3 种上市鼻喷雾剂的鼻黏膜渗透性和安全性评价

高亚东[1]，江文明[2]，乐　健[2]，丁敬远[3]，郭圣荣[1*]
（1. 上海交通大学药学院，上海 200240；2. 上海市食品药品检验研究院，上海 201203；3. 上海交通大学附属儿童医院，上海 200240）

摘要：比较了临床上用于治疗变应性鼻炎的 1 种布地奈德鼻喷雾剂和 2 种糠酸莫米松鼻喷雾剂的鼻黏膜渗透性和药物动力学特征。本试验检测了这 2 种原料药的溶解度，以及 3 种上市鼻喷雾剂中药物对山羊鼻黏膜的渗透性和滞留性、给予大鼠后血浆和主要组织中药物浓度。结果显示，布地奈德在 25 ℃超纯水中的溶解度为（18.92±0.03）μg/ml，而糠酸莫米松在水中的溶解度低于本研究分析方法的线性下限（5 μg/ml）。鼻喷雾剂中布地奈德透山羊鼻黏膜的速率为 1.07 μg·cm^{-2}·h^{-1}，而 2 种糠酸莫米松鼻喷雾剂中的透黏膜速率均低于 0.77 ng·cm^{-2}·h^{-1}；滞留在山羊鼻黏膜中的布地奈德为 19.27 μg，也显著高于 2 种糠酸莫米松鼻喷雾剂的鼻黏膜药物滞留量（分别为 2.27 和 2.61 μg）。在将相当于 5 倍成人单日剂量的 3 种鼻喷雾剂给予大鼠后，大鼠血浆和各组织样品中的药物浓度均低于 1 ng/ml，说明吸收入血的药量非常少，3 种上市鼻喷雾剂使用时安全性较高。

关键词：鼻喷雾剂；布地奈德；糠酸莫米松；渗透性；滞留性；药物动力学
中图分类号：R944.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255（2022）10-1458-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.012

Nasal Mucosal Permeability and Safety Evaluation of Three Approved Nasal Sprays

GAO Yadong[1], JIANG Wenming[2], LE Jian[2], DING Jingyuan[3], GUO Shengrong[1*]
（*1. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240; 2. Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203; 3. Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240*）

ABSTRACT: The nasal mucosal permeabilities and pharmacokinetic characteristics of one formulation of budesonide nasal spray and two formulations of mometasone furoate nasal spray for the treatment of allergic rhinitis in clinical practice were compared. In this study, the solubilities of two raw material drugs, the permeabilities of the drugs from three approved nasal sprays through goat nasal mucosa and retention amounts, and the drug concentrations in plasma and main tissues of the rats were determined. The results showed that the solubility of budesonide in ultrapure water at 25 ℃ was（18.92±0.03）μg/ml, while the solubility of mometasone furoate was lower than the lower limit of linearity（5 μg/ml）. The permeation rate of budesonide from the nasal spray across goat nasal mucosa was 1.07 μg·cm^{-2}·h^{-1}, while the permeation rates of mometasone furoate from two formulations of the nasal spray were lower than 0.77 ng·cm^{-2}·h^{-1}. The retention amount of budesonide in goat nasal mucosa was 19.27 μg, which was significantly higher than those of mometasone furoate from two nasal sprays（2.27 and 2.61 μg, respectively）. After administration to rats（equivalent to 5 times of human daily dose）, the drug concentrations in plasma and tissue samples were all lower than 1 ng/ml. It indicated that the amounts of the drugs which had been absorbed into the systemic circulation were low and the clinical safeties of three approved nasal sprays were high.

Key Words: nasal spray; budesonide; mometasone furoate; permeability; retention; pharmacokinetics

变应性鼻炎（又称过敏性鼻炎）是患者暴露于过敏原后，由免疫球蛋白 E（IgE）介导的过敏反应引起的一种常见的鼻黏膜炎症性疾病[1—2]。在治疗变应性鼻炎时，为了使鼻黏膜中的药物达到有效浓度，同时减少全身不良反应，通常将药物制作成鼻

收稿日期：2022-02-22
基金项目：国家自然科学基金项目（81773647、82073776）
作者简介：高亚东（1996—），男，硕士研究生，专业方向：鼻腔给药系统。
通信作者：郭圣荣（1964—），男，教授，从事药物控制释放技术与医用高分子研究。
E-mail：srguo@sjtu.edu.cn

