

鼻脑递送给药装置技术要点探讨及监管考量

龚前飞¹, 马琳莎^{2,3}, 郑淇文¹, 王佳静^{1*} (1.上海药品审评核查中心, 上海 201210; 2.中国科学院大学, 北京 100049; 3.上海科技大学, 上海 201210)

摘要: 针对越来越迫切的脑部疾病治疗需求, 鼻脑递送技术利用鼻腔与脑组织间特殊的生理连接, 避开血脑屏障、肝脏首过效应等生理因素, 采用非侵入性给药方式将治疗脑部疾病的药物直接递送入脑, 发挥治疗作用, 为解决日益严重的脑部疾病问题提供了新的可能。本文在分析鼻脑递送生理特点和优势的基础上, 重点梳理了近年来鼻脑递送给药装置方面的最新研究进展, 探讨此类特殊装置的技术关键点, 并结合国内外研发及产业现状提出监管考量, 以期鼻脑递送技术的深入发展和更为广阔的应用提供建议。

关键词: 鼻脑递送; 给药装置; 喷雾形态; 靶向递送

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)20-2794-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232181

引用本文: 龚前飞, 马琳莎, 郑淇文, 等. 鼻脑递送给药装置技术要点探讨及监管考量[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2794-2801.

Nasal Delivery Device for “Nose-to-Brain”: Technical Discussion and Regulatory Considerations

GONG Qianfei¹, MA Linsha^{2,3}, ZHENG Qiwen¹, WANG Jiajing^{1*} (1.Shanghai Center of Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210, China; 2.University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3.ShanghaiTech University, Shanghai 201210, China)

ABSTRACT: According to the differences in function and structure, the nasal cavity can be roughly divided into three regions: the vestibule, respiratory zone, and olfactory zone. The current mainstream of research believes that the process of drugs entering the brain through the nasal cavity mainly occurs in the latter two regions, with the olfactory zone being the primary area. To allow more effective ingredients to enter the brain or reach the above-mentioned delivery pathway targets quickly, when developing related drug products, it should be possible to deliver the drug to the upper nasal cavity, like the upper respiratory zone and olfactory zone. Therefore, special drug delivery devices that can target the upper nasal cavity play a key and core role in Nose-to-Brain delivery.

It is nasal spray device Nose-to-Brain delivery products approved by FDA mainly use. The following are three main research directions of the Nose-to-Brain delivery devices. 1) In-depth assessment and research of critical quality attributes and their influencing factors. Many research institutions and enterprises have conducted extensive research on liquid or powder sprays aided by nasal spray devices, and it is currently agreed that spray pattern, plume geometry, and particle size are the critical quality attributes, which can be mainly affected by spray devices and content properties. A spray with a smaller angle can penetrate the nasal valve easier and deliver to the upper nasal cavity. 2) The study of delivery platforms for such complex drug-device combinations is also a key direction, such as Exhalation Delivery Systems (EDS), Precision Olfactory Delivery Systems (POD®), and Controlled Particle Dispersion Technology (CPD) platforms, etc., which are general technology platforms established by drug delivery device manufacturers to better achieve Nose-to-Brain delivery. They have indeed achieved more accurate drug delivery, more significant therapeutic effects, and more convenient use for patients. 3) Combining drug delivery devices with new technologies. For example, adding mucosal adsorbents and permeation enhancers to the prescription, and preparing medicinal products using nanoparticle formulation technology. It is new directions for future research and development which can further meet the needs of Nose-to-Brain delivery.

Nose-to-Brain delivery bring new hope to a wide range of clinical needs for brain diseases due to its special advantages. In order to play the truly important role of Nose-to-Brain delivery, it is not only the industry make efforts in research and industrialization, but also regulatory aspects need scientific evaluation and reasonable regulation of emerging technologies. Here are our thoughts. First, we need to pay attention to the important role of regulatory science in the technical research and evaluation of Nose-to-Brain delivery products. Next, we need to pay attention to the interaction and collaboration between scientific researchers, industry, regulators, and users. Then, regulatory authorities needs to broaden its thinking flexibility and attach importance to the role of individual drug guidelines, summary key technical points and solutions from multiple cases. Finally, we need to pay attention to the design, research and development support, and industrialization security of domestic drug delivery devices.

KEYWORDS: nose-to-brain delivery; drug delivery device; spray form; targeted delivery

作者简介: 龚前飞, 女, 硕士, 高级工程师 E-mail: gongqianfei@163.com *通信作者: 王佳静, 女, 博士, 高级工程师 E-mail: wangjiajing@smda.sh.cn

据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的数据,随着工业社会的发展和人口老龄化的加剧,包括脑肿瘤、阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、自闭症、头痛、情绪障碍等在内的脑部疾病患者数量上升趋势明显,死亡人数每年达到数百万。尽管科学家们一直致力于脑科学研究及相关药物的研发,但由于血脑屏障的存在、全身给药时的首过效应、脑部直接给药带来的创伤性和顺应性等问题,大大限制了治疗效果^[1-2]。此外一些紧急情况如癫痫、疼痛急性发作时,患者往往难以及时自行服药缓解,或身边人员不具备注射急救药物能力,此时使用便捷、快速起效的给药手段也显得非常重要。鼻脑通路及鼻脑递送给药装置研究近年来备受关注,成为治疗脑部疾病的一种极具吸引力的解决思路。同时鼻腔给药作为一种非侵入性且起效迅速的给药途径,配合简单易用的鼻腔给药装置,大大方便了紧急情况下患者使用或他人帮助使用。本文从鼻脑递送技术的生理基础和优势入手,详细阐述了给药装置这一鼻脑递送核心技术的研发进展和技术要点,结合国内外研发及产业现状提出监管考量,以期鼻脑递送技术的深入发展和更为广阔的应用前景提供建议。

