

Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств

К.Г. Гуревич

Кафедра патофизиологии лечебного факультета
Московского государственного медицинского стоматологического университета

До недавнего времени интраназально применялись препараты, преимущественно обладающие местным действием, в основном для облегчения симптомов ринитов. В последние годы показано, что в носовой полости может происходить активное всасывание ряда лекарственных веществ, которые подвергаются расщеплению и в желудочно-кишечном тракте, в частности это касается гормонов и веществ белково-пептидной природы. Из-за удобства и простоты применения, быстроты достижения максимальной концентрации в крови наблюдается активное развитие фармацевтического рынка препаратов для интраназального применения, обладающих системным действием.

Одним из специфических способов введения лекарственных препаратов является их распыление в носовой полости. Он основан на способности ряда лекарственных веществ (ЛВ) всасываться в слизистой оболочке носовой полости и поступать в системный кровоток. Несмотря на то, что до недавнего времени интраназальное введение ЛВ преимущественно использовалось в качестве местной терапии (например, при рините), в последние годы наибольшее значение приобретает введение именно тех ЛВ, которые в дальнейшем оказывают системное действие [2] (см. таблицу).

Основными преимуществами интраназального применения ЛВ являются:

- наличие центрального действия ЛВ (за счет того, что оболочки обонятельных нервов лишены гематоэнцефалического барьера, ЛВ из носовой полости могут сразу же поступать в головной мозг);
- высокая биодоступность;
- отсутствие эффекта первого прохождения через печень и связанные с этим неблагоприятные реакции;

- удобство и легкость применения, что ведет к улучшению комплаентности пациентов;
- быстрота развития системного эффекта.

Ограничения применения интраназальных средств:

- возможно раздражение или контактная сенсibilизация слизистой носа, причиной которых является неблагоприятное взаимодействие активных или неактивных компонентов со слизистой;
- только небольшой процент лекарства может проникнуть в системный кровоток. Это означает, что лишнее количество лекарства должно быть изготовлено и введено в аэрозольный баллончик, что, в конечном итоге, ведет к увеличению стоимости препарата;
- интраназальная система доставки препаратов может быть использована для лекарств, обладающих определенными физико-химическими свойствами, для проникновения в системный кровоток в терапевтически эффективном количестве;
- невозможность обеспечения постоянной, без ко-

Таблица

Некоторые препараты для интраназального применения, имеющие преимущественно системное действие [3]

Препарат	Действующее вещество	Фирма-производитель	Фармацевтическая группа
Стадол НС	Буторфанол	Bristol-Myers Squibb	Наркотические анальгетики
Имигран	Суматриптан	GlaxoSmithKline	Серотонинергические средства
Аллергодил	Азеластил	ASTA Medica	H ₁ -антигистаминные средства
Гистимед	Левакабастин	Janssen Cilag	H ₁ -антигистаминные средства
Виброцил	Сложный состав	Consumer Health SA	α-адреномиметики, H ₁ -антигистаминные средства
Кромгексал	Кромоглициевая кислота	Hexal AG	Стабилизаторы мембран тучных клеток
Адиуретин СД	Десмопрессин	Ferring-Lechiva	Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты
Окситоцин	Окситоцин	Ferring-Lechiva	Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты
Альдецин Беконазе Насобек	Беклометазон	Shering-Plough GlaxoSmithKline Galena/Norton Healthcare	Глюкокортикоиды
Супрефакт	Брусерелин	Aventis	Антагонисты гормонов
Миакальчик	Кальцитонин	Sandoz Pharma	Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани
Полиоксидоний	Полиоксидоний	ГНЦ - Институт иммунологии, Иммафарма	Иммуномодуляторы
Семакс	Сложный состав	ИМГРАН	Психостимуляторы и ноотропы

лебаний, концентрации препарата в крови и связанных с этим неблагоприятных реакций.

