

美国 FDA 批准鼻脑给药相关的鼻喷雾剂说明书分析

郑淇文, 高静, 梅蕾蕾, 崔雪子, 陈一飞* (上海药品审评核查中心, 上海 201203)

摘要: 鼻用制剂是指将药物直接用于鼻腔, 发挥局部或全身作用的制剂。鼻用制剂具有吸收起效迅速, 生物利用度高, 能避免肝脏首过效应, 患者依从性较高等临床优势。鼻用制剂可经嗅神经或三叉神经分支绕过血脑屏障实现直接对中枢神经系统给药, 为脑部或中枢神经系统疾病的治疗提供了一种相对更安全、有效和便捷的给药途径。本文收集了美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市鼻喷雾剂产品中鼻脑给药相关产品的说明书信息, 并对比分析了不同品种说明书信息间的共性和差异, 为未来国内鼻用制剂的开发提供参考。

关键词: 鼻喷雾剂; 鼻脑给药; 药品说明书

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)20-2872-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232527

引用本文: 郑淇文, 高静, 梅蕾蕾, 等. 美国 FDA 批准鼻脑给药相关的鼻喷雾剂说明书分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2872-2877.

Label Analysis of FDA Approved Nasal-brain Delivery Related Preparations

ZHENG Qiwen, GAO Jing, MEI Leilei, CUI Xuezi, CHEN Yifei* (Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: Nasal preparation are preparations that directly delivery drugs on the nasal cavity and exert local or systemic effects. It has the clinical advantages of rapid absorption, high bioavailability, avoid the first-pass effect of liver, and better patient compliance, et al. For nasal-brain administration, nasal preparation can be administered directly to the central nervous system(CNS) via olfactory nerve or trigeminal nerve bypassing the blood-brain barrier, which providing a safer, more effective and convenient route for brain or CNS diseases. In this paper, the label information of Food and Drug Administration(FDA) approved nasal-brain delivery related nasal spray preparations was reviewed, the similarities and differences between these nasal preparations were analyzed in order to provide reference for the development of domestic nasal preparations.

KEYWORDS: nasal spray; nasal-brain administration; label

人鼻腔黏膜具有表面积大、代谢酶活性较低、皮下层毛细血管和淋巴管丰富等特点^[1], 药物经鼻腔黏膜的吸收速率较快, 吸收后可直接进入体循环, 与传统口服制剂相比具有吸收起效迅速, 生物利用度高和能避免肝脏首过效应等优势^[2-4]。

鼻腔黏膜分为呼吸区黏膜和嗅区黏膜。嗅区黏膜富有嗅细胞, 嗅细胞延伸形成的嗅神经与颅内嗅球直接相连^[5], 当药物经嗅区黏膜吸收时, 可经过嗅上皮细胞转运进入脑部。另外, 部分药物还可经分布于呼吸区黏膜的鼻睫神经和翼腭神经等三叉神经分支转运进入脑干或其他脑部区域^[6-7]。鼻脑给药是指利用上述连接大脑与鼻腔的独特解剖结构, 绕过血脑屏障实现直接对中枢神经系统给药的给药方式^[8-9], 为脑部或中枢神经系统疾病的治疗提供了一种相对更安全、有效和便捷的给药途径。

近年来对鼻脑递送制剂的定义在学术和监管领域中均尚未形成共识, 也没有形成相应的研发和质量控制指南, 但通常将基于鼻脑给药途径实现向脑部或中枢神经系统给药的制剂称为鼻脑递送制剂, 其中以鼻喷雾剂最为常见。鼻喷雾剂是指将药物活性成分与适宜辅料结合制成溶液、混悬液、乳液或粉末后, 经特制的给药装置呈雾状释出, 直接喷至鼻腔黏膜实现给药的制剂。本文收集了美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市与鼻脑给药途径相关的鼻喷雾剂产品的说明书信息, 为未来国内鼻脑制剂的开发提供参考。

