收促进剂 SNAC 共制剂 (图5)，使其在胃中吸收，增加其口服生物利用度^[31]。与吸收促进剂共配制不仅有助于减轻这些障碍，而且打破了小肠一直以来作为药物吸收器官的地位。SNAC 是通过将胃内片剂周围局部环境的 pH 值提高到中性，不仅可以增加索马鲁肽的溶解能力，还能阻止胃蛋白酶的降解，并通过跨细胞途径以浓度依赖的方式促进索马鲁肽在胃上皮细胞的吸收。当该片剂进入胃之后，SNAC 与索马鲁肽解离，不影响它的药理作用。口服索马鲁肽的出现不仅解决了 2 型糖尿病患者需要每天或每周接受 GLP-1RA 注射的难题，为他们控制血糖提供了更便捷的治疗方案，而且口服索马鲁肽与口服胰岛素相比，剂量固定、低血糖风险较小^[32]。总之，索马鲁肽不仅在治疗 2 型糖尿病具有较好的有效性和安全性，其经济优势也比其他胰高血糖素样肽 1 受体激动剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、二肽基肽酶 4 抑制剂略胜一筹^[33]。然而上市的索马鲁肽口服制剂的生物利用度远低于注射剂型，这意味着仍需探索更有效的新技术来改善这一情况。

3.2 奥曲肽 (octreotide)

奥曲肽是一种分子量较低的环状八肽 (图6)，与其他线性肽相比具有较高的稳定性，该特性也使其成功转化为口服剂型。Chiasma 公司采用瞬态

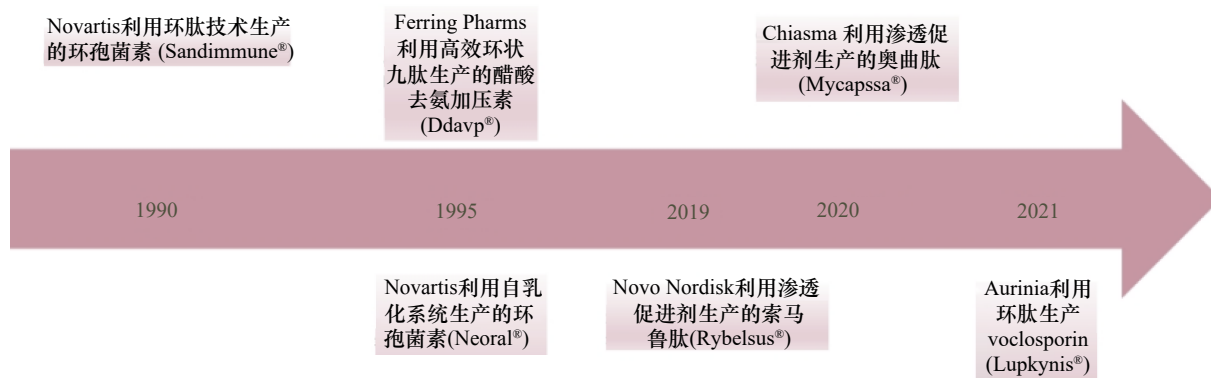


图3 基于递送技术口服多肽代表药物的研究进展
Fig. 3 Research progress of oral polypeptide representative drugs based on delivery technology