1 鼻脑递送的生理基础

鼻腔生理结构及鼻脑递送途径示意图见图1。图1A表示鼻腔的功能分区及神经分布。根据功能及结构上的差异,鼻腔大致可分为3个区域:前庭区、呼吸区和嗅区。目前主流研究认为,药物

经由鼻腔递送直接进入大脑的过程主要发生在后2个区域,其中又以嗅区为主。图1B说明药物在呼吸区内直接递送入脑的主要途径,呼吸区可分为上呼吸区及下呼吸区。药物可以通过更接近大脑的上呼吸区三叉神经通路,直接作用于三叉神经(如以三叉神经为靶点的鼻喷雾剂治疗偏头痛)或者转运到人类脑干和大脑的其他区域^[3]。图1C说明药物在嗅区内递送入脑的主要途径,部分药物可以通过嗅觉神经通路运输入脑,也可以通过简单扩散或者细胞旁路运输跨越嗅觉上皮细胞运输入脑^[4-5]。此外,药物还可通过鼻腔丰富的毛细血管吸收入入全身血液循环,通过血脑屏障后间接进入脑组织。需要说明的是,药物分子的运输同时还受到分子物理化学性质、制剂策略等因素的综合影响。

为了充分利用鼻脑递送优势,使更多的有效成分快速入脑或进入上述递送通路靶点,在开发有关药物产品时,应尽可能将药物递送至上鼻腔(包含了图1A中嗅觉区域和呼吸区上部的部分区域,即嗅区和上呼吸区)。因此,能将药物靶向递送至上鼻腔的特殊给药装置在鼻脑递送中起到关键作用。

2 给药装置在改善鼻脑递送中的应用

以鼻喷剂为例,普通给药装置一般将药物递送至前庭区及距离脑部相对稍远的下呼吸区,而将药物精准定量递送至上鼻腔乃至嗅区则是鼻脑递送的难点之一,全球科学家们在优化给药装置方面进行了大量研究。一些给药装置生产企业积极开发新技术,有的企业尝试通过建立更通用的技术平台推动鼻脑递送药物开发^[6],其中一些装置

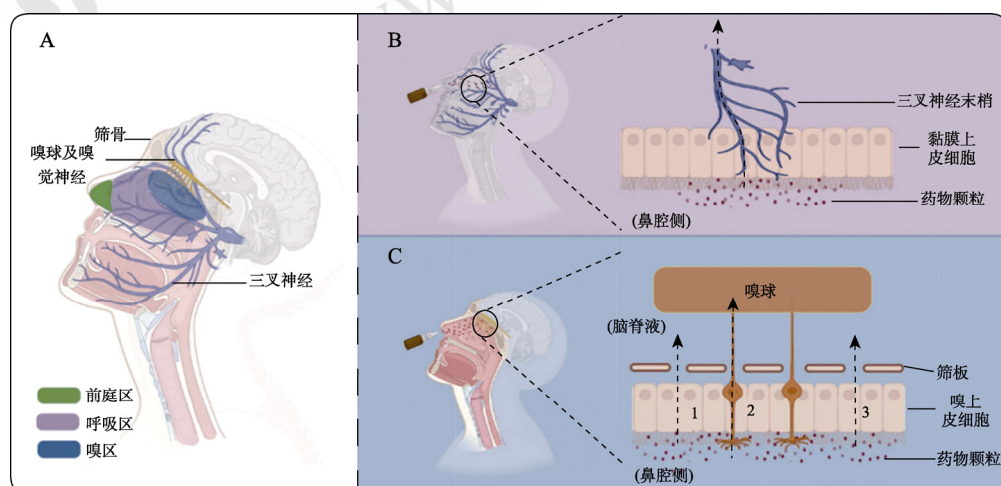


图1 药物鼻脑递送途径示意图

A-鼻腔功能分区和神经分布; B-药物在呼吸区入脑主要途径; C-药物在嗅区入脑主要途径。

Fig. 1 Diagram of drug transporting to brain via the nose-to-brain pathway

A-functional zoning and nerve distribution of the nasal cavity; B-the main pathway of drugs entering the brain in the respiratory area; C-the main pathway of drugs entering the brain in the olfactory region.

已帮助产品上市惠及患者。根据美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)药物注册数据及文献资料, FDA 目前批准了约 15 个鼻脑递送通路的鼻腔给药制剂^[7], 其适应症主要集中在偏头痛、抑郁症、癫痫、阿片过量、干眼症等, 鼻用制剂批准情况见表 1。本文以已批准上市的鼻腔给药制剂为例, 重点介绍不同种类给药装置在鼻脑递送中的应用情况及其技术要点。