1 FDA 说明书的主要内容

药品说明书是药品信息的基本来源, 是医务人员和患者选用药品的重要依据, 同时也是药品生产企业宣传介绍药品特性、指导合理用药和普

作者简介: 郑淇文, 男, 博士, 高级工程师 E-mail: zhengqiwen@smda.sh.cn 共同第一作者: 高静, 女, 硕士 E-mail: ysgaojing@smda.sh.cn *通信作者: 陈一飞, 女, 博士, 副研究员 E-mail: cheniyifei25@smda.sh.cn

及医药知识的主要媒介^[10]。美国 FDA 在药品说明书和标签等方面的监管要求较为完善, 处方药说明书由要点、目录和处方信息 3 个部分构成^[11-13]。处方信息中的临床药理和临床试验部分是新药研发的关键信息, 产品获批后上市后临床试验的相关信息也应更新补充于说明书中^[14-16]。

需注意的是, FDA 已批准的鼻脑给药相关鼻喷雾剂产品中, 特殊人群除常规的孕妇及哺乳期妇女、儿童、老人和肝肾功能不全人群^[17]外, 还包括呼吸功能受损人群。此外, 产品说明书的最后部分提供了详细的药物准备、给药、操作、贮存和处理等信息^[18], 并附有关于使用方法的详细图文解释, 便于患者了解使用。

2 FDA 批准的鼻脑给药相关鼻喷雾剂产品

经对 FDA 药品数据库检索发现, 截至 2023 年 8 月, 共有 15 个鼻脑给药相关的鼻喷雾剂产品, 适应证包括偏头痛、癫痫、阿片过量、干眼症、癌痛和抑郁症, 见表 1。其中, 扎维吉洋鼻喷雾剂(Zavzpret[®])为首次批准的含新分子实体的一类新药申请(new drug application, NDA), 盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂(Opvee[®])为含新活性成分的二类 NDA, 盐酸纳洛酮鼻喷雾剂(Kloxxado[®])、甲磺酸二氢麦角胺鼻喷雾剂(Trudhesa[®])为采用新制剂的五类 NDA, 其余品种均为采用新剂型的 3 类 NDA。新剂型品种中, Opvee[®]与 Tyrvaya[®]为 2020 年后获批品种。

表 1 FDA 批准的鼻脑给药相关鼻喷雾剂

Tab. 1 FDA approved nasal-brain delivery related preparations

商品名	适应证	活性成分	药物类型	上市时间
Zomig [®]	偏头痛	佐米曲普坦	5-HT 受体激动剂	2012
Tosymra [®]	偏头痛	舒马曲坦	5-HT 受体激动剂	2019
Imitrex [®]	偏头痛	舒马曲坦	5-HT 受体激动剂	1997
Onzetra xsail [®]	偏头痛	琥珀酸舒马曲坦	5-HT 受体激动剂	2015
Migranal [®]	偏头痛	甲磺酸二氢麦角胺	有催产素特性的 5-HT 受体激动剂	1997
Trudhesa [®]	偏头痛	甲磺酸二氢麦角胺	有催产素特性的 5-HT 受体激动剂	2021
Zavzpret [®]	偏头痛	扎维吉洋	降钙素相关肽受体拮抗剂	2023
Nayzilam [®]	癫痫	咪达唑仑	苯二氮草类中枢神经抑制剂	2019
Valtoco [®]	癫痫	地西洋	苯二氮草类中枢神经抑制剂	2020
Spravato [®]	抑郁症	盐酸艾司氯胺酮	N-甲基-D-门冬氨酸受体拮抗剂	2019
Narcan [®]	阿片过量	盐酸纳洛酮	阿片受体拮抗剂	2015
Kloxxado [®]	阿片过量	盐酸纳洛酮	阿片受体拮抗剂	2021
Opvee [®]	阿片过量	盐酸纳美芬	阿片受体拮抗剂	2023
Tyrvaya [®]	干眼症	伐尼克兰	胆碱能受体激动剂	2021
Lazanda [®]	癌痛	枸橼酸芬太尼	阿片受体激动剂	2018

3 非临床安全性评价与说明书中载录信息

如前文所述, 在已获 FDA 批准的鼻脑给药途径相关鼻喷雾剂产品中, 1 个产品属于新分子实体, 1 个属于新活性成分, 其他均为已有活性成分的改剂型或新制剂/新生产商产品。通过说明书载录信息可以看出, 对于不同类型的产品, 非临床安全性评价的策略与研究内容各有差异。