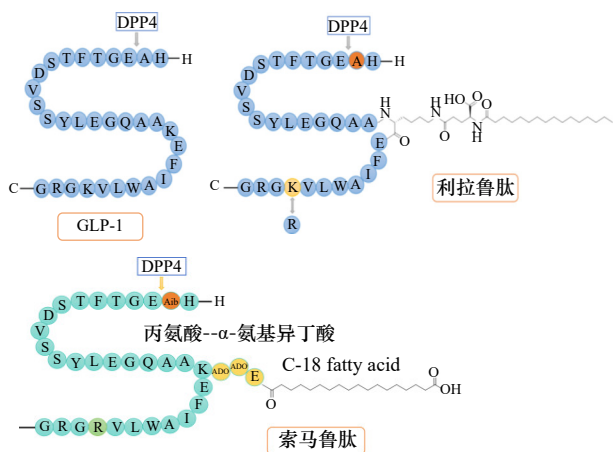


图 4 GLP-1、利拉鲁肽、索马鲁肽的结构

Fig. 4 Structure of GLP-1, liraglutide, semaglutide

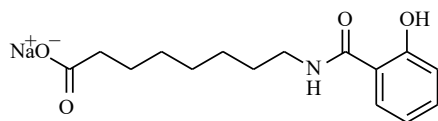


图 5 SNAC 的结构

Fig. 5 Structure of SNAC

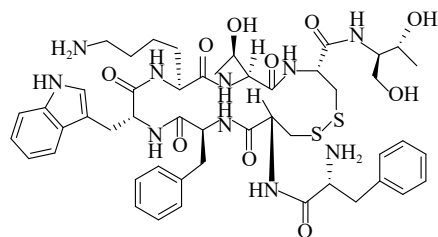


图 6 奥曲肽的结构

Fig. 6 Structure of octreotide

渗透增强剂TM(transient permeability enhancerTM, TPETM)技术开发的奥曲肽口服制剂(Mycapssa[®]),可实现口服递送,是唯一的口服生长抑素类似物,临床用于治疗肢端肥大症。TPETM技术成功的原因是将多肽、中链脂肪酸盐(C8)和高浓度赋形剂聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)外加疏水介质形成混悬液,此油性混悬液中包括许多赋形剂,这些赋形剂可以增加上皮细胞通透性,并用肠溶胶囊递送,防止奥曲肽在胃中分解^[34]。其Ⅲ期临床研究结果表现出良好的有效性和安全性,口服TPETM配制的奥曲肽血药浓度与奥曲肽注射剂相当^[35]。此外,与口服索马鲁肽不同的是,奥曲肽口服制剂利用了具有更高吸收表面积的小肠进行吸收。

3.3 环孢菌素 A(cyclosporine A)

环孢菌素 A 是一种由多孔木霉真菌分离出的 11 个氨基酸组成的非核糖体环状中性疏水肽^[36];

具有环状主链和单个 d-氨基酸,溶解度低、味苦,早在 20 世纪 80 年代就已获批上市,其商品名为 Neoral[®]。环孢菌素 A 由于其环肽的刚性结构,可抵抗蛋白水解酶的降解,环孢菌素 A 包含 4 个 N-甲基,减少了环外氢键供体的数量,分子间氢键减少导致其亲水性降低,再加上其亲脂性的侧链,进一步提高了环孢菌素 A 的亲脂性,便于透过肠道上皮细胞进入体循环(图 7)。Neoral[®]是利用软明胶胶囊和口服溶液形式的自乳化药物递送系统来进行递送,是 FDA 批准的一种环孢素口服制剂,主要被用作免疫调节剂预防器官移植排斥反应。技术优点有 2 个:一是口服后与胃肠道液体接触时,可形成纳米乳液,因其小尺寸最终被人体吸收;二是运用自乳化方法可以掩盖环孢菌素的难闻味道,提高患者依从性^[37]。此外,乳化的环孢菌素与标准制剂相比,更容易吸收且耐受性良好^[38]。

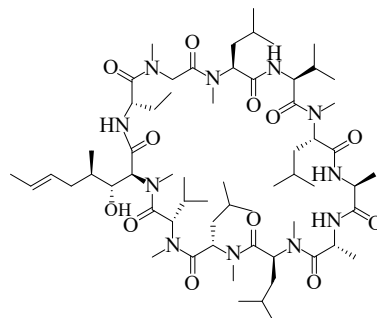


图 7 环孢菌素 A 的结构

Fig. 7 Structure of cyclosporine A

3.4 去氨加压素(desmopressin)

去氨加压素(1-脱氨基-8-D-精氨酸加压素, desmopressin, Ddvp, 结构式见图 8)是抗利尿激素 L-精氨酸加压素的合成类似物,去氨加压素作为口服剂,临床上用于治疗中枢性尿崩症和原发性夜间遗尿症等疾病^[39-40]。从化学结构来看,去氨加压素是一种由二硫键连接的亲水性环状九肽。

