

美国 FDA 鼻用制剂监管科学研究进展及启示

廖萍¹, 葛渊源¹, 曹萌¹, 赵璐², 贾国舒³, 张景辰⁴, 陈桂良^{1*} [1.上海药品审评核查中心, 上海 201210; 2.甘肃省药品监督管理局审核查验中心(甘肃省疫苗检查中心), 兰州 730030; 3.中国药科大学, 南京 211198; 4.国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心, 上海 201210]

摘要: **目的** 介绍美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)鼻用制剂监管科学进展, 为中国鼻用制剂开发、生产、质量控制、监管提供参考和借鉴。**方法** 通过对法规和文献进行翻译、整理与研究, 介绍 FDA 关于鼻用制剂的监管科学研究项目和最新进展, 并分析目前鼻用制剂发展中遇到的难点和未来的发展方向。**结果** FDA 鼻用制剂监管科学主要方向为评价潜在的生物等效性方法作为比较临床终点生物等效性研究的替代方案, 运用数字技术建立计算机模型研究鼻部吸收影响因素、药动学和药效学特征, 以及儿童用药研究、鼻脑递送等, 旨在开发新工具、新方法、新标准, 为优化监管策略、提高监管效率提供科学依据。**结论** 本文总结了 FDA 鼻用制剂监管科学最新研究成果, 为监管机构管理人员提供参考, 为提升中国药品监管质量和效率、实现国际接轨提供新思路与新方法。

关键词: 鼻用制剂; 鼻腔给药; FDA; 监管科学; 证据权重法

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)20-2766-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231873

引用本文: 廖萍, 葛渊源, 曹萌, 等. 美国 FDA 鼻用制剂监管科学研究进展及启示[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2766-2773.

Progress and Enlightenment of FDA Regulatory Science Research on Nasal Preparations

LIAO Ping¹, GE Yuanyuan¹, CAO Meng¹, ZHAO Lu², JIA Guoshu³, ZHANG Jingchen⁴, CHEN Guiliang^{1*} [1.Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210, China; 2.Center for Inspection of Gansu Drug Administration(Center for Vaccine Inspection of Gansu), Lanzhou 730030, China; 3.China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 4.Yangtze River Center for Drug Evaluation and Inspection of National Medical Products Administration, Shanghai 201210, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the scientific progress in the regulation of nasal preparations by the US Food and Drug Administration(FDA), and provide reference and inspiration for the development, manufacture, quality control and supervision of nasal preparations in China. **METHODS** Regulations and literature relevant to the nasal preparations were translated and collated, and research projects and latest developments of FDA regulatory science were introduced. The difficulties encountered in the development of nasal preparations and the future development direction were analyzed. **RESULTS** The main directions of FDA nasal regulatory science were to evaluate potential bioequivalence(BE) methods as an alternative to comparative clinical endpoint BE studies, to employ digital technology to establish computer models, to study the factors influencing nasal absorption, pharmacokinetics and pharmacodynamics characteristics, as well as pediatric drug use studies, nasal-brain delivery, and to develop new tools, new methods, and new standards. It provided a scientific basis for optimizing regulatory strategy and improving regulatory efficiency. **CONCLUSION** This article summarizes the latest research on the regulatory science of nasal preparation, provides a reference for the management personnel of regulatory agencies, and provides new ideas and new methods for improving the quality and efficiency of China's drug regulation and realizing international standards.

KEYWORDS: nasal preparation; nasal delivery; FDA; regulatory science; weight of evidence method

鼻子是一个结构和功能复杂的器官, 是生物体与环境的主要接触区, 是细菌和病毒等传染性颗粒的入口, 也是潜在治疗方法的入口^[1]。鼻腔给药(intranasal drug delivery, INDD)用于临床治疗已有

几个世纪的历史, 具有快速起效、使用方便、非侵入性给药、无首过效应、不良反应较小、黏膜免疫等很多优点。但因鼻腔结构的复杂性、个体差异性, 鼻用制剂的研发、仿制、质量控制等方面还存在诸

基金项目: 上海市药品监督管理局药品监管科学研究课题项目(LX-2023-04)

作者简介: 廖萍, 女, 硕士 E-mail: dimpleliaoping@163.com

*通信作者: 陈桂良, 男, 博士, 教授, 博导 E-mail:

chenguilang@smda.sh.cn

多难点,亟需更多的科学研究数据,为鼻用制剂的评价及监管提供科学依据。本文详细介绍美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)鼻用制剂监管科学研究进展情况,为中国鼻用制剂开发和监管提供借鉴。

1 FDA 监管科学研究概况

FDA 将监管科学定义为“开发新工具、标准和方法以审评 FDA 监管产品的安全性、有效性、质量和性能的科学”^[2]。2011 年 8 月 17 日, FDA 公布“监管科学战略计划”,旨在通过开发新的监管科学工具和方法,提高 FDA 在保障公众健康和安全方面的监管效能和效率。该计划包括以下几个主要方面:一是推进新兴技术如人工智能、区块链、云计算等在监管中的应用;二是支持个性化医疗,通过开展研究,以便更好地理解个体差异对医疗产品安全性和有效性的影响,并为开发

