

· 药咖论坛 ·

INSIDERS FORUM



· 评述 ·

多肽类药物口服递送——基础、临床与产业化研究进展

胡富强

(浙江大学药学院, 浙江 杭州 310058)

[中图分类号] R945

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2026) 04-0289-04

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202605190464

自加拿大科学家班廷 1921 年发现胰岛素, 并于次年将其应用于糖尿病患者临床治疗以来, 科研人员一直在积极探索多肽口服给药的新理论、新技术、新方法, 以解决多肽注射给药存在的患者用药依从性问题。早期实现临床转化的口服多肽类药物, 主要集中于化学结构相对稳定的环状短肽, 包括 20 世纪 80 年代诺华制药获批上市的口服自乳化环孢素 A 软胶囊 (环状十一肽, 商品名: Neoral[®])、1995 年辉凌制药获批上市的口服去氨加压素 (环状九肽, 商品名: Ddavn[®]), 以及 2020 年 Chiasma 获批上市的口服奥曲肽 (环状八肽, 商品名: Mycapssa[®])。2019 年 9 月, 诺和诺德研发的口服司美格鲁肽片剂 (商品名: Rybelsus[®]) 获美国食品药品监督管理局批准上市。该制剂为用于治疗 2 型糖尿病的非胰岛素类口服药物, 也是美国首款无需注射使用的胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂类多肽药物; 其作用机制为促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素、抑制食欲并延缓消化进程, 进而调控机体血糖水平。尽管该口服多肽制剂的人体生物利用度仅约 1%, 但其分子量达 4 113.58, 仍不影响其成为大分子量多肽口服给药领域具有里程碑意义的技术突破成果。

1 多肽类药物口服给药面临的主要技术挑战

多肽口服给药存在诸多技术挑战, 主要源于人体消化道内存在的化学屏障、免疫屏障和物理屏障。

1.1 化学屏障

消化道可分泌胃酸及多种生物酶, 与肝脏分泌的胆汁共同消化食物, 将其分解为葡萄糖、氨基酸和脂肪酸供人体吸收利用。胃腺分泌的胃液呈酸性, 使胃、十二指肠、小肠、大肠形成由低到高的特征性 pH 环境梯度。胃部强酸性环境易造成胰岛素、GLP-1 类似物和重组人生长激素等多肽分子空间构象改变, 甚至引发分子解折叠或降解。

1.2 免疫屏障

消化道高度富集的酶解体系极易降解多肽分子。胃酸环境下胃蛋白酶活性较强, 可特异性切割多肽分子中疏水性氨基酸羧基端肽键, 胰岛素、胰高血糖素及促胰液素等物质均易被其分解。小肠内胰蛋白酶、糜蛋白酶与弹性蛋白酶共同构成复合水解体系, 可分别作用于碱性氨基酸残基、芳香族氨基酸残基及脂肪族氨基酸残基, 对多肽底物进行选择性地水解。

1.3 物理屏障

胃肠道胃黏膜上皮细胞层、肠黏膜黏液层和肠



【本期栏目主编】胡富强: 浙江大学教授、博士生导师, 现任医药学部副主任、药物制剂技术国家地方联合工程实验室主任。历任中国药学会药物制剂专业委员会副主任委员 (2015—2023 年)、委员; 中国颗粒学会常务理事, 药物制剂与颗粒设计专业委员会副主任委员 (2016—2022 年)、委员。入选全球前 2% 顶尖科学家榜单、药学领域中国高被引学者, 担任泰晤士高等教育、QS 世界大学排名等国际学科评估专家。担任 *Acta Pharm Sin B*、*Asian J Pharm Sci*、*Eur J Pharm Biopharm* 等国内外重要 SCI 期刊编委。

胡富强教授从事生物屏障信号通路调控药物递释系统吸收与分布的分子药剂学和成药性工程转化研究, 相关成果获国内外发明专利授权 61 件, 制订《中华人民共和国药典》国家标准 5 项。其中 3 个创新制剂已上市, 5 个候选药物和 3 个候选新药分别进入临床前及临床研究。在国内外权威期刊发表学术论文 237 篇, 他引超 12 000 次; 主编及参编教材和专著 7 部。研究成果先后荣获国家科技进步奖二等奖 2 项、浙江省科技进步奖一等奖 1 项、上海市科技进步奖一等奖 1 项, 以及其他省部级科研奖励 4 项。

