

FDA 已批准鼻用制剂的辅料分析及研究进展

方笑语, 葛渊源(上海药品审评核查中心, 上海 201210)

摘要: 因鼻腔构造的特殊性, 在鼻用制剂处方中加入功能性辅料, 可起到改善药物活性物质的透膜吸收或减少鼻黏膜纤毛的清除作用, 对维持药物活性物质在目标区域的有效浓度, 促进鼻黏膜吸收起着重要作用。本文通过对美国食品药品监督管理局近十年已批准上市的鼻腔制剂新药中使用的辅料进行汇总分析, 并结合鼻用辅料目前研究进展与安全性评价情况对其进行综述, 为开发鼻用制剂在辅料选择上提供思路和借鉴。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 鼻用制剂; 辅料; 安全性评价

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)20-2811-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232012

引用本文: 方笑语, 葛渊源. FDA 已批准鼻用制剂的辅料分析及研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2811-2817.

Research Advances and Analysis of Excipients Used in Nasal Drugs New Approved by FDA

FANG Xiaoyu, GE Yuanyuan(Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210, China)

ABSTRACT: Due to the special structure of the nasal cavity, the addition of functional excipients in nasal drugs can improve the transmembrane absorption of the active pharmaceutical ingredient or reduce the clearance of nasal mucocilia, which plays an important role in maintaining the effective concentration of active pharmaceutical ingredient in the target area and promoting the absorption of nasal mucosa. In this paper, the excipients used in drug new approved by the United States Food and Drug Administration(FDA) in the past decade were summarized, and the current research advances and safety evaluation of excipients for nasal drug were reviewed, providing ideas and references for the selection of excipients for nasal drug development.

KEYWORDS: FDA; nasal drug; excipients; safety evaluation

鼻腔给药的吸收过程有 2 个主要的限制因素: 一是药物的低膜通透性, 二是鼻黏膜纤毛的清除作用^[1]。目前, 除了开发适用的递送装置外, 最常用的是制剂处方中寻找功能性辅料, 以改善活性药物的透膜吸收或减少鼻黏膜纤毛的清除作用从而增加药物的生物利用度, 使药物发挥最大的治疗作用。本文对美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)近十年已批准上市鼻腔制剂新药中使用到的辅料进行汇总分析, 涉及保湿剂、生物黏附剂、吸收促进剂、抑菌剂、pH 调节剂等, 并结合鼻用辅料目前研究进展与安全性评价情况对辅料进行综述。

1 FDA 已批准鼻用制剂的辅料分析

鼻腔制剂中通常会用到如保湿剂、生物黏附剂、吸收促进剂、抑菌剂、pH 调节剂等功能性辅料。保湿剂可以维持鼻腔黏膜的湿润状态, 减少药物的刺激。生物黏附剂可以减少鼻黏膜对药物的清除, 延长药物与鼻黏膜的接触时间。同时, 人鼻黏膜的平均生理 pH 值为 6.3, 黏液 pH 值的维

持保证了纤毛清除的功能。因此, 鼻用制剂的 pH 值应在 4.5~6.5 的范围内, 以避免鼻腔受到刺激^[2]。鼻用制剂由于多为液体制剂, 往往会加入抑菌剂防止微生物生长。

查询美国 FDA 数据库中 2013—2023 年数据, 搜索到鼻用制剂新药获批有 27 个品种信息。其中 26 个品种均涉及大量辅料的使用, 仅 2016 年 1 月获批用于治疗成年人偏头痛的低剂量经鼻给药的舒马曲坦粉雾剂 Onzetra[®], 不含辅料(其由 22 mg 舒马普坦粉剂通过使用 Xsail 呼吸动力传送装置传送)。本文选取部分鼻用制剂新药获批品种辅料进行分析, 具体见表 1。品种剂型中, 除 1 款鼻凝胶剂(睾酮)、1 款鼻溶液剂(盐酸可卡因)、1 款鼻粉雾剂(胰高血糖素)、1 款鼻气溶胶剂(二丙酸倍氯米松), 其余均为鼻喷雾剂。

上述 27 款鼻用制剂处方中, 使用的抑菌剂涉及苯扎氯铵、苯甲醇、苯乙醇、山梨酸钾、苯甲酸钠等; 使用的保湿剂涉及甘油、山梨醇、丙二醇、甘露醇等; 生物黏附剂多采用葡聚糖、蔗糖、

作者简介: 方笑语, 男, 硕士, 工程师 E-mail: fangxiaoyu@smda.sh.cn

表1 2013—2023 年 FDA 获批鼻用制剂新药中辅料汇总

Tab. 1 Summary of excipients used in nasal drugs new approved by FDA during 2013 and 2023