个性化治疗方案提供支持;三是推动数据科学的应用,包括建立更加智能化的数据分析工具,帮助发现、评估和解决医疗产品中的安全问题;四是提高医疗产品开发效率,通过优化评价和审批程序,促进医疗产品开发的高效和快速发展;五是采用新技术,加强食品药品安全监管,更好地保障公众健康;六是加强国际合作,通过与其他监管机构合作,共同解决全球医药行业面临的挑战^[3]。

2011 年“监管科学战略计划”确定了 8 个监管科学研究优先领域,并于 2013 年增加第 9 个战略重点“加强全球产品安全网”,见表 1。

2012 年, FDA 的首席科学家办公室(Office of the Chief Scientist, OCS)设立监管科学和创新卓越中心(Centers of Excellence in Regulatory Science and Innovation, CERSI)项目,通过与学术机构签署合作协议,合作开展监管科学相关研究,以及定期的

表 1 FDA 监管科学研究优先领域
Tab. 1 FDA regulatory science priority research areas

序号	监管科学研究优先领域	实施战略
1	发展现代化毒理学,以提高产品安全性	①开发更好的人类不良反应模型; ②识别和评估可用于非临床和临床评估的生物标志物和终点; ③使用 and 开发计算方法和计算机建模
2	刺激临床评价和个性化医疗的创新,以促进产品开发和患者治疗效果	①开发和完善临床试验设计、终点和分析方法; ②利用现有和未来的临床试验数据; ③识别和鉴定生物标志物和研究终点; ④提高准确性和一致性,并减少用于测量生物标志物的分析方法的平台间变异性; ⑤开发虚拟生理患者
3	支持改善产品制造和质量的新方法	①支持开发和评估新颖和改进的制造方法; ②开发新的分析方法; ③降低产品微生物污染的风险
4	确保 FDA 准备好评价创新的新兴技术	①刺激创新医疗产品的开发,同时开发新的评估工具和方法; ②开发新疗法的评估工具; ③确保安全有效的医疗创新; ④协调新兴技术产品领域的监管科学
5	通过信息科学利用各种数据来改善健康状况	①加强信息技术基础设施开发和数据挖掘; ②为产品生命周期、风险评估和其他监管科学用途开发和应用仿真模型; ③分析大规模临床和临床前数据集; ④整合已有数据,促进预测毒理学模型和模型验证的开发; ⑤开发新的数据源和创新的分析方法和途径
6	实施以预防为重点的食品安全新体系,保护公众健康	①建立并实施集中规划和绩效测评流程; ②改善内部和外部的信息共享; ③保持关键任务科学能力; ④建立专业知识培训体系
7	促进制定医疗对策,以防止对美国 and 全球健康和安全的威胁	①开发、表征和鉴定用于医疗对策(medical countermeasures, MCM)开发的动物模型; ②对评估 MCM 产品安全性、有效性和质量的工具进行现代化改造; ③开发和鉴定疾病或病症的生物标志物; ④加强应急沟通
8	加强社会和行为科学研究,帮助消费者和专业人士就受管制产品做出明智的决定	①了解受众; ②接触受众; ③确保受众理解; ④评估有关受管制产品的沟通的有效性
9	加强全球产品安全网	/

交流、研讨会和培训。截至目前，FDA 已与马里兰大学、加州大学旧金山分校、斯坦福大学、约翰霍普金斯大学、耶鲁大学-梅奥诊所、乔治城大学合作设立多家 CERSI。每个中心都专注于特定领域的监管职责，例如医疗器械、生物制品、药物和食品等，各有优势，同时又结合区位优势^[4]。

除 CERSI 以外，FDA 还与全球各地多所大学建有合作关系，通过设置小额赠款计划、博士后奖学金计划、合作研究补助等专项资金，支持和鼓励更多专业人才从事解决 FDA 监管问题的监管科学研究，通过创新性的研究、培训和学术交流促进监管科学的发展。

2 鼻用制剂监管科学研究项目及进展

笔者对 FDA 近年来开展的鼻用制剂相关监管科学研究项目进行整理，见表 2，发现 FDA 关于鼻用制剂的监管科学研究的主要方向依然为评价潜在的生物等效性(bioequivalence, BE)方法，作为进行比较临床终点(comparative clinical endpoint, CCEP)BE 研究的替代方案^[5]，另外还有关于计算机模型、鼻部吸收影响因素、鼻脑递送等方面的研究，项目由仿制药用户费用修正案(Generic Drug User Fee Amendments, GDUFA)资助。

2.1 CCEP BE 替代方法研究

对于全身作用的药物，血液循环中药物浓度反映了药物吸收的速度和程度，这是评价 BE 的基础。然而，局部作用的药物直接在作用部位发挥治疗作用，局部递送与血药浓度相关性不强，因此传统的药动学(pharmacokinetics, PK)方法不适用于此类药物的 BE 测定。此外，鼻气雾剂、鼻喷雾剂等剂型需要靠设备对药物进行雾化，产品性能还取决于制剂和递送设备之间的相互作用，因此，局部作用鼻用制剂的 BE 评价是一项非常具有

