

不同黏膜给药途径与载体优化的研究进展

解嘉慧, 宋薇, 孙祎昕, 肖宇^{*}(四川大学口腔疾病研究国家重点实验室, 四川大学华西口腔医学院, 成都 610041)

摘要: 黏膜给药因具有便捷无创、直接进入体循环及给药部位多等优点而成为传统侵入性给药方式的主要替代方法之一, 为儿童、老年患者和对侵入性给药不耐受的患者提供了可接受的治疗方案。然而由于黏膜本身复杂而强大的生理屏障作用, 药物的生物利用度仍处于较低水平。目前, 新型药物递送系统多基于对载体的改性及对固有屏障的突破。本文就口腔黏膜、鼻黏膜、阴道黏膜、眼部黏膜、直肠黏膜和膀胱黏膜这 6 种主要黏膜给药途径的研究进展作一综述。

关键词: 黏膜给药; 载体优化; 生物材料

中图分类号: R94

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2020)12-1517-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.12.021

引用本文: 解嘉慧, 宋薇, 孙祎昕, 等. 不同黏膜给药途径与载体优化的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(12): 1517-1521.

Research Progress of Different Mucosal Administration Routes and Carrier Optimization

XIE Jiahui, SONG Wei, SUN Yixin, XIAO Yu^{*}(State Key Laboratory of Oral Diseases, West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT: Mucosal administration has become one of the main alternative methods of traditional invasive drug delivery because of its advantages such as convenient non-invasive, direct entry into the systemic circulation and multiple delivering sites. It also provides an acceptable treatment regimen for children, elderly, and the like who are intolerant to invasive administration. However, due to the complex and strong physiological barrier of the mucosa itself, the bioavailability of the drug is still at a low level. At present, new drug delivery systems are based on the modification of carriers and breakthroughs in inherent barriers. This article reviews the research progress of the six main mucosal routes of oral mucosa, nasal mucosa, vaginal mucosa, ocular mucosa, rectal mucosa and bladder mucosa.

KEYWORDS: mucosal administration; carrier optimization; biomaterials

黏膜因其独特的生理结构及其下丰富的毛细血管成为递送药物常用的途径之一。目前临床使用的黏膜给药制剂多为贴剂、滴剂和栓剂, 可针对不同部位的黏膜选用不同的制剂形式。相较注射等侵入性给药方式引起的疼痛、应激反应、输液反应、电解质失衡、免疫原性等不良反应, 以及口服给药引起的恶心和呕吐等不良反应, 上述黏膜给药制剂具有无创、无痛、无须在医院环境下操作、即时性等优点, 且适用于无意识和配合度较低的患者, 是一种更温和、更易接受的给药方式。口腔、鼻腔等黏膜血供丰富、渗透性高, 药物穿过黏膜后可迅速入血, 经血液循环到达全身或靶点, 不经过肝脏, 一定程度上能提高药物的生物利用度。此外, 调整贴剂和栓剂的载体结构, 能实现药物的缓释和控释。

然而, 黏膜给药系统仍存在局限性。黏液与黏膜的屏障作用使得黏膜途径仍无法达到理想的吸收效能, 需要增强对黏液的穿透能力, 使药物加速到达上皮细胞^[1]。药物本身亦需对黏膜无刺激性、不会引起过敏反应。黏膜的自洁作用, 如口腔中唾液的连续分泌作用、鼻腔黏膜纤毛清除作用、泪水的分泌、阴道的自我清洁作用等, 导致药物快速被清除, 难以实现持久的作用效果。

环境 pH、药物化学形式、酶活性、载体等因素均可影响黏膜对药物的吸收^[2]。黏膜给药的优势使之成为递送生物大分子的有效策略, 近年来研究集中于提高黏膜给药的效能。由于人体不同黏膜部位的黏液与黏膜层结构厚度、微环境与自洁作用差异, 应用的药物及其形式也不同。本文详细介绍了口腔、鼻腔、阴道、眼睛、直肠和膀胱

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81701027); 中国博士后科学基金面上项目(2017M623049)

作者简介: 解嘉慧, 女 Tel: 17713412461
E-mail: xiaoyu_8528@163.com

E-mail: xiaoxiaoxi@163.com

*通信作者: 肖宇, 男, 博士, 讲师 Tel: 18140133659

等 6 种黏膜给药靶点的优势与面临的问题,并总结了给药方式优化和载体改性的最新研究进展,以期待未来实现快速、无创的全身给药途径。

1 现行的黏膜给药系统

1.1 口腔黏膜

在各种黏膜部位中,口腔黏膜被认为是最快捷和易操作的部位^[2]。人类黏膜由 40~50 层非角质化细胞组成,拥有良好的渗透性,且口腔和舌下区域的酶活性较低;加之颊黏膜细胞更新时间较慢(4~14 d),能够实现较长时间的持续给药^[3],因此适合包括肽和蛋白质在内的亲水性生物大分子的全身递送。

