NANO-IDENTICA® pentravan

Изготовление рецептурных назальных спреев с активными терапевтическими молекулами, под индивидуальные потребности каждого пациента.

Назальные спреи NANO® — это инновационная форма доставки биологически активных веществ через слизистую оболочку полости носа. Такой путь обеспечивает быстрое поступление веществ в системный кровоток, минуя желудочно-кишечный тракт и печёночный метаболизм. Это повышает биодоступность, ускоряет начало действия и снижает потери активных компонентов.

Формула представляет собой индивидуально изготовленный назальный спрей, в состав которого могут входить биоидентичные гормоны, витамины, минералы, пептиды, антиоксиданты, адаптогены, аминокислоты, иммуномодуляторы, нейропротекторы, сосудистые регуляторы и другие терапевтически значимые молекулы.

Слизистая носа обладает высокой всасывающей способностью за счёт обильной васкуляризации, тонкого эпителия и близкого расположения сосудистой сети. Это позволяет активным веществам проникать напрямую в кровоток и центральную нервную систему, обеспечивая быстрый и эффективный терапевтический ответ (в том числе через обонятельный и тригеминальный пути доставки).

Назальные спреи, капли и интраназальный метод введения лекарственных средств

Интраназальный (ИН) путь введения представляет собой метод доставки лекарственных веществ через носовую полость с целью достижения местного, системного терапевтического эффекта или для прямой доставки в центральную нервную систему (ЦНС). Этот метод привлекает все большее внимание исследователей и клиницистов благодаря своим уникальным преимуществам, таким как неинвазивность и возможность обхода гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) – физиологического барьера, защищающего ЦНС от проникновения многих веществ из системного кровотока.

Исторический контекст и современное значение

Исторически назальный путь использовался преимущественно для местного лечения (например, ринитов) или в традиционной медицине для введения различных субстанций, включая профилактические средства. Однако с развитием фармацевтической науки и технологии, понимание анатомо-физиологических особенностей носовой полости и механизмов абсорбции лекарственных веществ значительно углубилось. Это привело к эволюции интраназального пути от простых капель и мазей до сложных систем доставки, таких как дозированные спреи, порошки, гели и наноразмерные носители.

В настоящее время интраназальная доставка переживает ренессанс, особенно в контексте лечения заболеваний ЦНС (например, болезнь Альцгеймера, Паркинсона, мигрень, депрессия, эпилепсия), системных заболеваний, требующих быстрого начала действия (например, купирование острой боли), а также для вакцинации. Растущий интерес к ИН доставке, особенно для ЦНС, обусловлен не только возможностью преодоления ГЭБ, но и стремлением к разработке неинвазивных методов лечения хронических заболеваний. Неинвазивность значительно повышает приверженность пациентов к терапии (комплаентность), что является критическим фактором успеха лечения, особенно при длительных курсах, характерных для многих неврологических и психических расстройств. Таким образом, ИН доставка предлагает уникальное сочетание потенциальной эффективности, обусловленной прямым доступом к целевым органам или быстрым системным действием, и удобства для пациента.

Традиционно такие препараты требуют парентерального введения из-за их разрушения в ЖКТ или низкой биодоступности при пероральном приеме. Упоминание в том что "относительно новым способом введения терапевтических пептидов и белков... является сублингвальное введение", поскольку они "нестабильны в желудочно-кишечном тракте", указывает на значительное расширение потенциала этого метода. Развитие фармацевтических технологий, включая создание наносителей, способных улучшать проницаемость слизистой оболочки, активно способствует этому расширению. Таким образом, возрастающее значение сублингвального метода определяется его потенциалом для неинвазивной доставки биопрепаратов, что является существенным достижением в современной фармакотерапии.