2.1 改进的喷鼻器

喷鼻器是用于鼻腔给药最常见的装置之一, 适用于液体或粉末制剂的递送, 通过电动、手动等不同动力形式激发喷雾。研究认为, 合适的喷鼻器对提高药物在上呼吸区的沉积具有积极作用^[8]。对于需借助喷鼻装置的喷雾剂或粉雾剂, 喷雾模式、喷雾形态和微粒大小是关键质量属性, 而喷雾装置及内容物性质则是影响这些关键质量属性的主要因素。较小的雾化角便于减少撞击阻力, 可以更好地穿透鼻阀向上鼻腔递送^[9], 喷雾的雾化角越小, 鼻脑递送效率可能越高^[10]。另一方面, 由于喷雾中不同粒径微粒的动能不同, 微粒粒径对药物沉积区域也有显著影响。一般认为, 快速而较大的微粒更易停留在鼻腔前部, 小而慢的颗粒则更容易通过鼻甲, 到达鼻咽部或产生肺部沉积。但过于快速的喷雾因较大的冲击力也会影响患者感受。有研究利用硅胶鼻膜评估了荧光液体制剂使用可产生低速软雾鼻喷嘴时的鼻腔沉积模式。结果表明, 在速度为 10~30 L·min⁻¹ 的气流中, 体

积中位粒径(volume median particle size, D₅₀)在 15~25 μm 之间的液滴获得了均匀的鼻内沉积, 下沉到鼻咽区域的气溶胶制剂<10%^[11]。

此类喷鼻器常见的有 Aptar Group, Inc 公司的单剂量(unidose, UDS)和双剂量(bidose, BDS)鼻腔给药系统、Mystic Pharmaceutical 公司的 VeriDoser[®]以及 Nemera 公司的 UniSpray[®]、SP270+[®]和 SP370+[®]等。有研究检测了含有胰岛素的已上市喷鼻器(Nemera 的 SP270+[®]等)在脑部的沉积效果, 结果显示具有最佳喷雾性质的鼻脑递送装置有利于药物在鼻腔模型代表嗅区的后上区域沉积, 表明使用该装置时药物可以表现出明显的嗅区集聚^[8]。目前大部分鼻脑递送上市产品使用的正是此类装置, 如表 1 中列出的 Imitrex[®]、Tosymra[®]、Nayzilam[®]、Valtoco[®]、Narcan[®]、Kloxxado[®]以及最近批准的用于治疗偏头痛的 Zavzpret[®]。用于成人难治性抑郁症治疗的 Spravato[®]则使用的是 BDS 系统, 在一个装置里预填充了 2 喷的剂量。

2.2 呼气递送系统(exhalation delivery system, EDS)

根据人体的生理特点, 人类在通过嘴巴大力呼气时, 软腭会关闭通向鼻腔的气道, 由此便阻断了鼻腔内容物继续向咽喉和下呼吸道移动的通道。有公司据此开发了呼气递送系统, 为药物和疫苗的鼻腔给药提供了新的解决方案^[6]。该系统包括一个吹气口和一个可伸入鼻腔的密封喷嘴, 患者吹气时将装置中的药物释放到气流中, 并经一

表 1 FDA 批准的靶向鼻脑递送通路的鼻用制剂实例

Tab. 1 FDA approved drug products using nose-to-brain delivery pathway

药物活性成分	适应症	商品名	上市许可持有人	上市时间	给药装置
佐米曲普坦	偏头痛	Zomig [®]	Amneal Pharmaceuticals	2003 年	一次性预填充鼻喷雾装置
舒马曲坦	偏头痛	Imitrex [®]	Glaxosmithkline	1997 年	一次性预填充鼻喷雾装置
		Tosymra [®]	Upsher Smith Laboratories	2019 年	一次性预填充鼻喷雾装置
		Onzetrasail [®]	Currax Pharmaceuticals	2016 年	Xsail [®] 呼气递送系统
甲磺酸二氢麦角胺	偏头痛	Migranal [®]	Bausch Health	1997 年	一次性鼻喷雾器
		Trudhesa [®]	Impel Pharmaceuticals Inc	2021 年	POD [®] 给药系统
zavegepant	偏头痛	Zavzpret [®]	Pfizer Inc	2023 年	一次性预填充鼻喷雾装置
咪达唑仑	癫痫	Nayzilam [®]	Ucb Inc	2019 年	一次性预填充鼻喷雾装置
地西泮	癫痫	Valtoco [®]	Neurelis Inc	2020 年	一次性预填充鼻喷雾装置
艾司氯胺酮	抑郁症	Spravato [®]	Janssen Pharmaceuticals Inc	2019 年	一次性预填充鼻喷雾装置(每瓶 2 喷)
纳洛酮	阿片过量	Narcan [®]	Emergent Operations Ireland Ltd	2015 年	一次性预填充鼻喷雾装置
		Kloxxado [®]	Hikma Pharmaceuticals Usa Inc	2021 年	一次性预填充鼻喷雾装置
		Naloxone Hydrochloride [®]	Amphastar Pharms Inc	2023 年	一次性预填充鼻喷雾装置
尼古丁	戒烟	Nicotrol [®]	Pfizer Inc	1996 年	重复使用的鼻喷雾装置
伐尼克兰	干眼症	Tyrvaya [®]	Oyster Point Pharma Inc	2021 年	重复使用的鼻泵装置

个鼻孔将药物携带到鼻腔后部深处,气流通过鼻腔后从另一侧鼻孔排出。该装置具有增加吸收和降低剂量的优势,可进行粉末递送和液体制剂递送。使用伽马闪烁扫描法进行的双向输送沉积研究表明,与传统的鼻腔喷雾泵相比,其沉积模式显著改善,可更多地沉积于嗅区,增加脑部吸收^[6]。这类递送系统的典型代表有 OptiNose、DirectHaler 和 TriVair 技术平台。