Zavzpret[®]是采用新分子实体的一类 NDA 鼻脑给药制剂, 其非临床评价较完整^[19]。说明书中载录的非临床毒理信息包括鼻内给药的致癌性试验、体内和体外遗传毒性试验, 在生殖毒性试验中为增加系统暴露量采用了皮下给药。在该品种的毒性评价中, 由于鼻内给药后系统暴露量低, 因此在大鼠和猴中增加了皮下给药途径, 同时使用了鼻表面积归一剂量(局部毒性)与血浆暴露系统毒性确定安全范围^[20]。

Spravato[®]是采用新活性成分的二类 NDA 鼻脑给药制剂, 活性成分为盐酸艾司氯胺酮, 其注射剂作为全身麻醉剂已有长期用药历史。在 Spravato[®]的非临床安全性评价中包括了安全药理学、大鼠与犬中的长期鼻内给药毒性试验、鼻内给药生殖毒性评价、体外和体内遗传毒性试验、神经毒性试验(鼻内与皮下给药)、致癌性试验等, 其中致癌性试验分别使用了鼻内给药(大鼠)与皮下给药(转基因小鼠)^[21]。

相对于新分子实体, 改剂型产品的非临床评价

更加遵循“具体问题具体分析(case by case)”原则,可以引用活性分子原剂型品种的已有信息,但仍需要根据品种特性开展针对性评价。FDA《改变制剂处方和变更给药途径的非临床安全性评价技术指导原则》中提出,对于改变给药途径的鼻内给药品种推荐进行拟用途径开展单次和/重复给药毒性试验,包括完全的组织病理学检查,其中短期研究(2~4周)应包括2个物种,包括至少1种非啮齿类,在最合适物种中进行长期(可达6个月)研究,具体给药时间一般遵循ICH M3或ICH S9的建议^[22]。本文以近年批准的伐尼克兰、盐酸纳美芬为例,分析其非临床评价与说明书载录信息。

鼻喷雾剂伐尼克兰 Tyrvaya®的活性成分为酒石酸伐尼克兰。作为新分子实体,酒石酸伐尼克兰片 Chantix 于2006年获批(现已退市)用于尼古丁成瘾的辅助治疗。在 Tyrvaya®的非临床评价中,遗传毒性、致癌性、生殖毒数据均引用了 Chantix 的已有数据,另开展了兔28d重复经鼻给药、大鼠28d重复经鼻给药、兔6个月鼻内滴注给药伴随毒代分析,并在长期给药毒性试验中同时评价了眼、鼻毒性^[23]。

盐酸纳美芬鼻喷雾剂 Opvee®的活性成分为盐酸纳美芬,其注射剂 Revex®于1995年作为NME获批(现已退市)。申请人在犬中评价了鼻内给药对心血管系统和呼吸系统的安全药理学,分析了口服(大鼠)与静脉(兔)重复给药的药动学(pharmacokinetics, PK)特征,在犬中进行了单次鼻内给药的毒性和毒代分析,在大鼠与犬中开展了28d重复经鼻给药伴随毒代分析,并在重复给药试验中评价了局部耐受性。通过PK数据,桥接了 Revex®的生殖和发育毒性数据,Opvee®说明书中载录的生殖毒性数据包括了大鼠与兔口服、兔静脉给药数据,未开展致癌性评价(该品为单次给药)。由于 Opvee®中使用了新辅料十二烷基麦芽糖苷,申请人还根据指导原则^[24]开展了对新辅料的相关评价,部分数据引用自新辅料的药物主文件(drug master file, DMF)^[25]。

由上述分析可以发现,对于改变给药途径的新制剂,由于靶点和作用机制等信息较为明确,可以借鉴、引用或桥接具有相同活性成分药品的已有研究资料,同时对于新的给药途径的新制剂则需开展必要的毒理学研究,并评价局部刺激性^[26],局部

刺激性评价可以在重复给药等试验中伴随开展。

4 临床研究情况

通过对FDA批准的不同类型鼻脑递送产品的临床研究开展情况的分析,可以看出申报类型为新分子实体及新活性成分时都进行了相对完整的安全性和有效性研究,而在已有活性成分改剂型品种的临床研究中,均会引用已有制剂的研究数据。