Строение слизистой оболочки подъязычной области

Интраназальный путь обладает рядом ключевых отличий от других распространенных методов введения лекарств, таких как пероральный и инъекционный:

- **Эффект первого прохождения:** При пероральном приеме многие лекарства подвергаются интенсивному метаболизму в стенке кишечника и печени до попадания в системный кровоток (эффект первого прохождения), что может значительно снижать их биодоступность. Интраназальный путь позволяет избежать этого эффекта, так как лекарственное вещество абсорбируется непосредственно в системную циркуляцию через богато васкуляризированную слизистую оболочку носа.
- **Скорость наступления эффекта:** Благодаря быстрой абсорбции и отсутствию необходимости проходить через ЖКТ, ИН введение часто обеспечивает более быстрое начало терапевтического действия по сравнению с пероральным путем, приближаясь в некоторых случаях к скорости инъекционных методов.
- **Биодоступность:** За счет обхода эффекта первого прохождения и возможной защиты от деградации в ЖКТ, ИН путь может обеспечивать более высокую и предсказуемую биодоступность для некоторых лекарств.
- **Доставка в ЦНС:** В отличие от большинства других путей, ИН введение предоставляет уникальную возможность прямой, неинвазивной доставки лекарств в ЦНС, минуя ГЭБ, через обонятельные и тройничные нервные пути. Это особенно важно для лечения неврологических и психических заболеваний, где ГЭБ является основным препятствием для традиционной фармакотерапии.
- **Инвазивность и удобство:** ИН путь является неинвазивным и относительно простым в применении, что повышает комфорт пациента и его приверженность лечению, особенно по сравнению с инъекциями. Это также делает его привлекательным для педиатрической и гериатрической практики.

Эволюция интраназального пути от простых капель для местного действия до сложных наносистем для таргетной доставки в мозг отражает общий прогресс в фармацевтической технологии и углубление понимания физиологических барьеров организма. Исторически ИН путь был ограничен в основном лечением местных симптомов, таких как насморк. Однако современные исследования все чаще фокусируются на системной доставке и, что особенно важно, на доставке лекарственных средств непосредственно в центральную нервную систему. Для преодоления естественных барьеров носовой полости, таких как мукоцилиарный клиренс и ферментативная деградация, а также для улучшения проникновения через ГЭБ, активно разрабатываются и исследуются инновационные системы доставки. К ним относятся наночастицы, липосомы, мукоадгезивные системы, гели in situ и специализированные устройства для распыления. Этот прогресс свидетельствует о том, что развитие интраназальной доставки лекарств тесно связано с общими достижениями в области фармацевтических нанотехнологий и материаловедения, направленными на преодоление биологических барьеров и повышение таргетности и эффективности лекарственной терапии.

Преимущества наших спреев

Супербыстрый старт
абсорбция через тонкую слизистую носа за 1–3 мин обеспечивает почти мгновенный эффект.

«Нос → мозг» маршрут
обонятельные и тройничные пути доставляют нейроактивы прямо к ЦНС, усиливая действие без системных потерь.

Высокая биодоступность
отсутствие контакта с ЖКТ и печёночного «первого прохода» позволяет снизить дозу при тех же концентрациях в плазме.

Точная микро-дозировка
дозирующий насос выдаёт 0,05–0,10 мл за впрыск, что упрощает персональную титрацию.

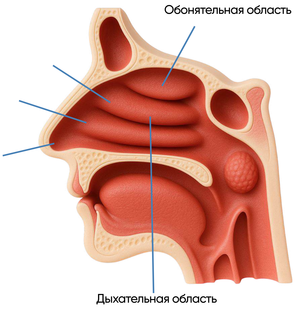
Нетравматичная формула
изотонический, мягко буферированный раствор pH 6,0–6,5 без раздражающих консервантов подходит даже чувствительным пациентам.

Анатомо-физиологические особенности носовой полости,определяющие абсорбцию лекарств

Эффективность интраназального пути введения лекарственных средств во многом определяется уникальными анатомо-физиологическими характеристиками носовой полости.