商品名	辅料	活性成分	剂型	批准日期	市场状态	适应证
Opvee®	苯扎氯铵、乙二胺四乙酸二钠、十二烷基麦芽糖苷、氯化钠	盐酸纳美芬	鼻喷雾剂	2023/5/22	处方药	阿片类过量
Zavzpret®	葡聚糖、盐酸、氢氧化钠、琥珀酸、注射用水	盐酸扎维吉泮	鼻喷雾剂	2023/3/9	处方药	偏头痛
Naloxone hydrochloride®	氯化钠、氢氧化钠、注射用水	盐酸纳洛酮	鼻喷雾剂	2023/3/7	处方药	阿片类过量
Nasonex 24hr allergy®	苯扎氯铵、柠檬酸、甘油、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠、聚山梨酯 80、纯化水、柠檬酸钠	糠酸莫米他松	鼻喷雾剂	2022/3/17	非处方药	鼻炎
Ryaltris®	苯扎氯铵、羧甲基纤维素钠、七水磷酸二钠、乙二胺四乙酸二钠、盐酸、微晶纤维素、聚山梨酯 80、氯化钠、氢氧化钠和注射用水	糠酸莫米他松、盐酸奥洛他定	鼻喷雾剂	2022/1/13	处方药	过敏性鼻炎
Tyrvaya®	磷酸钠、七水二碱磷酸钠、无水单碱磷酸钠、氯化钠、氢氧化钠/盐酸调节 pH 值、注射用水	酒石酸伐伦克林	鼻喷雾剂	2021/10/15	处方药	干眼症
Trudhesa®	咖啡因、二氧化碳、葡聚糖和水	甲磺酸双氢麦角毒碱	鼻喷雾剂	2021/9/2	处方药	偏头痛
(Children's)astepro allergy®	苯扎氯铵、乙二胺四乙酸二钠、羟丙纤维素、纯化水、柠檬酸钠、山梨醇、三氯蔗糖	盐酸氮卓斯汀	鼻喷雾剂	2021/6/17	非处方药	呼吸道过敏
Kloxxado®	20%乙醇、乙二胺四乙酸二钠、丙二醇、纯化水、氢氧化钠和盐酸调节 pH 值	盐酸纳洛酮	鼻喷雾剂	2021/4/29	处方药	阿片类过量
Gimoti®	苯扎氯铵、一水柠檬酸、乙二胺四乙酸二钠、纯化水、二水柠檬酸钠和山梨醇	盐酸甲氧氯普胺	鼻喷雾剂	2020/6/19	处方药	胃轻瘫
Valtoco®	苯甲醇、无水酒精、 <i>n</i> -十二烷基 β -D-麦芽糖苷、维生素 E	地西洋	鼻喷雾剂	2020/1/10	处方药	抗癫痫
Numbrino®	纯化水、无水柠檬酸、苯甲酸钠、D&C 黄 10 号、FD&C 绿 3 号	盐酸可卡因	鼻溶液剂	2020/1/10	处方药	局麻药
Baqsimi®	β -环糊精、十二烷基磷酸胆碱	胰高血糖素	鼻粉雾剂	2019/7/24	处方药	糖尿病
Nayzilam®	乙醇溶液、甲氧基聚乙二醇、PEG400、丙二醇	咪达唑仑	鼻喷雾剂	2019/5/17	处方药	抗癫痫
Spravato®	一水柠檬酸、乙二胺四乙酸二钠、氢氧化钠和注射用水	盐酸艾氯胺酮	鼻喷雾剂	2019/3/5	处方药	抑郁症
Tosymra®	一水柠檬酸、 <i>n</i> -十二烷基 β -D-麦芽糖、磷酸钾、氯化钠、无水磷酸氢二钠、注射用水	舒马曲坦	鼻喷雾剂	2019/1/25	处方药	偏头痛
Xhance®	微晶纤维素和羧甲基纤维素钠、葡聚糖、苯扎氯铵、聚山梨酯 80、乙二胺四乙酸二钠、氢氧化钠和盐酸	丙酸氟替卡松	鼻喷雾剂	2017/9/18	处方药	鼻窦炎
Noctiva®	环十五烷内酯、棉籽油、山梨醇酐单月桂酸酯、聚山梨醇酯 20、无水柠檬酸、柠檬酸二钠、注射用水	醋酸去氨加压素	鼻喷雾剂	2017/3/3	终止	夜间多尿
Onzetra xsail®	胶囊	琥珀酸舒马曲坦	鼻粉雾剂	2016/1/27	处方药	偏头痛
Narcan®	苯扎氯铵、乙二胺四乙酸二钠、氯化钠、调节 pH 值的盐酸和纯化水	盐酸纳洛酮	鼻喷雾剂	2015/11/18	非处方	阿片类过量
Kovanaze®	柠檬酸、柠檬酸钠、羟乙基纤维素、苯甲醇和水。氢氧化钠/盐酸进行 pH 调整	盐酸羟甲唑啉；盐酸丁卡因	鼻喷雾剂	2016/6/29	处方药	局麻药
Natesto®	蓖麻油，油酰聚氧甘油类和胶体二氧化硅	睾酮	鼻凝胶	2014/5/28	处方药	男性性功能低下
Lazanda®	甘露醇、果胶、苯乙醇、对羟基苯甲酸丙酯、蔗糖、氢氧化钠/盐酸调整 pH 值	枸橼酸芬太尼	鼻喷雾剂	2015/12/21	终止	爆发性癌疼痛
Rhinocort allergy®	羧甲基纤维素钠、无水葡聚糖、乙二胺四乙酸二钠、盐酸、微晶纤维素、聚山梨酯 82、山梨酸钾、纯化水	布地奈德	鼻喷雾剂	2015/3/23	非处方药	过敏性鼻炎
Qnasl®	推进剂 HFA-134a(1,1,1,3-四氟乙烷)、无水乙醇	二丙酸倍氯米松	鼻气溶胶	2014/12/17	处方药	过敏性鼻炎
Flonase allergy relief®	苯扎氯铵、葡聚糖、微晶纤维素、苯乙醇、聚山梨酯 80、纯化水、羧甲基纤维素钠	丙酸氟替卡松	鼻喷雾剂	2014/7/23	非处方药	过敏性鼻炎
Zomig®	无水柠檬酸、十二水磷酸二钠	佐米曲坦	鼻喷雾剂	2013/9/16	处方药	偏头痛