喷雾剂用于鼻腔局部递送。鼻喷雾剂有着许多优点，如起效迅速、局部药物浓度高、患者依从性高和给药方便等[3—4]，因此是一种非常适合治疗变应性鼻炎的剂型。

鼻黏膜是变应性鼻炎的治疗靶点，药物必须透过鼻黏膜才能发挥药效，而药物的鼻黏膜渗透性受到多种因素的影响，如药物的水溶解度、相对分子质量、油水分配系数以及鼻腔的生理环境等[5—7]。

糖皮质激素，如布地奈德（budesonide，**1**）和糠酸莫米松（mometasone furoate，**2**）是治疗变应性鼻炎的一线药物[8]。**1** 鼻喷雾剂和 **2** 鼻喷雾剂是临床上常用的治疗变应性鼻炎的制剂。本研究选择了已上市的 1 种 **1** 鼻喷雾剂和 2 种 **2** 鼻喷雾剂，从原料药的水溶解度、鼻喷雾剂中药物对鼻黏膜的渗透性和滞留性、鼻喷雾剂给予大鼠后的体内药物动力学和生物分布特征（安全性）等方面进行对比，并分析了 3 种鼻喷雾剂的差异。

1 仪器与试药

LC-10AD VP 型高效液相色谱仪、Nexera LC-30AD 型超高效液相色谱仪和 SPD-10A VP 型紫外 - 可见检测器（日本岛津公司）；BSA124S 型电子天平（北京赛多利斯科学仪器有限公司）；HC-2066 型高速离心机（安徽中科中佳科学仪器有限公司）；TK12B 型透皮扩散试验仪（上海锴凯科技贸易有限公司）；LC-MS 联用系统：AB SCIEX 5500 质谱仪（美国 AB Sciex 公司）；JXFSTPRP-24 型全自动样品快速研磨仪（上海净信实业发展有限公司）。

1 鼻喷雾剂（厂商 A，每喷含 **1** 64 μg，批号 MBDN1908038，记作 A）；**2** 鼻喷雾剂（厂商 B，每喷含 **2** 50 μg，批号 S036467，记作 B；厂商 C，每喷含 **2** 50 μg，批号 200204，记作 C）；**1** 原料药（湖北葛店人福药业有限责任公司，含量 100.2%，批号 BD200502）；**2** 一水合物原料药（印度 Cipla 公司，含量 100%，批号 0000986838）；曲安奈德（triamcinolone，内标，上海易恩化学技术有限公司，含量 99%，批号 R002662）；乙腈和甲醇为色谱纯，其他试剂均为分析纯。

雄性 SD 大鼠［(200±20) g，SPF 级，上海杰思捷实验动物有限公司，合格证编号 20180004034448］。

2 方法与结果

2.1 活性药物成分（API）的溶解度测定

2.1.1 HPLC 色谱条件

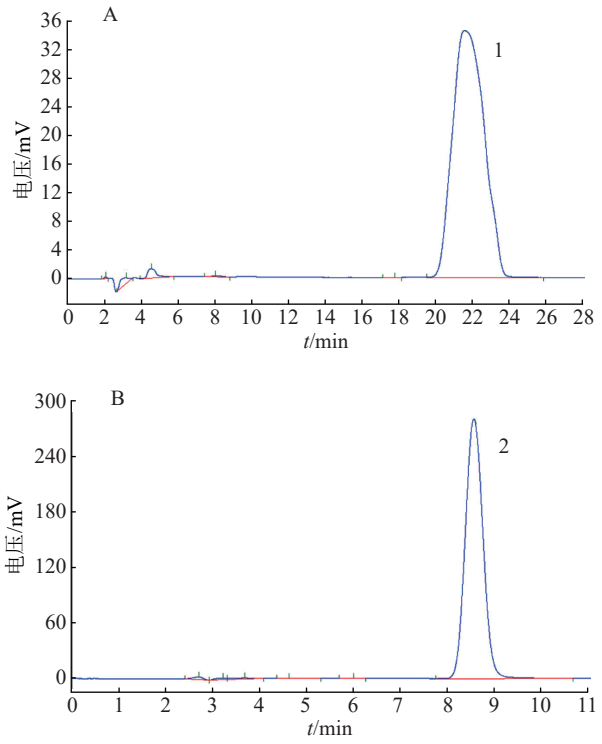
色谱柱 ZORBAX SB-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流速 1.0 ml/min；进样量 20 μl。对于 **1**：流动相 乙腈：缓冲液（将冰乙酸 0.5 ml 加至超纯水 1 L 中，用 1 mol/L 氢氧化钾溶液调至 pH 3.9）（45 ∶ 55）；检测波长 240 nm；柱温 50 ℃。对于 **2**：流动相 甲醇：冰乙酸：水（75 ∶ 0.2 ∶ 25）；检测波长 254 nm；柱温 40 ℃。

