·综 述·

多肽类药物经鼻递送的研究进展

姜艳平，吴闻哲*
（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：多肽类药物以其高活性、低剂量、不良反应少和特异性强的特点，展现出广阔的应用前景和潜力，其口服给药易被破坏，吸收不佳；常规给药途径为注射给药，但患者用药顺应性较差。多肽类药物经鼻给药能克服口服给药生物利用度低以及注射给药的顺应性差等问题，并为部分药物（如胰岛素）提供潜在的脑靶向递送途径。该文系统梳理已上市的鼻用多肽制剂，分析其相较于注射剂型在给药便捷性和患者顺应性方面的优势；同时，综述处于临床及临床前研究的多肽鼻用制剂，并探讨提升多肽类药物递送效率的策略。

关键词：多肽类药物；经鼻给药；上市情况；临床研究；递送效率
中图分类号：R944.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)12-1298-009
引用：姜艳平, 吴闻哲. 多肽类药物经鼻递送的研究进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(12): 1298-1306. DOI：10.13683/j.wph.2025.12.015

Progress on nasal administration formulations of peptide drugs

JIANG Yanping, WU Wenzhe*
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China*)

Abstract: Peptide drugs, with their high activity, low dosage, few adverse reactions and strong specificity, have shown broad application prospects and potential. However, oral administration is easily destroyed and poorly absorbed. The conventional administration route of peptide drugs is injection, which has poor patient compliance. Nasal administration of peptide drugs can overcome the problems of low bioavailability of oral administration and poor compliance of injection administration, and provide a potential brain-targeted delivery route for some drugs(such as insulin). This article systematically reviewed the marketed nasal peptide preparations and analyzed their advantages in terms of administration convenience and patient compliance compared with injection dosage forms. At the same time, it reviewed the peptide nasal preparations in clinical and preclinical research and discussed strategies to improve the delivery efficiency of peptide drugs.

Key words: peptide drug; nasal administration; marketed situation; clinical research; delivery efficiency

目前，全球市场上约有 80 种肽类药物，且多肽的研发仍在稳步推进，约有 150 种多肽处于临床研发阶段，400 ～ 600 种多肽正在进行临床前研究[1]。肽是由 2 ～ 50 个氨基酸通过脱水缩合形成的短链，其为酶、抗体和蛋白质的组成片段和活性部分，分子量通常在 10 000 Da 以下，根据氨基酸残基数量的不同可分为寡肽及多肽[2]。多肽类药物具有药理活性高、药用剂量小及特异性强等特点，可用于治疗代谢紊乱［如肥胖（obesity）、糖尿病（diabetes mellitus）］、恶性肿瘤、免疫功能障碍及高血压（hypertension）等多种疾病[3]。然而，多肽类

收稿日期：2025-07-05
作者简介：姜艳平，硕士研究生，研究方向：肺部吸入给药。
通信作者：吴闻哲，研究员，硕士生导师，从事经鼻及吸入给药研究。

药物口服给药时易被胃肠道酶解破坏，且存在首过效应，导致相对生物利用度（relative bioavailability，F_{rel}）通常＜ 1%，半衰期（$t_{1/2}$）亦较短。注射给药虽可避免这些缺陷，但长期使用会降低患者依从性，并增加感染风险。

鼻腔表面积约 150 cm^2，呼吸区覆盖着高度血管化的假复层纤毛上皮，允许药物直接吸收进入体循环[4]，是多肽药物递送的重要突破口。经鼻给药系统的优势在于可规避首过效应、提升生物利用度，起效迅速，给药便捷、无创，能极大改善患者用药体验和长期用药的依从性，且部分药物具有脑靶向特性，可为中枢神经系统（central nervous system，CNS）疾病的治疗提供新思路。尽管目前已上市的多肽鼻用制剂尚未主要定位于脑靶向递送，但催产素（oxytocin）及胰岛素（insulin）等多肽在 CNS 疾病的研究中已显示出这一潜力。本文对多肽类药物经鼻给药现有研究成果进行归纳、分析及展望，旨在为研究人员开发更高效、更安全、更具临床应用价值的经鼻递送多肽药物制剂提供系统性参考。

1 鼻用多肽类药物的上市及临床研究情况

大多数获批上市的鼻用多肽制剂是溶液型喷雾剂，通常剂量体积为 25 ～ 150 μL，上限为 200 μL[5]，包括鲑鱼降钙素（calcitonin）、去氨加压素（desmopressin）、那法瑞林（synarel）及胰高血糖素（glucagon）鼻粉等。