挑战性的任务。

由于局部作用鼻用制剂独特的给药途径和剂型的复杂性，FDA 认为难以依靠单独的某项研究来充分证明此类产品的等效性，因此推荐采用一组证据来证明雾化局部作用鼻产品的 BE。这些证据包括设备和配方的相似性、体外等效性、PK 等效性、药效学(pharmacodynamics, PD)、CCEP BE 等，被称为“证据权重”法^[6]，见图 1。如鼻用混悬液制剂，成分复杂，活性药物成分(active pharmaceutical ingredient, API)的粒径分布(particle size distribution, PSD)有可能影响药物在鼻腔的作用部位以及其体循环的利用率和程度，监管机构往往要求仿制药申请人开展 CCEP BE 证明仿制药与原研药品的质量与疗效一致。CCEP BE 需要花费大量的研究时间与成本，且与其他 BE 方法相比，变异性高，灵敏度低。FDA 及业界都在为寻找更合适的 CCEP BE 替代方法而努力。

建立鼻用悬浮液的证据权重法

通过体外比较研究证明体外性能相似

- 在作用部位的沉积位置和模式应相似，以确保药物吸收进入体循环速率和程度相似。

体外研究的局限性：(1) 体内外研究相关性尚未明确建立；(2) 药物粒度分布(PSD)有可能影响药物在鼻作用部位和体循环中的利用率和程度，但由于悬浮辅料的干扰，很难识别。

因此，BE 研究建议包括体内研究

通过比较 PK 研究证明系统暴露相似

- 确保系统性不良事件具可比较性；作为支持局部递送相似的间接证据。

通过比较临床终点研究证明局部递送相似

- 确认受试品和参比制剂之间没有明显临床差异，为确保等效的局部给药提供证据。

图 1 鼻用悬浮液的证据权重法^[7]

Fig. 1 Weight of evidence method for nasal suspension

表 2 FDA 新发起、正在进行及已完成的鼻用制剂相关研究合同与资助

Tab. 2 New, continuing, and completed FDA contracts and grants related to nasal preparations

研究合同或资助号	研究内容	合作单位	项目状态
资助 1U01FD007657	药物释放和渗透性与鼻脑轴生理药动学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型相关系统数据的整合及临床数据验证	曼彻斯特大学	新发起
合同 75F40120C00172	现有儿童局部作用鼻喷雾剂生物等效性方法的评价	弗吉尼亚联邦大学	进行中
资助 1U01FD006537	鼻黏膜纤毛清除对局部药物吸收的影响	北卡罗来纳州立大学	已完成
合同 75F40119C10079	预测鼻腔皮质类固醇沉积、吸收和生物利用度的计算流体动力学(computational fluid dynamics, CFD)-PBPK 混合模型的修正与改进	应用研究协会公司	已完成
合同 HHSF223201710163C	使用正交分析方法证明鼻用悬浮液制剂的生物等效性	英国巴斯大学	已完成
合同 1U01FD005201	鼻内皮质类固醇吸收的 CFD-PBPK 混合模型的建立	应用研究协会	已完成
合同 HHSF223201810144C	评估鼻喷雾剂体外生物等效性表征试验指标与计算机模拟和体外鼻沉积的关系	弗吉尼亚联邦大学	已完成
合同 HHSF223201310220C	药动学在检测局部作用活性悬浮液鼻制品理化性质差异中的敏感性	美国佛罗里达大学	已完成
合同 75F40120C00036	使用正交分析方法证明鼻用悬浮液制剂的生物等效性	纳米制药公司	已完成

2016年3月,经过8年的审评、拒绝、再递交、再审评、最终接受,FDA正式批准Apotex递交的糠酸莫米松鼻喷雾剂的上市申请^[8]。与之前批准的鼻用制剂仿制药不同的是,该产品验证与原研药品等效所使用的数据来自利用创新技术的体外方法——形态定向拉曼光谱(morphology directed Raman spectroscopy, MDRS),而不是临床终点研究。MDRS通过显微观察形状和大小进行API和辅料组分大体区分,再进一步通过拉曼光谱进行化学鉴定。该技术可以区分API与辅料,并分别进行粒度统计,开创了FDA接受体外方法代替临床终点BE研究的一个先例。但是,MDRS也有局限性,如无法测量粒径<1 μm的颗粒,需要使用补充方法或者其他测定方法来协助评估亚微米API颗粒等。因此,开发更强大和可靠的MDRS方法来表征鼻喷雾混悬剂产品中的API颗粒成为FDA鼻用制剂监管科学研究的一个重要方向。