1.2 鼻黏膜

在过去几十年中,鼻黏膜给药途径逐渐成为黏膜给药的主流途径之一。除局部应用抗组胺药和皮质类固醇等药物外,鼻腔还可作为镇痛药、镇静剂、激素、疫苗和心血管药物等全身给药的部位。具有抗原提取能力的 M 细胞覆盖鼻相关淋巴细胞构成鼻上皮,决定了鼻黏膜对抗原的敏感性。多种因素限制了生物大分子的鼻腔递送,包括黏膜纤毛,低渗透性和较高的代谢降解^[4]。

1.3 阴道黏膜

如何通过阴道给药以管理局部生殖器状况(如感染、肿瘤性病变以及萎缩性阴道炎),或达到避孕和引产/预防目的是目前的研究重点。半固体剂型,即凝胶曾被认为是阴道给药的最优选择。如针对阴道应用抗感染(阿昔洛韦和盐酸环丙沙星)和肽类药物的壳聚糖柠檬酸盐凝胶具有较强的渗透性,能够提高药物的生物利用度^[5]。Furst 等^[6]通过冻干纤维素衍生物(HEC 250M)水凝胶获得了称为海绵的固体系统。为了获得能够黏附在阴道壁上、能够通过少量液体再水化并且易于操作而稳定的材料,他们测试了不同冷冻温度(-15, -25, -35 °C)下制备的海绵的性能,结果发现,随着冷冻温度的降低,海绵的孔更小且更多,然而冷冻温度对再水化速度没有影响。随着技术的发展,片剂、阴道栓剂、泡沫、溶液和插入物等新的载体形式也逐渐投入使用。尽管可用的阴道剂型范围相对较宽,但仍存在一定的局限性。如阴道黏膜给药受到患者年龄和月经周期等影响,通过阴道给药可能刺激局部阴道上皮,影响患者的顺应性^[7]。

1.4 其他黏膜

其他黏膜部位,包括眼部黏膜、膀胱黏膜也被应用于递送各种药物。眼部药物递送,尤其是视网膜和脉络膜,是药物开发中面临的主要挑战。脂质体技术可在结膜给药中延长药物作用时间,如新型壳聚糖涂层可变形脂质体,延长角膜前药物保留时间,改善药物穿透的能力并促进药物的吸收^[8]。此外,研究显示聚[甲基丙烯酸(2-二甲氨基)乙酯]纳米凝胶表现出对离体牛结膜的良好黏附性能,且与其季铵化程度成正比^[9]。

此外,通过直肠黏膜给药也是一种有效的药物递送方式。与口服制剂相比,直肠给药可增强局部效应和药物功效。研究显示一种由儿茶酚修饰的壳聚糖凝胶(Cat-CS),在加载了柳氮磺胺吡啶(SSZ)后,直肠 SSZ/Cat-CS 递送途径比口服给药更具治疗性且更安全^[10]。

膀胱内药物递送(IDD)通过插入导尿管将治疗剂直接施用到膀胱中,然而由于排尿、不适、易引起炎症等缺点,IDD 效果仍不够理想,因而黏膜黏附剂逐渐成为膀胱黏膜给药的研究热点。Kaldybekov 等^[11]使用马来酰亚胺官能化的聚乙二醇化脂质体(PEG-Mal)作为黏膜黏附载体,用于膀胱黏膜给药。结果显示,与葡聚糖和壳聚糖比较,PEG-Mal 脂质体在黏膜表面上表现出更长时间的保留,同时具有更强的黏膜渗透性。

2 不同黏膜给药系统的载体优化

2.1 口腔黏膜

如何在现有贴剂的基础上引入新型生物材料并增强其黏附性能以延长和控制药物释放仍是亟待解决的问题。通过引入高分子组分或更换载体形式是目前增强黏附能力的主要方案。新型壳聚糖-儿茶酚胺(CS-CA)水凝胶在体外显示出显著增强的黏膜黏附性,可持续释放利多卡因约 3 h,并在测试部位的黏膜组织上未观察到炎症,呈现良好的生物相容性^[12]。CS-CA 在生理 pH 水平下可出现儿茶酚向邻儿茶酚醌的转化,提示 CS-CA 可能具有 pH 敏感药物释放系统的潜在应用^[13]。研究显示载氯己定(CLX)的壳聚糖-蒙脱土缓释系统具有相似的作用机制,可相应延长 CLX 释放时间^[14]。Timur 等^[15]使用壳聚糖和羟丙基甲基纤维素制作的双层晶片制剂递送头孢呋辛酯也可以获得更高的药物释放和抗微生物活性,双层晶片制剂能够