1.1 去氨加压素鼻喷剂

去氨加压素的分子量为 1 069 Da，是一种主要用于治疗中枢性尿崩症（central diabetes insipidus）、夜间遗尿症（nocturnal enuresis）及血友病（hemophilia）的抗利尿激素。上市产品 Stimate、DDAVP 及 Minirin 均由辉凌制药研发。其中 Stimate 每喷 0.15 mg，F_{rel} 为 3.3% ～ 4.1%；DDAVP 及 Minirin 均为每喷 0.01 mg[6]。Noctiva 有每喷 0.83 及 1.66 μg 两种不同剂量，能在相对较窄的剂量范围内起效，F_{rel} 提高至 8%[7]。Noctiva 如图 1 所示，喷雾剂的雾滴分散程度高，可减少液滴沿中心轴的行进，使羽流横截面呈现环形液滴盘，能更好地沉积在鼻黏膜上，减少其运送到咽喉部位[8]。泵的尖端有阀门和微型过滤器以防止被微生物污染。

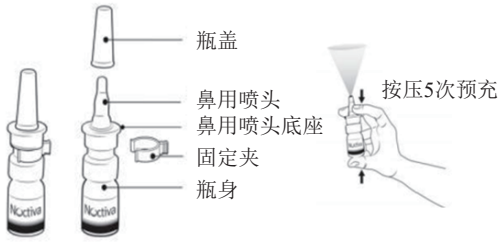


图 1 Noctiva 的包装部件图

Figure 1 Diagram of the packaging components of Noctiva

ANDERSSON 等[9]的研究表明，去氨加压素经鼻给药（2 μg）的血清钠更稳定，水负荷后平均变化＜ 3 mmol/L，给药后达峰浓度（c_{max}）为（2.79±1.44）pg/mL，达峰时间（t_{max}）约 20 min，血浆药物浓度 - 时间曲线下面积（area under the curve，AUC）为（6.49±3.59）pg·h/mL，皮下注射（0.12 μg）的 t_{max} 约 53 min，AUC 为（10.2±4.9）pg·h/mL。去氨加压素经鼻腔给药后吸收迅速，低血钠等不良反应较注射给药轻微，适合夜尿症患者快速抑制夜间多尿的需求。FRANSEN 等[10]对比去氨加压素鼻用制剂与舌下片剂的吸收情况，发现患者使用鼻喷剂（10 μg）后的 t_{max} 为 45 min，c_{max} 为（34.1±20.0）pg/mL，AUC 为（125.6±71.7）pg·h/mL，使用舌下片剂（240 μg）的 t_{max} 为 91.8min，c_{max} 为（17.9±7.5）pg/mL，AUC 为（60.7±27.4）pg·h/mL。提示与舌下片剂相比，鼻喷剂所需药物剂量低、无需崩解、t_{max} 更短，但是由于鼻黏膜状态及给药方式等因素的不同，其生物利用度存在个体差异。

1.2 降钙素鼻喷剂

降钙素的分子量为 3 432 Da，是一种较强的破骨细胞活性抑制剂，通过特定受体发挥作用，用于

治疗骨质疏松症（osteoporosis）、佩吉特病（Paget's disease of bone）和高钙血症（hypercalcemia），还具有一定镇痛作用[11]。

由迈兰制药研发的鲑降钙素鼻喷剂 Miacalcin，规格为 3.7 ml（2 200 IU/mL），推荐剂量为一日 1 次、每次 200 IU。未开启时需置于 2 ～ 8 ℃下储存。经鼻给药后 c_{max} 为 12.9 pg/mL，t_{max} 约 13 min，F_{rel} 为 3% ～ 5%，$t_{1/2}$ 约 18 min[12]。Fortic 鼻喷雾剂特性与 Miacalcin 相似，以聚山梨酯 -80 为吸收促进剂。降钙素口服给药 F_{rel} 极差（＜ 0.1%），经鼻给药 200 IU 相当于 50 IU 注射剂，降钙素注射给药后 c_{max} 为 400 pg/mL，但其 $t_{1/2}$ 短，一般为 15 ～ 20 min[13]，需频繁给药以维持药理作用，因此开发非注射给药方式提高患者用药顺应性十分必要。

1.3 胰高血糖素鼻粉剂

胰高血糖素的分子量为 3 767 Da，是一种由胰脏胰岛 α 细胞分泌的促进分解代谢的激素[14]。礼来公司研发的胰高血糖素鼻粉 Baqsimi 是首个获准用于严重低血糖（hypoglycemia）的非注射治疗方式[15]。Baqsimi 将预填充的给药器存储在有铰接盖的硬质塑料管中，管中装有干燥剂，以避免给药器机械损坏，并保护干粉不受潮，药管上的绿色剂量指示线用于确保给药的准确剂量，属于单剂量干粉吸入器，体积小便于携带，装置如图 2 所示。Baqsimi 以十二烷基磷酸胆碱作为吸收增强剂，β- 环糊精做填充剂，采用冷冻干燥技术制备，残留水分通常＜ 5%[16]，稳定性好，且其存放要求低于注射剂，仅需低于 30 ℃即可[17]。