FDA试验研究办公室与药品质量办公室通过合作,共同开发MDRS方法^[9]。方法开发分为5个步骤:①样品制备;②自动成像,设置最佳光线对比度,设置灰度阈值;③成像滤波器,去除大聚集体、气泡和成像不良的颗粒;④形态滤波器的选择,比较安慰剂、原料药和鼻用混悬液制剂;⑤化学标识,通过拉曼光谱识别API颗粒,并测定所需最小颗粒数。通过对样品中>10 000个颗粒的形态分析发现,形态分布曲线中的纵横比和强度平均值是区分API颗粒与赋形剂微晶纤维素颗粒的2个最有效的参数。API颗粒的拉曼光谱与光谱库相比,相关值均>0.9。研究表明,MDRS可以作为高效实用的PSD检测方法,用来分析混悬剂中的API粒度分布。

FDA与佛罗里达大学签订合同HHSF223201310220C,与纳米制药公司签订合同75F40120C00036,研究目标为评估所选体外研究和PK研究是否能够区分API PSD不同的混悬液鼻喷雾剂配方^[10]。研究制备了2种PSD不同的糠酸莫米松鼻喷雾剂样品,与参比制剂Nasonex[®]具有相同的API含量,但是D₅₀值不同。炭阻断的双向、双盲、交叉PK试验结果表明,粒径较大的配方(MF-II)显示出AUC较小、C_{max}较小的特征。总的来说,体外(MDRS和溶出度)和PK研究对检测API颗粒大小的差异是敏感的,可能被用作CCEP BE替代方法。

FDA与英国巴斯大学签订合同HHSF223201710163C,目标在于采用MDRS和溶出度的联合技术来表征试验药物和参比制剂^[10]。MDRS测定鼻混悬制剂的液滴尺寸、单次驱动含量、喷雾模式、羽流几何形状、API溶解速率和API PSD,溶出度分析证实了MDRS在PSD方面观察到的趋势。研究支持MDRS作为检测鼻混悬制剂PSD的有效工具,并依据MDRS与溶出度的相关性提出可以将溶出度作为评价试验药物与参比制剂BE的关键分析工具。

2.2 鼻腔模型研究

鼻腔结构复杂,个体差异大。人类的鼻腔可以分为3个区域:前庭区、呼吸区和嗅觉区,局部作用药物通常被送到呼吸区的鼻甲区(图2),位于鼻内瓣膜(internal nasal valve, INV)的后方,也称为后侧递送^[12]。鼻用制剂的递送效率,与装置、药物配方、患者相关因素如用药方式、鼻腔结构、鼻腔生理状态等都有密切的关系。使用真实鼻气道几何形状的体外测试和可视化研究有助于了解影响药物递送到鼻腔气道的不同因素。

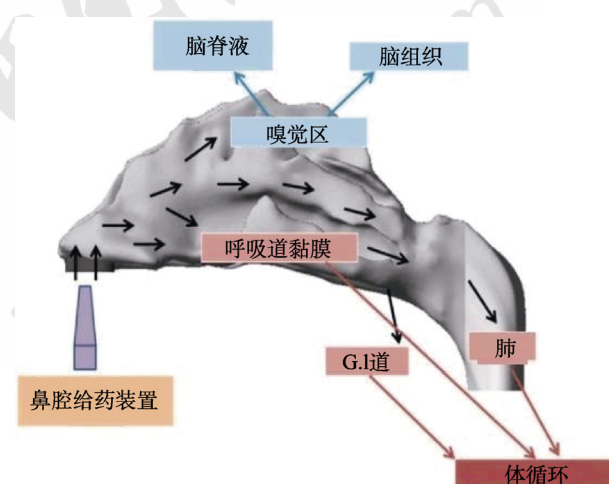


图2 药物颗粒经鼻给药后的分布^[11]

Fig. 2 Disposition of the drug particles after intranasal administration^[11]

为研究局部作用鼻喷剂的体外性质与体内区域沉积之间的关系,弗吉尼亚联邦大学的研究人员继续开发仿真鼻模型(合同#HHSF223201810144C)^[12-14]。该系列模型通过对一定数量的人体鼻腔进行CT扫描,采用MimicsInnovation Suite(Materialise, Belgium)将dicom文件转换为STL格式的数据,包括气道模型的长度 L 、表面积 A_s 、体积 V 以及鼻骨平面与硬腭之间的夹角 θ_1 等,见图3,然后3D打印为仿真模型,见图4。

