

**Назальний метод
доставки лікарських
засобів –
не така вже й
далека примарна
перспектива...**



**Короткий огляд історії
розвитку ринку
назальних спреїв**



Mark Ignaczak,
директор з інновацій
та партнерства,
відділ назальної доставки
лікарських засобів
компанії Catalent



<https://www.linkedin.com/in/mark-ignaczak/>

Процедура назального введення ліків значно змінилася з моменту першого застосування кілька десятиліть тому. Перший час вона здебільшого обмежувалася введенням діючих місцевих засобів для усунення закладеності носа та лікування риніту. Деякі з найдавніших назальних спреїв датуються 50 – 60-ми роками минулого століття, коли два безрецептурні протинабрякові засоби стали доступними для широкого застосування. Але назальне введення ліків бере свій початок у далекому минулому, ще в часи стародавніх цивілізацій. Насья Карма (Nasaya Karma) є визнаною формою лікування в аюрведичній системі індійської медицини. З часом розробники фармацевтичних препаратів почали досліджувати назальну доставку як альтернативу звичайним методам застосування препаратів, таким як пероральний прийом і парентеральне введення. Частково це пов'язано з високою проникністю назального епітелію, а також швидким всмоктуванням препарату, що має профіль, який іноді майже ідентичний такому за внутрішньовенної ін'єкції.

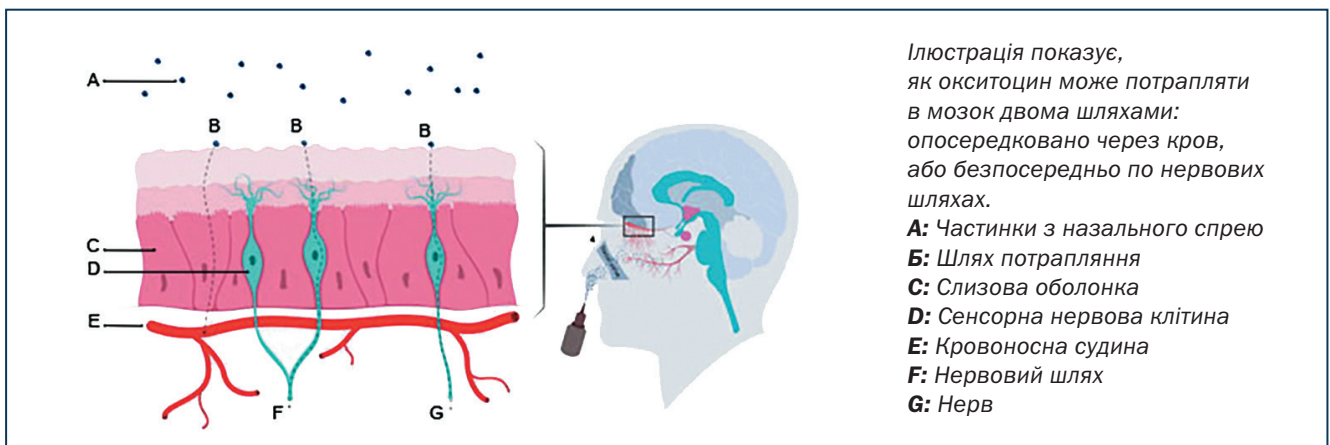
Сьогодні інтраназальне введення ліків для системного застосування є рішенням для декількох інших показань, у тому числі невідкладної терапії, завдяки швидкій дії, а також з метою профілактики інфекційних захворювань, усунення болю, лікування захворювань центральної нервової системи тощо. Ми стали свідками кількох перших у своєму роді назальних методів лікування, таких як Narcan® (налоксон) від передозування опіоїдів (компанія Emergent BioSolutions, США); антидепресант Spravato® (ескетамін) виробництва Janssen (J&J); назальний діазепам для лікування судом (продається під назвою Valtoco®) від Neurelis

(Каліфорнія, США); Turvaya® (вареницилін) для лікування синдрому сухого ока (компанія Oyster Point Pharma, Нью-Джерсі, США). Швидкість схвалення молекул для інтраназального введення також різко зросла за останні п'ять років. Нині проводяться клінічні дослідження для оцінки інтраназального методу доставки ліків у мозок через гематоенцефалічний бар'єр, а також активно розробляються методи лікування хвороби Альцгеймера та інших дегенеративних захворювань мозку.