胰高血糖素的经鼻递送旨在为患者提供更人性化的给药方式。GIMENEZ 等[18] 比较 Baqsimi 与两种注射剂 Gvoke 及 Zegalogue 在疗效和安全性方面的差异，结果发现，Baqsimi 具有独特的药效学优势，较注射剂能更好地降低血糖水平，该特性可降低反跳性高血糖风险；Baqsimi 起效迅速，起效时间与注射剂 Gvoke 相当；除此之外，Baqsimi、Gvoke 及 Zegalogue 的不良反应发生率分别为 43.2%、48.8% 和 80.5%；Baqsimi 呈现最优耐受性趋势，尤其胃肠道反应显著低于注射剂，并能避免注射相关疼痛及恐惧，患者顺应性更高。这一研究结果提示出鼻腔递送胰高血糖素优于侵入性注射递送。

1.4 催产素鼻喷剂

催产素分子量为 1 007 Da，是一种内源性子宫收缩剂，能增强使子宫收缩强度及频率，主要用于调节分娩和减少产后出血，其 F_{rel} 为 3% ～ 5%[19]。其在临床研究中也显示出对焦虑症（anxiety disorder）、孤独症（autism）和肥胖的治疗潜力。催产素 $t_{1/2}$ 短（约 30 min），与降钙素类似。虽然注射给药可快速起效，但频繁注射会降低患者长期治疗的耐受性和依从性[20]。诺华公司研发的催产素鼻喷剂 Syntocinon 无创且安全，可作为注射治疗的替代方式[21]。

1.5 布舍瑞林（buserilin）和那法瑞林鼻喷剂

促性腺激素释放激素（gonadotrophin releasing hormone，GnRh）类似物主要用于治疗前列腺癌（prostate cancer）和子宫内膜异位症（endometriosis）。临床研究的 GnRH 激动剂包括曲普瑞林（triptorelin）、戈舍瑞林（goserelin）、亮丙瑞林（leuprorelin）、布舍瑞林和那法瑞林等，但目前仅有布舍瑞林和那法瑞林有市售鼻喷剂[22]。赛诺菲公司研发的布舍瑞林鼻喷剂 Suprefact 规格为每喷 0.15 mg，F_{rel} 为 2% ～ 3%，$t_{1/2}$ 为 1 ～ 2 h[23]。辉瑞公司研发的 Synarel 规格为每喷 0.2 mg，鼻内给药后 c_{max} 为 0.6 ng/mL，t_{max} 为 10 ～ 40 min，$t_{1/2}$ 约为 3 h，F_{rel} 平均为 2.8%[24]。

以布舍瑞林为例，其口服时会在消化道中迅速分解，F_{rel} 几乎为 0，皮下注射时的 F_{rel} 约 70%。BROGDEN 等[25] 对比布舍瑞林经鼻给药与注射给药治疗子宫内膜异位症时的药代动力学特征，发现鼻腔单次给药 150 μg 后，c_{max} 为 0.066 μg/L，皮下注射 5 μg 后，c_{max} 为 0.12 μg/L，提示鼻喷剂需更高

剂量补偿低生物利用度，但布舍瑞林的 $t_{1/2}$ 与给药途径无关，两种给药途径的 $t_{1/2}$ 均约为 72 ～ 80 min。布舍瑞林在治疗前列腺癌时，通常给药剂量为 8 h 1 次、每次 500 μg 皮下注射，持续 7 d，随后每日注射 1 次或每日 3 次鼻喷剂，每次 4 喷 [23]。经鼻给药时虽然次数较多且生物利用度较低，但对于需长期接受治疗的患者而言，相比于频繁注射，可能更易接受无创且用药简便的鼻喷雾剂 [26]。

2 多肽药物经鼻给药的临床及临床前研究

多肽类药物鼻腔给药作为一种非侵入性给药方式，可改善口服和注射给药的不足。除此之外，还具有绕过血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）及减少全身暴露的优势，药物能通过神经元通路（如嗅区或三叉神经）直接入脑或通过淋巴系统间接入脑 [27]，有助于解决多肽类药物脑内生物利用度的问题。

表 1 鼻用多肽类药物临床研究实例

Table 1 Examples of clinical studies of peptides for nasal use

药物名称	主要适应证	研究阶段
胰岛素	阿尔兹海默症（Alzheimer's disease，AD）	Ⅱ/Ⅲ期
	降血糖	
	轻度认知障碍	Ⅱ期
	帕金森病（Parkinson disease，PD）	
	多系统萎缩（multiple system atrophy）	
血管活性肠肽（vasoactive intestinal peptide）	偏头痛（migraine）、窦炎	Ⅳ期
	AD	临床前研究
催产素	普拉德-威利综合征（Prader-Willi syndrome）	Ⅱ期
	神经性厌食症（anorexia nervosa）	Ⅰ期
	经前焦虑症	Ⅱ/Ⅲ期
	精神分裂症（schizophrenia）	Ⅰ期
精氨加压素（arginine vasopressin）	孤独症	Ⅱ/Ⅲ期
促红细胞生成素（erythropoietin）	PD	Ⅰ/Ⅱ期

