

经鼻脑靶向递药系统的研究进展

王 鹏, 肖学风*

天津中医药大学, 天津 300193

摘 要: 鼻腔与脑在解剖生理上的独特联系使得鼻腔给药作为脑内递药途径成为可能。鼻腔给药作为脑靶向的途径之一, 可有效地使通过其他给药途径不易透过血脑屏障的药物绕过血脑屏障到达脑部, 为中枢神经系统疾病的治疗提供了一种极有发展前景的脑内递药途径。就鼻腔给药脑靶向的依据、影响因素、评价方法、剂型等方面对经鼻脑靶向递药系统的研究现状进行总结。

关键词: 鼻腔给药; 脑靶向; 血脑屏障; 载药系统

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)01-0096-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2013.01.025

Research progress in intranasal drug delivery system for brain targeting

WANG Peng, XIAO Xue-feng

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: The unique anatomy and physiology links between nose and brain make it possible for intranasal drug delivery as delivery pathway to brain. It was suggested that drug nasal delivery system is prospecting in providing a potential treatment against central nervous system diseases, which could effectively make drugs hard to pass through blood brain barrier (BBB) to brain. Status of study on the bases of nasal delivery system, influencing factors, evaluation methods, and dosage forms were reviewed to summarize the process of intranasal drug delivery for brain targeting.

Key words: intranasal drug delivery; brain targeting; blood brain barrier; drug delivery system

近年来, 诸如脑肿瘤、老年痴呆、中风等脑部疾病的发病率不断增加, 对人的身体健康影响巨大^[1], 但是此类疾病的药物研发存在着巨大的困难, 其中一个重要的原因就是血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的存在。BBB 是介于血液与中枢神经系统的神经组织之间, 通透性极低的细胞复合体^[2], 其紧密连接的特征以及转运体和代谢酶的存在, 导致大约 98% 的化学药物和几乎 100% 的大分子药物(包括蛋白多肽和基因药物)难以入脑达到治疗浓度^[3-4]。因此, 开拓新的药物传递系统和新的给药途径, 从而突破 BBB, 将药物定向分布于中枢系统是今后研究的重中之重。鼻腔给药作为一种吸收快、生物利用度高、机体损伤性小、使用方便的全身给药途径已经受到越来越多的人关注。自 Frey 在 1989 年提出可通过鼻腔给药的方式, 使药物直接

进入脑实质并发挥治疗作用以来, 经鼻脑内靶向递药亦取得了令人瞩目的进展, 涉及的药物包括小分子化合物和蛋白质等大分子药物^[5]。本文就近年来经鼻脑靶向转运途径、影响因素等进行描述, 并对经鼻脑内递药涉及的剂型进行总结, 以期为研究人员经鼻脑靶向的研究提供参考。

1 经鼻脑内递药的解剖学依据及研究可行性

现代解剖学显示, 鼻腔和脑之间存在着一条可以绕过 BBB 的直接通路, 在生理结构上具有脑靶向的潜力。众多文献也表明, 鼻腔给药是一个很有前途的透血脑屏障递药途径。

1.1 鼻腔解剖生理学特征

人类鼻黏膜表面积大约为 150 cm², 根据功能及组织结构分为前庭区、呼吸区和嗅觉区, 其中嗅觉区大约 10 cm², 是将药物经鼻传递至脑部的主要

收稿日期: 2012-11-15

作者简介: 王 鹏, 硕士研究生, 从事药物新制剂、代谢组学研究。Tel: 15022417916 E-mail: binbinmanzhouli@126.com

*通信作者 肖学风(1966—), 女, 教授, 从事中药药物动力学、代谢组学研究。Tel: (022)81820938 E-mail: kai1219@163.com