Особое внимание исследователи уделяют возможности интраназального применения препаратов, которые не всасываются при пероральном применении или разрушаются в ЖКТ, в частности ЛВ пептидной или белковой природы. На сегодняшний день известно уже более 30 белково-пептидных гормонов, которые всасываются при интраназальном применении. В частности, обнаружено, что холецистокинин оказывает длительное влияние на функциональную активность ЦНС при интраназальном применении, тогда как при других путях его введения отмечается его полное разрушение в ЖКТ или быстрая дегградация под влиянием ферментов плазмы крови [25].

При пероральном введении многие белково-пептидные гормоны и ЛВ инактивируются ферментами желудочно-кишечного тракта. Даже при использовании липосом, защищающих ЛВ от разрушения пищеварительными ферментами, сохраняется проблема химической модификации ЛВ при их прохождении через печень (феномен «первого прохождения через печень» или первого пассажа). Так как в портальную вену поступает кровь со всего кишечника, кроме нижней части прямой кишки, то феномена первого прохождения ЛВ через печень можно избежать при их ректальном введении. Однако процессы всасывания ЛВ в нижней части прямой кишки протекают неинтенсивно, в частности большинство веществ белково-пептидной природы практически не всасывается. Поэтому в настоящее время основной путь введения белково-пептидных препаратов - инъекционный. Данный путь является инвазивным, кроме того, он часто требует участия медицинского персонала. В отличие от инъекционного введения, интраназальное применение ЛВ неинвазивное и, как правило, не требует специального участия медицинского персонала. При этом из-за быстрого всасывания ЛВ в носовой полости скорость развития терапевтического эффекта при интраназальном введении оказывается сравнимой с инъекционным путем введения. Обычно системный эффект при интраназальном применении ЛВ развивается уже через 5-10 мин после их применения [24].

Однако интраназальное применение ЛВ имеет ряд ограничений. В частности, скорость биения ресничек эпителия — 5 мм/мин, поэтому если ЛВ ввести просто в виде жидкости или порошка, то они быстро не всасываются и легко выводятся из организма со слизью. Попыткой преодолеть эту проблему было включение в состав готовых лекарственных форм поверхностно-активных веществ, однако они потенциально способны приводить к раздражению и воспалению слизистой оболочки носовой полости и повышают потенциальную аллергичность лекарственного препарата. В настоящее время для интраназального введения ЛВ чаще всего используются специальные распылители-дозаторы (meter-dose nebulizer), при этом одновременно решается вопрос дозировки лекарственного препарата, так как при каждом нажатии высвобождается строго определенное количество активного вещества. Обычно ЛВ в распылителях находятся в виде растворов или суспензий с добавлением специальных веществ, повышающих вязкость лекар-

ственной формы для того, чтобы замедлить эвакуацию действующего вещества из носовой полости. В дозирующих аэрозолях ЛВ находятся под давлением (примерно 3 атм.), что препятствует бактериальной контаминации [2].

Другой проблемой, возникающей при интраназальном применении ЛВ, являются воспалительно-дегенеративные заболевания носовой полости. В частности, банальный ринит может существенным образом ускорить эвакуацию ряда ЛВ и их биодоступность при интраназальном введении [1]. До настоящего времени практически не изучено влияние воспалительно-дегенеративных заболеваний слизистой оболочки носовой полости на биодоступность ЛВ и скорость их всасывания, а, следовательно, на эффективность их терапевтического применения. Это ограничивает возможность широкого терапевтического интраназального применения ЛВ. Лишь для некоторых лекарственных средств проведены исследования по сравнительной биодоступности и фармакокинетики при различных путях введения. Эти данные приводятся ниже.

Основными разработчиками интраназальных форм лекарственных препаратов являются фирмы Nastech (США) и California Biotechnology Inc. (США). Фирма Nastech имеет более 20 форм лекарственных препаратов интраназального применения, разрешенных FDA. Фирма California Biotechnology Inc. разработала специальную систему интраназальной доставки ЛВ, Nazdel, содержащую тауро-24,25-дигидрофузидат для повышения проницаемости слизистых оболочек носовой полости. Кроме того, фирма California Biotechnology Inc. является владельцем патента, защищающего способ трансмукозной доставки пептидов. Исследователи датской Королевской школы фармации разработали новую форму интраназальной доставки ЛВ — биоадгезивные микросферы, которая обеспечивает длительный контакт ЛВ со слизистой носовой полости, пролонгируя тем самым форму лекарственного препарата. Микросферы имеют размер 40-60 мкм, иначе они легко удаляются. ЛВ, находящиеся в микросферах, также защищены от ферментативного разрушения в носовой полости [2].