果胶、微晶纤维素等；吸收促进剂包括脂肪酸、胆酸盐、磷脂类、PEG400、甲氧基聚乙二醇、*n*-十二烷基- β -D-麦芽糖苷、环糊精及其衍生物等；pH 调节剂包括柠檬酸、柠檬酸钠、盐酸、氢氧化钠等。上述制剂处方中有 6 款鼻用制剂都采用苯扎氯铵作为抑菌剂，有 8 款鼻用制剂处方中都采用乙二胺四乙酸二钠作为稳定剂，且抑菌剂和稳定剂两者经常一起使用。

吸收促进剂一直是鼻用制剂关键性辅料，如 2023 年 5 月获批的鼻喷雾剂 Opvee[®](纳美芬)用于紧急治疗阿片类药物过量，该药处方中就含有吸收促进剂十二烷基麦芽糖苷。十二烷基麦芽糖苷为非离子型烷基糖苷类化合物，此前也被用于获批的地西洋鼻腔喷雾剂 Valtoco[®]和舒马曲坦鼻喷雾剂 Tosymra[®]中，可改变电阻值、黏膜黏度和膜流动性，并可通过暂时松动细胞连接和增加黏膜通透性来增强吸收^[3]。在一项 I 期临床试验中发现，*n*-十二烷基- β -D-麦芽糖苷的加入可使地西洋鼻喷雾剂的绝对生物利用度达到 97%^[4]。Valtoco[®]配方中除了含十二烷基麦芽糖苷外，还含有维生素 E，可增强地西洋和 *n*-十二烷基- β -D-麦芽糖苷的溶解度^[5]。胰高血糖素鼻粉剂 Baqsimi[®]由礼来公司开发，处方中使用到 β -环糊精和十二烷基磷胆碱。十二烷基磷胆碱是月桂酰溶血磷脂酰胆碱的结构类似物，相对其他辅料更稳定。十二烷基磷胆碱可通过调节紧密连接来改善亲水性化合物的细胞旁通透性，其在口服或鼻腔给药中具有意义。 β -环糊精为冻干支撑剂，并且还充当吸收促进剂。它能提高胰高血糖素溶液的稳定性，并增强制剂的黏膜渗透性。申请企业在大鼠中进行了 2 次 28 d 的重复给药研究， β -环糊精作为安慰剂控制粉的一部分与新型辅料十二烷基磷胆碱一起进行了评估，未观察到明显的辅料相关毒性^[6]。

鼻用制剂中有时还会加入矫味剂来改善患者用药依从性。鼻喷雾剂 Astepro Allergy[®]是由 FDA 批准作为非处方产品用于成人和儿童上呼吸道过敏，主要成分为盐酸氮卓斯汀，具有独特的苦味。为了利于儿童给药，掩盖苦味，处方中加入了三氯蔗糖和山梨醇来增加甜味^[7]。一些特殊的辅料，也是活性成分的主要载体，如 FDA 首个批准用于成年男性性腺功能低下治疗鼻用睾酮凝胶剂 Natesto[®]，凝胶的基质为蓖麻油、油基聚氧甘油酯和胶体二氧化硅混合物^[8]。凝胶可以延长药物与鼻

腔内接受区接触的时间，以较慢的速度释放药物。Qnasl[®](丙酸倍氯米松)鼻用气雾剂中使用 HFA-134a(1,1,1,3-四氟乙烷)作为抛射剂。抛射剂是药用气雾剂中药液雾化的动力，也是溶解或分散药物的介质，作为药用气雾剂中的重要辅料，抛射剂的质量直接影响到药品的安全性和有效性。由于氢氟烷烃类抛射剂不含氯，臭氧消耗潜能值较低，是一种化学惰性的氢氟烃，作为氟利昂替代用于吸入气雾剂^[9]。