Регуляторна перспектива

Незважаючи на збільшення останніми роками кількості препаратів

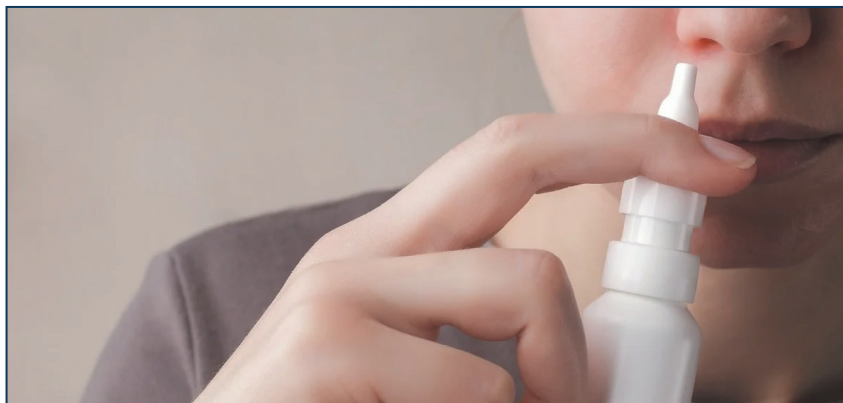
для інтраназального введення і значне просування цих продуктів, вимоги, що висувуються для отримання їхнього схвалення з боку регуляторних органів, постійно вдосконалюються. Остання затверджена інструкція щодо подібних продуктів була видана в липні 2002 р. Ця інструкція разом із вимогами, переліченими у Фармакопеї США, є ключовими орієнтирами для спонсорів, які прагнуть отримати схвалення своїх продуктів. Однак у настанові для назальних спреїв щодо їхнього хімічного складу, виробництва та контролю відсутні рекомендації відносно окремих систем доставки одиничних доз, інтраназальної доставки по-



Ілюстрація показує, як оксикодон може потрапляти в мозок двома шляхами: опосередковано через кров, або безпосередньо по нервових шляхах.

- A:** Частинки з назального спрею
- B:** Шлях потраплення
- C:** Слизова оболонка
- D:** Сенсорна нервова клітина
- E:** Кровоносна судина
- F:** Нервовий шлях
- G:** Нерв





**Керівництво від FDA
«Назальні спреї і розчини
для інгаляцій, суспензії
та лікарські препарати
в формі спрею –
хімія, виробництво
та документація щодо
контролю»**



<https://www.fda.gov/files/drugs/published/Nasal-Spray-and-Inhalation-Solution--Suspension--and-Drug-Products.pdf>

рошку, засобів контролю для вакцин і біотерапевтичних методів. Оскільки регулюючі органи прагнуть розглянути ці нові модальності, виробникам продуктів доводиться пояснювати вимоги шляхом екстраполяції вказівок, спрямованих на інші форми пероральних, інгаляційних і назальних лікарських засобів, дотримуючись при цьому вказівок щодо конкретних продуктів, які стосуються їхньої програми.

Формулювання концепції

Біодоступність, розчинність і в'язкість є критичними параметрами складу препарату, які необхідно враховувати під час розробки назального спрею. Важливими є також фізіологічні особливості користувача, оскільки розгалужена форма носових ходів ускладнює надійну та ефективну доставку препарату до слизових оболонок глибоко в носовій порожнині. Також необхідно звернути увагу на доцільність очищення порожнини носа. Епітелій носового хода вкритий шаром слизу, який захоплює частинки та видаляє їх з носової порожнини за допомогою носових війок. Мукоциліарний кліренс може стати ускладненням для ліків із поганою розчинністю, оскільки вони повинні гарантувати достатню біодоступність для досягнення бажаного терапевтичного ефекту.

Одним із варіантів збільшення часу перебування лікарського засобу в носі є використання мукоадгезивних компонентів, які довше

утримують розчин препарату в носовій порожнині. Іншим варіантом є вплив на проникнення, що покращуватиме як швидкість, так і ступінь всмоктування. Розробка та використання підсилювачів проникнення також значно покращують всмоктування препаратів з високою молекулярною масою і можуть сприяти поглинанню молекул розміром до 40 кДа, забезпечуючи назальну доставку пептидів та білків, які традиційно мали б доставлятися іншим способом введення. Це своєю чергою дозволяє уникати ферментативної деградації в травному тракті.

Поточна ситуація з пристроями для назального введення

Загалом для назальної доставки ліків призначені три типи пристроїв: однодозові, дводозові та багатодозові (з однією та двома дозами), що використовують при гострих/невідкладних і хронічних показань відповідно.

На ринку засобів для лікування алергічного риніту зазвичай наявні багатодозові назальні розпилювачі, які заправляє сам користувач. Вони здатні доставляти препарати об'ємом від 25 до 140 мкл. Такі пристрої можна застосовувати для розпилення кількох форм препаратів (наприклад, розчину або суспензії) для терапії хронічних захворювань. Варто зауважити, що одно- та дводозові пристрої є портативними, тому їх можна носити із собою і використовувати за

критичної ситуації. Також вони точно дозують необхідний об'єм ліків у будь-якому положенні, а заповнювати насос розпилювача при цьому не обов'язково.