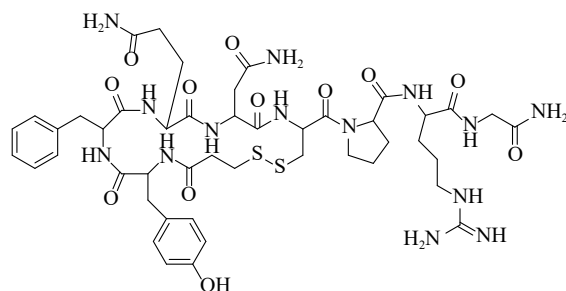


图 8 去氨加压素的结构式

Fig. 8 Structure of desmopressin

口服时易被酸性胃液降解,其口服生物利用度仅0.08%~0.16%,故采用化学策略进行修饰,即通过第1个氨基酸去氨基和第8位用D-精氨酸取代L-精氨酸,来避免蛋白酶的识别降解^[41]。此外,口服去氨加压素制剂治疗通常耐受性良好,不良反应通常轻微。

3.5 口服鲑鱼降钙素

口服鲑鱼降钙素是用于治疗女性绝经后骨质疏松症和骨关节炎的多肽类药物,使用Peptelligence™技术设计的一种包被pH依赖性聚合物的口服片剂,该技术的关键在于柠檬酸颗粒的表面涂层保护内容物多肽,避免了酸对肽的降解,当片剂到达十二指肠后,在pH>5.5的环境下才会溶解释放其内容物,柠檬酸颗粒作为酸调节剂降低肠道局部微环境pH,从而阻止口服鲑鱼降钙素被肠道蛋白酶和羧肽酶降解。而涂层在保护药物的同时,释放月桂酰-L-肉碱作为渗透增强剂,可暂时性地打开紧密连接的复合物,从而促进细胞旁转运,增强口服鲑鱼降钙素的吸收^[16]。

4 结论与展望

口服给药安全性和顺应性好,是临床上最重要和研究最多的给药途径。多肽药物由于存在胃肠道的吸收障碍和不稳定等因素,目前绝大部分多肽药物仍采用注射给药方式。因此实现多肽类药物口服给药是药剂工作者研究的重点和热点。

肽类药物根据氨基酸数量分为寡肽类药物和多肽类药物,但由于多肽类药物的分子量较大,渗透性低,口服吸收更困难,本文通过分析多肽类药物在口服吸收中的障碍,发现其口服生物利用度低的原因主要包括多肽本身结构的不稳定性、低渗透性和胃肠道酶的降解破坏。因此,在后续的研究过程中也主要是围绕这3个方向进行。首先是多肽的结构可以通过环化、聚乙二醇化、非天然氨基酸改造或设计成前药,提高多肽药物的稳定性;或者如索马鲁肽增加脂肪侧链,提高药物的亲脂性。其次是酶降解的问题,可以通过pH调节,或者添加酶抑制剂,但酶抑制剂通常会发生不良反应或影响机体的正常分解代谢,因此,可以通过添加酸或者碱调节剂,暂时性的降低蛋白酶的活性,以减少多肽的降解。第三,由于多肽自身特性,难以透过脂质的生物膜,主要通过添加吸收促进剂来增强其膜透过性,以改善口服生物利用度,并分析多肽口服递送技术在

临床上的应用,乳化剂、纳米颗粒以及纳米骨架系统等,如索马鲁肽和奥曲肽的应用,证明了口服递送系统在多肽领域取得了良好效果。

索马鲁肽等口服制剂的成功,预示着未来多肽药物实现口服递送并不是不可战胜的。但相较于注射剂,仍然存在用药剂量大、口服生物利用度低等问题,还需进行更加深入地研究,本文对相关成功案例进行深入剖析,以为多肽口服药物的研究和发展提供新思路和方法。若能通过新的口服递送技术,实现多肽药物的高效口服递送,不仅是多肽,包括蛋白质以及不稳定的小分子药物,也将获得更多启发,这也是医药领域在药物口服递送研究方面的一大进步。