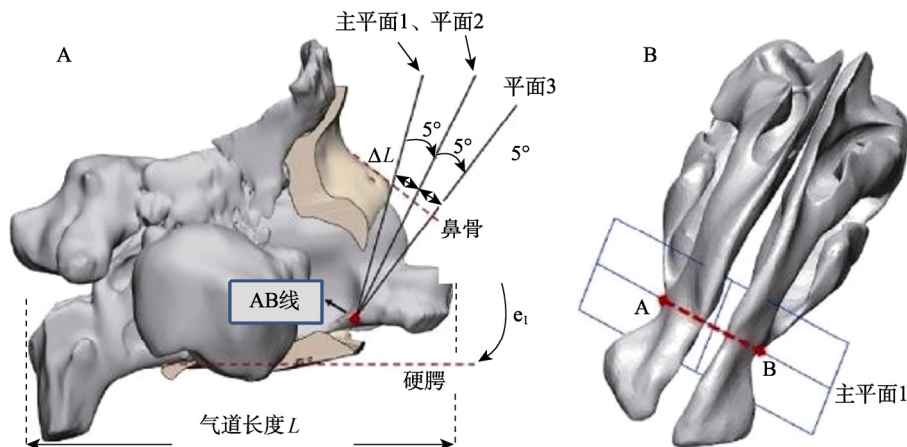


图3 鼻模型的建立^[12]

A—气道长度 L ，鼻骨与硬腭的夹角 θ_1 ，以及切面：主平面1切面与鼻骨前缘切线，并通过鼻中隔两侧下鼻甲，平面2、3-每个旋转 5° 。B—旋转轴(AB线)，连接鼻中隔两侧下鼻甲。

Fig. 3 Anatomically-accurate 3D nasal airway model^[12]

A—airway length L , the angle between the nasal bone and hard palate, θ_1 , and the cutting planes: primary Plane 1, tangential to the anterior edge of the nasal bone and passing through the first appearance of inferior turbinate in both sides of the septum, Plane 2, and 3, each rotated 5° from the previous position are illustrated; B—rotation axis(line AB), along the line connecting the head of the inferior turbinate at the first appearance on both sides of septum, shown on one of the airways, when sinuses were excluded to avoid complexity.



图4 3D 打印的仿真鼻模型(后端的绿色过滤器用于捕集药物)^[13]

Fig. 4 Deposition test setup of nasonex nasal spray(the green filter at the outlet of the model was used to capture any spray droplets)^[13]

研究人员采用该系列模型研究了 INV 后侧区域的鼻腔药物递送范围，并利用现有的体内数据评估受试者间变异性，采用 40 个 21~75 岁成人鼻腔模型对氟替卡松和糠酸氟替卡松的鼻喷剂后侧递送进行统计分析，确定了代表成人低、中、高 PD 的 3 种气道模型，见图 5。并通过比较不同药物的体外鼻沉积与相关的体内数据，对模型进行了外部验证^[13]。关于儿童鼻用模型的研究正在进行中(合同#75F40120C00172)^[16]。

2.3 计算机模型研究

体内测试，包括放射性标记成像或血浆浓度测量，可能提供鼻用制剂临床相关数据，但是价格昂贵，且充满挑战。体外试验，可提供关于不同喷雾

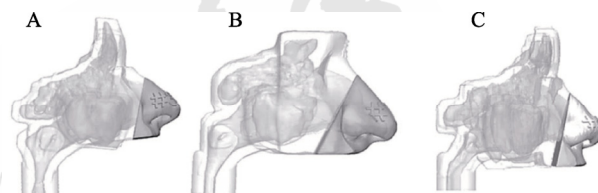


图5 3 种代表性鼻模型

A—低后侧递送；B—中后侧递送；C—高后侧递送。

Fig. 5 There represent nasal model

A—low posterior deposition, B—mean posterior deposition; C—high posterior deposition.

参数的特定装置和配方组合性能的细节，但是人体生理结构的复杂性使得体外试验数据无法准确反映制剂在体内的代谢过程。开发合适的计算机模型，如计算流体动力学(computational fluid dynamics, CFD)模型、基于生理的药动力学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型，将复杂的影响因素融入模型中，用于预测装置和制剂处方对药物递送到作用部位的影响，评估仿制药与原研药疗效一致性，可提高试验准确度和效率，降低试验成本，是 FDA 鼻用制剂监管科学的重要研究方向之一。

2.3.1 CFD 模型 CFD 是流体力学的一个分支，它通过计算机模拟获得某种流体在特定条件下的有关信息，实现了用计算机代替试验装置完成“计算试验”，已广泛应用于航空航天、热能动力、土木水利等领域。鼻喷雾剂借动手动泵的压力、高压气体、超声振动或其他方法将液体内容物转化为雾状形态进行释出，以获得动能较大的雾滴，这些液滴在鼻表面撞击后会产生喷雾-壁相互作用

(spray-wall interaction, SWI)如黏附、扩散、反弹、飞溅,以及沉积后液体运动(post-deposition liquid motion, PDLM),此类过程是控制药物递送到特定鼻区域的量的主要因素之一。这些伴随的物理现象是高度复杂的,有许多相互依赖的因素如液滴的冲击速度和角度、液滴尺寸、密度、黏度、表面张力以及鼻腔表面情况等都可能影响最终递送和吸收结果^[15]。CFD 模型综合应用多学科、多技术,能够定性、定量、个性化分析鼻腔结构与气流的关系,为鼻用制剂在鼻腔内的运动和沉积研究提供参考^[16]。