Макро- и микроструктура носовой полости

Носовая полость анатомически и функционально разделена на несколько областей, каждая из которых играет свою роль в процессе дыхания и потенциальной абсорбции лекарств:



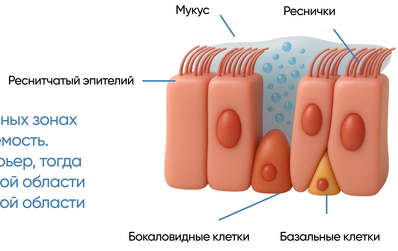
- **Преддверие носа (Vestibular region):** Это самая передняя часть носовой полости, выстланная ороговевающим многослойным плоским эпителием и содержащая носовые волоски. Основная функция преддверия – фильтрация крупных вдыхаемых частиц. Из-за относительно низкой проницаемости и отсутствия ресничек, эта область обычно не рассматривается как основное место для абсорбции лекарственных средств.

- **Дыхательная область (Respiratory region):** Занимает наибольшую часть носовой полости и выстлана характерным реснитчатым псевдомногослойным цилиндрическим эпителием, содержащим бокаловидные клетки, продуцирующие слизь. Эта область обильно васкуляризирована и является основным местом для системной абсорбции лекарств, введенных назально. Общая площадь поверхности слизистой оболочки носа оценивается примерно в 150-180 cm2, из которых около 170 cm2 приходится на высоко васкуляризированную дыхательную слизистую. Наличие носовых раковин (турбинатов) – костных выступов, покрытых слизистой оболочкой, – значительно увеличивает общую площадь поверхности, доступную для контакта с лекарственным веществом, и создает турбулентные потоки воздуха, способствующие осаждению частиц.

- **Обонятельная область (Olfactory region):** Расположена в верхней части носовой полости, непосредственно под решетчатой пластинкой черепа, и занимает относительно небольшую площадь (около 10 cm2). Эта область выстлана специализированным обонятельным нейроэпителием, который содержит рецепторные клетки обонятельных нейронов. Аксоны этих нейронов проходят через отверстия в решетчатой пластинке и напрямую синаптируют с нейронами обонятельной луковицы, являющейся частью ЦНС. Именно эта анатомическая особенность делает обонятельную область критически важной для прямого, неинвазивного транспорта лекарственных веществ в мозг, минуя ГЭБ.

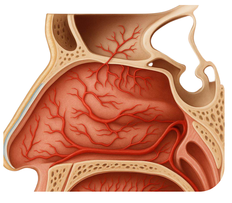
Анатомическое разделение носовой полости на эти функциональные зоны (фильтрующая, дыхательная/абсорбирующая и обонятельная/ЦНС-доступ) является ключевым фактором, определяющим как уникальные возможности, так и определенные сложности интраназальной доставки. Попадание лекарственного препарата в преддверие носа, как правило, приводит к его потере и неэффективному использованию. Для системной абсорбции необходимо обеспечить доставку и удержание препарата в дыхательной области, характеризующейся большой площадью и высокой васкуляризацией. В то же время, для прямой доставки в ЦНС критически важно целенаправленное осаждение лекарства в относительно небольшой и труднодоступной обонятельной области. Эти различия диктуют строгие требования к разработке как самих лекарственных форм (например, мукоадгезивные гели для продления контакта в дыхательной зоне), так и устройств доставки (например, спреи с оптимизированным размером частиц и углом распыления для достижения обонятельной зоны).

Характеристики слизистой оболочки



- **Типы эпителия:** Различия в строении эпителия в разных зонах носовой полости напрямую влияют на их проницаемость. Ороговевающий эпителий преддверия создает барьер, тогда как более тонкий реснитчатый эпителий дыхательной области и специализированный нейроэпителий обонятельной области более проницаемы для лекарственных веществ.

- **Васкуляризация:** Слизистая оболочка носа, особенно в дыхательной области, обладает чрезвычайно развитой сетью кровеносных капилляров, расположенных близко к поверхности. Плотность капиллярной сети и интенсивность кровотока в слизистой носа на единицу ткани превышают таковые в мозге, печени или мышцах. Это обеспечивает быстрый и эффективный перенос абсорбированных лекарственных веществ в системный кровоток.