提供更长时间的药物释放、合适的黏合性能与合适的机械强度。载有维生素 B₆(VB₆)的脂质体与羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素钠组成的黏附膜能延长 VB₆的释放时间^[16]。此外,藻酸盐水凝胶微球通过提高制霉菌素(Nys)的吸附率、克服 Nys 水溶性较差的弊端,改善了 Nys 的杀菌活性^[17]。此外,France 等^[18]发现低频超声可以克服黏膜的屏障功能以及环境因素的干扰,并在口腔炎性病变的仓鼠模型中证实能够增强布地奈德的抗炎作用,有助于预防性治疗。

舌下黏膜存在密集的树突状细胞,是特异性免疫应答的主要承担者,其中舌下黏膜是最广泛认可的免疫诱导区^[19],也是黏膜药物递送的优选部位。含有胰岛素和烟酰胺的海藻酸纳米颗粒(NPs)用于舌下递送胰岛素,分析证实 NPs 中胰岛素化学结构稳定,体外展现出显著高于皮下注射的药物吸收量^[20]。

2.2 鼻黏膜

通过结合生物材料介导药物递送是削弱或克服屏障的有效途径。Pawar 等^[4]通过乙二醇壳聚糖 NPs 经鼻给药获得针对乙型肝炎表面抗原(HBs-Ag)的全身和黏膜免疫应答,并显示出较低的鼻清除率、较好的黏膜摄取率和更强的免疫应答,为黏膜疫苗提供新的思路。在鼻黏膜给药应用中评估聚合物作用的 3 个主要参数包括流变学、纤毛摆动频率和鼻组织渗透。当纤维素衍生物与赋形剂如聚(乙烯基己内酰胺)-聚(乙酸乙烯酯)-聚(乙二醇)接枝共聚物(PVCL-PVA-PEG)组合时,可以在接近鼻生理温度的情况下观察到可逆的热诱导黏度增强。实验也证实阳离子-羟乙基纤维素能够促进阿昔洛韦的渗透。且所测试的纤维素聚合物均未对猪鼻组织和细胞产生任何不利影响。因此通过结合生物材料介导药物传递能够有效地削弱、克服鼻黏膜生理屏障^[21]。

脑靶向给药为鼻黏膜给药开辟了一条全新的方向。血脑屏障是隔断中枢神经系统与大循环的“守卫”,严密监控分子的选择性转运;同时,血脑屏障的存在也限制了药物向大脑的分布,导致可用于治疗脑部疾病的药物数量有限。药物可通过鼻黏膜经嗅神经和三叉神经通路直接输送到大脑,绕过血脑屏障,为脑部疾病靶向治疗提供了全新的治疗策略^[22]。以白藜芦醇为例,鼻腔灌流

可提高药物在家兔大脑、嗅脑和筛鼻甲等体液中的分布,间接证实了脑靶向新型递药通路的存在^[23]。Liu 等^[24]使用羧甲基壳聚糖纳米粒子作为载体在鼻内递送卡马西平(CBZ),他们开发的 CBZ-NPs 具有小粒径(218.76 ± 2.41)nm、高载药量(约 35%)和高包封率(约 80%)的特点。同时,体内实验的结果显示,使用纳米颗粒在鼻途径中递送 CBZ 增强了药物的生物利用度和脑靶向特征。

但是,鼻腔给药途径诱导的一些不良反应(如鼻炎和鼻漏等),至今仍没有良好的解决措施^[25]。长期鼻腔给药可能导致鼻黏膜完整性的丧失,研究显示大鼠吸入雾化痰热清与喜炎平注射液后,高浓度组大鼠的鼻腔出血次数最多,而生理盐水组最少^[26]。

2.3 阴道黏膜

传统载体缺乏将药物递送至特定部位的能力,常常造成正常组织的损伤;而纳米药物能够避免传统材料的多种缺点,特别是用于防止艾滋病的性传播。例如,基于聚乳酸-羟基乙酸共聚物和甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物的替诺福韦纳米载体系统,能够在模拟射精的 pH 环境下(7.0~8.5)快速、最大化释放药物^[27]。