2 鼻用制剂辅料研究进展

选择合适的药用辅料作为药物有效成分的载体，以促进鼻黏膜对药物的吸收，成为鼻用制剂研发的关键环节之一。生物黏附剂和吸收促进剂两类辅料的研发与应用一直是研究热门领域，见表 2。对于多肽类药物，研究者发现可以添加酶抑制剂保护其免受酶降解，进而延长作用时间。由于 2019 年底暴发的新型冠状病毒对世界公共卫生安全产生严重威胁，促使人们把目光更多地转向鼻腔疫苗的开发，免疫佐剂的采用对提高鼻腔药物生物利用度显得十分重要。

表 2 鼻用制剂辅料研究进展

Tab. 2 Research advances of excipients used in nasal drugs

类别	作用机制	举例
吸收促进剂	增加膜流动性，在细胞间隙打开紧密连接	非离子表面活性剂(聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯蓖麻油，月桂酸蔗糖酯和蔗糖椰子酸等)、环糊精及其衍生物、聚乙二醇十二羟基硬脂酸锂、烷基糖苷类
生物黏附剂	通过黏度增加而增加药物停留时间，来减慢鼻纤毛药物的清除	壳聚糖、透明质酸、结冷胶
酶抑制剂	保护药物免受酶降解	甲磺酸卡莫司他、环孢素 A、利福平
免疫佐剂	促进抗原摄取而增强局部免疫应答	类毒素、细胞因子和 Toll 样受体激动剂

2.1 吸收促进剂

添加吸收促进剂可改善药物鼻吸收，缩短达峰时间，提高最大血浆浓度，增加血浆分布容积，起效更迅速。临床 III 期试验(NCT04759768)显示纳美芬鼻喷雾剂 Opvee[®](规格：2.7 mg : 0.1 mL)和经批准的 1 mg 肌肉注射的制剂相比，最大血浆浓度显著高于肌肉注射相同剂量后观察到的浓度(分别为 12.2 ng·mL⁻¹ 和 1.77 ng·mL⁻¹)。给药后达到最大血浆浓度的时间也更快(分别为 0.25 h 和 0.33 h)，

血浆浓度的显著差异在给药后 2.5 min 就表现出来。OPVEE®的快速吸收、达峰时间缩短、起效迅速归功于吸收促进剂十二烷基麦芽糖苷的作用。FDA 近期重申,在抢救后的关键早期阶段足够的暴露量是开发新纳洛酮产品的关键^[10]。纳洛酮鼻喷雾剂 Opvee®的批准正是基于鼻用产品起效和暴露量等于或大于先前批准的肠外给药剂量。

除烷基麦芽糖苷类,已有研究报道改性的环糊精,如甲基化 β -环糊精、二甲基 β -环糊精和羟丙基 β -环糊精作为其衍生物,也可显著增强药物的鼻内吸收^[11]。聚乙二醇十二羟基硬脂酸锂近来也被广泛用作鼻黏膜吸收促进剂,已经被欧洲药典和美国药典收录用作注射剂的增溶剂。在甲状旁腺素 1-34(parathyroid 1-34, PTH 1-34)鼻喷剂的临床前研究中发现,加入聚乙二醇十二羟基硬脂酸锂后,可将 PTH 1-34 的 $t_{\max}$ 从 13.3 min 降低至 10 min, $C_{\max}$ 从 $2.1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 增加至 $13.7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC 的暴露量增加 10 倍左右^[11];非离子表面活性剂由亲水的头基和疏水的尾基组成,不带电荷,如聚氧乙烯蓖麻油、月桂酸蔗糖酯和蔗糖椰子酸也通过鼻给药显示出吸收增强特性,而胆盐和脂肪酸可以降低黏液黏度和弹性,使活性成分更容易通过生物膜^[11]。

2.2 生物黏附剂

生物黏附剂不仅可以减少鼻黏膜纤毛清除作用,延长药物与鼻腔内接受区接触的时间,而且可以以较慢的速度释放药物。临床发现用于治疗偏头痛的盐酸扎维吉洋 Zavzpret®鼻喷雾剂除了给药 2 h 在疼痛缓解(23.6% vs 14.9%)和恐音症、恐光症或恶心消除(39.6% vs 31.1%)等主要疗效终点方面的表现优于安慰剂,而且在 2~48 h 能持续缓解疼痛^[12],可能与处方中含有生物黏附剂葡聚糖有关。

原位凝胶剂是一种新型的药物剂型,以溶液状态给药,在用药部位即可发生相转变,由液体转变成半固体,具有良好的组织相容性和生物黏附性。泊洛沙胺被广泛应用于温敏型原位鼻凝胶的开发,使得凝胶具有黏附性和热可逆性。海藻酸钠水凝胶具有独特的凝胶特性,可以延缓药物的释放,在药物的改性释放中有着广泛的应用。结冷胶在制药中用作片剂黏结剂、崩解剂、胶凝剂和控释聚合物,也常用于鼻用制剂开发^[13]。壳聚糖衍生物能提高溶解度,增强黏附性,增加辅