2.1.2 线性试验

精密称取 **1** 原料药约 30 mg，置 500 ml 量瓶中，加乙腈 150 ml 溶解后用超纯水定容，得 **1** 质量浓度 60 μg/ml 的贮备液。用相应的流动相逐级稀释得质量浓度为 3 ～ 49 μg/ml 的标准溶液，经 0.22 μm 孔径的针式滤器过滤后（后续试验中，所有样品在注入色谱仪前的过滤方式与此相同），取续滤液，按“**2.1.1**”项下 **1** 的色谱条件进样测定，得色谱图，见图 1A。以 **1** 峰面积 A 为纵坐标、药物质量浓度 c 为横坐标，绘制标准曲线，得回归方程：A=84 435.288c – 16 165.572（R^2=0.999 9），线性范围为 3 ～ 60 μg/ml。低、中、高质量浓度（6、25、37 μg/ml）标准溶液的日内 RSD（n=3）分别为 0.86%、1.27%、1.41%，日间 RSD（n=3）分别为 0.57%、2.52%、2.09%，加标回收率（n=3）分别为 104.52%、101.87%、102.84%；高浓度标准溶液于室温放置 24 和 48 h，峰面积的 RSD（n=3）分别为 0.53%、2.24%。上述结果表明本定量分析方法的精密度和回收率等良好。

精密称取 **2** 一水合物原料药约 50 mg，置 500 ml 量瓶中，加甲醇溶解并定容，得 **2** 一水合物质量浓度为 100 μg/ml 的贮备液。用相应的流动相逐级稀释，制成质量浓度为 5 ～ 80 μg/ml 的标准溶液，过滤后取续滤液，按“**2.1.1**”项下 **2** 的色谱条件进样测定，得色谱图，见图 1B。以 **2** 峰面积 A 为纵坐标、药物质量浓度 c 为横坐标，绘制标准曲线，得回归方程：A=122 519.213c+22 060.413（R^2=0.999 9），线

性范围为 5 ～ 80 μg/ml。低、中、高质量浓度（10、20、40 μg/ml）标准溶液的日内 RSD（n=3）分别为 1.17%、0.71%、0.53%，日间 RSD（n=3）分别为 1.30%、0.73%、0.78%，加标回收率（n=3）分别为 98.10%、97.70%、97.96%；高浓度标准溶液于室温放置 24 和 48 h，峰面积的 RSD（n=3）分别为 0.99%、0.92%。上述结果表明本定量分析方法的精密度和回收率等良好。



1—**1**；2—**2**。

图 1　1（A）**和 2**（B）**的典型 HPLC 图谱**

Fig.1　Typical HPLC Chromatograms of **1**（A）and **2**（B）

2.1.3　原料药在水中的平衡溶解度

1 和 **2** 在 25 ℃水中的溶解度通过摇瓶法测定[9]。精密称取 **1** 和 **2** 一水合物的原料药各 10 mg，分别置 10 ml 离心管中，加入超纯水 8 ml，以 100 r/min 的转速于 25 ℃下恒温振荡 72 h。将离心管离心（6 650×g）10 min 后，取上清液用针式滤器过滤，将续滤液转移至新的离心管中；分别精密吸取 2.5 ml，各置 5 ml 量瓶中，**1** 组用乙腈定容，**2** 组用甲醇定容。再取样过滤，取续滤液进行 HPLC 检测。试验过程中始终控制温度在 25 ℃。结果显示，**1** 在 25 ℃水中的溶解度为（18.92±0.03）μg/ml（n=3）；而 **2** 在水中的溶解度低于本研究分析方法的线性下限（5 μg/ml），经查阅文献可知 **2** 在水中的溶解度约为 0.1 μg/ml[10]。