部位。该区黏膜主要由支持细胞构成,其间分布着嗅细胞,嗅细胞的中枢突形成无髓的嗅神经纤维,集成一些神经束后,向上穿行在黏膜下层,交叉成嗅丝,穿过筛孔,与大脑的嗅球相连^[6]。鼻腔给药后,药物分子可以通过嗅部黏膜,沿着嗅神经进入大脑和脑脊液,从而绕过 BBB 进入中枢神经系统(central nervous system, CNS),发挥治疗作用^[7-9]。另外,十二对脑神经中有 3 对在鼻腔黏膜有分布^[10],使得药物经鼻吸收后,可以通过刺激鼻内神经,反射性调节脑部,从而对脑部疾病起到治疗作用。鼻腔的特殊结构决定了与脑部的密切联系,具有开发经鼻脑靶向给药的显著优势。

1.2 药物经鼻入脑的可能转运机制

药物经鼻转运至脑是多种方式结合作用的结果,目前国内外比较认可的包括 3 条通路:(1) 嗅神经通路:药物被嗅神经元轴突末梢摄取,经轴浆转运至嗅球,进一步到达脑部。这是药物经鼻入脑绕过 BBB 最直接的方式,但此通路起效慢,使药物无法迅速到达大脑或者 CNS^[8]。多数病毒以及金属离子是通过此通路到达脑部^[11-12];(2) 嗅黏膜上皮通路:药物分子通过支持细胞的间隙或支持细胞与嗅神经之间的裂隙,经细胞外途径,或者借助载体转运、胞饮、被动扩散进入支持细胞或腺细胞这种细胞内转运途径,迅速进入中枢。多数小分子可通过嗅黏膜上皮通路吸收入脑,此通路一般较嗅神经通路的吸收迅速^[13];(3) 血液循环通路:药物首先通过呼吸部黏膜或者嗅区固有层进入血液循环,再从血液循环通过 BBB 到达脑脊液或脑部,相对于前两条直接入脑通路,此途径是一种间接入脑的方式。这种途径仅适合相对分子质量小的亲脂性药物;(4) 其他可能的通路:包括淋巴系统、三叉神经、视神经等通路^[14-16]。

1.3 经鼻脑靶向的优势

为了提高脑内药物浓度,研究者采用了各种方法。从宏观上,大体分为侵袭性的给药方法和非侵袭性的给药方法。侵袭性给药方法包括利用 BBB 扰乱技术,通过颈动脉输注甘露醇等高渗性物质,或血管活性物质如缓激肽及其类似物 RMP-7 等,使 BBB 细胞间隙暂时性增大,提高药物入脑量。有学者利用上述方法使酶的脑内浓度有所提高^[17]。近年来,也有研究利用超声等物理手段扰乱 BBB,从而提高药物脑内递送^[18]。另外,脑内植入、脑室注射、鞘内注射等介入性脑内递药技术也属于侵袭性给药

方式增加脑内药物浓度。上述方法造价高,安全性差,易造成脑部感染和外科损伤,因此不能普遍被采用。非侵袭性给药方法可分为两类,一类是以化学为基础的脑靶向递药系统,如制备脂溶性较高的前体药物^[19]和化学药物传递系统^[20],药物主要以被动扩散的方式透过 BBB;另一类是以生物学为基础的脑靶向递药系统,药物主要通过受体介导、吸附介导或转运体介导的方式实现跨 BBB 转运。这两种方法一般需要注射给药,长期应用不仅使用不便,患者的依从性也较差。目前脑靶向研究领域的另一热点就是经鼻给药绕过 BBB 实现脑内递药。

相对于其他的脑内递药方式,经鼻脑靶向具有显著的优势:以非侵入方式给药,安全性高;增加大分子、极性药物的入脑量,降低其外周的毒副作用;患者可自主用药,用药方便,起效快。由于鼻腔与脑部的天然联系以及各种显著的优势,众多学者认为有必要对此进行深入探索,使其成为药物入脑的一条途径。

1.4 可经鼻腔入脑的物质种类

文献表明,可以经鼻入脑的物质种类丰富。20 世纪,西方学者发现病毒可沿着嗅神经进入脑内^[21]。许多金属离子(锰、铝、镉、汞、镍、锌、钴等)^[12,22-23]、头孢氨苄^[24]、可卡因^[25]等小分子化合物,以及蛋白质等大分子^[25]均可经鼻入脑。最近研究发现,完整的干细胞鼻腔给药后也可以被递送入脑^[27]。