Физиологические факторы

- **Мукоцилиарный клиренс:** Это важнейший защитный механизм дыхательных путей. Реснички эпителиальных клеток согласованно колеблются, перемещая слой слизи, покрывающий слизистую оболочку, вместе с адгезированными на нем частицами (включая лекарственные вещества) в направлении носоглотки со скоростью примерно 5-6 мм/мин. Оттуда слизь проглатывается. Этот процесс ограничивает время контакта лекарственного препарата со слизистой оболочкой носа (обычно до 20-30 минут), что может существенно снижать степень и полноту абсорбции, особенно для медленно растворяющихся или медленно проникающих веществ. Мукоцилиарный клиренс, таким образом, выступает основным "конкурентом" процессу абсорбции, что стимулирует разработку фармацевтических стратегий для его преодоления. К таким стратегиям относятся использование мукоадгезивных полимеров, которые "прилипают" к слизистой, увеличивая время удержания препарата , или разработка быстрорастворимых и быстропроникающих лекарственных форм с использованием усилителей проницаемости.

- **pH носового секрета:** В норме pH носового секрета у взрослых колеблется в диапазоне 5.5-6.5, то есть является слабокислым. Значение pH среды существенно влияет на степень ионизации молекул лекарственных веществ. Неионизированные формы лекарств, как правило, более липофильны и легче проникают через клеточные мембраны путем пассивной диффузии. Таким образом, pH носового секрета может влиять на скорость и полноту абсорбции кислотных или основных лекарственных соединений.

- **Ферментативная активность:** Слизистая оболочка носа содержит различные ферментные системы, включая изоферменты цитохрома P450 (например, CYP2D6, CYP3A4), пептидазы и эстеразы. Эти ферменты способны метаболизировать некоторые лекарственные вещества непосредственно в месте введения, еще до их попадания в системный кровоток. Этот феномен иногда называют "псевдо-эффектом первого прохождения" или пресистемным метаболизмом в носовой полости. Хотя ферментативная активность в носу значительно ниже, чем в печени или ЖКТ, она может быть клинически значимой для некоторых лекарств, особенно для пептидов и белков, которые чувствительны к протеолитической деградации. Это обстоятельство требует особого подхода при разработке интраназальных форм таких препаратов, например, путем включения их в защитные носители (липосомы, наночастицы) или совместного применения с ингибиторами соответствующих ферментов.

Механизмы проникновения лекарственных веществ через слизистую оболочку носа

Проникновение лекарственных веществ через слизистую оболочку носа в системный кровоток или непосредственно в ЦНС осуществляется посредством нескольких механизмов, выбор которых зависит от физико-химических свойств препарата и характеристик самой слизистой.

Пассивные механизмы

- **Трансцеллюлярная (внутриклеточная) диффузия:** Этот путь является преобладающим для большинства липофильных (жирорастворимых) лекарственных веществ с низкой молекулярной массой. Молекулы диффундируют непосредственно через клетки эпителия, последовательно преодолевая апикальную и базолатеральную клеточные мембраны. Движущей силой является градиент концентрации.

- **Парацеллюлярная (межклеточная) диффузия:** Этот путь включает прохождение лекарственных веществ через пространства между эпителиальными клетками, в частности, через так называемые плотные контакты (tight junctions). Плотные контакты ограничивают проницаемость этого пути, делая его доступным в основном для небольших гидрофильных (водорастворимых) молекул, обычно с молекулярным радиусом менее 11 Å. Проницаемость парацеллюлярного пути может быть временно увеличена с помощью специальных веществ – усилителей проницаемости.