OptiNose US, Inc 公司建立了双向呼气递送系统技术平台^[12],其示意图见图 2,已拥有 Xsail®和 Xhance® 2 款产品。以琥珀酸舒马曲坦为活性成分,通过改良型新药途径申请上市的 Onzetra Xsail®使用的即是该类装置。Xsail®通过吹入装置中的气体将已被刺破的胶囊中装载的粉末递送至鼻孔。装置有一个灵活的接口,可根据个体生理解剖差异进行调整。有临床试验对该装置在偏头痛患者的给药剂量进行了评估,每个鼻片的平均剂量为 7.5~8.1 mg,2 个鼻片每次治疗的总剂量为 15.0~16.2 mg^[13]。但患者对该装置的正确使用非常重要,患者的呼气流量直接影响递送到鼻腔的药物量。

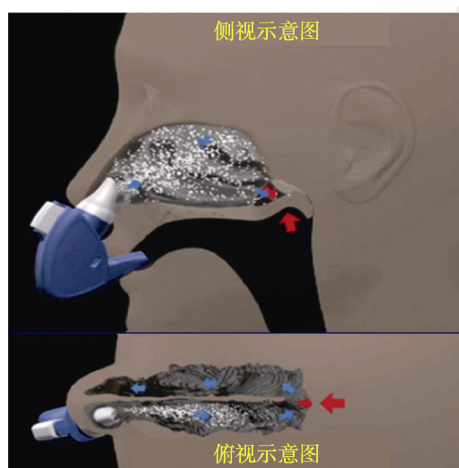


图 2 双向呼气递送系统工作原理示意图^[12]

Fig. 2 Diagram of the breath-powered Bi-Directional™ technology

2.3 嗅区精准递送系统(precision olfactory delivery, POD)

POD 鼻腔给药系统是 Impel Pharmaceuticals Inc 公司开发的一种类似于 EDS 的递送系统,使用加压气体作为推进剂来递送药物^[14],无需患者吹气,其示意图见图 3。该系统具有 2 方面的突出特点:一方面通过将推进剂和活性内容物分开包装,直到患者使用时才进行混合,可避免推进剂存在下活性药物的剂量不均匀和药物不稳定问

题^[15]。另一方面,该装置可将药物递送至血管丰富的上鼻腔,实现药物的良好生物分布和生物利用度。通过持续和可预测地将药物递送到上鼻腔,发挥类似注射给药的药物吸收,POD 鼻腔给药系统可以改善药物的总体生物利用度。该公司利用 POD 设备技术平台开展了一系列项目研究,用于逆转帕金森病发作的 INP 103(POD-左旋多巴)和治疗双相 I 型和精神分裂症疾病急性激动的 INP105(POD-奥氮平)目前处于临床研究阶段,用于治疗偏头痛的 INP104(POD-甲磺酸二氢麦角胺),即 Trudhesa®已于 2021 年通过改良型新药途径成功上市。临床数据显示,患者在使用 Trudhesa®后血药浓度达峰时间平均约为 0.5 h,起效时间快于 1997 年上市的应用其他鼻喷雾器的 Migranal^[16]。Impel 公司对用于鼻腔药物递送的喷嘴申请了专利^[17],对喷嘴结构如主体、出口孔等进行了描述和保护,描述喷流角度最大为 5°,并认为零角度是从鼻孔到嗅觉区的最佳角度。

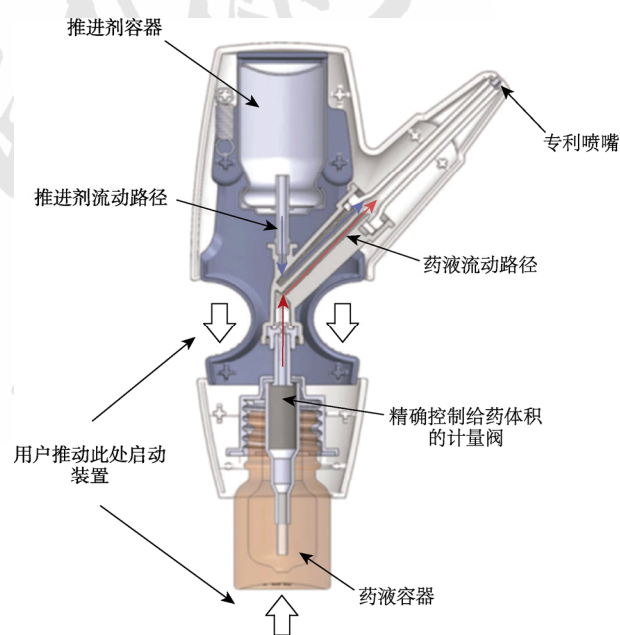


图 3 POD 鼻腔给药系统结构和工作原理示意图^[18]

Fig. 3 Diagram of the POD nasal drug delivery system and principle of operation^[18]

2.4 受控颗粒分散技术 (controlled particle dispersion, CPD)

CPD 技术平台为 Kurve Technology Inc 公司所开发^[6],其对活性成分没有特别要求,可用于溶液或悬浮液制剂,发挥全身或局部作用,代表产品为 ViaNase™,已推出上市多年,其示意图见图 4。研究显示,经 ViaNase™给药的产品表现出更

大的鼻窦穿透倾向, 60%的受试者表现出一定程度的蝶窦穿透, 20%的受试者表现出轻微的上颌骨穿透, 而被动雾化器或喷雾泵则未观察到鼻窦穿透^[19]。利用 CPD 技术喷鼻装置的特点是, 液体喷射时会产生涡流, 其部分速度可以是切向的, 可有效破坏固有的鼻腔气流, 高涡度锥将携带更多的微粒进入上鼻甲处, 从而增加药物递送入脑的比例^[6]。该技术还优化了液滴的大小和轨迹, 使鼻腔饱和, 延长了药物的停留时间, 并最大程度地减少了在肺部和胃部的沉积。