Рассмотрим особенности фармакокинетики ряда ЛВ при интраназальном введении подробнее.

При интраназальном введении 2 мг лоразепама здоровым добровольцам было показано, что биодоступность препарата соответствует таковой при внутримышечном введении ($77,7 \pm 11,1\%$). При этом интраназальное введение препарата приводит к более быстрому поступлению препарата в системный кровоток и достижению максимальной концентрации [29].

При изучении сравнительной фармакокинетики мидазолама — снотворного средства из группы бензодиазепинов (внутривенное и интраназальное введение) — выявлено, что в обоих случаях время выведения препарата одинаково. Седативный и анксиолитический эффект при внутривенном введении развивался через 3-4 мин после введения, при этом увеличение дозы мидазолама от 0,2 до 0,4 мг/кг сопровождалось выраженным увеличением седации. При интраназальном введении седативный эффект развивался через 5 мин. Несмотря на то, что при

интраназальном применении биодоступность мидозалама составила 64%, седативный эффект дозы 0,2 мг/кг оказался сравнимым с таковым при в/в введении 0,4 мг/кг мидозалама. При интраназальном введении 0,4 мг/кг мидозалама наблюдалось развитие сонливости [21].

При интраназальном введении 2 мг диазепам 9 здоровым добровольцам было показано, что биодоступность препарата составляет 50,4%, время достижения максимальной концентрации в крови – 5 мин. Терапевтический эффект оказался сравним с таковым при внутривенном введении [16]. Сходный результат описан в работах Bjorkman et al. (1997), Burstein et al. (1997) [8, 10].

Интраназальное введение наркотических анальгетиков и их аналогов обеспечивает высокую биодоступность и быстрое достижение максимальной концентрации. В частности, биодоступность бупренорфина составляет около 50% [22], апоморфина – 30-50% [17], оксиморфина – 43% [20]. Интраназальное введение героина приводит к столь же быстрому развитию психических эффектов, как и внутримышечное, однако при этом методе введения препарата не наблюдается побочное развитие местных реакций [20].

Фирма Leo (Швеция) разработала интраназальную форму никотина, используемую для отвыкания от курения. Пиковые концентрации никотина в крови достигаются уже через 7,5 мин, тогда как при жевании резинки – через 30 мин. Кроме того, при интраназальном применении не развиваются диспепсия, тошнота [2].

Особое значение имеет всасывание интерферонов в носовой полости. Через оболочки I пары черепно-мозговых нервов интерфероны поступают в головной мозг [28], где имеют не только иммунное [30], но и регуляторное значение [9]. При отсутствии воспаления мозговых оболочек других путей поступления интерферонов в ЦНС не найдено [26]. В отличие от других путей введения интерферона, интраназальное применение препарата обеспечивает наибольшую эффективность при наименьшем числе неблагоприятных реакций [6, 11].

В качестве средства профилактики ОРВИ интерфероны относятся к мерам экстренного назначения. Так, для проявления эффекта вакцинации или иммуномодуляции необходимо время; препараты интерферонов могут быть использованы сразу же после контакта с больным ОРВИ или же при первых симптомах заболевания. Даже в случае, если появились первые симптомы ОРВИ, интраназальное применение интерферонов позволяет избежать манифестации заболевания более чем в 80% случаев [11]. Рекombинатный α_2 -интерферон при интраназальном введении обладает большей эффективностью, чем человеческий [6].