Выбор доминирующего пассивного механизма абсорбции (трансцеллюлярный или парацеллюлярный) критически зависит от физико-химических свойств лекарственного вещества, таких как его липофильность, размер молекулы и заряд. Липофильные соединения легче проходят через клеточные мембраны трансцеллюлярным путем. Для гидрофильных или более крупных молекул этот путь затруднен, и основным становится парацеллюлярный путь, либо требуется использование активных транспортных систем или специальных технологий доставки. Например, если лекарство высоколипофильно, основные усилия при разработке лекарственной формы могут быть направлены на обеспечение его достаточной солюбилизации в водной среде носового секрета для контакта со слизистой. Если же лекарство гидрофильно или имеет большой размер, то для эффективной абсорбции могут потребоваться усилители проницаемости, временно "открывающие" плотные контакты, или использование наноносителей, способных облегчить трансцеллюлярный транспорт, например, путем эндоцитоза. Это подчеркивает необходимость глубокого понимания физико-химических характеристик препарата уже на ранних этапах разработки интраназальной лекарственной формы для выбора оптимальной стратегии доставки.

Активные и облегченные транспортные системы

Помимо пассивной диффузии, некоторые лекарственные вещества могут использовать специфические транспортные механизмы для проникновения через эпителиальный барьер:

- **Облегченная диффузия и активный транспорт:** Мембраны эпителиальных клеток содержат различные белки-переносчики, которые могут специфически связывать и транспортировать определенные молекулы (включая некоторые лекарства, имитирующие эндогенные субстраты) через мембрану. Активный транспорт требует затрат энергии и может осуществляться против градиента концентрации.

- **Везикулярный транспорт (эндоцитоз/пиноцитоз):** Крупные молекулы, такие как белки или наночастицы, могут поглощаться клетками эпителия путем эндоцитоза (захват специфических молекул) или пиноцитоза (захват жидкости с растворенными веществами) с образованием внутриклеточных везикул, которые затем транспортируют содержимое через клетку.

Активные и облегченные транспортные системы

Лекарственные вещества, успешно преодолевшие эпителиальный барьер слизистой оболочки носа, особенно в ее дыхательной части, быстро попадают в густую капиллярную сеть, расположенную непосредственно под эпителием. Оттуда они поступают в системную венозную циркуляцию, минуя портальную систему печени. Это означает, что лекарства, введенные назально, избегают эффекта первого прохождения через печень, что является значительным преимуществом по сравнению с пероральным путем введения для многих препаратов.

Прямая доставка в центральную нервную систему (ЦНС)

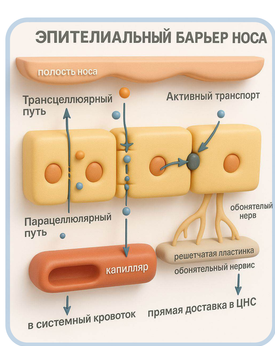
Уникальной особенностью интраназального пути является возможность прямой доставки лекарственных веществ в ЦНС, обходя ГЭБ. ГЭБ – это высокоселективный барьер, образованный эндотелиальными клетками капилляров мозга, астроцитами и перицитами, который защищает мозг от потенциально вредных веществ, но также значительно затрудняет проникновение большинства терапевтических агентов. Интраназальное введение позволяет использовать следующие альтернативные пути:

- **Обонятельный путь (Olfactory pathway):** Лекарственные вещества, достигшие обонятельной области в верхних отделах носовой полости, могут абсорбироваться обонятельными нейронами. Затем они транспортируются вдоль аксонов этих нейронов, которые проходят через отверстия в решетчатой пластинке черепа, непосредственно в обонятельную луковицу мозга. Из обонятельной луковицы лекарства могут далее распределяться в другие отделы мозга, такие как гиппокамп, миндалина, ствол мозга и кора. Транспорт по этому пути может быть как внутриклеточным (аксональный транспорт), так и внеклеточным (вдоль периневральных пространств).