2.2　鼻黏膜渗透性和滞留性的测定

2.2.1　定量分析方法

本项下样品中的药物含量均采用 LC-MS 联用系统测定。

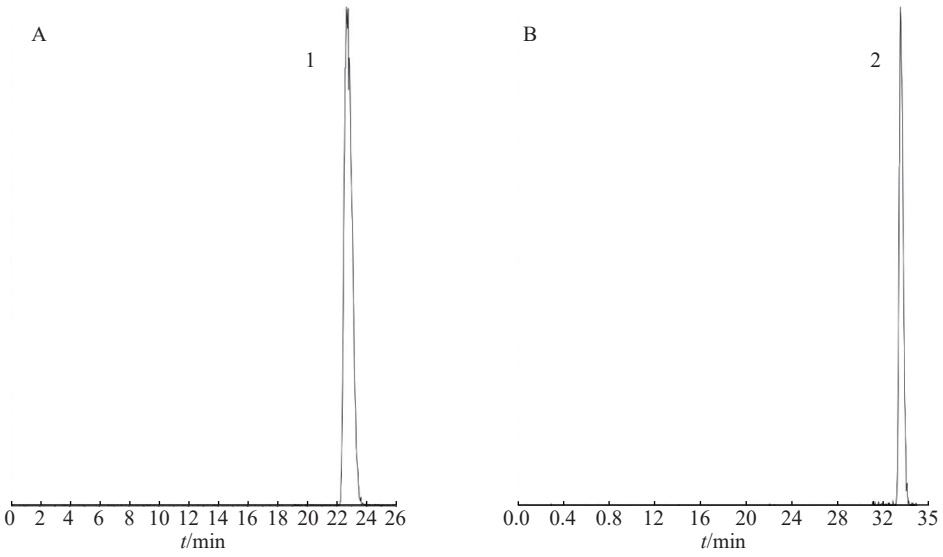
色谱条件：色谱柱 ACQUITY UPLC® BEH C_{18} 柱（2.1 mm×50 mm，1.7 μm），柱温 45 ℃；流速 0.4 ml/min。对于 **1**：流动相 A 为 5 mmol/L 乙酸铵水溶液，B 为乙腈[11]，梯度洗脱（0—2.7 min，B 20%—63%；2.7—2.8 min，B 63%—100%；2.8—3.9 min，B 100%；3.9—4.0 min，B 100%—20%；4.0—5.0 min，B 20%）；进样量 0.5 μl。对于 **2**：流动相 A 为 0.1%甲酸水溶液，B 为乙腈[12]，梯度洗脱（0—3.5 min，B 10%—73%；3.5—4.0 min，B 73%—100%；4.0—4.5 min，B 100%—10%；4.5—5.0 min，B 10%）；进样量 2 μl。

质谱条件：离子源 电喷雾离子源（ESI），负离子模式（**1**）、正离子模式（**2**）；监测离子对 m/z 489.3 →m/z 357.4（**1**），m/z 521.8 → 355.2（**2**）；碰撞电压 －20 eV（**1**）和 21 eV（**2**）。

以乙腈为溶剂，配制 **1** 和 **2** 的系列标准溶液，进样分析后得色谱图，见图 2。以峰面积 A 为纵坐标、药物质量浓度 c 为横坐标，绘制标准曲线，得 **1** 的线性回归方程为 A=740.289c+1 888.153（R^2=0.999 1），线性范围为 0.5 ～ 100 ng/ml；**2** 的线性回归方程为 A=113.186c+783.348（R^2=0.998 6），线性范围为 1 ～ 500 ng/ml。

2.2.2　山羊鼻黏膜的剖取

从屠宰场购得山羊头，切开山羊鼻腔，暴露出鼻中隔，用生理盐水洗净黏膜上残留的血迹，用镊子和手术剪等工具将覆盖在鼻中隔上的鼻黏膜小心剥离下来，再将其平铺在铝箔上，浸于生理盐水中，