ИРС19, представляющий собой аэрозоль для интраназального применения, содержит антигенные детерминанты 19 штаммов бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями инфекций дыхательных путей. Препарат оказывает специфическое и неспецифическое действие на иммунитет. Неспецифическое влияние заключается в повышении фагоцитарной активности макрофагов, увеличении содержания эндогенного лизоцима и интерферона. Широкие клинические испытания показали высокую эффективность применения препа-

рата при респираторных заболеваниях, в том числе имеющих вялотекущий или хронический характер [4].

Выявлено, что интраназальное введение кортикостероидов позволяет снизить дозу препаратов, необходимую для введения больным с аллергическими заболеваниями, и соответственно уменьшить число неблагоприятных реакций при проведении терапии. В частности, при длительном применении пропионата беклометазона, вводимого традиционным образом, наблюдается отставание детей в росте. Между тем, при интраназальном использовании аэрозоля пропионата беклометазона в течение одного года не было обнаружено достоверных изменений в росте и развитии детей [27]. Сходные данные были получены и при изучении интраназальной формы триамцинолона. Кроме того, доказано, что только при интраназальном введении длительное применение триамцинолона не оказывает влияния на функционирование оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Исходя из полученных данных, интраназальное применение кортикостероидов было рекомендовано в качестве первого выбора при терапии аллергического ринита [15].

При пероральном, внутривенном, интраназальном и ингаляционном введении дипропионата беклометазона здоровым добровольцам обнаружено, что при пероральном и интраназальном применении препарата его биодоступность составляет 95%, а при ингаляционном – 62%. По сравнению с другими путями введения, при интраназальном наблюдалась наиболее высокая концентрация в крови его активного метаболита – беклометазона-17-монопропионата [13].

В исследовании эстрогенной пульс-терапии 36 женщинам с постменопаузальными расстройствами рандомизированно назначали 17 β -эстрадиол интраназально в дозе 100, 300, 450 мкг/день или перорально в дозе 2 мг/день. В отличие от перорального введения, уже через 10-30 мин после интраназального введения в крови наблюдается максимальная концентрация 17 β -эстрадиола. В дозе 300 мкг/день интраназально другие фармакокинетические параметры неотличимы от дозы 2 мг/день перорально [14].

Рандомизированное введение 17 β -эстрадиола интраназально в дозе 300 мкг/день, перорально в дозе 2 мг/день или плацебо использовалось для лечения 659 женщин во время менопаузы. Длительность терапии составила один год. Все женщины также перорально получали дигидроэстерон в дозе 10 мг/день 14 дней 28-дневного цикла. В группах, получавших 17 β -эстрадиол, изменение индекса Куппермана, характеризующего тяжесть климактерических расстройств, было достоверно более существенным, чем в группе, получавшей плацебо. Снижение уровня триглицеридов крови более выраженным оказалось в группе, получавшей пероральную заместительную гормонотерапию (по сравнению с интраназальной). Частота встречаемости мастопатии в группе, получавшей 17 β -эстрадиол интраназально, составила 1%, перорально – 6%. Таким образом, интраназальное назначение 17 β -эстрадиола в качестве заместительной гормонотерапии оказалось чуть менее эффективным, но и сопряженным с меньшей частотой встречаемости неблагоприятных реакций, чем пероральная терапия [23].

Относительно интраназального применения инсулина имеются противоречивые данные. Jacobs et al. (1993) на здоровых добровольцах показали, что интраназальное введение инсулина сравнимо по фармакокинетическим параметрам с подкожным. Так как при интраназальном введении нет болезненности, воспаления в месте введения, липодистрофии и данный путь введения является неинвазивным, то он предпочтителен для лечения сахарного диабета I типа [18]. Иной результат был описан Hilsted et al. (1995). Интраназальное введение инсулина больным сахарным диабетом I типа обуславливает столь же быстрое поступление гормона в кровь, как и подкожное введение. Однако биодоступность инсулина при интраназальном введении существенно ниже: для достижения той же эффективной концентрации в крови необходимо увеличить дозировку примерно в 20 раз по сравнению с подкожной [19].