表 1 列出一些处于临床试验阶段的经鼻给药多肽类药物 [28—29]。其中胰岛素经鼻治疗糖尿病是一种极具潜力的应用途径，安全性较高且无创，经鼻腔给药后的 F_{rel} 为 16.6% ～ 19.8%，平均 t_{max} 为 15 ～ 20 min，与皮下注射类似 [30]。外源性胰岛素是 1 型糖尿病的主要治疗方法，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准的用于 2 型糖尿病治疗的胰高血糖素样肽 -1 激动剂包括阿必鲁肽（albiglutide）、利拉鲁肽（liraglutide）、索马鲁肽（semaglutide）、度拉糖肽（dulaglutide）和艾塞那肽（exenatide），给药方式均为注射 [31]，将其改为经鼻给药或有利于提高患者用药的顺应性。例如，Neurelis Inc 公司使用 Intravail 专利技术研发了艾塞那肽鼻喷雾剂，Intravail 是烷基糖苷类吸收促进剂，包括十二烷基麦芽糖苷和十四烷基麦芽糖苷，能无刺激地渗透鼻黏膜屏障来递送多肽 [32]。

胰岛素受体在 CNS 中还具有信号转导作用。CNS 疾病最常见的是 AD，此外还包含 PD、脑卒中（stroke）、癫痫（epilepsy）、多发性硬化症（multiple sclerosis）、抑郁症（depressive disorder）及精神分裂等 [33]。AD 以及其他类型的神经退行性疾病难以治疗的一个原因是多肽类药物静脉注射后受 BBB 影响，能转运到大脑的量很少。多肽类药物经鼻给药，经嗅区可以绕过 BBB，是直接入脑的可行途径。NEDELCOVYCH 等 [34] 分别给予小鼠皮下注射和鼻内递送相同剂量（2.4 IU）胰岛素，结果显示两种给药方式脑内胰岛素水平相似，AUC 分别为 2 537 及 3 442 h·μIU/mL，但血浆胰岛素 AUC 分别为 520 351 及 354 h·μIU/mL，提示注射给药可能会导致严重低血糖甚至死亡，而经鼻给药是提高安全性的良好选择，这为 CNS 疾病的治疗带来新思路。

3 多肽类药物经鼻递送面临的挑战及解决方法

多肽类药物自身存在分子量较大、膜通透性较差、稳定性差及 $t_{1/2}$ 短等问题，经鼻递送面临酶降解及黏膜渗透性低等挑战，生物利用度普遍低于

1%。针对此问题，下文将从提高多肽药物稳定性和生物利用度展开论述，包括剂型和载体系统的改变、粒径的控制、给药装置的创新以及吸收促进剂的使用四方面内容。

3.1 剂型和载体系统的开发

大多数经鼻药用产品是液体，以喷雾剂或滴鼻剂形式给药。为克服液体剂型在滞留时间、吸收效率及稳定性方面的局限性，凝胶剂及粉雾剂等新剂型陆续被研发。LI 等[35]制备了一种基于壳聚糖的艾塞那肽热敏水凝胶，促进艾塞那肽通过 Calu-3 细胞单层运输。大鼠给药后的 c_{max} 为 0.74 ng/mL，t_{max} 为 2 h，F_{rel} 为 11.9%，较艾塞那肽单独经鼻给药提高了 10 倍。MILEWSKI 等[36]研发制备了中位直径（D_{50}）为 27.6 μm 的催产素干粉经鼻给药制剂，其能在猴子体内快速起效，t_{max} 为 5 min，c_{max} 为 1 809 pg/mL，可将催产素的 F_{rel} 提高至 12%，且该制剂不含任何渗透增强剂，对鼻黏膜的刺激性低。

目前，多肽类药物的新型载体系统经鼻给药仍处于初步探索阶段。乳剂、微球、纳米粒及脂质体等新型药物载体可改善多肽药物的稳定性、膜渗透性及鼻腔滞留时间，是提高药物鼻腔递送效率的新途径。例如，DAS 等[37]制备了一种载有胰岛素的自乳化纳米微球，粒径为 23.38 nm，在大鼠体内胰岛素的 c_{max} 为 14.3 mIU/L，t_{max} 约为 12.5 min，F_{rel} 约为 23.3%，与溶液组（F_{rel} 为 6.9%）相比可显著增强胰岛素的鼻腔吸收。