助作用,如三甲基壳聚糖和乙二醇壳聚糖^[14],都显著增加药物鼻腔滞留时间。

一些生物黏附剂还可以作为渗透促进剂促进亲水孔隙的产生,增加膜流动性和渗透性,从而提高高分子量药物的吸收。据报道, Rassu 等^[15]制备了基于壳聚糖或甲基- β -环糊精的固体微粒,以增强甲磺酸铁铁胺的鼻脑传递。Haque 等^[16]利用壳聚糖和三聚磷酸钠离子凝胶制备负载文拉法辛的壳聚糖-纳米粒,壳聚糖带正电,具有黏膜黏附性,它可以反向打开鼻黏膜上皮细胞之间的紧密连接。文拉法辛的壳聚糖-纳米粒在 24 h 后的累积药物通透性是文拉法辛溶液的近 3 倍。

2.3 酶抑制剂

鼻腔中存在如细胞色素 P450 酶、谷胱甘肽 S 转移酶、蛋白水解酶等多种酶,通过降解底物的方式防止外源性物质侵入鼻黏膜,但鼻用药物本身需要通过鼻黏膜吸收,突破鼻黏膜屏障以达到治疗作用,且研究发现鼻上皮嗅区细胞色素 P450 酶含量虽然低于肝脏,但其催化活性高于肝脏,不利于药物黏膜吸收^[17]。研究发现某些辅料具有酶抑制的功能,可以增强药物吸收,如单次给予大鼠 PEG400($60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)后给予咪达唑仑,在不同的时间点采血检测,显示 PEG400 可提高咪达唑仑的 AUC 并降低其经 CYP3A4 代谢产物 1'-羟基咪达唑仑的生成。且多次给药的结果显示 PEG400 以时间依赖的方式提高咪达唑仑的浓度曲线,说明 PEG400 通过抑制 CYP3A4 的活性抑制了咪达唑仑的生物转化^[18]。已批准的咪达唑仑鼻喷雾剂 Nayzilam®中辅料 PEG400 可能通过抑制细胞色素 P450 酶的活性协同提高咪达唑仑的生物利用度。临床 III 期研究发现 Nayzilam®在 2.5~7.5 mg 剂量范围内, AUC 和 $C_{\max}$ 随着剂量增加而升高,分别是注射给药的 1.31 和 1.33 倍^[19],且 Nayzilam®5 mg 组与安慰剂组比较,24 h 内癫痫复发率则为 37.3% vs 46.3%,具有统计学意义, Nayzilam®治疗的患者较安慰剂组癫痫发作间隔时间更长^[20]。

除了化学药物,肽类药物对酶催化降解更为敏感,同样不利于吸收,添加酶抑制剂可以保护肽类药物免于酶降解。已研究的一些用于在肺/鼻给药的蛋白酶抑制剂有甲磺酸钠莫他酯、抑肽蛋白、杆菌肽、大豆胰蛋白酶抑制剂、磷酸胺、胰肽和百司他汀^[1]。通过加入蛋白酶抑制剂甲磺酸卡莫司

他也可增加鲑鱼降钙素鼻喷剂的生物利用度^[21]。另有报道,在鼻上皮细胞中表达的 P-糖蛋白为多药耐药泵,P-糖蛋白积液限制了大多数物质进入大脑。这种效应可以通过使用 P-糖蛋白抑制剂来调节,例如,环孢素 A 和利福平作为 P-糖蛋白抑制剂可改善鼻内给药后维拉帕米的渗透性^[22]。

2.4 免疫佐剂

鼻腔免疫被认为是一种很有发展前景的疾病预防策略。在灭活病毒鼻用疫苗、裂解鼻用疫苗、亚单位鼻用疫苗、肽鼻用疫苗和核酸鼻用疫苗的研发过程中,疫苗分子的大小和亲脂性在鼻腔渗透中很重要。亲脂性分子通常通过跨细胞途径扩散,而亲水性分子,尤其是高分子量的分子,膜通透性低。鼻黏膜纤毛清除和黏液屏障会阻碍疫苗的抗原摄取、影响酶促环境和鼻黏膜局部 pH 值,最终对疫苗的稳定性产生负面影响^[23]。