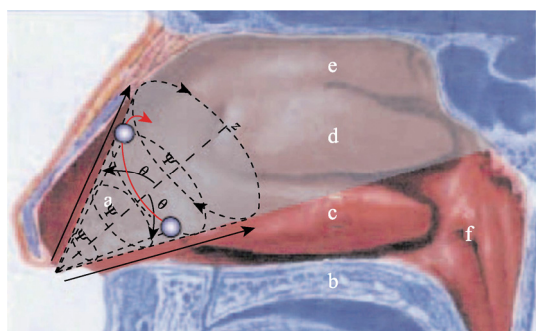


图 4 受控颗粒分散技术产生的液滴在鼻腔递送和沉积示意图^[19]

a-鼻前庭; b-上颚; c-下鼻甲; d-中鼻甲; e-上鼻甲; f-鼻咽部。

Fig. 4 Deposition pattern produced by controlled particle dispersion^[19]

a-nasal vestibule; b-palate; c-inferior turbinate; d-middle turbinate; e-superior turbinate; f-nasopharynx.

2.5 多剂量递送装置

除上述主要用于 UDS(或 BDS)给药系统外, 为满足临床需要, 便于患者使用, 部分产品采用了多剂量递送装置。该类装置由于频繁多次给药的定量递送特性, 对抗氧化、抗腐蚀及密封性有较高要求。Aptar 公司开发的筒式泵给药(cartridge pump system, CPS)技术平台, 适用于频繁多次定量递送药物, 并且不受防腐剂添加的影响。如表 1 所示, 用于干眼症治疗的 Tyrvaya[®]和戒烟治疗的 Nicotrol[®]均为多剂量给药装置, Tyrvaya[®]的每个鼻喷雾剂瓶有足够治疗 15 d 的药物^[20], Nicotrol[®]的一个递送装置可提供大约 200 喷^[21]。

2.6 鼻腔微创装置

前述装置几乎均为鼻喷类型, 具有方便患者快速给药的特点, 但同时也存在患者给药规范性直接影响有效摄入剂量的问题。有学者从临床应用中发现了给药装置开发思路, 研究了微创鼻腔储库(minimally invasive nasal depot, MIND)技术^[22]。通过利用中枢神经系统和鼻腔内嗅上皮之间的独特

联系, 探索 MIND 技术作为中枢神经系统药物递送的改良鼻脑给药策略。这项技术克服了药物吸收差、剂量显著不均匀和中枢神经系统分布有限等传统局部鼻内给药方法的实际挑战和生理问题。通过将药物直接应用于黏膜下间隙, MIND 技术确保将整个预期剂量准确地直接输送到嗅觉上皮黏膜下层, 并避免了对黏液纤毛清除和限制跨上皮扩散的担忧。与前述给药装置不同的是, 该方法无需使用任何额外的鼻腔给药装置来促进鼻脑递送。

2.7 给药装置与制剂新技术相结合

鼻脑递送途径也被发现存在如给药体积相对较小、嗅觉上皮的表面积有限、药物吸收停留时间短、存在鼻腔黏膜清除等限制因素^[14]。且喷雾装置及内容物性质均会对喷雾模式、喷雾形态和微粒大小产生关键影响。为进一步提高上鼻腔和嗅区沉积, 延长药物在嗅区停留时间, 实际应用中还可将给药装置与新的制剂技术联合使用, 进一步满足鼻脑递送需求。如在处方中添加黏膜吸附剂和渗透促进剂, 应用纳米颗粒制剂技术制备药液等。

为应对鼻腔内黏液纤毛清除带来的挑战, 可在处方中加入黏膜黏合剂和增黏剂, 增加药物在鼻腔中的停留时间, 以获得更好的吸收^[14]。对于鼻黏膜渗透受到限制的药物, 可以使用表面活性剂或聚合物来改善膜渗透^[23]。研究发现泊洛沙姆、聚乙二醇化分子, 以及与黏蛋白相互作用的壳聚糖等表面活性剂均可促进药物渗透^[24]。表 1 中列出的 Nayzilam[®]处方中使用了聚乙二醇 400^[25], Tosymra[®]和 Valtoco[®]使用了正十二烷基- β -D-麦芽糖苷辅料, 作为促渗剂促进药物分子在鼻腔内的吸收^[26-27]。

纳米颗粒给药系统已被证明可以改善药物的渗透性和吸收, 可在嗅觉区域靶向摄取, 以及进入并积累于中枢神经系统^[24]。近年来用于鼻脑途径的纳米颗粒给药系统研究热点包括聚合物纳米颗粒^[28-29](如黏膜渗透、黏膜吸附、嗅区靶向及细胞穿透聚合物纳米颗粒)、脂质纳米载体^[30](如脂质体、固体脂质纳米粒、脂质纳米胶囊、纳米结构脂质载体等)、无机纳米颗粒(如金纳米粒、氧化铁金纳米粒、磁性纳米粒、二氧化硅纳米粒、量子点等)以及药物纳米晶体等。颗粒尺寸和表面电荷是改善药物性能的关键因素^[31]。通过纳米颗粒制剂与靶向嗅区的给药装置的配合使用, 将极大提