3.2 吸收促进剂的应用

多肽类药物在鼻黏膜的渗透性较差，吸收促进剂能提高细胞膜流动性、打开细胞间的紧密连接、延长制剂在吸收部位的停留时间，以改善药物的透过性[38]，是提高多肽类药物生物利用度的一种手段。例如，MATSUYAMA 等[39]将 5%N- 乙酰 -L- 半胱氨酸和 1% 月桂醇聚醚 -25 作为鲑鱼降钙素鼻喷雾剂的吸收促进剂，在大鼠体内的 F_{rel} 约为 26.8%，远高于已上市的相同剂量降钙素鼻喷雾剂（F_{rel} 为 7.7%），提示吸收促进剂能显著增加药物的吸收。

常见的吸收促进剂有表面活性剂类、环糊精及壳聚糖等，许多吸收促进剂（如胆盐类）在有效浓度条件下会对鼻黏膜造成较大损害，鼻腔对其耐受性较差。烷基糖苷类和聚乙二醇 -15- 羟基硬脂酸酯被发现更适作为鼻喷雾制剂的吸收促进剂[40]。表 2 列出 FDA 批准用于鼻用多肽类药物的吸收促进剂[41]。

3.3 粒径的控制

鼻腔结构复杂，主要分为前庭区、呼吸区（覆盖上、中、下鼻甲）和嗅区 3 个区域。粉末气溶胶和喷雾剂的粒径分布直接决定了药物颗粒在鼻腔内的沉积情况，进而影响生物利用度、疗效及安全性。因此，精确控制粒径分布对于优化鼻用制剂递送效率至关重要。不当的粒径分布可能导致药物在目标鼻腔区域沉积不足，或使细颗粒进入肺部，造成非预期的肺部吸收及潜在安全问题。

D_{50} ＞ 50 μm 的颗粒在鼻前庭的沉积率约 80%[42]。针对呼吸区，最佳粒径在 10 ～ 30 μm，10 μm 左右的颗粒更倾向沉积于嗅区[43]。LAPIDOT 等[44]的研究显示，10 ～ 30 μm 的微球干粉在中鼻甲和嗅区的沉积分别为 35% 及 51%，可避免分布到气道或肺

表 2 FDA 批准用于鼻用多肽类药物的吸收促进剂

Table 2 Absorption enhancers of peptides for nasal use approved by FDA

商品名	活性成分	规格	吸收促进剂	批准年份	公司
BAQSIMI	胰高血糖素	3 mg	十二烷基磷酸胆碱	2019	礼来
NOCTIVA	醋酸去氨加压素	0.000 83 mg 0.001 66 mg	环十五内酯	2017	Serenity Pharms LLC
FORTICAL	鲑降钙素重组体	200 IU	聚山梨酯-80	2005	Upsher-Smith Laboratories

部，表明 10 μm 是经鼻给药的临界安全阈值。同样鼻喷剂也需产生直径＞ 10 μm 的液滴，使其主要沉积于鼻腔，避免到达肺部产生不良影响；5 ～ 10 μm 的颗粒往往会随气流离开鼻腔进入呼吸道，导致输送无效和安全性问题 [45]。

3.4 给药装置的创新

鼻腔结构的复杂性和个体差异使药物在目标区域的精准沉积较困难，因此给药装置对于确保药物有效沉积、发挥疗效至关重要，表 3 对经鼻给药装置进行汇总 [46—47]。例如美国 Kurve Technology Inc 公司研发的涡旋推进雾化器 ViaNase，如图 3 所示，可以产生 9 ～ 11 μm 的粒子在封闭物镜转换器内，粒子离开设备后仍保持涡旋运动，能使药物精准递送至嗅区 [48]，但其也可能会产生药物肺部沉积的问题。法国 Aptar Pharma 公司研发单剂量 UDS（液体和干粉 2 种不同给药装置）和双剂量 BDS 装置如图 4 所示，可实现靶向嗅区提供脑部递送 [46]，其中 UDS 鼻腔液体给药装置，无需预充或摇匀，已被成功应用于舒马曲普坦（sumatriptan）鼻腔喷雾剂，用于成年人急性偏头痛的治疗。新日本科学株式会社研发的 Fit-lize 装置是纵向装载胶囊，将胶囊嵌套在气流通道中，如图 5 所示。当腔室关闭时，内置切刀切断胶囊的两端，可避免在气流通道中产生唇形，创造平滑的气流通道，胶囊下方有一个防回流的单向阀，确保在驱动过程中能输送准确体积的药物 [49]。