据报道,使用免疫增强剂,如类毒素、细胞因子和 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)激动剂佐剂,可促进抗原摄取并增强局部免疫应答^[24-25],而针对抗原递呈细胞(antigen-presenting cells, APCs)或 M 细胞的特异性配体或抗体可提高抗原摄取^[26]。这些策略旨在稳定抗原成分,打破黏膜屏障,诱导有效的抗原呈递到免疫系统,激活黏膜免疫^[25]。如类毒素 LTh(α K)缺乏二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)-核糖基转移酶活性,是一种脱毒的大肠杆菌热不稳定毒素衍生物,由于其安全性及在鼻腔的滞留时间长,已被广泛研究作为鼻腔黏膜佐剂。一项 II 期临床试验(NCT03784885)显示, LTh(α K)作为三价流感灭活疫苗的佐剂在 2 次经鼻接种后显示出可接受的安全性和较高的抗原特异性 IgA 应答。另据报道,以 Toll 样受体 TLR9 激动剂 CpG ODN(一种短的单链合成 DNA 片段)为佐剂接种铜绿假单胞菌 PcrV 蛋白鼻用疫苗可显著提高 PcrV 蛋白特异性 IgA 滴度^[27]。

3 鼻用制剂辅料的安全性评价

某些功能性辅料由于自身的安全性及使用后有增加药物局部暴露时间的作用,可能会显著降低活性药物安全性。在为鼻用制剂设计处方时,不仅要考虑制剂中活性成分安全性和辅料的安全性,还要考虑到有关药物制剂的局部、全身、中枢神经系统和肺部影响的毒理学考虑。

在已批准上市的鼻用制剂中, FDA 药物评价与研究中心对产品所用辅料的安全性尤为关注。

盐酸纳洛酮鼻喷剂 Kloxxado[®]获得批准前,因为处方中会用到乙醇和丙二醇, FDA 考虑到儿童通过纳洛酮鼻喷雾剂接触到这 2 类辅料, FDA 非临床审查小组建议在说明书中纳入一项幼年大鼠研究的数据。在企业的一项幼年动物研究中,雄性和雌性幼年大鼠在出生后第 7 天分别给予单次鼻内剂量的生理盐水、由 20%酒精和 5%丙二醇组成的培养液、纳洛酮(123, 185, 246 mg·kg⁻¹),没有发现在性成熟、神经细胞凋亡或有限数量的神经认知(包括社会互动以及学习和记忆)方面的相关性。神经发育毒性的无效应剂量水平为高剂量,而该剂量是 2 次 Kloxxado[®]鼻喷剂量的 6.8 倍^[28],证明制剂中乙醇和丙二醇的使用安全性较高。

针对首次被用于鼻用制剂的辅料, FDA 常要求申请人开展并提供进一步毒性研究数据。如用于治疗夜间多尿症的 Noctiva[®]醋酸去氨加压素鼻剂。处方中环十五烷内酯作为一种促进去氨加压素通过鼻黏膜吸收的渗透剂首次在鼻用制剂中获批使用。关于环十五烷内酯,在 1 项为期 39 周的狗研究中,鼻内给药的剂量超过临床最大推荐剂量(基于鼻表面积)的 5 000 倍,导致鼻上皮轻度增生和混合细胞炎症。非临床药理学/毒理学得出结论,这些与环十五烷内酯相关的发现与刺激反应一致。在 26 周的大鼠研究中,超过临床推荐最大剂量 9 000 倍的剂量下,没有发现环十五烷内酯累积。由于遗传毒性阴性、有限的全身暴露、无累积、没有相关的组织病理学发现,因此 FDA 批准了申请人对环十五烷内酯进行致癌性研究的豁免请求^[29]。同样获批的咪达唑仑鼻喷雾剂 Nayzilam[®]含有新型辅料甲氧基聚乙二醇,申请人除了对临床制剂进行的一般毒性研究外,也对辅料进行了遗传毒性测试。在体外的致突变试验和人淋巴细胞试验以及在体内的大鼠微核试验中,甲氧基聚乙二醇试验结果均为阴性^[30]。

鼻喷雾剂 Astepro Allergy[®]为了掩盖氮卓斯汀独特的苦味,处方中加入了三氯蔗糖和山梨糖醇,作为矫味剂使用。为了表明这 2 种辅料的安全性,申请企业向 FDA 提交了一项为期 2 周的狗鼻内毒理学研究和一项为期 6 个月的大鼠鼻内毒理学研究的结果,研究表明,处方会引起轻微的鼻黏膜刺激,但没有突出的非临床药理学和毒理学问题^[31]。鼻用睾酮凝胶 Natesto[®]基质为蓖麻油、油基聚氧甘油酯和胶体二氧化硅混合物,为了支持睾酮新的给药

途径, 申请企业在大鼠和家兔中进行了局部耐受性研究。家兔以临床剂量的适当倍数鼻内给药 3 个月, 未发现所检查器官(鼻甲、脑、睾丸、心脏、肾脏和肺)的局部或全身毒性, 无刺激性, 没有突出的非临床药理学/毒理学问题^[8]。