由于宫颈癌中异常细胞常覆盖子宫颈管的开口,此处阴道和子宫颈的黏膜相接,易于到达,因此纳米载体在宫颈癌的治疗中优势尤为明显^[28]。Saesoo 等^[29]设计了一种季铵化的 N,O-油酰基壳聚糖(QCS)与脂质体复合材料(Lip-QCS),显示出良好的黏膜黏附特性;使用 Lip-QCS 加载顺铂后的负药率为(27.45 ± 0.78)%,且对宫颈癌细胞具有明显的细胞毒性和细胞凋亡效应。虽然黏膜黏附纳米载体利于促进阴道药物保留,但仍存在一些缺点:①NPs 与黏蛋白之间的相互作用限制了 NPs 与药物的扩散,因此 NPs 主要存留于在黏液顶层;②NPs 也可能破坏黏液而导致黏液屏障作用减弱。

3 小结

黏膜给药具有温和、易接受等优点,是一种极具潜力的给药方式,目前许多文献可证实黏膜给药具有极大的临床应用价值。在口腔领域,现已开发出针对口腔黏膜溃疡、扁平苔藓等黏膜病的贴剂,克服了粉剂作用时间较短、液剂不易操作的弊端,并实现对药物的持续递送;但由于贴剂价格较高,且患者易舔舐,目前临床应用仍较

为局限。

针对不同部位的黏膜采取不同形式的载体是目前的研究热点。目前新型药物递送系统包括：

①pH 改性，如使用乳酸等 pH 调节剂塑造利于药物吸收的环境；②化学形式，包括结晶度、稳定性和加工性等特性；③表面活性剂，采用共溶剂或表面活性剂来增加药物的溶解度；④聚合物胶束，将药物包封在聚合物胶束中可延长药物循环时间，并能定制 pH 响应性释药系统及实现靶向运输；⑤纳米颗粒，作为新型药物载体，具有最大的药物暴露和靶向递送等优势；⑥脂质体，由卵磷脂和神经酰胺等组成的球形封闭囊泡，能够安全、有效地递送；⑦微乳液，在难溶性化合物的递送方面具有强大的作用。口腔黏膜依托于具有强黏附性的贴剂；经鼻作用的多为呼吸道疾病类药物如抗哮喘药、治疗慢性鼻炎药物等；阴道黏膜给药多应用栓剂和凝胶，治疗阴道炎感染；直肠黏膜以栓剂和液剂为主；眼部黏膜使用液剂和贴剂；膀胱黏膜作为全新给药靶点，多应用新型生物材料。然而，载体与正常人体组织之间是否存在其他生物学效应、长期应用是否会提高药物不良反应等问题目前尚无明确结论。目前黏膜给药方式也存在破坏黏膜屏障、生物利用度低等缺陷。目前，多数研究仍停留在基础实验层面，未能应用于临床，无法判断给药材料的生物相容性和生物毒性。

综上，目前各黏膜途径的载体形式较为局限，未来可结合纳米材料、3D 打印和 DNA 工程载体等领域技术，开发出更多能有效提高药物输送量和扩大输送部位的生物材料新形式。

如何有效合理开展释药材料的临床试验将是下一阶段的重要难题。相信在未来的研究过程中，结合相关的研究新进展，现有问题将不断被克服，不断开发出更加有效、经济并且安全无毒的临床治疗策略。

REFERENCES

[1] WU L, SHAN W, ZHANG Z R, et al. Engineering nanomaterials to overcome the mucosal barrier by modulating surface properties [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 124: 150-163.

[2] SUDHAKAR Y, KUOTSU K, BANDYOPADHYAY A K. Buccal bioadhesive drug delivery: A promising option for orally less efficient drugs [J]. *J Control Release*, 2006, 114(1):

15-40.

[3] PATHER S I, RATHBONE M J, SENEL S. Current status and the future of buccal drug delivery systems [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008, 5(5): 531-542.

[4] PAWAR D, JAGANATHAN K S. Mucoadhesive glycol chitosan nanoparticles for intranasal delivery of hepatitis B vaccine: Enhancement of mucosal and systemic immune response [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(1): 185-194.

[5] BONFERONI M C, SANDRI G, ROSSI S, et al. Chitosan citrate as multifunctional polymer for vaginal delivery. Evaluation of penetration enhancement and peptidase inhibition properties [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 33(2): 166-176.

[6] FURST T, PIETTE M, LECHANTEUR A, et al. Mucoadhesive cellulosic derivative sponges as drug delivery system for vaginal application [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 95(Pt A): 128-135.

[7] CHATTERJEE A, KUMAR L, BHOWMIK B B, et al. Microparticulated anti-HIV vaginal gel: *In vitro-in vivo* drug release and vaginal irritation study [J]. *Pharm Dev Technol*, 2011, 16(5): 466-473.