4 结语

经鼻给药是一种极具应用前景的给药途径，目前已有去氨加压素、鲑鱼降钙素及胰高血糖素等多肽鼻用制剂获批上市，胰岛素及催产素等多肽类药物可通过鼻内给药的方式绕过 BBB，从而抵达 CNS，正处于临床试验阶段。尽管多肽类药物的鼻喷雾剂在提高用药顺应性方面存在优势，但仍存在随分子量增大膜渗透性降低、溶液稳定性及生物利用度不足的问题，鼻内递送仍面临着较大挑战。借助于改变剂型、应用新载体系统、加入吸收促进剂、控制粒径及使用适宜的给药装置等方法，有利于提

表 3 经鼻给药装置汇总

Table 3 Summary of nasal drug delivery devices

装置名称	研发公司	工作原理	剂型	沉积区域	特点
SipNose	SipNose Ltd（以色列）	驱动装置产生小颗粒气溶胶	液体/粉末	三叉神经或嗅区	非侵入性，高依从性，减少下气道沉积
ViaNase	Kurve Technology Inc（美国）	电子雾化装置，产生15～20 μm液滴	液体	嗅觉区域	最大化嗅觉区域沉积，但可能导致肺部沉积
Optinose	Optinose AS（挪威）	呼吸驱动的双向输送装置	液体/粉末	嗅觉区域	确保软腭关闭，减少肺部沉积，提高药物在嗅觉区域的沉积
Direct Haler	DirectHaler ApS（丹麦）	将细颗粒送入鼻腔，可能暴露于肺部	粉末	鼻腔	无污染，无防腐剂，无需预充和清洁
POD（精确嗅觉输送装置）	Impel NeuroPharma（美国）	使用压缩气体将药物以粉末或液体形式输送	液体/粉末	嗅觉区域	易于使用，无需患者呼气，提高药物在嗅觉区域的沉积
Naltos	Alchemy Pharmatech（英国）	通过惰性气体驱动，将粉末通过鼻孔推进	粉末	鼻腔	单剂量，无针鼻内输送，适用于药物粉末和疫苗
Unidose-DPTM	Aptar Pharma（法国）	单次给药，通过压缩空气将粉末喷出	粉末	鼻腔，主要沉积在鼻前庭区域	95%的药物输送到鼻腔，60%～70%到达鼻前庭区域
SoluVent	Beckton Dickinso（美国）	通过活塞产生正压，将粉末喷出	粉末	鼻腔	通过刺破膜释放压力来喷出粉末
Monopowder	Aptar Pharma（法国）	储罐系统，按压柱塞产生正压释放粉末	粉末	鼻腔中后部区域	药物喷入鼻腔，减少环境扩散
UDS	Aptar Pharma（法国）	驱动时雾化空气喷射靶向嗅觉区域	液体/粉末	部分可达嗅觉区	单位剂量预装药筒，支持鼻腔-脑输送
BDS	Aptar Pharma（法国）	结构与UDS类似	粉末	嗅觉区域	可提供两次剂量适用于需分次给药
Fit-lize	新日本科学株式会社-SNBL（日本）	压缩空气在驱动过程中通过单向阀和胶囊，粉末被排放出来	粉末	鼻腔黏膜	纵向装载胶囊，高剂量可重复且残留极少

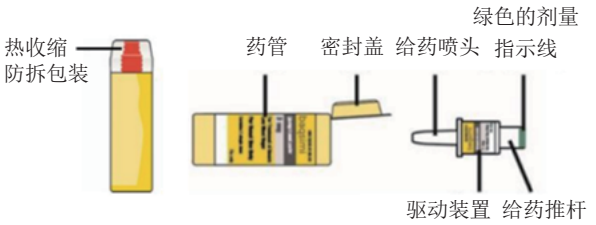


图 2 Baqsimi 包装部件图

Figure 2 Diagram of the packaging components of Baqsimi



图 3 ViaNase 装置图

Figure 3 Diagram of ViaNase Device



注：从左到右依次为为 UDS 液体给药装置、UDS 干粉给药装置及 BDS 干粉给药装置

Note: From left to right are the UDS liquid drug delivery device, the UDS dry powder drug delivery device, and the BDS dry powder drug delivery device

图 4 UDS 与 BDS 装置图

Figure 4 Diagram of the UDS and BDS device

高多肽类药物的鼻腔吸收效率，更多的多肽类药物经鼻给药产品有望推向临床。

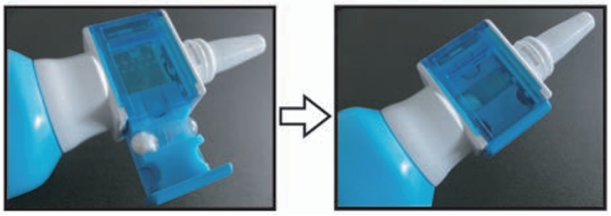


图 5 Fit-lize 装置图

Figure 5 Diagram of the Fit-lize

参考文献：

[1] MUTTENTHALER M, KING GF, ADAMS DJ, *et al*. Trends in peptide drug discovery[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(4): 309-325.