На основе системы Nazdel фирма Eli Lilly (США) разработала интраназальную форму инсулина. Считается, что препарат лучше переносится больными сахарным диабетом I типа, а также окажется эффективным у ряда больных сахарным диабетом II типа. По оценкам аналитиков, за 5 лет доходы от продажи интраназальных форм инсулина могут превысить 10 млн. долл. [2].

Фирма GlaxoSmithKline разработала интраназальную форму инактивированной противогриппозной вакцины. Она способствует не только формированию системного иммунитета, но и стимулирует местный иммунитет но-

совой полости, которая обычно является входными воротами инфекции [5]. Для экстренной профилактики и лечения простудных заболеваний фирма Merk Co. (США) разработала препарат, распыляемый в носовой полости и содержащий моноклональные антитела, которые блокируют внедрение и распространение риновируса. В отличие от других препаратов, содержащих моноклональные антитела, данный препарат не влияет на системный иммунитет [1].

Таким образом, интраназальное применение ЛВ не только местного, но и системного действия является перспективной областью медицины. Во многих случаях оно позволяет избежать инъекционного пути введения и уменьшить число неблагоприятных реакций проводимой терапии. Кроме того, при интраназальном применении ЛВ иногда наблюдается изменение их фармакологических эффектов, что в дальнейшем может быть использовано в клинической медицине.