新分子实体 Zavzpret®说明书中详细列出了支持其安全性和有效性的4项临床研究数据。基于品种对药物本身特性、内在和外在影响因素进行了有效性和安全性的综合评价^[18]。

对于含有新活性成分的 Spravato®,虽然消旋体氯胺酮注射液在临床上已被广泛使用,但 Spravato®与原有品种在适应证、剂型、规格、用法用量、给药途径、使用人群等方面均不同,对不同角度的PK、药效学(pharmacodynamics, PD)、多个内在和外在安全性影响因素均进行了独立的临床药理研究^[19]。Spravato®说明书中除了“药物滥用”和“依赖性”部分引用氯胺酮注射液的已有数据外,其余数据资料均来源于自身的临床试验。

改良型新药因具有研发风险低,回报率高和生命周期长等优势,已成为新药研发的热点方向^[27]。其中,鼻喷雾剂伐尼克兰 Tyrvaya®正是以原研药酒石酸伐尼克兰片的3类NDA途径申报获批。该品种基于与口服制剂的相对生物等效性试验结果,在直接鼻内喷雾制剂和口服制剂之间建立了PK桥接。在该品种的临床药理研究中,除了上述生物利用度研究,进一步开展了2项多剂量、随机对照研究,对1个主要终点(泪液试验评分)和2个次要终点(眼干燥评分、角膜荧光素染色评分)进行评估,以实现剂量探索研究并对有效性和安全性进行了验证;还针对主要终点(泪液试验评分)开展了12周的长期安全性临床评价^[23]。

另外,Opvee®鼻喷雾剂和 Revex®注射剂之间建立临床数据桥接后,申请人围绕剂量与给药途径、起始治疗、持续时间及稳定阿片类药物激动作用下的药物效应开展了2项PK和1项PD研究^[25]。

不同申报类型及同一类型但不同品种间鼻脑给药鼻喷雾剂说明书中临床研究数据的来源均存在差异。具体情况与活性成分的药理数据、已有研究的可桥接性、产品的安全性和风险可控性等因素有关。

5 与给药方式相关的不良反应

药物在体内的吸收、分布和起效时间随给药方式的变化而变化，因此除药物的药理作用、剂量和剂型等因素外，药品的不良反应也与给药方式密切相关。鼻腔给药是一种非侵入式给药方式，但其在患者体内的 PK 特性与静脉给药相似，因此可作为一种注射给药的替代方法，用来改善患者的用药依从性^[28-29]，同时可以避免与注射点反应有关的不良反应，以舒马曲坦为例，见表 2。与口服制剂相比，鼻脑给药制剂的脑部靶向性更好，生物利用度更高，能降低药物的肝肾毒性和全身不良反应，以佐米曲普坦为例，见表 3。

表 2 说明书载录的舒马曲坦不同给药方式的不良反应

Tab. 2 Adverse events of sumatriptan with different administration method recorded in the instruction manual

不良反应	鼻喷		皮下	片剂口服
	Tosymra®	Imitrex®	Imitrex®	Imitrex®
非典型感觉	-	-	感觉异常	感觉异常
感觉	-	-	温热感	温热感
	灼热感	灼热感	灼热感	-
	-	-	麻刺感、沉重感、压感、紧绷感、麻木感、头重感	-
心血管	-	-	脸红	-
	-	-	胸部不适	-
	-	-	胸闷、胸紧	胸痛、胸闷、胸紧
	-	-	-	胸口沉重
消化系统	-	恶心/呕吐	-	-
耳鼻喉	咽喉刺激	咽喉不适	咽喉不适	咽喉不适
	-	鼻腔/鼻窦不适	鼻腔/鼻窦不适	-
	-	鼻腔/鼻窦紊乱	-	-
神经系统	-	头昏/眩晕	头昏/眩晕	眩晕
	-	-	嗜睡/镇静	-
	-	-	头痛	-
	味觉障碍	味觉异常	-	-
全身	-	-	出汗	-
	-	-	虚弱	虚弱/疲劳
	-	-	肌痛	特定位置疼痛
	-	-	颈部、下巴不适/疼痛	颈部、下巴不适/疼痛
其他	-	-	注射点反应	-