高鼻脑途径递送性能。

3 国外对鼻脑递送给药装置的技术监管考虑及启示

鼻脑递送因其特殊优势为脑部疾病临床需求带来新的希望,但要使鼻脑递送真正发挥其重要作用,不仅研发方需要面对如何选择具有与鼻脑递送机制相适应的理化性质的药物,如何设计和使用时与这类药物及相关适应证匹配的给药装置,如何提高给药精准性的同时还能兼顾患者的顺应性、使用的便捷性等重重难题,监管方同样面临着不小的挑战。面对这类基于新型作用机制的药物和给药装置,如何科学合理评价靶向递送的效率,如何科学准确识别关键质量属性,如何合理评价申请人提供的新型评价思路和方法,如何科学评价脑部疾病的真正药效等都是技术监管需要思考的问题。本文从技术监管层面作出以下几点思考。

3.1 重视监管科学在鼻脑递送产品技术研究和评价中的重要作用

随着各学科技术革新和交叉发展,可以预见将会有更多的新技术、新材料、新装置应用于鼻脑递送,改善鼻脑递送现有技术缺陷,提升技术优势,提高产业化水平。为更好地应对鼻脑递送技术发展带来的监管挑战,更科学地评价鼻脑递送产品的有效性、安全性和临床优势,监管要紧跟创新步伐,前瞻地、积极地、主动地应对新科技和新产品的挑战,组织开展更为深入的监管科学研究,制定评价鼻脑递送技术有效性、安全性的新方法、新标准、新工具。

FDA 在这方面的工作值得借鉴,如已与北卡罗来纳州立大学联合开展 3D 打印黏液纤毛清除模型以预测鼻腔药物的摄取行为^[32];采用计算流体动力学模型分析喷雾锥角、喷雾速度、喷雾椭圆度和液滴大小分布等体外参数变化对喷雾在鼻腔内沉积的影响,进而考察鼻喷剂体外重要变化与鼻后部给药之间的定量关系^[33]等。

上述案例可以看出,面对鼻脑递送这种新型作用机制,监管方需要与科学家进行密切合作,对体内外相关性评价,临床试验中药物在脑部的实际作用评价,对进入大脑药物的定量评价等问题进行深入研究。另外,对给药装置递送性能的评价是这类药物另一大研究方向,应对研发和市场需求开展科学监管研究,相关研究结果也可以促进装置企业对给药装置的进一步优化,形成良

性循环,促进产业发展进步。

3.2 重视监管科学中各方协同合作的作用

FDA 早在 2011 年制定的监管科学战略计划的首批八大优先研究领域中,就包括了“确保 FDA 对评价创新的新兴技术做好准备”,即通过做好协调新兴技术产品领域的监管科学研究,开发新的评估工具和方法,进一步刺激创新医疗产品的开发。在此思想的指导下,FDA 积极面对创新技术评价问题、持续开展监管科学研究、寻找并接受科学评价方法,该思路值得借鉴。2016 年 Apotex Inc 公司的糠酸莫米松作为首个鼻喷仿制药获批,在此前的申报中希望能够采用定向拉曼光谱法(morphology directed Raman spectroscopy, MDRS)这一面世仅 4 年的体外研究创新技术替代临床终点生物等效性(bioequivalence, BE)研究。FDA 前后花费了 12 年的时间参与项目的研究讨论,包括 FDA 内部的试验研究办公室与药品质量办公室合作研究 MDRS,与佛罗里达大学、英国巴斯大学等合作开展了一系列基于粒度分布(particle size distribution, PSD)和 MDRS 的研究,最终认可了这一体外粒度数据替代临床终点 BE 研究的评价路径。这个案例说明,药品监管科学的核心是将科学证据转化为监管依据,正如 FDA 局长 Robert Califf 所说的“translating science to approval(将科学转化为批准)”,监管机构单一的力量非常有限,需要以科学证据为基础,申办方、委托研究机构及检测设备提供方等各方充分参与研究讨论,最终技术监管机构将协同研究过程转化为基于科学的新方法、新工具。

中国近年来从国家到地方政府,都推出了不少鼓励创新的政策和优惠措施,政策和资金支持对于创新研发的重要性不言而喻。除此之外,可以更有针对性地与申请人、包括临床试验在内的科研机构、装置制造商等相关方,就创新技术、新型评价手段等开展更为密切和积极高效的沟通合作,为实现服务于“重要需求”且为“患者和消费者带来巨大利益”的药物尽快上市打好科学基础。

3.3 拓宽技术监管思路灵活性,重视个药指南的作用

美国 FDA 早在 2003 年就出台了鼻用制剂在药品化学、生产与控制研究(Chemistry, Manufacturing, and Controls, CMC)和 BE 试验方面的通用技术指导原则,但在此后的十几年内,采用相对新型给药装置的鼻用制剂(主要是鼻喷剂)获批数量并不多。分析 FDA 鼻用制剂的个药指南