[2] FORBES J, KRISHNAMURTHY K. Biochemistry, peptide[M]. Treasure Island: StatPearls, 2024.

[3] MYSKOVA A, SYKORA D, KUNES J, *et al*. Lipidization as a tool toward peptide therapeutics[J]. Drug Deliv, 2023, 30(1): 2284685.

[4] 胡筱芸, 岳霄, 吴传斌, 等. 鼻腔药物递送的影响因素和提高递送效率的设计策略[J]. 浙江大学学报(医学版), 2023, 52(3): 328-337.

[5] LAFFLEUR F, BAUER B. Progress in nasal drug delivery systems[J]. Int J Pharm, 2021, 607: 120994.

[6] Food and Drug Administration. DDAVP(desmopressin-acetate) nasal spray[EB/OL]. (2018-10-22)[2024-08-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/017922s046lbl.pdf.

[7] JOUKHADAR C, SCHENK B, KAEHLER ST, *et al*. A replicate study design for testing bioequivalence: a case study on two desmopressin nasal spray preparations[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2003, 59(8-9): 631-636.

[8] FEIN S. Safe desmopressin administration: US, 11419914B2[P]. 2022-08-23.

[9] ANDERSSON KE, LONGSTRETH J, BRUCKER BM, *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a micro-dose nasal spray formulation of desmopressin(AV002) in healthy water-loaded subjects[J]. Pharm Res, 2019, 36(6): 92.

[10] FRANSEN N, BREDENBERG S, BJORK E. Clinical study shows improved absorption of desmopressin with novel

formulation[J]. Pharm Res, 2009, 26(7): 1618-1625.
[11] FAKHR MS, KARIMI F, REZVANFAR K, *et al*. Comparison of the effects of vitamin D and nasal calcitonin spray with nasal calcitonin spray on postoperative abdominal pain: a randomised controlled trial[J]. Int J Surg Open, 2023, 59: 100687.
[12] HOYER H, PERERA G, BERNKOP-SCHNURCH A. Noninvasive delivery systems for peptides and proteins in osteoporosis therapy: a retroperspective[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2010, 36(1): 31-44.
[13] KANIS JA, BURLET N, COOPER C, *et al*. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(4): 399-428.
[14] SANDOVAL DA, D'ALESSIO DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease[J]. Physiol Rev, 2015, 95(2): 513-548.
[15] KUMAR S, SANAP SN, PANDEY P, *et al*. Glucagon: Delivery advancements for hypoglycemia management[J]. Int J Pharm, 2024, 652: 123785.
[16] MANTRIPRAGADA S, PICHE C A, FILIP J J, *et al*. Nasal powder formulation for treatment of hypoglycemia: US, 10213487B2[P]. 2019-02-26.
[17] NGUYEN LH, JR WHITE JR. Nasal glucagon: a promising new way to treat severe hypoglycemia[J]. Clin Diabetes, 2019, 37(3): 292-293.
[18] GIMENEZ M, KHUNTI K, MATSUHISA M, *et al*. Systematic literature review and indirect treatment comparison of three ready-to-use glucagon treatments for severe hypoglycemia[J]. Diabetes Ther, 2023, 14(11): 1757-1769.
[19] TANAKA A, FURUBAYASHI T, ARAI M, *et al*. Delivery of oxytocin to the brain for the treatment of autism spectrum disorder by nasal application[J]. Mol Pharm, 2018, 15(3): 1105-1111.
[20] BHARGAVA R, DAUGHTERS KL, REES A. Oxytocin therapy in hypopituitarism: challenges and opportunities[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 90(2): 257-264.
[21] GOSSEN A, HAHN A, WESTPHAL L, *et al*. Oxytocin plasma concentrations after single intranasal oxytocin administration – a study in healthy men[J]. Neuropeptides, 2012, 46(5): 211-215.
[22] FORTUNA A, ALVES G, SERRALHEIRO A, *et al*. Intranasal delivery of systemic-acting drugs: small-molecules and biomacromolecules[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2014, 88(1): 8-27.
[23] Health Canada. SUPREFACT® buserelin acetate[EB/OL]. (2020-06-02)[2024-08-22]. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00056627.PDF.
[24] Food and Drug Administration. Synarel®(nafarelin acetate) nasal solution[EB/OL]. (2023-01-31)[2024-08-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/019886s039lbl.pdf.
[25] BROGDEN RN, BUCKLEY MM, WARD A. Buserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical profile[J]. Drugs, 1990, 39(3): 399-437.
[26] FALKSON CI, FALKSON G, FALKSON HC. Long term follow-up of patients with advanced prostatic cancer treated with nasal buserelin[J]. Ann Oncol, 1991, 2(4): 303-304.
[27] LEE D, MINKO T. Nanotherapeutics for nose-to-brain drug delivery: an approach to bypass the blood brain barrier[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(12): 2049.
[28] PATHARAPANKAL EJ, AJIBOYE AL, MATTERN C, *et al*. Nose-to-brain (N2B) delivery: an alternative route for the delivery of biologics in the management and treatment of central nervous system disorders[J]. Pharmaceutics, 2023, 16(1): 66.
[29] 马琳莎, 贾国舒, 周一萌, 等. 鼻用生物制品的进展与挑战[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2802-2810.
[30] 王晟蕾, 李凤珍, 李腾飞, 等. 胰岛素鼻腔给药治疗阿尔茨海默病研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(3): 333-339.
[31] BENDICHO-LAVILLA C, SEOANE-VIANO I, OTERO-ESPINAR FJ, *et al*. Fighting type 2 diabetes: formulation strategies for peptide-based therapeutics[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(2): 621-636.
[32] RABINOWICZ AL, CARRAZANA E, MAGGIO ET. Improvement of intranasal drug delivery with Intravail® alkylsaccharide excipient as a mucosal absorption enhancer aiding in the treatment of conditions of the central nervous system[J]. Drugs R D, 2021, 21(4): 361-369.
[33] LOCHHEAD JJ, THORNE RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system[J]. Adv Drug Deliv