REFERENCES

- [1] TAHERALI F, CHOUHAN N, WANG F J, et al. Impact of peptide structure on colonic stability and tissue permeability[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(7): 1956.
- [2] DRUCKER D J. Advances in oral peptide therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(4): 277-289.
- [3] MUTTENTHALER M, KING G F, ADAMS D J, et al. Trends in peptide drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(4): 309-325.
- [4] LIU X, WU F, JI Y, et al. Recent advances in anti-cancer protein/peptide delivery[J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(2): 305-324.
- [5] CHEN G Y, KANG W R, LI W Q, et al. Oral delivery of protein and peptide drugs: From non-specific formulation approaches to intestinal cell targeting strategies[J]. *Theranostics*, 2022, 12(3): 1419-1439.
- [6] WANG W Q, LIU Z C, LIU Y J, et al. Plant polypeptides: A review on extraction, isolation, bioactivities and prospects[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022(207): 169-178.
- [7] ZAMAN R, ISLAM R A, IBNAT N, et al. Current strategies in extending half-lives of therapeutic proteins[J]. *J Control Release*, 2019(301): 176-189.
- [8] DE MARCHI J G B, CÉ R, ONZI G, et al. IgG functionalized polymeric nanoparticles for oral insulin administration[J]. *Int J Pharm*, 2022(622): 121829.
- [9] TASHIMA T. Delivery of orally administered digestible antibodies using nanoparticles[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3349.
- [10] 广东省药学会. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)临床应用医药专家共识[J]. *今日药学*, 2024, 34(10): 721-735.
Guangdong Pharmaceutical Association. Expert consensus in the clinical application of glucagon-like peptide-1 receptor agonist(GLP-1RA)[J]. *Pharm Today*, 2024, 34(10): 721-735.
- [11] KIM J U, SHAHBAZ H M, LEE H, et al. Optimization of phytic acid-crosslinked chitosan microspheres for oral insulin delivery using response surface methodology[J]. *Int J Pharm*,