黏膜上皮细胞层共同构成口服吸收的主要物理屏障。口服化学药的分子量多低于 800, 进入胃肠道后可经肠上皮细胞跨膜转运途径吸收, 再经血液循环分布至全身。依据现有文献划分标准, 由 2~10 个氨基酸构成的肽类物质称为寡肽(小分子肽), 10~50 个氨基酸构成的肽类物质称为多肽。多肽整体分子量较大, 难以穿透肠上皮细胞完成体内吸收。

2 多肽类药物口服递送技术研究的主要进展

多肽类药物口服递送研究围绕有效性、安全性、成药性三大目标开展。有效性主要通过提升多肽胃肠道稳定性和促进高效跨屏障转运实现; 安全性侧重评估各类递送手段存在的潜在风险; 成药性则需遵循药品注册申报相关要求, 尽量选用组分明确、制备简单的剂型及易于规模化工业化生产的制备工艺。多肽胃肠道稳定性改善主要针对人体化学屏障和免疫屏障, 主要采用多肽结构修饰、吸收微环境 pH 调控、肠溶包衣、酶抑制等技术; 高效跨屏障转运主要用于克服消化道物理屏障, 通常采用促进肠黏膜滞留与渗透、促渗、药械组合递送等技术。

2.1 胃肠道稳定化技术

多肽结构修饰是改善多肽胃肠道稳定性的常用方法, 早期开发的环状短肽是该技术的典型代表, 已上市的口服环孢素 A、去氨加压素、奥曲肽均为环肽修饰类制剂。环肽结构可减少肽链 N 端与 C 端的暴露, 降低外肽酶对多肽的降解风险。该研究思路同样可用于多肽结构优化, 已有研究将 GLP-1 第 8 位丙氨酸替换为非天然氨基酸 α -氨基异丁酸, 以延长多肽体外作用半衰期^[1]。

吸收微环境 pH 调控技术通过加入碳酸氢钠、柠檬酸、磷酸盐等缓冲体系, 抵御胃肠道 pH 环境波动干扰, 形成 pH4~5 的药物吸收微环境, 减少强酸环境对多肽的破坏, 降低胃蛋白酶活性, 维持多肽空间结构稳定。肠溶技术可达到类似的稳定效果。两类技术所用辅料毒性和副作用均较低, 具有良好的应用价值。

酶抑制技术主要用于抑制胃肠道蛋白酶活性, 相关研究表明, 大豆胰蛋白酶抑制剂可显著降低胰胰岛素的胃肠道降解率^[2]。该技术可能干扰机体正常内源性肽的吸收过程, 存在长期治疗的毒理学风险, 仍需进一步开展验证研究。

2.2 高效跨屏障转运技术

肠黏膜滞留与渗透技术包含 2 种作用模式: 前者主要采用壳聚糖等荷正电黏附分子, 与黏膜表面荷负电黏蛋白发生非共价结合, 提升药物与肠黏膜黏附能力; 后者则以减少药物与黏蛋白的结合, 促

进药物快速穿透黏液层为目标, 一般采用表面高度亲水且电中性的给药系统, 如聚乙二醇修饰体系。值得注意的是, 高度亲水修饰并不利于药物后续肠上皮跨膜转运, 实际应用中需综合权衡技术利弊。

促渗技术已成功应用于上市口服多肽制剂, 典型品种为口服奥曲肽和司美格鲁肽。口服奥曲肽制剂以中链脂肪酸盐(辛酸钠)为促渗剂, 与多肽、聚乙烯吡咯烷酮、疏水介质复配制成混悬液, 增加肠上皮细胞通透性, 同时利用肠溶胶囊递送, 避免药物被胃液分解。口服司美格鲁肽同样以辛酸钠为促渗剂, 辛酸钠可将胃内片剂周围局部环境 pH 提高至近中性区间, 该 pH 条件可改善司美格鲁肽的溶解性能, 同时降低胃水解酶、蛋白酶的生物活性, 有效减少多肽药物的胃肠道降解损耗。该技术存在明显应用局限, 不仅制剂生物利用度偏低, 大剂量促渗剂易引发消化道毒性反应, 且技术适用范围有限, 难以推广至其他多肽口服制剂的研发。

药械组合技术的典型代表是肠道微针系统。目前已报道的新型装置包括自定向微米涂布器、胃内自主复位式 SOMA 微针装置、磁响应微针机器人、气体膨胀驱动型可溶性微针等。微针具有良好的黏膜穿透性、微创性及可控释放特性, 生物利用度较高, 受到生物医学工程领域研究者的广泛关注。该技术的应用局限主要包括存在潜在的黏膜损伤、触发条件稳定性不足及制备成本较高等问题。