1—**1**；2—**2**。

图 2 1（A）和 **2**（B）的色图谱

Fig.2 Chromatograms of **1**（A）and **2**（B）

置 4 ℃冰箱中保存过夜。

2.2.3 试验装置与条件

垂直型 Franz 扩散池由 2 个半池组成，一侧为供给池，一侧为接收池，接收池容积为 7 ml，直径为 1.70 cm，扩散面积为 2.27 cm^2，接收液为磷酸盐缓冲液（PBS，pH 5.8，取磷酸二氢钾 8.34 g 与磷酸氢二钾 0.87 g，加水使溶解成 1 000 ml，即得）与无水乙醇（90 ∶ 10）的混合溶液，满足漏槽条件。将接收池与透皮扩散仪的恒温水浴相连，以保证池内药液温度为 37 ℃，接收池内再放搅拌子，以 300 r/min 的转速搅拌，保证接收池内药液混合均匀。

2.2.4 渗透性试验

将鼻黏膜从冰箱中取出，置室温中平衡 20 min，再固定于 2 个半池中间，使黏膜层朝向供给池，并裁剪成约 2 cm×2 cm 的大小，保证其完全覆盖扩散池。接收池中加满接收液，再向供给池中加入鼻喷雾剂中的药液 2 ml，将扩散池置扩散仪中，按“**2.2.3**”项下条件进行试验，分别在试验开始后 1、2、4、8、12、24 h 取出接收池中的全部药液（立即补加同温等量的新鲜接收液）。各时间点取出的药液经过滤后，取续滤液进样。

2.2.5 数据处理

以时间为横坐标、单位面积药物累积渗透量（Q_n/μg·cm^{-2}）为纵坐标作图，得到渗透曲线，**1** 鼻喷雾剂的渗透曲线如图 3 所示。通过 Origin 2019b 软件进行线性拟合，斜率即为透黏膜速率（稳态通量，J_{ss}/μg·cm^{-2}·h^{-1}）。结果表明，24 h 时 **1** 的 Q_n 为 24.83 μg/cm^2，渗透量随着时间的推移稳步上升，稳态通量为 1.07 μg·cm^{-2}·h^{-1}。而 2 组 **2** 鼻喷雾剂接收池中药液的质量浓度均低于线性下限（1 ng/ml），即使各时间点接收池中药液的质量浓度按 1 ng/ml 计算，透黏膜速率也仅为 0.77 ng·cm^{-2}·h^{-1}，远小于 **1** 的透黏膜速率。

2.2.6 滞留性试验

渗透性试验结束后，取出 2 个半池中间的鼻黏膜，用生理盐水冲洗 10 s，使其表面无药物残留。用滤纸吸干鼻黏膜表面水分后，将鼻黏膜转移至 5 ml 离心管中，剪碎鼻黏膜，加入乙腈涡旋振荡 3 min，充分提取药物后，再离心（6 650×*g*）5 min，取上清液，过滤，取续滤液进样。测得药量后，除以扩散面积，即得单位面积的滞留药量。结果显示山羊鼻黏膜中 **1** 的滞留量为 19.27 μg，而 **2**（鼻喷雾

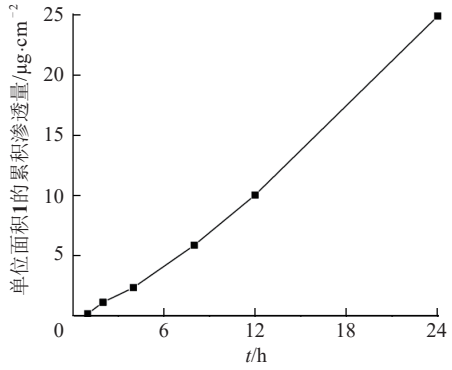


图 3　1 鼻喷雾剂中的药物在体外经山羊鼻黏膜的渗透曲线

Fig.3　*Ex vivo* Penetration Curve of the Drug from **1** Nasal Spray through Goat Nasal Mucosa