- 2020(588): 119736.
- [12] LI C M, HARATIPOUR P, LINGEMAN R G, et al. Novel peptide therapeutic approaches for cancer treatment[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2908.
 - [13] APOSTOLOPOULOS V, BOJARSKA J, CHAI T T, et al. A global review on short peptides: Frontiers and perspectives[J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 430.
 - [14] MYŠKOVÁ A, ŠÝKORA D, KUNEŠ J, et al. Lipidization as a tool toward peptide therapeutics[J]. *Drug Deliv*, 2023, 30(1): 2284685.
 - [15] MEHROTRA S, BG P K, NAYAK P G, et al. Recent progress in the oral delivery of therapeutic peptides and proteins: Overview of pharmaceutical strategies to overcome absorption hurdles[J]. *Adv Pharm Bull*, 2024, 14(1): 11-33.
 - [16] TYAGI P, PECHENOV S, SUBRAMONY J A. Oral peptide delivery: Translational challenges due to physiological effects[J]. *J Control Release*, 2018(287): 167-176.
 - [17] DOOSTMOHAMMADI M, AMERI A, MOHAMMADINEJAD R, et al. Hydrogels for peptide hormones delivery: Therapeutic and tissue engineering applications[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019(13): 3405-3418.
 - [18] BRAYDEN D J, HILL T A, FAIRLIE D P, et al. Systemic delivery of peptides by the oral route: Formulation and medicinal chemistry approaches[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020(157): 2-36.
 - [19] TRAN H, ELSAYED M E H. Progress and limitations of oral peptide delivery as a potentially transformative therapy[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2022, 19(2): 163-178.
 - [20] RASUL R M, TAMILARASI MUNIANDY M, ZAKARIA Z, et al. A review on chitosan and its development as pulmonary particulate anti-infective and anti-cancer drug carriers[J]. *Carbohydr Polym*, 2020(250): 116800.
 - [21] HADDADZADEGAN S, DORKOOSH F, BERNKOP-SCHNÜRCH A. Oral delivery of therapeutic peptides and proteins: Technology landscape of lipid-based nanocarriers[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022(182): 114097.
 - [22] LUPO N, TKADLEČKOVÁ V N, JELKMANN M, et al. Self-emulsifying drug delivery systems: *in vivo* evaluation of their potential for oral vaccination[J]. *Acta Biomater*, 2019(94): 425-434.
 - [23] SONJU J J, DAHAL A, SINGH S S, et al. Peptide-functionalized liposomes as therapeutic and diagnostic tools for cancer treatment[J]. *J Control Release*, 2021(329): 624-644.
 - [24] CUI J, WEN Z W, ZHANG W, et al. Recent advances in oral peptide or protein-based drug liposomes[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(9): 1072.
 - [25] YUAN H Y, GUO C, LIU L, et al. Progress and prospects of polysaccharide-based nanocarriers for oral delivery of proteins/peptides[J]. *Carbohydr Polym*, 2023(312): 120838.
 - [26] COVARRUBIAS-ZAMBRANO O, YU J, BOSSMANN S H. Nano-inspired technologies for peptide delivery[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2020, 21(4): 379-400.
 - [27] TAO A Q, HUANG G L, IGARASHI K, et al. Polymeric micelles loading proteins through concurrent ion complexation and pH-cleavable covalent bonding for *in vivo* delivery[J]. *Macromol Biosci*, 2020, 20(1): e1900161.
 - [28] BERG S, KRAUSE J, BJÖRKBOM A, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of 3D printed capsules with pressure triggered release mechanism for oral peptide delivery[J]. *J Pharm Sci*, 2021, 110(1): 228-238.
 - [29] ZHU Q G, CHEN Z J, PAUL P K, et al. Oral delivery of proteins and peptides: Challenges, status quo and future perspectives[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(8): 2416-2448.
 - [30] 刘骏泓, 高雅莉, 梁翠绿, 等. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂对 2 型糖尿病患者肾保护作用的有效性和安全性评价[J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(6): 823-833.
 - LIU J H, GAO Y L, LIANG C L, et al. Efficacy and safety evaluation of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for renal protection in patients with type 2 diabetes[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2024, 41(6): 823-833.
 - [31] LEWIS A L, MCENTEE N, HOLLAND J, et al. Development and approval of rybelsus (oral semaglutide): Ushering in a new era in peptide delivery[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12(1): 1-6.
 - [32] CHOE H J, CHO Y M. Peptidyl and non-peptidyl oral glucagon-like peptide-1 receptor agonists[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36(1): 22-29.
 - [33] 李传华, 高榕茵. 司美格鲁肽治疗 2 型糖尿病的快速卫生技术评估[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(5): 683-688.
 - LI C H, GAO R Y. Rapid health technology assessment of semaglutide in treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2023, 40(5): 683-688.
 - [34] BRAYDEN D J, MAHER S. Transient Permeation Enhancer® (TPE®) technology for oral delivery of octreotide: A technological evaluation[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18(10): 1501-1512.
 - [35] YUEN K C J, SAMSON S L. Oral octreotide: A review of recent clinical trials and practical recommendations for its use in the treatment of patients with acromegaly[J]. *Endocr Pract*, 2022, 28(6): 637-645.
 - [36] PATOCKA J, NEPOVIMOVA E, KUČA K, et al. Cyclosporine A: Chemistry and toxicity—A review[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(20): 3925-3934.
 - [37] PATEL D, WAIRKAR S. Recent advances in cyclosporine drug delivery: Challenges and opportunities[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, 9(6): 1067-1081.
 - [38] RANI S, RANA R, SARAOGI G K, et al. Self-emulsifying oral lipid drug delivery systems: Advances and challenges[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(3): 129.
 - [39] CHRIST-CRAIN M, BICHET D G, FENSKE W K, et al. Diabetes insipidus[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 54.
 - [40] CHIN X, TEO S W, LIM S T, et al. Desmopressin therapy in children and adults: Pharmacological considerations and clinical implications[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(6): 907-917.
 - [41] KOTTKE D, BURCKHARDT B B, KNAAB T C, et al. Development and evaluation of a composite dosage form containing desmopressin acetate for buccal administration[J]. *Int J Pharm X*, 2021(3): 100082.

收稿日期: 2024-03-26
(本文责编: 蔡珊珊)