弗吉尼亚联邦大学的研究人员使用双向耦合和单向耦合 Euler-Lagrange 框架开发了一种新的 CFD 模型(合同#HHSF223201810144C),考虑云运动效应,在平均成人鼻气道模型(捕捉平均药物递送)中模拟喷雾液滴的运输和沉积,以提高 CFD 模型的预测准确性^[19]。双向耦合模拟结果表明,喷射云中动量引起周围气体的位移,导致空气速度沿喷射方向上升,大大增加了中位直径 $\leq 70\ \mu\text{m}$ 的小液滴的移动距离。对于 Flonase Sensimist[®]喷雾剂,与体外数据相比,双向耦合在后沉积分数中产生的相对误差 $<10\%$,而单向耦合的相对误差为 47% 。对于 Flonase[®]喷雾剂,双向耦合并没有改善后沉积一致性,2种方法的相对误差均为 30% ;然而,双向耦合显示后部沉积显著增加。研究结果表明,对于大多数鼻喷雾剂的模拟可能更需要双向耦合,并且其他因素如沉积后液体运动对于更好地捕获 Flonase[®]的最终配方分布亦不容忽视。CFD 显示了喷雾动量对表面液体运动的显著影响,以及由气流产生的剪应力和重力所引起的表面膜运动的变化情况。

此后,研究人员使用 CFD 模型开发了新的 SWI 和 PDLM 模型,以了解在鼻气道几何形状的快速原型测试中发生的鼻喷雾剂-壁相互作用和伴随的表面液层动力学^[17]。

SWI 模型:基于喷壁相互作用的物理原理,用各种无量纲数描述了液滴碰撞的动力学,包括韦伯数 $We = \frac{\rho d V^2}{\sigma}$; 雷诺数 $Re = \frac{\rho d V}{\mu}$; 奥内佐格数 $Oh = \frac{\mu}{\sqrt{\rho \sigma d}}$; 表面光洁度 $R_a^* = \frac{R_a}{d}$; 液膜高度 $h^* = \frac{h}{d}$ 。其中, ρ 、 μ 、 σ 分别为制剂密度、黏度和表面张力; d 为液滴直径; V 为液滴垂直于表面

的撞击速度; R_a 为表面粗糙度; h 为液体表面层厚度。

PDLM 模型: PDLM 模型在 Eulerian 框架下求解了液滴短期撞击后的质量和动量,并与 SWI 模型协同工作。该模型基于薄膜层动力学的润滑理论,仅在壁表面单元(伪三维)上求解。表面液体流动的质量和动量守恒可以描述为:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho h}{\partial t} + \nabla_s \cdot \rho h \bar{V} &= \dot{m}_s \\ \frac{\partial \rho h}{\partial t} + \nabla_s \cdot [\rho h \bar{V} \bar{V} + \bar{D}_v] &= -h \nabla_s [P_{\text{gas}} + P_{\text{gn}} + P_{\sigma}] + \\ &\quad \rho h \bar{g}_r + \frac{3}{2} \bar{\tau}_{fs} - \frac{3\mu}{h} \bar{V} + \\ &\quad \tau_{\theta\omega} + \dot{q}_s \end{aligned}$$

式中, ρ 为制剂密度; h 为液体表面层厚度; ∇_s 为表面梯度算子; $\bar{V}$ 为平均液层速度; $\dot{m}_s$ 为液滴聚集引起的单位壁面积的质量源; $\bar{D}_v$ 为根据二次液体层速度剖面计算出的微分平流项的张量; $\dot{q}_s$ 为表面液滴收集过程中的动量转移; P_{gas} 表述气体流动压力的影响; P_{gn} 表述垂直于壁面的重力分量的影响(称为扩散); P_{σ} 表述基于液层薄膜厚度曲率的表面张力的影响。

研究人员采用该 CFD 模型,分析了鼻用喷雾剂的喷雾锥角、喷雾速度、喷雾椭圆度和液滴尺寸分布变化对区域鼻沉积的影响。研究结果表明,对 PD 影响由大到小的因素分别是喷雾锥角、喷雾椭圆度、特征液滴尺寸、喷雾速度、尺寸分布均匀度^[18]。

2.3.2 混合模型 为研究黏液纤毛清除(mucociliary clearance, MCC)对药物吸收的影响(资助项目#1U01FD006537),北卡罗莱纳州立大学的研究人员通过在开源软件(OpenFOAM)开发和测试了新的计算流体-粒子动力学(computational fluid-particle dynamics, CFPD)与 PBPK 混合模型,见图 6。通过 CFPD 模型模拟药物喷入鼻腔后的运动、沉积、溶解、吸收和黏液纤毛清除,然后用 PBPK 模型模拟药物向器官和组织的迁移和积累,并将模型预测结果与不同糖皮质类固醇的体内实验数据进行了比较,相对差异 $\leq 7\%$ ^[19]。

基于资助项目 1U01FD05201,应用研究协会(Applied Research Associates)开发了不同的鼻用制剂 CBD-PBPK 混合模型。在合同 75F40119C10079