剂 B 和 C）的滞留量分别为 2.27 和 2.61 μg。

2.3　药物动力学与生物分布试验

2.3.1　给药及样品的收集

将 54 只雄性 SD 大鼠随机分为 3 组，每组 18 只，分别给予 **1** 鼻喷雾剂（A）、2 种 **2** 鼻喷雾剂（B 和 C），给药前 12 h 禁食，可自由饮水。用微量移液器向大鼠的右侧鼻孔中滴鼻给药，给药剂量为：A 组 134.4 μg/kg，B 组和 C 组均 105.0 μg/kg（**1** 和 **2** 的给药剂量均相当于 5 倍成人单日剂量）[13]。每组大鼠分别于给药后 0.5、1、2、6、12 和 24 h 采取颈椎脱臼方法处死（每个时间点处死 3 只），于心脏取血 500 μl，转移至肝素化离心管中，立即离心（1 662×*g*）10 min，取出血浆保存于 －20 ℃冰箱中。同时，解剖大鼠，收集心、肝、脾、肺、肾，用生理盐水洗净脏器表面血迹，滤纸吸干后，贮存于 －20 ℃冰箱中，于 1 周内完成定量分析。

2.3.2　生物样品的处理

血浆样品：A 组取血浆 100 μl 转移至离心管中，加入乙腈 300 μl 和内标溶液（曲安奈德的乙腈溶液，20 ng/ml）100 μl；B 组和 C 组取血浆 100 μl 转移至离心管中，加入乙腈 400 μl。先将样品涡旋振荡 1 min，再离心（9 576×*g*）5 min，取上清液过滤，取续滤液进样测定。

组织样品：心、肝、脾、肺、肾均称取 0.2 g，并转移至离心管中，加入生理盐水和乙腈（体积比 1 ∶ 1）混合溶液 1 ml，用眼科小剪剪碎组织，再向离心管中加入一颗研磨珠，用研磨仪对组织进行研磨。研磨参数如下：总次数为 16 次，频率为 70 Hz，中断时间为 3 s，运行时间为 10 s。研磨完成后，取匀浆液 100 μl 转移至离心管中，以下的各组织样品处理方式同血浆样品。

2.3.3　定量分析方法

生物样品中的药物含量均采用 LC-MS 联用系统测定。

色谱条件：色谱柱 ACQUITY UPLC® BEH C_{18} 柱（2.1 mm×100 mm，1.7 μm）；流动相　A 为 5 mmol/L 乙酸铵水溶液，B 为乙腈 [11]，采用梯度洗脱：0—1 min，B 10%；1—3 min，B 10%—50%；3—4 min，B 50%—100%；4—6 min，B 100%；6—6.1 min，B 100%—10%；6.1—8 min，B 10%；柱温 45 ℃；流速 0.4 ml/min；进样量 2 μl（**1**）和 8 μl（**2**）。

质谱条件：离子源 ESI，负离子模式（**1** 和内标），正离子模式（**2**）；监测离子对 *m*/*z* 489.4→*m*/*z* 357.4（**1**），*m*/*z* 493.3 → *m*/*z* 413.3（内标），*m*/*z* 521.9 → *m*/*z* 355.2（**2**）；碰撞电压　－20 eV（**1**），－30 eV（内标），25 eV（**2**）。

对于 **1**：取大鼠空白血浆或照“**2.3.2**”项下方法制备的肝脏组织匀浆 100 μl 于离心管中，分别加入系列质量浓度标准溶液（以乙腈为溶剂配制 1、5、10、50、100、500、1 000 ng/ml 的 **1** 标准溶液）100 μl、内标溶液 100 μl 和乙腈 200 μl，涡旋振荡 1 min，再离心（9 576×*g*）5 min，取上清液过滤，取续滤液进样测定，所得色谱图见图 4。以 **1** 和内标的峰面积比 *Y* 为纵坐标、**1** 的标准溶液质量浓度 *c* 为横坐标，绘制标准曲线，得回归方程：*Y*=0.049 6*c*+0.098 4（*r*=0.999 3，血浆样品），*Y*=0.049 2*c*+0.085 8（*r*=0.998 6，肝组织样品），检测浓度范围均为 1 ～ 1 000 ng/ml。

对于 **2**：取大鼠空白血浆或照“**2.3.2**”项下方法制备的肝脏组织匀浆 100 μl 于离心管中，分别加入系列质量浓度标准溶液（以乙腈为溶剂配制 1、5、10、50、100、500 ng/ml 的 **2** 标 准 溶