吸收促进剂的促吸收机制往往也是其毒性反应的机制。胆酸盐、磷脂通过溶解黏膜, 即破坏鼻黏膜结构等增加药物吸收, 但同时可能会产生灼烧感、疼痛等。溶血磷脂酰胆碱在低浓度时毒性不大, 但>1%可破坏黏液层的结构, 引起充血等局部刺激, 导致鼻纤毛不可逆性损害。皂苷类促进剂对鼻黏膜有很强的刺激性, 还有严重的溶血现象, 微量即可引起红细胞的破坏。研究者往往会更加注重评价此类辅料鼻用的适宜浓度, 如赵莹等^[32]采用 3 种方法评价了 7 种常用吸收促进剂十二烷基硫酸钠、去氧胆酸钠、苜蓿 35、吐温-80、乙二胺四乙酸钠、2-羟丙基倍他环糊精、卵磷脂的鼻黏膜毒性, 结果发现 1%十二烷基硫酸钠、1%去氧胆酸钠、1%苜蓿 35 的鼻黏膜毒性较强, 不推荐鼻用制剂使用; 5%吐温-80 的鼻黏膜毒性较大, 0.1%乙二胺四乙酸钠、5% 2-羟丙基倍他环糊精、1%卵磷脂的鼻黏膜毒性较小。

正如前文所述, 抑菌剂苯扎氯铵多用于 FDA 批准上市的鼻用制剂中。相对其他抑菌剂而言, 苯扎氯铵的安全性评价研究也较多。欧洲药品管理局公布, 苯扎氯铵在医药产品中的平均鼻用量为 0.02~0.33 mg·mL⁻¹, 并指出对于一般患者不需要任何安全限制。虽然有大鼠体内组织学检查显示, 苯扎氯铵可引起鼻部损伤, 体外研究中也观察到了对人鼻黏膜的毒性。苯扎氯铵在吸入后会引起肺部刺激、炎症和肺泡损伤, 但苯扎氯铵在鼻喷雾剂中用作抑菌剂, 浓度为 0.007%~0.01%, 被认为对肺部是安全的^[34]。

4 结语

FDA 近十年批准的鼻用制剂新药处方普遍使用吸收促进剂、生物黏附剂、pH 调节剂及抑菌剂等功能性辅料。随着对鼻腔给药研究的深入, 一些新的吸收促进剂、生物黏附剂被应用到鼻用制剂中, 针对大分子药物及疫苗的开发, 酶抑制剂、免疫佐剂等新型鼻用辅料也被开发以期发挥更大作用。但目前已开发上市用于鼻腔给药的辅料非常有限, 且大多数用于小分子药物, 而对于大分子药物, 如蛋白质、核酸、疫苗等鼻腔给药辅料

的研究较少。在鼻用制剂开发中, 不仅要考虑药物本身的安全性, 还要考虑辅料的安全性, FDA 对申报产品所用辅料的安全性尤为关注, 特别针对之前未用于任何已批准鼻用制剂, 首次被使用的辅料, FDA 往往会要求提供进一步毒性研究数据。因此, 对辅料安全性进行充分的研究证明可能对申报鼻用制剂获得批准起着重要作用。选择促吸收作用强, 毒性小且适用于鼻腔黏膜的辅料对鼻用制剂的处方筛选意义重大。

REFERENCES

- [1] GHADIRI M, YOUNG P M, TRAINI D. Strategies to enhance drug absorption via nasal and pulmonary routes[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(3): 113.
- [2] 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.
- [3] RABINOWICZ A L, CARRAZANA E, MAGGIO E T. Improvement of intranasal drug delivery with intravail® alkylsaccharide excipient as a mucosal absorption enhancer aiding in the treatment of conditions of the central nervous system[J]. *Drugs R D*, 2021, 21(4): 361-369.
- [4] KRIETER P, GYAW S, CRYSTAL R, et al. Fighting fire with fire: Development of intranasal nalmeferene to treat synthetic opioid overdose[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 371(2): 409-415.
- [5] CHUNG S, PETERS J M, DETYNIECKI K, et al. The nose has it: Opportunities and challenges for intranasal drug administration for neurologic conditions including seizure clusters[J]. *Epilepsy Behav Rep*, 2023(21): 100581.
- [6] Assessment report BAQSIMI[EB/OL]. European Medicines Agency, 2019 [2023-06-17]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/baqsimi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [7] Application number: 22-203 summary review[EB/OL]. Center for Drug Evaluation and Research(FDA), 2008 [2023-06-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022203s000_SumR_P1.pdf.
- [8] Application number: 205488Orig1s000 summary review[EB/OL]. Center for Drug Evaluation and Research (FDA), 2014 [2023-06-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205488Orig1s000SumR.pdf.
- [9] ZHAO Y J, XU X X, TIAN L, et al. Study on the key quality properties of acidity or alkalinity in pharmaceutical 1, 1, 1, 2-tetrafluoroethane[J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2022, 42(9): 1659-1666.
- [10] CRYSTAL R, ELLISON M, PURDON C, et al. Pharmacokinetic properties of an FDA-approved intranasal nalmeferene formulation for the treatment of opioid overdose[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2023.
- [11] ZHANG T, LI M, NIE G J, et al. The mechanism of different absorption enhancers and research advances in nasal administration[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2022, 42(8): 870-875.