的基础上, 对此模型进行了修改和改进, 并通过在健康人群和鼻炎患者体外鼻模型中收集伽马闪烁成像数据对该混合模型进行了验证。

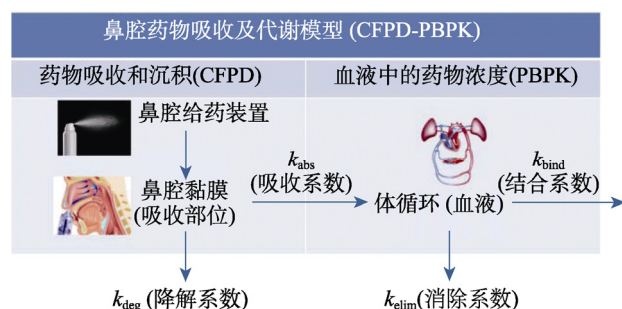


图6 简化的鼻腔药物吸收剂代谢模型(CFPD-PBPK)
Fig. 6 Simplified nasal drug absorption and metabolism model(CFPD-PBPK)

2.4 鼻脑递送

鼻脑递送是利用鼻腔与脑组织间特殊的生理连接, 避开血脑屏障(blood brain barrier, BBB)、肝脏首过效应等限制, 采用非侵入性给药方式, 通过4条可能的途径(呼吸区三叉神经元通路、嗅区嗅觉神经元通路、嗅觉上皮细胞通路直接入脑, 以及通过鼻腔丰富的毛细血管吸收)将药物直接递送入脑, 从而达到治疗中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病的目的, 具有快速吸收、生物利用度高等特点。鼻脑递送作为新型给药方式, 具有特殊的优势, 但也面临众多限制和挑战。例如, 鼻黏膜对小的亲脂性药物($M_r < 1$ kDa)吸收良好, 但对肽和蛋白质等大型亲水性药物($M_r > 1$ kDa)的渗透性较差。此外, 黏液纤毛清除、酶降解等过程和低药物保留时间限制了通过鼻脑递送系统递送药物的效率^[20-21]。为了减少这些限制效应, 优化鼻腔装置技术, 精确定位作用位置和治疗效果, FDA正在开展相应的研究。如FDA资助项目1U01FD007657, 旨在将药物释放和渗透性与鼻脑轴PBPK模型相关系统数据进行整合, 并对该模型进行临床验证。

3 小结

自2011年FDA公布“监管科学战略计划”以来, 监管科学研究在支持FDA科学决策方面一直发挥着关键作用。FDA通过与学术界、研究机构签订合同或者提供资助, 推进监管科学研究, 为监管决策和政策制定开发提供信息所需的新工具和新方法, 获取加速创新所需的数据, 改进监管评估方法, 促进FDA监管产品的可用性, 解决未满足的医疗和公共卫生需求。

鼻用制剂为非侵入性局部给药, 具有患者依从性好、无首过效应、全身不良反应较小等优点。局部作用的鼻用制剂的作用模式是药物液滴和(或)药物颗粒局部沉积在鼻腔黏膜并被吸收, 这取决于原料药、配方和器械特性, 包括液滴或药物颗粒大小和分布模式, 从鼻腔排出的速度, 混悬液产品的药物溶解情况以及通过黏膜屏障被鼻腔受体结合的情况。局部作用的药物不是靠全身吸收后才被递送到作用部位, 血浆水平一般不能反映到达鼻腔作用部位的药物量。经鼻给药后的全身暴露可能发生于药物从鼻黏膜吸收进入体循环时, 或从胃肠道摄入和吸收后。由于这些原因, 鼻用制剂的生物利用度(bioavailability, BA)和BE研究一般会同时考虑局部给药和全身暴露或全身吸收。

在评估鼻用制剂BA和BE时, 一个关键问题是在多大程度上可以单独依靠体外方法, 或依靠体外方法加上临床终点来测量BA和(或)建立BE。体外方法的变数较小, 更容易控制, 更有可能发现产品之间的差异, 但无法精确测定这些测试的临床相关性或测试中差异的大小。临床终点可能高度可变, 对检测产品之间的潜在差异不敏感, 但是临床研究可以明确测定药物的有效性。鼻用制剂的性能受设备、配方和患者因素之间复杂的相互作用的控制, 但由于现有的体外方法对这些相互作用的可预测性有限, 鼻用仿制药品的开发和生物等效性试验非常具有挑战性——对体内研究依赖性强, 耗时久且成本高昂。

基于上述原因, 虽然目前FDA已明确采用证据权重方法对鼻用制剂进行BE评估, 但同时仍在探索新方法, 以提高鼻用制剂的开发和BE评估的成本效益和时间效益。此类研究计划大致可分为4类: ①确定影响仿制鼻用制剂性能的处方和装置关键变量; ②开发用于预测鼻用制剂鼻腔内药物沉积和释放的体外检测工具; ③应用数字技术开发计算CFD和基于生理的PBPK模型, 用于预测鼻内制剂的体内分布, 并评估其在仿制药品开发项目中的适用性; ④新技术的识别、验证和标准化, 以减少当前BE要求的负担。