Abstract

Recently a lot of intranasal drugs with local effect are used to relieve the symptoms of rhinitis. It was found that there is an active absorption in nasal cavity of some medicines, which can disintegrate in gastro-intestinal tracts, e. g. hormones and proteins. There is an active development of intranasal medicines with systemic effects because of their facility, simple usage and celerity of maximal drug concentration. These new drugs allow to avoid injections and adverse events during therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варпаховская И. Лекарственные препараты для интраназального введения // Ремедиум, 1999, № 9, с. 22-24.
2. Варпаховская И. Лекарственные препараты для интраназального применения // Медлайн Экспресс, 2001, № 15 (137), с. 16-19.
3. Государственный реестр лекарственных средств, 2002.
4. Лютов Н.Г. Иммуноterapia рецидивирующих респираторных заболеваний // Русс. мед. журн., 2001. Т. 9. № 3-4, с. 136-138.
5. Тамоченко В.К. О вакцинации против гриппа // Лечащий врач, 2001, № 8, с. 20-25.
6. Шумилов В.И., Шевцов В.А., Лобов С.П. Грипп и ОРВИ: неспецифическая профилактика с использованием геноинженерного α -2 интерферона и его новых форм // Лечащий врач, 2000, № 9, с. 20-21.
7. Agarwal V., Mishra B. Recent trends in drug delivery systems: intranasal drug delivery // Indian J. Exp. Biol., 1999. V. 37. N. 1. P. 6-16.
8. Bjorkman S., Rigeman G., Idvall J. Pharmacokinetics of midazolam given as an intranasal spray to adult patients // Br. J. Anaesth., 1997. V. 79. N. 5. P. 575-580.
9. Blalock J.E., Smith E.M. A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems // Federation Proc., 1985. V. 4. N. 1. Pt. 1. P. 108-111.
10. Burstein A.H., Modica R., Hatton M., Forrest A., Gengo F.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam after intranasal administration // J. Clin. Pharmacol., 1997. V. 37. N. 8. P. 711-718.
11. Cantell K. Development of antiviral therapy with alpha interferons: promises, false hopes and accomplishments // Ann. Med., 1995. V. 27. N. 1. P. 23-28.
12. Cone E.J., Holicky B.A., Grant T.M., Darwin W.D., Goldberger B.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal heroin // J. Anal. Toxicol., 1993. V. 17. N. 6. P. 327-337.
13. Daley-Yates P.T., Price A.C., Sisson J.R., Pereira A., Dallow N. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man // Br.J.Clin. Pharmacol., 2001. V. 51. N. 5. P. 400-409.
14. Devissaguet J.P., Brion N., Lhote O., Deloffre P. Pulsed estrogen therapy: pharmacokinetics of intranasal 17beta-estradiol (S214000) in postmenopausal women and comparison with oral formulations. — Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1999. V. 24. N. 3. P. 265-271.
15. Gawechik S.M., Saccar C.L. A risk-benefit assessment of intranasal triamcinolone acetonide in allergic rhinitis // Drug Saf., 2000. V. 23. N. 4. P. 309-322.
16. Gizurarson S., Gudbrandsson F.K., Jonsson H., Bechgaard E. Intranasal administration of diazepam aiming at the treatment of acute seizures: clinical trials in healthy volunteers // Biol. Pharm. Bull., 1999. V. 22. N. 4. P. 425-427.
17. Ikechukwu Ungwoke M., Kaufmann G., Verbeke N., Kinget R. Intranasal bioavailability of apomorphine // Int. J. Pharm., 2000. V. 202. N. 1-2. P. 125-131.
18. Jacobs M.A., Schreuder R.H., Jap-A-Joe K., Nauta J.J., Andersen P.M., Heine R.J. The pharmacodynamics and activity of intranasally administered insulin in healthy male volunteers // Diabetes, 1993. V. 42. N. 11. P. 1649-1655.
19. Hilsted J., Madsbad S., Hvidberg A., Rasmussen M.H., Krarup T., Ipsen H., Hansen B., Pedersen M., Djurp R., Oxenboll B. Intranasal insulin therapy: the clinical realities // Diabetologia., 1995. V. 38. N. 6. P. 680-684.
20. Hussain M.A., Aungst B.J. Intranasal Absorption of oxymorphone // J. Pharm. Sci., 1997. V. 86. N. 8. P. 975-976.
21. Lacoste L., Bouquet S., Ingrand P., Caritez J.C., Carretier M., Dehaene D. Intranasal midazolam in piglets: pharmacodynamics (0.2 vs 0.4 mg/kg) and pharmacokinetics (0.4 mg/kg) with bioavailability determination // Lab. Anim., 2000. V. 34. N. 1. P. 29-35.
22. Lindhardt K., Bagger M., Andreasen K.H., Bechgaard E. Intranasal bioavailability of buprenorphine in rabbit correlated to sheep and man // Int. J. Pharm., 2001. V. 217. N. 1-2. P. 121-126.
23. Mattsson L.A., Christiansen C., Colau J.C., Palacios S., Kenemans P., Bergeron C., Chevallier O., Von Holst T., Gangar K. Clinical equivalence of intranasal and oral 17beta-estradiol for postmenopausal symptoms // Am. J. Obstet. Gynecol., 2000. V. 182. N. 3. P. 545-552.
24. Metzler B., Anderton S.M., Manickasingham S.P., Wraith D.C. Kinetics of peptide uptake and tissue distribution following a single dose of peptide // Immunol. Invest., 2000. V. 29. N. 1. P. 61-70.
25. Pietrowsky R., Classen L., Frercks H., Felm H.L., Born J. Time course of intranasally administered cholecystokinin-8 on central nervous effects // Neuropsychobiology, 2001. V. 43. N. 4. P. 254-259.
26. Pousset F. Cytokines and the brain // Eur. Cytokine Netw. 1993. V. 4. N.1. P.57-61.
27. Szeffer S.J. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids // J. Allergy Clin. Immunol., 2001. V. 108. N. 1. Suppl. S. 26-31.
28. Watkins L.R., Maier S.P., Goehier L.E. Cytokine-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms // Life Sci., 1995. V. 57. N. 11. P. 1011-1026.
29. Wermeling D.P., Miller J.L., Archer S.M., Manaligod J.M., Rudy A.C. Bioability and pharmacokinetics of lorazepam after intranasal, intravenous, and intramuscular administration // J. Clin. Pharmacol., 2001. V. 41. N. 11. P. 1225-1231.
30. Young H.A., Hardy R.J. Role of interferon-gamma in immune cell regulation // J.Leukocytes Biol., 1995. V. 58. N. 4. P. 373-381.