- **Тройничный путь (Trigeminal pathway)**: Ветви тройничного нерва (глазничная и верхнечелюстная) широко иннервируют слизистую оболочку как дыхательной, так и обонятельной областей носа. Лекарственные вещества могут абсорбироваться этими нервными окончаниями и транспортироваться вдоль нервных волокон в ствол мозга (в частности, в мост и продолговатый мозг) и другие области ЦНС, также минуя ГЭБ.

Прямая доставка в ЦНС через обонятельный и тройничный пути, хотя и представляет собой огромное преимущество, не является универсальной для всех лекарственных веществ и зависит от множества факторов. К ним относятся способность лекарства взаимодействовать с компонентами этих путей, его физико-химические свойства (размер, заряд, липофильность, способность к специфическому связыванию), а также эффективность его доставки в соответствующие (обонятельную и частично дыхательную) области носовой полости. Достижение верхних и задних отделов носовой полости, где расположена обонятельная выстилка, является технически сложной задачей для стандартных назальных спреев, большая часть которых осаждается в передних отделах. Эффективность транспорта по нервным путям также может варьировать между индивидуумами в зависимости от анатомических особенностей и состояния слизистой оболочки.

Это означает, что не каждое лекарство, введенное назально, автоматически достигнет ЦНС в терапевтически значимых концентрациях. Для оптимизации этого процесса требуются специализированные устройства доставки, способные обеспечить целенаправленное осаждение препарата в нужных зонах, и/или разработка лекарственных форм (например, наноносителей), облегчающих транспорт по нервным путям.



Фармакокинетические аспекты назального введения

Фармакокинетика описывает процессы абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME) лекарственного вещества в организме. Интраназальный путь введения имеет свои характерные фармакокинетические особенности.

Биодоступность

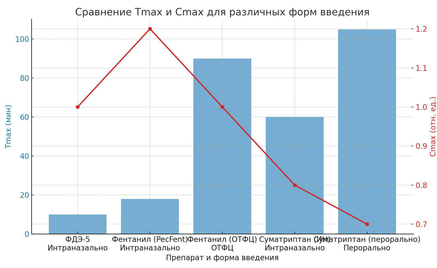
Биодоступность – это ключевой фармакокинетический параметр, отражающий долю введенной дозы лекарственного препарата, которая достигает системного кровотока в неизменном виде и становится доступной для оказания терапевтического эффекта. При интраназальном введении на биодоступность влияет множество факторов:

- **Физико-химические свойства препарата:** Молекулярная масса (обычно лучше абсорбируются вещества с молекулярной массой <1000 Da), липофильность (умеренно липофильные вещества часто показывают лучшую абсорбцию), растворимость в носовом секрете, степень ионизации (зависящая от pKa препарата и pH носового секрета).
- **Характеристики лекарственной формы:** Тип носителя (водный раствор, суспензия, порошок, гель), наличие и тип усилителей проницаемости (веществ, временно увеличивающих проницаемость слизистой), pH, осмолярность и вязкость лекарственной формы.
- **Физиологические факторы:** Скорость мукоцилиарного клиренса, наличие и активность метаболизирующих ферментов в слизистой оболочке носа, состояние слизистой (воспаление, отек, атрофия), интенсивность местного кровотока, объем и состав носового секрета.

По сравнению с пероральным путем, интраназальное введение часто обеспечивает более высокую и менее вариабельную биодоступность, особенно для препаратов, которые подвержены экстенсивному метаболизму первого прохождения в печени или химической/ферментативной деградации в желудочно-кишечном тракте. Например, биодоступность десмопрессина при интраназальном введении составляет 3-5%, в то время как при пероральном приеме – всего 0.1%.24 Для некоторых ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) относительная биодоступность назального спрея может достигать 168% по сравнению с пероральной таблеткой, что указывает на значительно более эффективное поступление препарата в системный кровоток.

