

· 鼻用制剂研究专栏 ·



专栏主编：陈桂良

陈桂良，二级教授、博士生导师。上海药品审评核查中心党总支书记、主任、享受国务院政府特殊津贴专家、国家药典委员会执行委员(化学药品第二专业委员会主任委员)、国家药品审评中心药品注册审评专家咨询委员(化药专家咨询委员会)、《中国现代应用药学》常务编委。主要从事药品分析、药品审评核查及药品监管科学研究。在国内外学术杂志上发表论文 260 余篇(含 SCI 论文 30 余篇)、以第一作者发表论文 60 余篇、授权专利 5 项、主编参编相关专著共 13 部。获省部级科学技术进步二等奖 2 项。



专栏副主编：张景辰

张景辰，博士，正高级工程师、高级药品审评员。曾任上海药品审评核查中心党总支委员、副主任，现任国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心副主任，国家药典委员会委员、国家药品审评中心外聘审评员、国家组长级药品检查员、上海科技大学外聘研究员，主要从事窄治疗指数药物、数据评价科学、药械组合产品等药品的监管科学研究。主持参与国家科技部、国家药监局、国家药典委、上海市科委等课题 20 余项；在国内外学术杂志上发表论文 30 余篇、授权专利 1 项。

经鼻给药的机遇与挑战

廖萍¹，曹萌¹，张景辰²，陈桂良^{1*} (1.上海药品审评核查中心，上海 201210；2.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：作为一种非侵入给药方式，鼻腔给药具有快速起效、使用方便、依从性高、无首过效应、不良反应较小、黏膜免疫等诸多优点，且提供了鼻脑递送途径，鼻用制剂日益成为研发热点，以着力解决未被满足的临床需求。但是，因鼻腔结构和生理学上的特殊性，鼻用制剂的开发和评价还存在诸多挑战。

关键词：鼻用制剂；鼻腔给药；鼻脑递送；监管科学

中图分类号：R943

文献标志码：A

文章编号：1007-7693(2023)20-2761-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232901

引用本文：廖萍，曹萌，张景辰，等. 经鼻给药的机遇与挑战[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2761-2765.

Opportunities and Challenges of Nasal Drug Delivery

LIAO Ping¹, CAO Meng¹, ZHANG Jingchen², CHEN Guiliang^{1*} (1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210, China; 2. Yangtze River Center for Drug Evaluation and Inspection of National Medical Products Administration, Shanghai 201210, China)

ABSTRACT: As a non-invasive drug delivery method, nasal drug delivery has many advantages, such as rapid onset, easy use, high compliance, no first pass effect, fewer adverse reactions, mucosal immunity, and provides a new convenient route to deliver drugs to the brain through nose-to-brain delivery. Nasal formulations are increasingly becoming a research and development hotspot, focusing on addressing unmet clinical needs. However, due to the special structure and physiology of the nasal cavity, there are still many challenges in the development and evaluation of nasal preparations.

KEYWORDS: nasal preparation; nasal drug delivery; nose-to-brain delivery; regulatory science

作者简介：廖萍，女，硕士
chenguilang@smda.sh.cn

E-mail: dimpleliaoping@163.com

*通信作者：陈桂良，男，博士，教授，博导

E-mail:

才能达到作用部位。鼻喷装置通常由鼻喷雾触发器、定量阀和药液瓶三部分构成,分别起到雾化、定量递送和储存药液的作用。作为药械组合产品,鼻喷装置既承载着药品包装容器功能,又承载着药物输送功能,与制剂部分组合在一起形成鼻喷制剂产品,是药品不可分割的重要组成部分,直接关系到药品的质量、疗效、安全性及使用便利性。

目前,中国鼻喷剂给药装置上,面临国产替代与监管考量等方面的挑战。近年来,中国给药装置领域的国产化替代进程加速,但与国外产品相比仍存在较大差距,目前鼻喷剂的核心组件定量阀仍以进口产品或采用进口技术为主。同时,中国对于药械组合产品的定义和分类还有待进一步明确,对于鼻喷装置管理要求,是按照直接接触的药包材管理、登记还是按照医疗器械来注册、登记,还存在不同的意见。根据《第一类医疗器械产品目录》中给药器(鼻腔给药器)的描述,非无菌提供的鼻腔给药器、吸入给药器按照第一类医疗器械管理;而根据欧盟《医疗器械管理条例》(Medical Device Regulation, MDR)的要求,对于影响药品安全性、有效性的鼻喷剂类装置按照 IIb 类进行管理^[4]。

4 质量研究

FDA 早在 2002 年、2003 年分别发布的鼻用相关制剂行业指南中就对此方面的研究进行了明确^[5-6],中国直至 2023 年 9 月 28 日才发布化学药品仿制药混悬型鼻用喷雾剂药学研究技术指导原则(征求意见稿),对相关项目与方法进行了要求^[7]。