中国尚未颁布对鼻用制剂体外特性评价方法及BE评价的相关指导原则, 对创新鼻用制剂或仿制药品的开发及监管与发达国家相比还存在一定差距, FDA关于鼻用制剂的监管科学研究方向对中国鼻用制剂开发、质量控制及审评核查具有重要的借鉴作用。

REFERENCES

- [1] KELLER L A, MERKEL O, POPP A. Intranasal drug delivery: Opportunities and toxicologic challenges during drug development[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12(4): 735-757.
- [2] FDA. Advancing Regulatory Science[EB/OL]. [2023-04-07]. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/advancing-regulatory-science>.
- [3] FDA. Strategic Plan for Regulatory Science[EB/OL]. [2023-04-07]. <https://www.fda.gov/science-research/advancing-regulatory-science/strategic-plan-regulatory-science>.
- [4] FDA. Centers of Excellence in Regulatory Science and Innovation (CERSIs)[EB/OL]. (2023-01-05) [2023-04-07]. <https://www.fda.gov/science-research/advancing-regulatory-science/centers-excellence-regulatory-science-and-innovation-cersis>.
- [5] FDA. FY 2022 GDUFA Science and Research Report[EB/OL]. (2023-02-01) [2023-04-07]. <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/fy-2022-gdufa-science-and-research-report>.
- [6] FDA. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action[EB/OL]. 2003. [2023-07-01]. <https://www.fda.gov/media/70867/download>.
- [7] Susan Boc. Alternative BE Approaches and Considerations for Nasal Products[EB/OL]. (2022-09-21) [2023-07-01]. <https://www.fda.gov/media/166593/download>.
- [8] FDA. FDA Embraces Emerging Technology for Bioequivalence Evaluation of Locally Acting Nasal Sprays[EB/OL]. (2022-09-21) [2023-07-01]. <https://www.fda.gov/media/97705/download>.
- [9] THOMAS B J, ABSAR M, DELVADIA R, et al. Analytical method development for characterizing ingredient-specific particle size distributions of nasal spray suspension products[J]. *J Pharm Sci*, 2021, 110(7): 2778-2788.
- [10] FARIAS G, SHUR J, PRICE R, et al. A systematic approach in the development of the morphologically-directed Raman spectroscopy methodology for characterizing nasal suspension drug products[J]. *AAPS J*, 2021, 23(4): 73.
- [11] DAVE S, KLEINSTREUER C, CHARI S. An effective PBPK model predicting dissolved drug transfer from a representative nasal cavity to the blood stream[J]. *J Aerosol Sci*, 2022(160): 105898.
- [12] HOSSEINI S, SCHUMAN T A, WALENGA R, et al. Use of anatomically-accurate 3-dimensional nasal airway models of adult human subjects in a novel methodology to identify and evaluate the internal nasal valve[J]. *Comput Biol Med*, 2020(123): 103896.
- [13] ALFAIFI A, HOSSEINI S, ESMAEILI A R, et al. Anatomically realistic nasal replicas capturing the range of nasal spray drug delivery in adults[J]. *Int J Pharm*, 2022(622): 121858.
- [14] MANNIELLO M D, HOSSEINI S, ALFAIFI A, et al. In vitro evaluation of regional nasal drug delivery using multiple anatomical nasal replicas of adult human subjects and two nasal sprays[J]. *Int J Pharm*, 2021(593): 120103.
- [15] KOLANJIYIL A V, HOSSEINI S, ALFAIFI A, et al. Validating CFD predictions of nasal spray deposition: Inclusion of cloud motion effects for two spray pump designs[J]. *Aerosol Sci Technol*, 2022, 56(4): 305-322.
- [16] 韩德民, 臧洪瑞. 计算流体力学在鼻腔鼻窦气流研究中的应用[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2015, 22(11): 543-544.
- [17] KOLANJIYIL A V, ALFAIFI A, ALADWANI G, et al. Importance of spray-wall interaction and post-deposition liquid motion in the transport and delivery of pharmaceutical nasal sprays[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 956.
- [18] KOLANJIYIL A V, WALENGA R, BABISKIN A, et al. Establishing quantitative relationships between changes in nasal spray in vitro metrics and drug delivery to the posterior nasal region[J]. *Int J Pharm*, 2023(635): 122718.
- [19] CHARI S, SRIDHAR K, WALENGA R, et al. Computational analysis of a 3D mucociliary clearance model predicting nasal drug uptake[J]. *J Aerosol Sci*, 2021(155): 105757.
- [20] KELLER L A, MERKEL O, POPP A. Intranasal drug delivery: Opportunities and toxicologic challenges during drug development[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12(4): 735-757.
- [21] XU Q, ZHANG H Q, ZHOU J P, et al. Advances in intranasal nanoscale drug delivery systems for central nervous system disease therapy[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2022, 39(8): 1099-1104.

收稿日期: 2023-07-05
(本文责编: 曹粤锋)