味觉异常、鼻腔不适和鼻腔/鼻窦功能紊乱等鼻腔反应是鼻脑给药制剂所特有的不良反应。除了这些与鼻局部功能有关的不良反应外，鼻脑给药制剂的不良反应一般与其已上市的注射或口服

制剂产品相似。

值得注意的是，与口服片剂相比，佐米曲普坦的鼻脑制剂新增了胸痛、胸闷、胸紧和胸口沉重等心血管不良反应，但根据舒马曲坦说明书，其鼻脑制剂避免了其皮下和口服剂型的相关心血管不良反应。

表 3 说明书载录的不同给药方式佐米曲普坦的不良反应

Tab. 3 Adverse events of zolmitriptan with different administration methods recorded in the instruction manual

不良反应	鼻喷	片剂口服
非典型感觉	感觉异常	感觉异常
	-	感觉过敏
	温热感	温热感
	-	冷感
心血管	胸痛、胸闷、胸紧	-
	胸口沉重	-
消化系统	口干	口干
	-	消化不良
	-	吞咽困难
耳鼻喉	喉痛或喉紧	喉痛或喉紧
	鼻腔不适	-
神经系统	头昏	头昏/眩晕
	嗜睡	嗜睡
	味觉异常	-
全身	无力	无力
	-	出汗

另一方面，同一药物不同产品的鼻腔不良反应存在不同，见表 3。这可能与不同鼻喷装置的喷雾特性有关^[30-32]，也可能与给药操作步骤中呼吸配合要求和喷头朝向要求的不同有关，见表 4。

表 4 舒马曲坦鼻脑制剂关键给药操作要求对比

Tab. 4 Device operation differences between Tosymra® and Imitrex®

步骤	Tosymra®	Imitrex®
步骤①	清理鼻腔	
步骤②	食指按压关闭一侧鼻腔	
步骤③	轻微后仰头部	保持头部直立
步骤④	另一只手持有鼻喷器；将一半长度的鼻喷器喷头插入开放的鼻腔； 喷孔应朝向外侧；	另一只手持有鼻喷器；将鼻喷器喷头插入开放鼻腔 1/2 英寸(1 英寸= 2.54 cm)；
步骤⑤	-	用嘴缓慢呼气后闭口
步骤⑥	鼻缓慢吸气同时用力按压柱塞给药	鼻吸气同时用力按压柱塞给药
步骤⑦	移走装置，鼻吸气，口呼吸 10-20 s	

6 小结

鼻喷雾剂在技术上属于药械组合产品,与传统口服制剂相比,其给药方式更加复杂,需在说明书中加入额外的装置使用指导信息。本文对FDA批准的鼻脑给药途径相关鼻喷雾剂的说明书内容进行了汇总分析,对比了不同注册类型的非临床和临床研究信息内容和不良反应,以期为未来国内鼻脑制剂的开发及说明书撰写提供参考。鼻脑制剂的研究者或注册申请人在开展相关研究前,应根据相关法规和指导原则进行科学试验设计,还可参考已上市同类药品的说明书信息,必要时向审评部门申请沟通交流,以制定更加科学合理的研究计划。