目前鼻用喷雾剂的关键质量属性包括性状、鉴别、pH 值、黏度(如适用)、渗透压摩尔浓度、有关物质(异构体)、元素杂质、致突变杂质、药物粒度分布(如适用)、微生物限度、含量测定、每喷主药含量、雾滴分布、递送剂量均一性、装量、小颗粒/雾滴中的药物、喷雾模式、喷雾形态、启喷和再启喷、溶出度等^[7]。哪些项目需列入放行标准及货架期标准,需基于品种特性、风险特性及行业发展情况进行综合考虑。此外,为达到更好的治疗效果,鼻用制剂往往使用渗透促进剂、黏附剂等辅料改善药物在鼻腔目标部位的吸收,且近年来随着技术的发展,鼻用制剂的研发中也引入了纳米颗粒等技术以提高载药量和靶向性,这些辅料和新技术均对产品质量控制及稳定性和释

放性能产生影响,增加质量控制的复杂性。

5 非临床评价

不同种属动物的鼻腔结构差异大,给鼻用制剂的非临床评价带来不小的挑战。比如,啮齿类动物大鼠、小鼠、豚鼠和兔会厌与软腭紧贴,只能通过鼻腔呼吸;啮齿类动物鼻甲比较复杂,表面积与鼻腔容积的比例约为灵长类的 5 倍,嗅觉更强;灵长类鼻腔结构主要行使呼吸功能,嗅觉功能较啮齿类差;人的鼻腔面积约 150 cm²,嗅觉区占鼻腔面积 10%,大鼠占 50%等。有时需要对动物进行手术操作,以模拟人类鼻腔特点或疾病模型,并采取合适的给药方式。开发人员需结合药物性质、给药器械、给药部位进行综合考虑和试验设计,科学确定动物的选择、疾病动物模型、给药途径、剂量选择、观察指标与评价^[8]。

6 等效性评价

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,这是评价生物等效性(bioequivalence, BE)的基础。然而,局部作用的药物直接在作用部位发挥其治疗作用,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,而且,鼻腔解剖结构和生理特征的个体差异大,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。目前,国际上主要监管机构要求某些鼻用制剂仿制药如糖皮质激素类,在定性(Q1)和定量(Q2)上与参比制剂一致的基础上,还需开展 PK 和/或以比较临床终点(comparative clinical endpoint, CCEP)为终点的体内研究,需要花费大量的研究时间和成本,成为制约鼻用制剂仿制药开发的重要因素^[6]。寻求合适的 BE 评价方法作为进行 CCEP 研究的替代方案,是鼻用制剂监管科学研究的重要方向之一。

7 临床试验

鼻用制剂临床试验所面临的挑战:一是安全性问题。鼻械用药涉及直接进入鼻腔,因此需要确保药物的安全性。一些药物可能引起鼻腔刺激、过敏反应或其他不良反应,因此需要进行充分的安全性评估。二是药物输送问题。鼻械用药需要确保药物能够有效地输送到目标区域,如鼻腔上

部或下部。然而,鼻腔的解剖结构复杂,药物的输送可能受到鼻腔阻力、黏膜吸附等因素的影响,因此需要进行药物输送的研究和优化。三是药效评估问题。鼻械用药的药效评估相对复杂。由于鼻腔黏膜的吸收能力较低,药物在鼻腔内的停留时间有限,因此需要开展药物在鼻腔内的 PK 研究,以确定药物的吸收速度和生物利用度。此外,药物在鼻腔内的分布和转运也需要进行研究。四是临床实施问题。由于鼻腔的解剖结构和个体差异,鼻械用药的临床试验实施可能存在一些困难。例如,如何选择适合的病例纳入试验,如何保证药物的稳定性和一致性问题都需要仔细考虑^[1]。

8 专栏概况

《中国现代应用药学》本期“鼻用制剂研究”专栏,来自监管机构、科研院所、医疗机构、企事业单位的研究人员集中展现了目前国内外鼻用制剂研发进展、政策法规、指导原则及监管考量,旨在为业界和监管机构提供相关参考,以期推进鼻用制剂创新发展,促进鼻用制剂监管科学研究,满足临床需要。监管科学方面,廖萍、葛渊源、龚前飞等分别对 FDA 鼻用制剂监管科学研究进展^[9]、FDA 鼻用制剂相关个药指导原则^[10]、以药为主的药械组合产品发展现状^[11]、鼻脑递送给药装置技术要点^[12]等进行了综述和分析,并提出监管考量;药剂方面,马琳莎、方笑语、吕航等对鼻用生物制品研究进展^[13]、FDA 已批准鼻用制剂所用辅料^[14]、助悬剂用量对糠酸氟替卡松鼻喷剂喷雾特性的影响^[15]进行了研究;非临床研究方面,耿颖、张明、王宇、谭立伟等分别从统计学的角度对局部作用的鼻用喷雾剂/气雾剂的生物等效性评价及其统计学应用进行了研究^[16],对鼻腔给药 NMFGF1 双水相纳米粒改善血管性痴呆小鼠认知功能障碍^[17]、吸入类药物临床前研究中鼻组织脱钙技术优化^[18]、和鼻腔给药人体吸收的细胞模型方法学^[19]进行了研究或综述;临床研究方面,张皖晋、杨丽、郑淇文、饶志方等对中国鼻用喷雾剂注册临床试验^[20]、鼻脑递送给药治疗神经系统疾病进行了综述^[21],分析了 FDA 批准鼻脑给药途径相关制剂的说明书^[22],对艾斯氯胺酮鼻腔喷雾剂治疗难治性抑郁症安全性进行了 meta 分析^[23]。