- [12] Application number: 216386Orig1s000 summary review[EB/OL]. Center for Drug Evaluation and Research (FDA), 2023 [2023-06-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216386Orig1s000SumR.pdf.
- [13] HUANG X Y, YUAN J M, YANG Q L, et al. Research progress of nasal *in-situ* gel[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(3): 448-453.
- [14] DUMKLIANG E, PAMORNPATTHOMKUL B, PATROJANASOPHON P, et al. Feasibility of chitosan-based nanoparticles approach for intranasal immunisation of live attenuated Japanese encephalitis vaccine[J]. Int J Biol Macromol, 2021(183): 1096-1105.
- [15] RASSU G, SODDU E, COSSU M, et al. Solid microparticles based on chitosan or methyl-beta-cyclodextrin: a first formulative approach to increase the nose-to-brain transport of deferoxamine mesylate [J]. J Control Release, 2015(201): 68-77.
- [16] HAQUE S, MD S, FAZIL M, et al. Venlafaxine loaded chitosan NPs for brain targeting: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation[J]. Carbohydr Polym, 2012, 89(1): 72-79.
- [17] HUANG Z, ZHANG H, LIU N, et al. Research advances of nasal delivery of peptide drugs[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2021, 41(17): 1801-1807.
- [18] MUDRA D R, BORCHARDT R T. Absorption barriers in the rat intestinal mucosa. 3: Effects of polyethoxylated solubilizing agents on drug permeation and metabolism[J]. J Pharm Sci, 2010, 99(2): 1016-1027.
- [19] BANCHE L L, DWORAK H A, RODVOLD K A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of USL261, a midazolam formulation optimized for intranasal delivery, in a randomized study with healthy volunteers[J]. Epilepsia, 2015, 56(11): 1723-1731.
- [20] BERG A K, MYRVIK M J, VAN ESS P J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of USL261, midazolam nasal spray: Randomized study in healthy geriatric and non-geriatric adults[J]. Epilepsy Behav, 2017, 71(Pt A): 51-59.
- [21] MIYAZAKI M, NAKADE S, IWANAGA K, et al. Estimation of bioavailability of salmon calcitonin from the hypocalcemic effect in rats (II): Effect of protease inhibitor on the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship after intranasal administration[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2003, 18(6): 358-364.
- [22] SHINGAKI T, HIDALGO I J, FURUBAYASHI T, et al. Nasal delivery of P-gp substrates to the brain through the nose-brain pathway[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2011, 26(3): 248-255.
- [23] NIAN X X, ZHANG J Y, HUANG S H, et al. Development of nasal vaccines and the associated challenges[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(10): 1983.
- [24] CLEMENTS J D, NORTON E B. The mucosal vaccine adjuvant LT(R192G/L211A) or dmLT[J]. mSphere, 2018, 3(4): e00215-e00218.
- [25] MARASINI N, SKWARCZYNSKI M, TOTH I. Intranasal delivery of nanoparticle-based vaccines[J]. Ther Deliv, 2017, 8(3): 151-167.
- [26] Newly described cell type may prove valuable in development of plague vaccines against biowarfare[J]. Expert Rev Vaccines, 2011, 10(3): 259.
- [27] NAITO Y, HAMAOKA S, KINOSHITA M, et al. The protective effects of nasal PcrV-CpG oligonucleotide vaccination against *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia[J]. Microbiol Immunol, 2018, 62(12): 774-785.
- [28] Application number: 212045Orig1s000 summary review[EB/OL]. Center for Drug Evaluation and Research (FDA), 2021 [2023-06-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/212045Orig1s000SumR.pdf.
- [29] Application number: 201656Orig1s000 summary review[EB/OL]. Center for Drug Evaluation and Research (FDA), 2017 [2023-06-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/201656Orig1s000SumR.pdf.
- [30] Application number: 211321Orig1s000 non clinical review [EB/OL]. Center for Drug Evaluation and Research (FDA), 2019 [2023-06-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211321Orig1s000PharmR.pdf.
- [31] Application number: 213872Orig1s000 Integrated review[EB/OL]. Center for Drug Evaluation and Research (FDA), 2021 [2023-06-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/213872Orig1s000IntegratedR.pdf.
- [32] ZHAO Y, ZHANG D W, ZHENG A P, et al. Influence of seven absorption enhancers on nasal mucosa—Assessment of toxicity[J]. J Peking Univ Health Sci(北京大学学报: 医学版), 2004, 36(4): 417-420.
- [33] Benzalkonium chloride used as an excipient[EB/OL]. European Medicines Agency, 2017 [2023-06-17]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/benzalkonium-chloride-used-excipient-report-published-support-questions-answers-benzalkonium_en.pdf.
- [34] JOHNSON N F. Pulmonary toxicity of benzalkonium chloride[J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2018, 31(1): 1-17.

收稿日期: 2023-07-17
(本文责编: 曹粤锋)