Скорость абсорбции и время достижения максимальной концентрации (Tmax, Cmax)

Интраназальный путь часто характеризуется быстрой абсорбцией лекарственного вещества, что приводит к быстрому достижению максимальной концентрации в плазме крови (Cmax) за короткий промежуток времени (Tmax). Это обеспечивает быстрое начало терапевтического эффекта, что особенно важно при лечении острых состояний, таких как приступы мигрени, сильная боль, судороги или аллергические реакции.



Например, Tmax для интраназально введенного ингибитора ФДЭ-5 составило 0.167 часа (около 10 минут) по сравнению с 0.867 часа (около 52 минут) для пероральной таблетированной формы того же препарата. Для интраназального фентанила (в форме PecFent) Tmax составляет 15-21 минуту, тогда как для оральной трансмукозальной формы (ОТФЦ) этот показатель достигает примерно 90 минут. Интраназальный суматриптан достигает 60% от Cmax уже через 30 минут после введения, а медиана Tmax составляет 1-1.75 часа.50 При этом Cmax при интраназальном введении может быть сравнима или даже выше, чем при пероральном, но достигается при использовании более низких доз, что связано с обходом пресистемного метаболизма.

Распределение, метаболизм и элиминация

После абсорбции в системный кровоток через слизистую оболочку носа, дальнейшее распределение лекарственных веществ по органам и тканям происходит аналогично тому, как это происходит при внутривенном введении.
Основным преимуществом интраназального пути в контексте метаболизма является **обход эффекта первого прохождения через печень**. Это означает, что большая часть абсорбированного препарата поступает в системный кровоток в неизменном виде. Тем не менее, как уже упоминалось ранее, в самой слизистой оболочке носа присутствует определенная ферментативная активность, которая может приводить к локальному метаболизму некоторых лекарственных веществ до их системной абсорбции.

Пути элиминации (выведения) лекарственного вещества и его метаболитов из организма (преимущественно через почки с мочой или через печень с желчью) обычно не зависят от способа введения препарата, как только он попал в системный кровоток. Период полувыведения (T1/2), характеризующий скорость элиминации, для интраназально введенного ингибитора ФДЭ-5 был схож с таковым при пероральном приеме. Для назального спрея оксиметазолина T1/2 составляет около 35 часов.

Факторы, влияющие на вариабельность

Несмотря на многие преимущества, интраназальное введение может сопровождаться значительной вариабельностью фармакокинетических параметров. На это могут влиять:

- **Состояние слизистой оболочки носа:** Наличие воспалительных процессов (ринит, синусит), отека, атрофии слизистой, полипов или обильных выделений может изменять проницаемость барьера и площадь абсорбционной поверхности.
- **Техника введения и характеристики устройства доставки:** Неправильное использование спрея или капель, неподходящий размер капель или частиц порошка, неправильный угол распыления могут привести к тому, что значительная часть препарата не достигнет абсорбирующих зон или будет быстро удалена мукоцилиарным клиренсом или проглочена.
- **Объем проглоченного препарата:** Часть лекарственного вещества, особенно при использовании жидких форм, может стекать по задней стенке носоглотки и проглатываться. В этом случае абсорбция будет происходить уже в ЖКТ, что изменит фармакокинетический профиль.

Индивидуальные анатомические и физиологические особенности пациента.

Высокая вариабельность биодоступности при интраназальном введении, несмотря на обход эффекта первого прохождения, остается существенной проблемой. Эта вариабельность связана как с физиологическим состоянием пациента (например, наличие ринита, которое может как увеличивать, так и уменьшать проницаемость в зависимости от стадии и характера воспаления), так и с техникой применения препарата и характеристиками самого устройства доставки. Неправильная техника использования или неподходящая доза могут привести к неэффективности терапии или, наоборот, к неожиданно высоким концентрациям препарата в крови. Это подчеркивает острую необходимость в стандартизации устройств для интраназальной доставки, разработке формуляций, менее чувствительных к физиологическим колебаниям (например, быстрорастворимые порошки или гели с контролируемым высвобождением), и, что не менее важно, в тщательном обучении пациентов правилам использования интраназальных препаратов.