2 影响药物经鼻黏膜吸收入脑的主要因素

药物经鼻给予后,部分进入 CNS,部分进入血液循环,部分被鼻黏膜纤毛清除。影响药物经鼻黏膜吸收入脑的多少取决于药物的理化性质、处方剂型因素、给药方式、生理因素以及种属差异等多种因素。通常,相对分子质量小于 1 000、脂溶性强、带正电荷的药物分子易被鼻腔吸收;液体喷雾剂的生物利用度高于滴鼻剂,粉末制剂、凝胶制剂又比液体制剂的生物利用度高;实验动物的仰卧位有利于药物的吸收;纤毛的摆动速率以及黏膜部位的状况对药物的吸收影响很大^[6]。

3 经鼻脑内递药研究常用的实验方法^[28]

目前鼻腔给药的脑靶向性评价大都采用药动学方法或者药效学方法。

3.1 小脑延髓池穿刺术(穿刺单点法)

能够测定大鼠给药后一定时间脑脊液中的药物浓度,但由于大鼠抽出脑脊液后,正常颅内压难以

维持,受制于脑脊液体积的限制,不能获得药物在脑脊液中随时间而变化的完整数据,也难以区分药物在脑组织中分布的差异,因此此法已经较少应用在脑靶向研究中。

3.2 脑组织匀浆法

可了解给药后特定时间点药物在脑组织的分布情况,但为了避免实验动物的个体差异,一般要求动物的样本量大。谢贻珽^[29]采用脑组织匀浆法测定了 CSO-SA/DOX、PEG-CSO-SA/DOX、angiopep-2-PEG-CSO-SA/DOX 3 种给药胶束的脑内药物浓度,证明 PEG 修饰和 angiopep-2 修饰后可以增加药物脑组织分布。

3.3 放射性核素标记法

适用于多肽蛋白鼻腔给药后的脑分布研究,检测迅速,灵敏度高,但不能区分原药、降解物或结合物,使得测定的总放射性不能代表母体药物在机体中的真实浓度。神经生长因子 NGF 被发现能够通过鼻腔给药到达脑部便是通过 ¹²⁵I 标记^[30]。

3.4 脑部微透析法

微透析法是近年来迅速发展起来的,具有良好的时间和空间分辨性的测定 CNS 中游离药物浓度的方法,可在单一动物连续取样测定,也可得到药物在不同脑组织中的浓度分布。但该方法对仪器的要求较高,成本高,不利于大批量实验。王晓梅^[31]采用此法考察了雌二醇鼻用制剂的脑内靶向性,发现雌二醇亚微乳剂的脑靶向性最佳。

3.5 药效评价法

当药物浓度难以测定时,可借助药理效应来评价药物经鼻黏膜吸收入脑的情况。

4 经鼻脑内递药制剂的研究

尽管众多文献报道表明药物可经鼻腔直接吸收入脑,但人们也发现直接转运量很低,鼻黏膜的药物吸收量有限。因此鼻腔脑靶向研究的关键问题是如何促进药物在鼻黏膜的吸收,从而增加脑内药物浓度。目前采用较多的方法除了加入吸收促进剂或者结构修饰外,就是通过改变药物的剂型,增加药物在鼻黏膜部位的富集和滞留时间,或者利用嗅黏膜的生理特点——嗅黏膜上皮细胞存在多种糖基,进行微粒给药系统的修饰,从而增加药物的跨膜转运。