2.3 组合技术应用

多肽口服给药会同时受到消化道化学屏障、免疫屏障和物理屏障的制约, 以及潜在毒性和副作用的限制, 单一递送技术难以达到理想的递送效果, 多种技术联合应用已成为多肽口服递送领域的重要发展趋势。常用技术组合分为 2 类, 一类是促进多肽药物胃肠道稳定的环肽修饰技术、吸收微环境 pH 调控技术、肠溶技术、酶抑制技术, 另一类是促进多肽药物高效跨屏障转运的肠黏膜滞留与渗透技术、促渗技术等。现有上市口服多肽制剂均采用多技术联用方案, 其中口服司美格鲁肽结合促渗技术与微环境 pH 调控技术, 口服奥曲肽则联合应用环肽稳定化技术、促渗技术和肠溶技术。为保护消化道正常生理功能、保障用药安全, 各类递送技术的作用强度均受到合理限制, 最终造成该类药物人体生物利用度仅约 1%, 动物实验生物利用度为 3%~8%, 整体药物递送效率较为有限^[3-6]。

3 多肽类药物口服递释系统研究的主要进展

以物理包封保护为基础的递释系统, 兼顾多肽稳定化和高效跨屏障转运的双重作用, 在多肽

口服给药领域具有较高研究价值。

3.1 自乳化给药系统

自乳化给药系统口服进入胃肠道后，可在胃肠道蠕动作用下自发形成粒径小于 100 nm 的微乳，微乳所含的表面活性剂和助表面活性剂，可促进多肽药物穿透肠上皮细胞，提升药物渗透与吸收效率。环孢素 A 软胶囊是目前唯一上市的自乳化多肽口服制剂，该制剂采用短链亲脂性侧链环肽结构，借助纳米微乳及促渗作用实现肠上皮细胞吸收。

自乳化给药系统仍存在明显的技术短板，除普遍存在的生物利用度不足问题外，处方中添加的表面活性剂和助表面活性剂 2 类功能性辅料还存在潜在毒性风险。相关风险包括 2 类辅料的安全浓度阈值、不同品类表面活性剂的毒性差异，以及上述 2 类辅料长期使用的毒性数据缺失等问题。因此，目前采用自乳化技术的多肽口服产品尚不多见。

3.2 脂质体及脂质纳米载体技术

脂质体技术已广泛应用于各类药物递释系统研发，已上市产品以注射给药剂型为主。尽管目前已有较多脂质体用于多肽口服给药的研究报道，但受限于脂质体自身半固体结构特性，以及消化道复杂的吸收代谢环境，暂无多肽口服脂质体制剂成功上市。

近年来，脂质纳米载体得到广泛关注。该载体以生物相容性脂质材料为基质，通过溶解、分散或包裹的方式负载药物，主要包括脂质纳米粒 (lipid nanoparticle, LNP)、固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticle, SLN)、纳米结构脂质载体 (nanostructured lipid carrier, NLC) 等，具有减少胃肠道酶解、促进小肠上皮吸收、生物相容性好等优势，理论上适合多肽类药物的口服给药。

目前已上市 LNP-mRNA 相关产品主要利用 mRNA 强负电性特征，采用微流控技术与阳离子脂质快速复合形成内核为脂质纳米粒子，外层包裹脂质体的载体结构。mRNA 由核苷酸单元组成，每个核苷酸单元包含 1 个强负电性磷酸基团，易与阳离子脂质结合形成纳米粒。现有 LNP-mRNA 产品仅应用于肌肉注射给药，未见有口服制剂的研究和上市报道。多肽的带电性质由分子中氨基酸在环境 pH 条件下的解离状态决定，总体上与阳离子、阴离子脂质的结合能力较弱，因此微流控技术难以实现多肽的高效脂质包封，不适用于多肽口服载体的制备。

疏水离子配对技术逐步应用于 SLN 和 NLC 的多肽载药工艺中，其技术原理是利用阴离子、阳离子或两性离子表面活性剂，中和多肽分子净电荷以增加多肽亲脂性。已有研究证实，多肽药物的 SLN