REFERENCES

- [1] 钮跃贞, 赵德运, 郑清芬, 等. 鼻腔给药的研究概况[J]. 中国新药与临床杂志, 2001, 20(5): 381-383.
- [2] CHEN X M. The general investigation of nasal drug delivery system for systemic therapy[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2007, 24(1): 23-27.
- [3] ZHAO R J, CHEN H Y, CHEN Z X, et al. Consistency evaluation of particle size distribution of nasal spray[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2022, 53(4): 539-542.
- [4] ILLUM L. Nasal drug delivery-recent developments and future prospects[J]. J Control Release, 2012, 161(2): 254-263.
- [5] 刘未华, 薛娟, 霍志斐, 等. 鼻粘膜嗅区的研究[J]. 河北职工医学院学报, 2008, 25(2): 70-72.
- [6] WARNKEN Z N, SMYTH H D, 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.
- [7] 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.
- [8] LI W W, LAI R, LIU Q, et al. Research progress in the treatment of glioblastoma by nose-to-brain delivery[J]. Med J Chin People's Liberation Army(解放军医学杂志), 2022, 47(5): 511-517.
- [9] 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.
- [10] TANG W C, YOU Y W, LU Y, et al. Study of solving the problems of information disclosure, update and application of drug labels by constructing a co-governance system[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2023, 37(8): 890-896.
- [11] SHAO H, WU X, CHEN H, et al. Assessment of drug labelling among centralized procurement of generic drugs in China: From a drug safety perspective[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2022, 57(20): 1771-1775.
- [12] GAO Y C, YANG J H, ZHAO Z N, et al. Study on the management system of patient labeling for prescription drugs in the US[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2022, 31(9): 825-831.
- [13] FDA. Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Content and Format[EB/OL]. 2016. [2023-08-26]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-labeling-human-prescription-drug-and-biological-products-content-and-format>.
- [14] FDA. Clinical Studies Section of Labeling for Prescription Drug and Biological Products - Content and Format[EB/OL]. 2006. [2023-08-26]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-studies-section-labeling-human-prescription-drug-and-biological-products-content-and-format>.
- [15] 国家市场监督管理总局. 药品说明书和标签管理规定[EB/OL]. (2006-03-15) [2023-08-27]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzgknr/bgt/art/2023/art_b1a64fa4b9314ecabadf3c6662b70c48.html.
- [16] 国家药品监督管理局. 关于印发化学药品和生物制品说明书规范细则的通知[EB/OL]. (2006-05-10) [2023-08-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20060510010101566.html>.
- [17] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. Guidance On Nonclinical Safety Studies For The Conduct Of Human Clinical Trials And Marketing Authorization For Pharmaceuticals M3(R2)[EB/OL]. (2009-06-11) [2023-08-27]. https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf.
- [18] FDA. Patient Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products-Content and Format[EB/OL]. 2022. [2023-08-27]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/instructions-use-patient-labeling-human-prescription-drug-and-biological-products-content-and-format>.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南》的通告(2022年第28号)[EB/OL]. (2022-05-20) [2023-08-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f181ed96619e3bef4ce8154bb66d91bb>.
- [20] FDA. Drug Approval Package: ZAVZPRET[EB/OL]. [2023-08-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216386Orig1s000TOC.cfm.
- [21] FDA. Drug Approval Package: Spravato[EB/OL]. [2023-08-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211243Orig1s000TOC.cfm.
- [22] FDA. Guidance for Industry and Review Staff: Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route[EB/OL]. [2023-08-26]. <https://www.fda.gov/media/72246/download>.
- [23] FDA. Drug Approval Package: TYRVAYA[EB/OL]. [2023-

- 08-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/213978Orig1s000TOC.cfm.
- [24] FDA. Guidance for Industry: Nonclinical studies for the safety evaluation of pharmaceutical excipients[EB/OL]. 2005. [2023-08-26]. <https://www.fda.gov/media/72260/download>.
- [25] FDA. Drug Approval Package: OPVEE NASAL SPRAY[EB/OL]. [2023-08-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/217470Orig1s000TOC.cfm.
- [26] DAI X D, SUN T, HUANG F H, et al. General considerations and issues of special concern about the nonclinical study of modified new drugs[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2017, 26(18): 2121-2127.
- [27] LIU M X, HE R R, WANG J. Considerations regarding the clinical pharmacology research of chemical modified drugs[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2023, 39(7): 1060-1064.
- [28] 何嘉雯, 熊娟, 张锋, 等. 鼻腔给药治疗鼻部疾病的研究进展[J]. 中国处方药, 2023, 21(3): 159-162.
- [29] 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.
- [30] WANG Y, JIANG J X, HU X Y, et al. Research progress of spray pattern and plume geometry for orally inhaled and nasal drug products evaluation[J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2019, 42(12): 2325-2328.
- [31] SHENG Y J, DI Y, LI G, et al. Quality control of nasal sprays: Research advances[J]. J Int Pharm Res(国际药学研究杂志), 2015, 42(1): 96-100.
- [32] 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.

收稿日期: 2023-08-30

(本文责编: 曹粤锋)