4.1 经鼻途径的脑内被动递药

目前鼻腔给药的主要剂型有溶液剂、粉末剂等常规剂型以及凝胶剂^[32]、脂质体^[33]、纳米粒^[34]、微

乳^[35]、粘附性微球^[36]等新型给药系统。其中溶液剂简单易制备,是目前研究最多的剂型,适合基础研究时给小动物应用,一般包括滴鼻剂和喷雾剂,由于溶液喷雾剂在给药时,药物以微小液滴与鼻黏膜接触,分散均匀,吸收较完全,且脑靶向性比滴鼻剂好^[37],因此鼻腔给药溶液剂多以喷雾方式给药。凝胶剂,纳米粒等新型给药系统不同程度地延长了药物在鼻黏膜的停留时间,减小了药物对黏膜的刺激,提高了药物的生物利用度,具有潜在的优势。陈恩等^[38]比较了柴胡挥发油即型凝胶剂和溶液剂对发热家兔的退热作用,前者的退热效果持续时间显著延长。Betbeder 等^[39]将吗啡包裹于多糖制备的纳米粒中,鼻黏膜给药的脑部生物利用度和镇痛效果较普通吗啡制剂有显著提高,且作用持久。Kumar 等^[40-41]证明了纳米乳和生物粘附性微乳经鼻给药确实能够快速、高效地入脑,另外将药物包载于纳米粒中,可避免被鼻腔中的酶降解,增加药物的稳定性,加之生物体对纳米粒具有良好的耐受性等优点,使得这一剂型对鼻腔给药具有重要意义。

4.2 经鼻途径的脑内主动递药

上述新型载体只能在一定程度上提高药物透黏膜吸收的能力,纳米粒载药系统也可以保护药物不被鼻腔中的酶降解,但由于滞留时间以及药物在鼻黏膜吸收部位选择性方面的问题,使得药物仍不能够达到有效的临床治疗浓度。因此凝集素修饰的纳米载药系统应运而生。

近年来的组织化学研究发现,鼻黏膜上皮细胞存在多种糖基,其中 *N*-乙酰胺基葡萄糖、*L*-岩藻糖等在嗅黏膜上的表达显著高于呼吸黏膜,这些糖基可分别与麦胚凝集素、荆豆凝集素、蛙凝素等特异性结合,将信号传导到细胞内,诱导细胞的胞吞和转运^[42],从而主动转运药物入脑。高小玲^[43]将麦胚凝集素和荆豆凝集素分别修饰于载血管活性肠肽的 WGA 纳米粒,经鼻给药后,脑内药物浓度相比未修饰的纳米粒组有显著提高。Wu 等^[44]用蛙凝素修饰包载神经肽 S14G-HN 的脂质液晶纳米粒,产生相同治疗作用的剂量是未修饰的 1/3。

5 经鼻脑内递药的局限性

鼻腔给药脑靶向作用从作用机制到药物剂型的研究已经得到众多学者的认可,但是仍应理性的看待鼻腔给药系统,其同样存在着一些局限性:(1)由于鼻纤毛的运动,使得药物与鼻黏膜表面接触时间大大缩短,导致药物在鼻腔中流失;(2)鼻腔的

有限容积限制了单次用药量; (3) 实验动物和人在解剖上存在较大差距, 动物模型的结果与人体实验可能有显著差异; (4) 实验研究时, 大鼠常置于麻醉状态, 对鼻黏膜刺激的喷嚏反射敏感性低, 增强了药物的吸收; (5) 鼻腔的生理状况对药物的吸收影响较大; (6) 药物及制剂辅料可能对鼻腔粘毛具有毒性作用。尽管如此, 药物经鼻腔给药绕过 BBB 直接进入脑脊液或脑组织, 仍是一种中枢神经系统安全、便捷、无损的给药方法, 因此需要做的就是进一步提高药物经鼻入脑的转运量, 减少鼻腔生理变化导致的药物吸收差异大的问题, 降低鼻用制剂的刺激性和长期使用的毒性。

6 展望

找到一种良好的脑靶向性载体携带药物是提高药物经鼻脑内递药效果的关键所在。目前关于凝集素修饰微粒给药系统为此提供了一条良好的思路, 研究人员可以借鉴此种途径, 利用 BBB 存在的受体, 对凝集素修饰的微粒给药系统修饰 BBB 受体的配体, 使得药物载体在更多的靶向于嗅区黏膜的同时, 也能够更多的利用受体介导穿透 BBB, 达到双靶向的目的。鉴于此, 建议要寻找适宜的受体, 此受体不会被内源性配体饱和, 并且在疾病状态下表达稳定, 甚至表达能够增加; 另外要寻找性能优良的辅料, 具有溶解性适宜, 粘附性好, 自身能够促进药物吸收, 并且带正电荷, 鼻黏膜刺激性小等特点。因此, 日后辅料和制剂以及药理学研究领域的研究情况将影响鼻腔给药脑内递药的发展。