液）100 μl 和乙腈 300 μl，涡旋振荡 1 min，再离心（9 576×*g*）5 min，取上清液过滤，取续滤液进样测定，所得色谱图见图 4。以 **2** 峰面积 *A* 为纵坐标、**2** 的标准溶液质量浓度 *c* 为横坐标，绘制标准曲线，得回归方程：*A*=29*c*+245（*r*=0.999 6，血浆样品），*A*=33*c*+249（*r*=0.999 2，肝组织样品），检测浓度范围均为 1 ～ 500 ng/ml。

2.3.4 试验结果

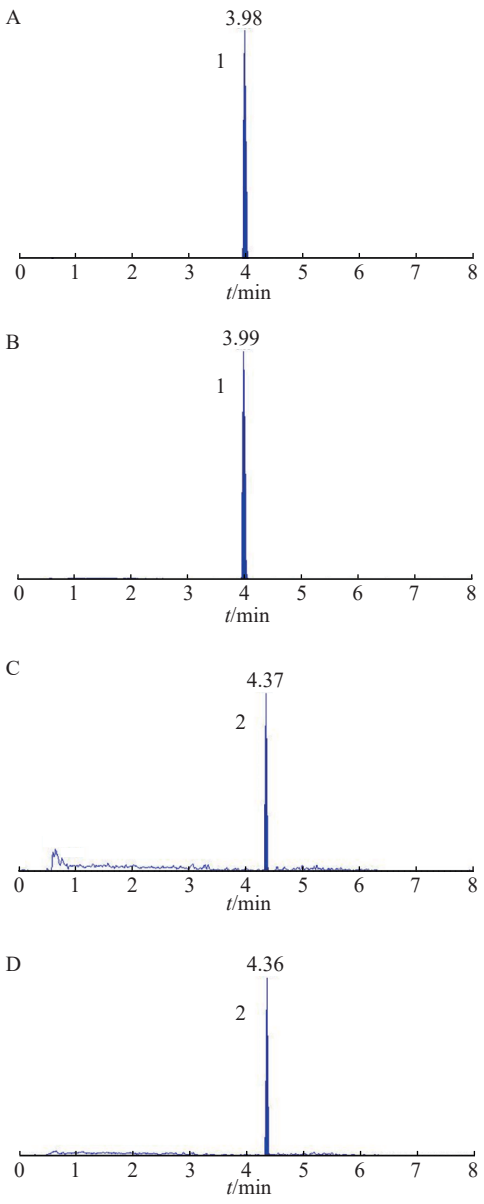
所有血浆样品和不同组织样品中均未检出 **1** 或 **2**，即表明血浆和组织样品中的药物浓度均低于定量分析方法的线性下限（1 ng/ml）。

3 讨论

药物在透过鼻黏膜之前必须先溶解，因此溶解度对于药物的渗透性能有显著影响，药物应当具有一定的水溶性以尽可能多的溶解在水性鼻腔分泌物中[7]。**1** 被归类为生物药剂学分类系统（BCS）Ⅱ类药物[14]，即具有低溶解性和高渗透性的特点。照《中华人民共和国药典》2020 年版中关于溶解度的标准，**1** 和 **2** 都属于水不溶性药物，而 **2** 在水中的平衡溶解度还远小于 **1**，不足 **1** 的 1%。

本试验表明，鼻喷雾剂中的 **2** 对山羊鼻黏膜的渗透性较差，其透黏膜速率甚至不到 **1** 的 0.1%；同时，渗透性试验结束后测得滞留在鼻黏膜中的 **1** 药量也显著高于 2 种 **2** 鼻喷雾剂组中 **2** 的药量，而这 2 组 **2** 的滞留量又较为接近。**1** 在鼻黏膜中的高滞留性可能与其相对 **2** 较高的溶解度有关。鼻黏膜是变应性鼻炎的病变部位，也是药物的治疗靶点，一方面，**1** 的高渗透性有助于其进入鼻黏膜，而在鼻黏膜中的高滞留量有利于其在局部发挥治疗效果；但另一方面，**1** 的高渗透性和高滞留量让其更易被鼻黏膜中丰富的毛细血管所吸收，使药物的全身暴露量更高。