鼻腔给药市场前景广阔,技术壁垒高,容易孵化高附加值的产业,适合创新分子实体的制剂开发以提升竞争门槛,或改良现有药物的递送方

式以满足新的临床需求,或通过制剂和装置的仿制以打破原有市场的垄断。在这一过程中,许多监管科学问题需要监管部门与业界合作加以解决。例如,复杂的给药装置研究,优化处方、工艺促进药物吸收,建立非临床评价模型,开展质量研究以评价产品质量,科学且经济地评价仿制药物与原研药物质量与疗效的一致性。“鼻用制剂”专栏应运而生,希望通过加强学术交流,促进监管科学研究与合作,更好地指导科学监管、加速技术进步,推进鼻用制剂产业高质量发展。

REFERENCES

- [1] PATHAK Y V, YADAV H K S. Nasal Drug Delivery-Formulations, Developments, Challenges, and Solutions[M]. Springer Cham, 2023.
- [2] 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.
- [3] PROTOPAPA C, SIAMIDI A, PAVLOU P, et al. Excipients used for modified nasal drug delivery: A mini-review of the recent advances[J]. Materials, 2022, 15(19): 6547.
- [4] EMA. Overview of comments on the draft guideline on quality requirements for drug-device combinations (EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019)[EB/OL]. (2021-12-06) [2023-04-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/comments/overview-comments-received-draft-guideline-quality-requirements-drug-device-combinations-first_en.pdf.
- [5] FDA. Guidance for Industry-Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products—Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation[EB/OL]. 2002. [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/70857/download>.
- [6] FDA. Guidance for Industry-Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action[EB/OL]. 2003. [2023-06-26]. <https://www.fda.gov/media/70867/download>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《化学药品仿制药混悬型鼻用喷雾剂药学研究技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. (2023-09-28) [2023-10-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/682dc7ddb4253a5e7a6f8ff18183bf06>.
- [8] 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.
- [9] LIAO P, GE Y Y, CAO M, et al. Progress and enlightenment of FDA regulatory science research on nasal preparations[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(20): 2766-2773.
- [10] LIAO P, GENG Y. Analysis of FDA's product-specific guidances for nasal preparations[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(20): 2786-2793.
- [11] GE Y Y, LIAO P, JIA G S. Current status and regulatory considerations of drug-led combination products[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(20):

- 2774-2785.
- [12] GONG Q F, MA L S, ZHENG Q W, et al. Nasal delivery device for "nose-to-brain": technical discussion and regulatory considerations[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2023, 40(20): 2802-2810.
- [13] MA L S, JIA G S, ZHOU Y M, et al. Advances and challenges in intranasal biologics[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2023, 40(20): 2802-2810.
- [14] FANG X Y, GE Y Y. Research advances and analysis of excipients used in nasal drugs new approved by FDA[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2023, 40(20): 2811-2817.
- [15] LYU H, CHEN L, SHAO Q. Effect of suspending agent concentration on spray characteristics of fluticasone furoate nasal spray[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2023, 40(20): 2818-2826.
- [16] GENG Y, LIAO P, DENG Y P, et al. Statistical evaluation methods and considerations of bioequivalence studies for nasal sprays and nasal aerosols[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2023, 40(20): 2827-2837.
- [17] ZHANG M, SUN M Y, ZHU N W, et al. Nasal administration of NMFGF1 loaded nanoparticles improved cognitive dysfunction in vascular dementia mice[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2023, 40(20): 2838-2845.
- [18] WANG Y, LAN X H, SHEN B, et al. Optimization of nasal tissue decalcification technique in preclinical studies of inhaled drugs: histopathological examination of nasal mucosa in rats[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2023, 40(20): 2846-2850.
- [19] TAN L W, ZHANG B, SUN X, et al. Advance of cell model methodology for human absorption evaluation of nasal administration[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2023, 40(20): 2851-2859.
- [20] ZHANG W J, WANG Q, LI G, et al. Analysis of clinical trials of nasal sprays registration in China in the past 10 years[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2023, 40(20): 2860-2864.
- [21] YANG L, HOU S G, ZHOU X. Research progress of intranasal drug delivery system for treatment of central nervous system diseases[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2023, 40(20): 2802-2810.
- [22] ZHENG Q W, GAO J, MEI L L, et al. Label analysis of FDA approved nasal-brain delivery related preparations[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2023, 40(20): 2872-2877.
- [23] RAO Z F, TU J, CHENG Z L. Meta-analysis of the safety of esketamine nasal spray add-on therapy for treatment-resistant depression[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2023, 40(20): 2851-2859.
- 收稿日期: 2023-10-07
(本文责编: 曹粤锋)