参考文献

- [1] Palmer A M. The role of the blood-CNS barrier in CNS disorders and their treatment [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(1): 3-12.
- [2] van Vliet J A, Bahra A, Martin V, *et al*. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study [J]. *Neurology*, 2003, 60(4): 630-633.
- [3] Pardridge W M. Drug targeting to the brain [J]. *Pharm Res*, 2007, 24(9): 1733-1744.
- [4] 丁 兴, 詹 臻. 中药对血脑屏障干预作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2006, 37(10): 附 3-附 5.
- [5] 赵 雁, 陶 涛, 岳 鹏, 等. 药物经鼻-脑转运的离体牛嗅黏膜模型及体内外相关性 [J]. *中国医药工业杂志*, 2007, 38(3): 210-214.
- [6] 黄惠锋. 安宫牛黄鼻用脑靶向制剂的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [7] Vyas T K, Shahiwala A, Marathe S, *et al*. Intranasal drug delivery for brain targeting [J]. *Curr Drug Deliv*, 2005, 2(2): 165-75.
- [8] Graff C L, Pollack G M. Nasal drug administration: potential for targeted central nervous system delivery [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(6): 1187-1195.
- [9] Illum L. Is nose-to-brain transport of drugs in man a reality? [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, 56(1): 3-17.
- [10] 严振国, 施雪筠. 解剖生理学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004: 188-199.
- [11] Narita M, Uchimura A, Kawanabe M, *et al*. Invasion and spread of equine herpesvirus 9 in the olfactory pathway of pigs after intranasal inoculation [J]. *J Comp Pathol*, 2001, 124(4): 265-272.
- [12] Brenneman K A, Wong B A, Buccellato M A, *et al*. Direct olfactory transport of inhaled manganese ((54)MnCl(2)) to the rat brain: toxicokinetic investigations in a unilateral nasal occlusion model. [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000, 169(3): 238-248.
- [13] 王 林, 李新平. 鼻腔给药靶向于中枢神经系统的可行性 [J]. *中国高等医学教育*, 2007(7): 96-97.
- [14] Dhuria S V, Hanson L R, Frey W H 2nd. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(4): 1654-1673.
- [15] 马玉苹, 马敏敏, 郭芮兵, 等. 转化生长因子 $\beta 1$ 经鼻三叉神经通路入脑研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2008, 33(2): 219-221.
- [16] 毛蕾蕾, 孙保亮. 克服血脑屏障脑靶向给药的研究和应用 [J]. *泰山医学院学报*, 2010, 31(1): 71-74.
- [17] Brasnjevic I, Steinbusch H W M, Schmitz C, *et al*. Delivery of peptide and protein drugs over the blood-brain barrier [J]. *Prog Neurobiol*, 2009, 87(4): 212-251.
- [18] Choi J J, Wang S, Tung Y S, *et al*. Molecules of various pharmacologically-relevant sizes can cross the ultrasound-induced blood-brain barrier opening *in vivo* [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(1): 58-67.
- [19] Rautio J, Laine K, Gynther M, *et al*. Prodrug approaches for CNS delivery [J]. *APPS J*, 2008, 10(1): 92-102.
- [20] Bodor N, Buchwald P. Barriers to remember: brain-targeting chemical delivery systems and Alzheimer's disease [J]. *Drug Discov Today*, 2002, 7(14): 766-774.
- [21] Perlman S, Barnett E, Jacobsen G. Mouse hepatitis virus and herpes simplex virus move along different CNS pathways [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1993, 342: 313-318.
- [22] Lewis J, Bench G, Myers O, *et al*. Trigeminal uptake and clearance of inhaled manganese chloride in rats and mice