本研究结果显示，将相当于 5 倍成人单日剂量的 3 种鼻喷雾剂给予大鼠后，大鼠血浆、心、肝、脾、肺、肾中的药量非常少，低于线性下限（1 ng/ml）。结合临床使用后相关报道[15—17]，可以得出以下结论：3 种上市鼻喷雾剂在使用时安全性较高，几乎没有发生全身严重不良反应的风险。



A：血浆中的 **1**，B：肝组织样品中的 **1**，C：血浆中的 **2**，D：肝组织样品中的 **2**。1—**1**；2—**2**。

图 4 大鼠血浆和肝组织样品中 1 和 2 的色图谱

Fig.4 Chromatograms of **1** and **2** in Plasma and Liver Tissue of Rats

参考文献：

[1] GREINER A N, HELLINGS P W, ROTIROTI G, *et al*. Allergic rhinitis [J]. *Lancet*, 2011, **378**(9809): 2112-2122.

[2] FALLACARA A, BUSATO L, POZZOLI M, *et al*. *In vitro*

characterization of physico-chemical properties, cytotoxicity, bioactivity of urea-crosslinked hyaluronic acid and sodium ascorbyl phosphate nasal powder formulation [J]. *Int J Pharm*, 2019, **558**: 341-350.

[3] CHOKSHI A, VAISHYA R, INAVOLU R, *et al*. Intranasal spray formulation containing rizatriptan benzoate for the treatment of migraine [J]. *Int J Pharm*, 2019, **571**: 118702.

[4] LOBAINA MATO Y. Nasal route for vaccine and drug delivery: features and current opportunities [J]. *Int J Pharm*, 2019, **572**: 118813.

[5] ROMEO V D, DEMEIRELES J, SILENO A P, *et al*. Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1998, **29**(1/2): 89-116.

[6] COSTANTINO H R, ILLUM L, BRANDT G, *et al*. Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects [J]. *Int J Pharm*, 2007, **337**(1): 1-24.

[7] ARORA P, SHARMA S, GARG S. Permeability issues in nasal drug delivery [J]. *Drug Discov Today*, 2002, **7**(18): 967-975.

[8] NIŽIĆ L, UGRINA I, ŠPOLJARIĆ D, *et al*. Innovative sprayable in situ gelling fluticasone suspension: development and optimization of nasal deposition [J]. *Int J Pharm*, 2019, **563**: 445-456.

[9] ZUR M, COHEN N, AGBARIA R, *et al*. The biopharmaceutics of successful controlled release drug product: segmental-dependent permeability of glipizide vs. metoprolol throughout the intestinal tract [J]. *Int J Pharm*, 2015, **489**(1/2): 304-310.

[10] ZITT M, KOSOGLOU T, HUBBELL J. Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects [J]. *Drug Saf*, 2007, **30**(4): 317-326.

[11] FU T T, ZHAO Y, YANG F F, *et al*. Ciclesonide and budesonide suspensions for nebulization delivery: an *in vivo* inhalation biopharmaceutics investigation [J]. *Int J Pharm*, 2018, **549**(1/2): 21-30.

[12] LIU S, WATTS AB, DU J, *et al*. Formulation of a novel fixed dose combination of salmeterol xinafoate and mometasone furoate for inhaled drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, **96**: 132-142.

[13] 熊远珍. 实验动物与人用药量的新换算[J]. 南昌大学学报: 医学版, 1997, **39**(4): 41.

[14] LAQUINTANA V, ASIM M H, LOPEDOTA A, *et al*. Thiolated hydroxypropyl-β-cyclodextrin as mucoadhesive excipient for oral delivery of budesonide in liquid paediatric formulation [J]. *Int J Pharm*, 2019, **572**: 118820.

[15] 牛　艳, 申江江, 柳林整. 布地奈德鼻喷雾剂治疗过敏性鼻炎患者的临床效果及不良反应发生情况[J]. 临床医学研究与实践, 2022, **7**(6): 34-36.

[16] 赵俊杰. 氯雷他定联合糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗过敏性鼻炎的疗效评价[J]. 基层医学论坛, 2022, **26**(1): 80-82.

[17] 王　燕. 变应性鼻炎患者行鼻用糠酸莫米松喷雾剂对疗效和不良反应率的影响 [J]. 名医, 2020, (4): 259.