载药量可突破 10%^[7]，且 SLN 载体可在肠道内完整吸收。NLC 利用无序的脂质晶体结构特性，能够进一步提升载体载药量和药物包封率。有研究采用疏水离子配对技术结合脂肪酸凝聚法，制备得到甘精胰岛素 NLC，其混悬液剂型和固体粉末胶囊剂型均可在健康大鼠体内发挥降血糖药效^[8]。目前，多肽 SLN 和 NLC 口服吸收技术仍处于早期探索阶段，主要技术难点是提升多肽载药量及开发适合工业化生产的制备工艺。

3.3 其他纳米粒技术

现有多肽口服纳米载体的相关研究主要集中在载体结构优化与功能修饰，包括载体外形跨黏液结构设计、表面外泌体或细胞膜包裹修饰及主动靶向修饰。上述改性方式可促进纳米载体介导药物完成顶膜侧入胞、溶酶体逃逸、高尔基体介导基底外侧出胞的完整转运过程，进一步完善了纳米载体肠道转运的理论体系。现有研究表明，纳米粒在消化道的吸收过程主要依赖肠上皮组织微皱褶细胞 (microfold cell, M 细胞) 完成。尽管目前已积累较多多肽纳米粒口服吸收的相关研究成果，但受限于肠上皮组织 M 细胞占比低、转运效率有限的生理特点，具有良好成药性与产业化前景的研究成果仍非常少见。

4 本期专题的主要内容

本期专题聚焦多肽口服制剂在成药性及产业化过程中面临的各类难题，从多肽口服制剂技术进展、体内转运途径、评价模型、制剂设计策略、临床应用现状 5 个方面，邀请国内相关领域知名学者撰写全面、系统的研究进展综述，以期从基础、临床及产业化层面，为多肽口服递送研发工作提供参考。

5 结论与展望

与注射给药途径相比，多肽口服给药在临床安全性和患者用药依从性方面具有显著优势。环肽修饰技术的应用，使环孢素 A、去氨加压素、奥曲肽等短肽类多肽药物实现口服制剂的商业化转化。以辛酸钠为代表的促渗技术推动司美格鲁肽口服片剂成功上市，为大分子量多肽的口服给药研发提供了新的研究方向。多肽胃肠道稳定化技术与高效跨屏障转运技术的单独应用及联用，推动多肽口服给药再次成为药剂学领域的研究热点，但相关递送体系中所用辅料带来的潜在毒性和副作用制约了制剂药效发挥和成药性提升。脂质纳米载体口服递释系统是目前多肽口服成药性研究中具有较高潜力的研发方向。脂质纳米载体联合肠溶技术具有较好的工业

化转化潜力, 后续研究需重点攻克多项关键问题, 包括提高载体载药量、优化药物释放速率调控方式、

阐明给药系统在肠上皮组织的转运机制、完善配套的工业化生产设备体系等技术难题。

[参考文献]

- [1] Peri R V, Anchan H, Jonnalagadda K, *et al.* Designing GLP-1 delivery: structural perspectives and formulation approaches for optimized therapy[J]. *Nutr Diabetes*, 2025, 15(1): 53.
- [2] Mehrotra S, Kalyan Bg P, 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.
- [3] Kjeldsen T B, Hubálek F, Tagmose T M, *et al.* Engineering of orally available, ultralong-acting insulin analogues: discovery of OI338 and OI320[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(1): 616-628.
- [4] Petersen S B, Nielsen L G, Rahbek U L, *et al.* Colonic absorption of salmon calcitonin using tetradecyl maltoside (TDM) as a permeation enhancer[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 48 (4/5): 726-734.
- [5] Weng H, Hu L, Hu L, *et al.* The complexation of insulin with sodium *N*-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]-caprylate for enhanced oral delivery: effects of concentration, ratio, and pH[J]. *Chin Chem Lett*, 2022, 33(4): 1889-1894.
- [6] Twarog C, Fattah S, Heade J, *et al.* Intestinal permeation enhancers for oral delivery of macromolecules: a comparison between salcaprozate sodium (SNAC) and sodium caprate (C10)[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2): 78.
- [7] Griesser J, Hetényi G, Moser M, *et al.* Hydrophobic ion pairing: key to highly payloaded self-emulsifying peptide drug delivery systems[J]. *Int J Pharm*, 2017, 520(1/2): 267-274.
- [8] Muntoni E, Anfossi L, Milla P, *et al.* Glargine insulin loaded lipid nanoparticles: oral delivery of liquid and solid oral dosage forms[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(2): 691-698.

(责任编辑:邢爱敏)