- [J]. *Neurotoxicology*, 2005, 26(1): 113-123.
- [23] Persson E, Henriksson J, Tjälve H. Uptake of cobalt from the nasal mucosa into the brain via olfactory pathways in rats [J]. *Toxicol Lett*, 2003, 145(1): 19-27.
- [24] Sakane T, Akizuki M, Yoshida M, *et al.* Transport of cephalexin to the cerebrospinal fluid directly from the nasal cavity [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1991, 43(6): 449-451.
- [25] Chow H S, Chen Z, Matsuura G T. Direct transport of cocaine from the nasal cavity to the brain following intranasal cocaine administration in rats [J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(8): 754-758.
- [26] Liu X F, Fawcett J R, Thorne R G, *et al.* Intranasal administration of insulin-like growth factor-I bypasses the blood-brain barrier and protects against focal cerebral ischemic damage [J]. *J Neurol Sci*, 2001, 187(1/2): 91-97.
- [27] Danielyan L, Schäfer R, von Ameln-Mayerhofer A, *et al.* Intranasal delivery of cells to the brain [J]. *Eur J Cell Biol*, 2009, 88(6): 315-324.
- [28] 蒋新国. 脑靶向递药系统 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 308-309.
- [29] 谢贻琰. 壳聚糖硬脂酸嫁接物给药系统的脑靶向研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2012.
- [30] Frey W H, Liu J, Chen X Q, *et al.* Delivery of 125I-NGF to the brain via the olfactory route [J]. *Drug Deliv*, 1997, 4(2): 87-92.
- [31] 王晓梅. 雌二醇鼻腔给药脑靶向制剂的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [32] 李楠, 叶英杰, 杨明, 等. 鼻用黄芩苷磷脂复合物原位凝胶脑靶向性研究 [J]. 中国药学杂志, 2011, 46(16): 1254-1257.
- [33] Law S L, Huang K J, Chou H Y. Preparation of desmopressin-containing liposomes for intranasal delivery [J]. *J Control Release*, 2001, 70(3): 375-382.
- [34] Wang X, Chi N, Tang X. Preparation of estradiol chitosan nanoparticles for improving nasal absorption and brain targeting [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(3): 735-740.
- [35] Zhang Q, Jiang X, Jiang W, *et al.* Preparation of nimodipine-loaded microemulsion for intranasal delivery and evaluation on the targeting efficiency to the brain [J]. *Int J Pharm*, 2004, 275(1/2): 85-96.
- [36] Vyas T K, Babbar A K, Sharma R K, *et al.* Intranasal mucoadhesive microemulsions of zolmitriptan: preliminary studies on brain-targeting [J]. *J Drug Target*, 2005, 13(5): 317-324.
- [37] Henry R J, Ruano N, Casto D, *et al.* A pharmacokinetic study of midazolam in dogs: nasal drop vs. atomizer administration [J]. *Pediatr Dent*, 1998, 20(5): 321-326.
- [38] 陈恩, 陈钧, 曹师磊, 等. 柴胡鼻用 pH 敏感型原位凝胶的制备及退热效果评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2008, 39(9): 666-670.
- [39] Betbeder D, Spérandio S, Latapie J P, *et al.* Biovector nanoparticles improve antinociceptive efficacy of nasal morphine [J]. *Pharm Res*, 2000, 17(6): 743-748.
- [40] Kumar M, Misra A, Babbar A K, *et al.* Intranasal nanoemulsion based brain targeting drug delivery system of risperidone [J]. *Int J Pharm*, 2008, 358(1/2): 285-291.
- [41] Kumar M, Misra A, Mishra A K, *et al.* Mucoadhesive nanoemulsion-based intranasal drug delivery system of olanzapine for brain targeting [J]. *J Drug Target*, 2008, 16(10): 806-814.
- [42] Gabor F, Bogner E, Weissenboeck A, *et al.* The lectin-cell interaction and its implications to intestinal lectin-mediated drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(4): 459-480.
- [43] 高小玲. 凝集素修饰纳米粒经鼻入脑的递药特性研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2007.
- [44] Wu H, Hu K, Jiang X. From nose to brain: understanding transport capacity and transport rate of drugs [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008, 5(10): 1159-1168.