Rev, 2012, 64(7): 614-628.

[34] NEDELCOVYCH MT, GADIANO AJ, WU Y, *et al*. Pharmacokinetics of intranasal versus subcutaneous insulin in the mouse[J]. ACS Chem Neurosci, 2018, 9(4): 809-816.

[35] LI Y, HE J, LYU X, *et al*. Chitosan-based thermosensitive hydrogel for nasal delivery of exenatide: effect of magnesium chloride[J]. Int J Pharm, 2018, 553(1-2): 375-385.

[36] MILEWSKI M, GOODEY A, LEE D, *et al*. Rapid absorption of dry-powder intranasal oxytocin[J]. Pharm Res, 2016, 33(8): 1936-1944.

[37] DAS A, VARTAK R, ISLAM MA, *et al*. Arginine-coated nanoglobules for the nasal delivery of insulin[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(2): 353.

[38] GHADIRI M, YOUNG PM, TRAINI D. Strategies to enhance drug absorption via nasal and pulmonary routes[J]. Pharmaceutics, 2019, 11(3):113.

[39] MATSUYAMA T, MORITA T, HORIKIRI Y, *et al*. Enhancement of nasal absorption of large molecular weight compounds by combination of mucolytic agent and nonionic surfactant[J]. J Control Release, 2006, 110(2): 347-352.

[40] WILLIAMS AJ, JORDAN F, KING G, *et al*. *In vitro* and preclinical assessment of an intranasal spray formulation of parathyroid hormone PTH 1-34 for the treatment of osteoporosis[J]. Int J Pharm, 2018, 535(1-2): 113-119.

[41] 方笑语, 葛渊源. FDA已批准鼻用制剂的辅料分析及研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2811-2817.

[42] CALMET H, INTHAVONG K, EGUZKITZA B, *et al*. Nasal sprayed particle deposition in a human nasal cavity under different inhalation conditions[J]. PLoS One, 2019, 14(9): e0221330.

[43] BOYUKLIEVA R, PILICHEVA B. Micro- and nanosized carriers for nose-to-brain drug delivery in neurodegenerative disorders[J]. Biomedicines, 2022, 10(7): 1706.

[44] LAPIDOT T, BOUHAJIB M, FAULKNOR J, *et al*. A novel faster-acting, dry powder-based, naloxone intranasal formulation for opioid overdose[J]. Pharm Res, 2022, 390(5): 963-975.

[45] GAO M, SHEN X, MAO S. Factors influencing drug deposition in the nasal cavity upon delivery via nasal sprays[J]. J Pharm Invest, 2020, 50(3): 251-259.

[46] TIOZZO FASIOLO L, MANNIELLO MD, TRATTA E, *et al*. Opportunity and challenges of nasal powders: Drug formulation and delivery[J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 113: 2-17.

[47] DJUPESLAND PG. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective - a review[J]. Drug Deliv Transl Res, 2013, 3(1): 42-62.

[48] GANGER S, SCHINDOWSKI K. Tailoring formulations for intranasal nose-to-brain delivery: a review on architecture, physico-chemical characteristics and mucociliary clearance of the nasal olfactory mucosa[J]. Pharmaceutics, 2018, 10(3): 116.

[49] DESAI MM, PATIL PD, JADHAV SA, *et al*. Recent advancements in nasal drug delivery devices[J]. Int J Drug Deliv Technol, 2024, 14(4): 619-624.

（编辑：王 佳）