后发现, 总共 47 篇鼻用制剂个药指南中有 34 篇为 2019—2023 年发布, 其中 15 篇涉及脑部疾病相关适应证或作用靶点为嗅区三叉神经, 再结合前文总结的与鼻脑递送机制相关药物获批情况分析可见, 近年来 FDA 对鼻脑递送机制及相关药物研发的关注度在不断提升, 相关监管科学研究成果及新思路下的评价新方法也在陆续公布。由此可见 FDA 对于这类需要复杂装置和新型作用机制相结合产品的研发和评价观点也在逐步转变和调整, 一方面积极鼓励创新技术的应用, 勇于面对新技术给技术监管带来的挑战; 另一方面意识到这类产品的复杂性导致其研发和技术评价并不能简单地采用通用技术指导原则来归纳和要求。不同的适应证和作用机制, 药物本身性质、给药装置的多样性以及药效评价的不同考虑角度可能都会影响这类产品的评价过程和科学性, 简而言之, 很可能需要从多个“case by case”的案例中提炼技术点, 深入开展监管科学研究, 并将技术评价的新思路、新方法、新工具蕴含在个药指南中, 起到既针对具体品种分别阐述, 又从个论对相关技术领域的研发和技术评价的关键阐述中给产业思考、启发和规范的目的。

中国自 2016 年加入 ICH 以来, 在药品审评标准和指导原则体系建设上迅速与国际接轨, 截至 2023 年 3 月, 药品审评技术指导原则达到 426 个, 为研发创新提供了强有力的支撑。但纵观目前的技术指导原则, 仍以通用性技术要求为主, 截至 2023 年 6 月, 个药指导原则仅 24 个, 而同期 FDA 已发布的个药指南达到 2 114 个。根据国家药监局和药品审评中心网站数据, Janssen-Cilag International NV 公司的盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂、Neurelis, Inc 公司的地西洋鼻喷雾剂已分别于 2023 年 4 月、6 月在中国获批上市; 用于干眼症治疗的酒石酸伐尼克鼻喷雾剂处于上市申请阶段, Pfizer Inc 公司的 Zavegepant 鼻喷雾剂已获批进入临床试验阶段。上述产品基本为进口产品, 可见中国鼻脑递送相关药物研发申报与国际水平相比还有一定的差距, 为了促进此类产品研发水平, 促进相关产业的高质量发展, 建议进一步重视个药技术指南在启发、规范相关领域产品研发申报中的重要作用。

3.4 重视对国产给药装置的设计研发支持及产业化保障

鼻脑递送技术为治疗脑部疾病提供了一种颇

具前景的选择, 从 FDA 已批准上市的产品可以看出, 其中不乏通过使用新剂型、改变给药方式或装置等改良型新药途径对“老药”进行再开发成功上市的案例, 如缓解偏头痛的甲磺酸双氢麦角胺鼻腔喷雾剂 Trudhesa®和舒马曲坦鼻用粉雾剂 OnzetraXsail®, 这也为中国开发鼻脑递送产品提供了一种思路。但如前所述, 给药装置是这类产品的核心要素之一, 具有较高技术壁垒, 在全球范围内这类技术也只掌握在个别几家龙头企业手里, 因此很大程度上限制了鼻脑递送产品的进一步发展和国产化, 无形中成为了国产化的“卡脖子”问题之一。以喷鼻器为例, 喷雾触发器是影响喷雾效果的关键部件, 定量阀则保证了递送剂量的准确。目前定量阀仍主要为进口产品或采用进口技术, 特殊形式的喷雾触发器也有各种专利保护, 国内企业想要做到技术突破, 可能就会受制于装置的技术限制, 而购买进口装置又会增加不少产品成本。另外, 由于鼻脑递送的特殊性, 某些产品对于无菌有特殊要求, 国内能够开展无菌生产的鼻用制剂生产企业及相关生产线并不多, 企业很难将有这类需求的产品落地产业化, 这类问题在目前药品上市许可持有人(marketing authorization holder, MAH)制度下的委托生产型持有人中尤为突出。

综上, 监管可能需要在研发技术支持、专利保护、产业化等方面提前布局, 逐步解决技术“卡脖子”问题, 产业落地难问题, 基于当前理解而形成对新兴技术的科学共识, 推动给药装置国产化, 激励更多企业加入鼻脑递送技术领域, 推动相关产业的技术进步和良性发展。

4 展望

基于鼻脑递送的脑部疾病治疗以及以递送通路为靶点的药物开发是一个非常具有前景的新兴领域, 其特殊的生理结构和作用部位, 使其具有避开血脑屏障、首过效应等传统障碍, 较低剂量靶向治疗达到客观临床效果, 且非侵入性给药具有良好顺应性的优势。但由于较为特殊的作用机制和给药形式, 如何评价这类药物关键质量属性、靶向递送效率, 新型评价思路和方法以及脑部疾病的真正药效等方面均存在挑战, 也是技术监管机构和产品研发方的重点关注方向, 需要跨学科跨专业的各相关方协同合作研究、需要医药行业各方在技术研究和产业落地保障等多方面的关注和支持。