[8] CHEN H D, PAN H, LI P P, et al. The potential use of novel chitosan-coated deformable liposomes in an ocular drug delivery system [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 143: 455-462.

[9] BRANNIGAN R P, KHUTORYANSKIY V V. Synthesis and evaluation of mucoadhesive acryloyl-quaternized PDMAEMA nanogels for ocular drug delivery [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 155: 538-543.

[10] XU J K, TAM M, SAMAEI S, et al. Mucoadhesive chitosan hydrogels as rectal drug delivery vessels to treat ulcerative colitis [J]. *Acta Biomater*, 2017, 48: 247-257.

[11] KALDYBEKOV D B, TONGLAIROUM P, OPANASOPIT P, et al. Mucoadhesive maleimide-functionalised liposomes for drug delivery to urinary bladder [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 111: 83-90.

[12] XU J K, STRANDMAN S, ZHU J X, et al. Genipin-crosslinked catechol-chitosan mucoadhesive hydrogels for buccal drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2015, 37: 395-404.

[13] RYU J H, HONG S, LEE H. Bio-inspired adhesive catechol-conjugated chitosan for biomedical applications: A mini review [J]. *Acta Biomater*, 2015, 27: 101-115.

[14] ONNAINITY R, ONIDA B, PÁEZ P, et al. Targeted chitosan-based bionanocomposites for controlled oral mucosal delivery of chlorhexidine [J]. *Int J Pharm*, 2016, 509(1/2): 408-418.

[15] TIMUR S S, YÜKSEL S, AKCA G, et al. Localized drug delivery with mono and bilayered mucoadhesive films and wafers for oral mucosal infections [J]. *Int J Pharm*, 2019, 559: 102-112.

[16] ABD E L AZIM H, NAFEE N, RAMADAN A, et al. Liposomal buccal mucoadhesive film for improved delivery and permeation of water-soluble vitamins [J]. *Int J Pharm*, 2015, 488(1/2): 78-85.

[17] MARTÍN M J, CALPENA A C, FERNÁNDEZ F, et al. Development of alginate microspheres as nystatin carriers for oral mucosa drug delivery [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 117:

- 140-149.
- [18] FRANCE M M, DEL RIO T, TRAVERS H, et al. Ultra-rapid drug delivery in the oral cavity using ultrasound [J]. *J Control Release*, 2019, 304: 1-6.
- [19] BIND A K, GNANARAJAN G, KOTHIYAL P. A review: Sublingual route for systemic drug delivery [J]. *Inter J Drug Res Technol*, 2017, 3(2): 5.
- [20] PATIL N H, DEVARAJAN P V. Insulin-loaded alginate nanoparticles for sublingual delivery [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(2): 429-436.
- [21] HANSEN K, KIM G, DESAI K G, et al. Feasibility investigation of cellulose polymers for mucoadhesive nasal drug delivery applications [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(8): 2732-2741.
- [22] KUMAR H, MISHRA G, SHARMA A K, et al. Intranasal drug delivery: A non-invasive approach for the better delivery of neurotherapeutics [J]. *Pharm Nanotechnol*, 2017, 5(3): 203-214.
- [23] LI Y D, CUI J H, LUO D Q. Study on the brain release characteristics of resveratrol through intranasal administration [J]. *J North Sichuan Med Coll(川北医学院学报)*, 2017, 32(5): 778-780, 797.
- [24] LIU S S, YANG S L, HO P C. Intranasal administration of carbamazepine-loaded carboxymethyl chitosan nanoparticles for drug delivery to the brain [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2018, 13(1): 72-81.
- [25] MERKUS F W, VERHOEF J C, SCHIPPER N G, et al. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1998, 29(1/2): 13-38.
- [26] DONG B Y, DU S Y, LI P Y, et al. Study on the irritation of tanreqing and xiyanping injection by way of aerosol inhalation on respiratory mucosa of rats [J]. *Pract Pharm Clin Remed(实用药物与临床)*, 2016, 19(4): 405-409.
- [27] ZHANG T, STURGIS T F, YOUAN B B C. PH-responsive nano-particles releasing tenofovir intended for the prevention of HIV transmission [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79(3): 526-536.
- [28] ENSIGN L M, CONE R, HANES J. Nanoparticle-based drug delivery to the vagina: a review [J]. *J Control Release*, 2014, 190: 500-514.
- [29] SAESOO S, BUNTHOT S, SAJOMSANG W, et al. Phospholipid-chitosan hybrid nanoliposomes promoting cell entry for drug delivery against cervical cancer [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2016, 480: 240-248.

收稿日期: 2019-05-13
(本文责编: 沈倩)