Враховуючи довгу історію використання назальних безрецептурних препаратів та їхню широку доступність, сьогодні пацієнти глибоко обізнані з цим методом введення, завдяки чому зменшується крива навчання для нових інтраназальних засобів в одно- і дводозовому пакуванні. Однак, усе ж доцільнішим є додаткове усне та письмове навчання пацієнтів для забезпечення правильного і відповідного дозування.

Як було зазначено вище, за останні кілька десятиліть перелік назальних препаратів значно розширився – від здебільшого безрецеп-



турних засобів для багатодозової доставки до різноманітних варіантів із використанням спеціалізованих одно- і дводозових пристроїв для введення. Ця еволюція протягом останніх років також сприяла внесенню кількох удосконалень у технології назальних пристроїв для підвищення їхньої надійності. Такі досягнення разом із вирішенням проблеми ускладнень, пов'язаних із рецептурами препаратів для назального введення, гарантують позитивні результати лікування.

Ще однією причиною збільшення сегмента стандартних і дводозових назальних препаратів стала пандемія COVID-19, яка спонукала дослідників до розробки вакцин. Існує понад 100 вакцин або профілактичних методів лікування COVID-19, які зараз перебувають на пізній стадії клінічних випробувань. Деякі з них розробляють для інтраназального введення. Вони спрямовані на підвищення активності імунітету слизової оболонки та призначені для проведення більш швидкої, легкої та зручної для пацієнта імунізації. Попри те, що кількість випадків захворювання на COVID-19 зменшується, а ентузіазм щодо фінансування деяких із цих програм починає слабшати, пандемія започаткувала процес проведення клінічних досліджень і вивчення ефективності назального введення біотерапевтичних препаратів для профілактики інфекцій. Деякі перспективні продукти-кандидати ще залишаються на етапі розробки. Нещодавно регуляторні органи Китаю, Індії та Ірану схвалили використання чотирьох інтраназальних вакцин проти COVID-19.

Сьогодні є кілька інноваційних продуктів для величезної кількості терапевтичних застосувань, що, безсумнівно, просуне галузь ще далі. Серед назальних препаратів понад 150 молекул перебувають на різних стадіях розробки. За прогнозами, до 2027 р. їхня кількість зросте до понад 195. Кількість нових препаратів залишається рівномірною завдяки значним

інвестиціям у розробку молекул. Велика кількість молекул на доклінічному етапі має створити низку комерційних можливостей.

Загалом очікується, що протягом наступного десятиліття річний темп зростання ринку лікарських засобів для назального введення буде на рівні приблизно 6%. Це збільшить і без того вражаючу вартість глобального ринку назальних препаратів з USD 45 млрд у 2019 р. до приблизно USD 88 млрд до 2030 р. Якщо не брати до уваги пандемію COVID-19, подібне зростання можна пояснити появою нових хвороб та модальностей, для яких призначений цей спосіб введення препаратів (наприклад, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, тривога та депресія), а також підвищенням обізнаності та легкістю самостійного застосування назальних засобів.

В окремих випадках назальний метод має переваги над пероральним прийомом та ін'єкційним введенням, а також деякими методами, що рідше використовують, такими як ректальне введення. На відміну від перорального прийому та ректального введення, застосування назальних спреїв унеможлиблює біотрансформацію препарату в просвіті кишечника перед всмоктуванням та в кишковому епітелії та/або печінці після проникнення крізь слизову оболонку кишечника, але перед потраплянням у системний кровотік, що відоме як елімінація першого проходження. Назальне введення також забезпечує місцевий захист слизової оболонки носа, що потенційно може допомогти в місці введення захистити організм від вірусів і бактерій, що є додатковою перевагою.

Висновки

Назальні засоби наймовірно надійні та забезпечують точне дозування незалежно від того, вводять їх сам пацієнт або медичний персонал. На відміну від ін'єкційного введення препарату назальні спреї або порошки усувають потре-



бу в голках, не спричиняють розвиток фобій, пов'язаних з ін'єкціями, і в більшості випадків зменшують потребу в проведенні цієї процедури лікарем.

Важливо, щоб препарат і пристрій були сумісними, оскільки вони мають підтримувати успішну інтраназальну доставку ліків. Покращення рецептури, потенційне використання підсилювачів проникнення та нові пристрої сприяли розширенню загальних можливостей для варіацій пристрою/рецептури з метою створення успішного кінцевого продукту з оптимальними характеристиками розпилення. Незважаючи на складнощі, назальний метод введення є привабливою альтернативою, яка забезпечує доступ до сильно васкуляризованої слизової оболонки, підходить для самостійного введення, а завдяки відповідному складу та системі доставки, зручно і відтворювано доставляє дозу препарату, минаючи етап метаболізму в печінці. ■



За матеріалами:

<https://ondrugdelivery.com/nasal-delivery-a-galaxy-not-so-far-away-a-brief-market-history-of-the-nasal-delivery-landscape/>