REFERENCES

- [1] AKEL H, ISMAIL R, CSÓKA I. Progress and perspectives of brain-targeting lipid-based nanosystems via the nasal route in Alzheimer's disease[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020(148): 38-53.
- [2] KASHYAP K, SHUKLA R. Drug delivery and targeting to the brain through nasal route: Mechanisms, applications and challenges[J]. *Curr Drug Deliv*, 2019, 16(10): 887-901.
- [3] LI Y, WANG C L, ZONG S Y, et al. The trigeminal pathway dominates the nose-to-brain transportation of intact polymeric nanoparticles: Evidence from aggregation-caused quenching probes[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(4): 686-702.
- [4] ILLUM L. Is nose-to-brain transport of drugs in man a reality?[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, 56(1): 3-17.
- [5] PARDESHI C V, BELGAMWAR V S. Direct nose to brain drug delivery via integrated nerve pathways bypassing the blood-brain barrier: An excellent platform for brain targeting[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10(7): 957-972.
- [6] DHAKAR R. Nasal drug delivery: Success through integrated device development[J]. *J Drug Deliv Ther*, 2011, 1(1): 2-7.
- [7] FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations[EB/OL]. (2023-07-01) [2023-07-12]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>.
- [8] WINGROVE J, SWEDROWSKA M, SCHERLIEB R, et al. Characterisation of nasal devices for delivery of insulin to the brain and evaluation in humans using functional magnetic resonance imaging[J]. *J Control Release*, 2019(302): 140-147.
- [9] DERUYVER L, RIGAUT C, LAMBERT P, et al. The importance of pre-formulation studies and of 3D-printed nasal casts in the success of a pharmaceutical product intended for nose-to-brain delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021(175): 113826.
- [10] YU D, SUN Y, SHEN X, et al. Spray pattern and plume geometry measurement method of nasal spray and its correlation with nasal deposition[J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2022, 57(7): 2032-2040.
- [11] D'ANGELO D, KOOLJ S, VERHOEVEN F, et al. Fluorescence-enabled evaluation of nasal tract deposition and coverage of pharmaceutical formulations in a silicone nasal cast using an innovative spray device[J]. *J Adv Res*, 2023(44): 227-232.
- [12] DJUPESLAND P G. Nasal drug delivery devices: Characteristics and performance in a clinical perspective-a review[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2013, 3(1): 42-62.
- [13] FDA. Highlight of prescribing information: ONZETRA™ Xsail™ (sumatriptan nasal powder)[EB/OL]. (2016-01-27) [2023-07-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206099s0001bl.pdf.
- [14] WARNKEN Z N, SMYTH H, WATTS A B, et al. Formulation and device design to increase nose to brain drug delivery[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2016(35): 213-222.
- [15] HOEKMAN J, RAY S, AURORA S K, et al. The upper nasal space—a novel delivery route ideal for central nervous system drugs[J]. *Neurol*, 2020, 16(1): 25.
- [16] FDA. Application number: 213436Orig1s000 Clinical Pharmacology Review(s)[EB/OL]. (2021-09-01) [2023-07-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/213436Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- [17] HOEKMAN J D, HITE M, BRUNELLE A, et al. Nozzles For Nasal Drug Delivery. WO2012154859 (A1)[P]. 2012-11-15.
- [18] COOPER W, RAY S, AURORA S K, et al. Delivery of dihydroergotamine mesylate to the upper nasal space for the acute treatment of migraine: Technology in action[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2022, 35(6): 321-332.
- [19] GIROUX M, HWANG P, PRASAD A. Controlled particle dispersion™: applying vorticalflow to optimize nasal drug deposition[J]. *Drug Deliv Tech*, 2005, 5(3): 45-49.
- [20] FDA. Application number: 213978Orig1s000 Summary Review[EB/OL]. (2021-10-15) [2023-07-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/213978Orig1s000SumR.pdf.
- [21] FDA. Nicotrol® NS (nicotine nasal spray)[EB/OL]. (2019-08-29) [2023-07-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020385s011bl.pdf.
- [22] PADMAKUMAR S, JONES G, PAWAR G, et al. Minimally Invasive Nasal Depot (MIND) technique for direct BDNF AntagoNAT delivery to the brain[J]. *J Control Release*, 2021(331): 176-186.
- [23] JEONG S H, JANG J H, LEE Y B. Drug delivery to the brain via the nasal route of administration: Exploration of key targets and major consideration factors[J]. *J Pharm Investig*, 2023, 53(1): 119-152.
- [24] FORMICA M L, REAL D A, PICCHIO M L, et al. On a highway to the brain: A review on nose-to-brain drug delivery using nanoparticles[J]. *Appl Mater Today*, 2022(29): 101631.
- [25] FDA. Application Number: 211321Orig1s000 Product Quality Review(s)[EB/OL]. (2019-05-17) [2023-07-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211321Orig1s000ChemR.pdf.
- [26] FDA. Highlight of prescribing information: TOSYMRA (sumatriptan) nasal spray[EB/OL]. (2019-01-25) [2023-07-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210884s0001bledt.pdf.
- [27] FDA. Application Number: 211635Orig1s000 Product Quality Review(s)[EB/OL]. (2020-01-10) [2023-07-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/211635Orig1s000ChemR.pdf.
- [28] AWAD R, AVITAL A, SOSNIK A. Polymeric nanocarriers for nose-to-brain drug delivery in neurodegenerative diseases and neurodevelopmental disorders[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(5): 1866-1886.
- [29] RABIEE N, AHMADI S, AFSHARI R, et al. Polymeric nanoparticles for nasal drug delivery to the brain: Relevance to Alzheimer's disease[J]. *Adv Ther*, 2021, 4(3): 2000076.
- [30] TEKADE A R, MITTHA P S, PISAL C S. Nanostructured lipid carriers for nose to brain delivery targeting CNS: Diversified role of liquid lipids for synergistic action[J]. *Adv Pharm Bull*, 2022, 12(4): 763-771.
- [31] BORCHARD G, LUEBEN H L, DE BOER A G, et al. The potential of mucoadhesive polymers in enhancing intestinal peptide drug absorption. III: Effects of chitosan-glutamate and carbomer on epithelial tight junctions *in vitro*[J]. *J Control Release*, 1996, 39(2/3): 131-138.
- [32] 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.
- [33] 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.

收稿日期: 2023-08-01
(本文责编: 曹粤锋)