Интересной особенностью фармакокинетики некоторых интраназальных препаратов, например, суматриптана, является двухфазный характер абсорбции. Первый, ранний пик концентрации в плазме обусловлен быстрой абсорбцией через слизистую оболочку носа. Второй, более поздний пик, связан с абсорбцией той фракции препарата, которая была проглочена и всосалась уже в желудочно-кишечном тракте. Это означает, что часть дозы фактически действует как перорально введенный препарат, подвергаясь метаболизму первого прохождения и имея более медленное начало действия. Такой смешанный профиль может быть нежелателен, если требуется исключительно быстрый и предсказуемый эффект, или если метаболиты, образующиеся при первом прохождении, обладают нежелательными побочными эффектами. Это наблюдение стимулирует разработку таких устройств доставки (например, Breath Powered device для суматриптана) и лекарственных форм, которые минимизируют проглатывание и максимизируют осаждение и абсорбцию препарата именно в носовой полости, обеспечивая более "чистый" и предсказуемый интраназальный фармакокинетический профиль. Следовательно, при интерпретации данных по фармакокинетике интраназальных препаратов важно учитывать возможность и степень проглатывания, так как это оказывает существенное влияние на общую экспозицию препарата и временной ход его концентраций в организме.

Назальные лекарственные формы: капли, спреи и инновационные системы доставки

Выбор лекарственной формы для интраназального введения является критически важным фактором, определяющим эффективность, безопасность и удобство терапии. Существует широкий спектр форм, от традиционных капель и спреев до высокотехнологичных систем доставки.

Факторы, влияющие на вариабельность

Назальные капли представляют собой, как правило, водные или масляные растворы, суспензии или эмульсии лекарственного вещества, предназначенные для закапывания в носовые ходы. В их состав могут входить вспомогательные вещества, такие как консерванты (для предотвращения микробного загрязнения многодозовых флаконов), стабилизаторы, буферные компоненты для коррекции pH и изотонирующие агенты.

Особенности применения и недостатки: Применение капель требует от пациента запрокидывания головы назад, что не всегда удобно, особенно для детей или ослабленных пациентов. Дозирование часто бывает неточным, так как объем капли может варьировать, а часть препарата может быстро стекать по задней стенке носоглотки в ротовую полость, где она проглатывается, что снижает местное действие и может привести к системным побочным эффектам или неэффективности. Из-за этого существует риск как передозировки, так и недостаточного дозирования. Время контакта лекарственного вещества со слизистой оболочкой носа при использовании капель обычно невелико.

Преимущества: Основными преимуществами назальных капель являются простота конструкции флакона и относительно низкая стоимость производства.

Назальные спреи

Назальные спреи представляют собой устройства, которые распыляют лекарственное вещество в виде мелких капель (аэрозольного облака) в носовую полость.

Классификация и устройства для распыления:

- **Спреи с механическим насосом-дозатором (Metered-dose pump sprays):** Наиболее распространенный тип. Обеспечивают доставку фиксированного, заранее определенного объема препарата при каждом нажатии на актуатор. Это позволяет более точно дозировать лекарство по сравнению с каплями. Существуют также недозированные спреи, где объем зависит от силы и полноты нажатия.
- **Спреи под давлением (Pressurized metered-dose inhalers, pMDIs):** Содержат пропеллент, который создает давление для распыления препарата. Менее распространены для назального применения по сравнению с ингаляционным.
- **Атомайзеры/Небулайзеры:** Специализированные устройства (например, ЛОР-комбайны с ирригаторами), создающие мелкодисперсное распыление, что может улучшать проникновение и всасывание.

Характеристики распыляемого облака, такие как средний размер капель, распределение капель по размерам, форма и угол конуса распыла, а также скорость частиц, зависят от конструкции насоса, актуатора и физико-химических свойств раствора (вязкость, поверхностное натяжение). Эти параметры существенно влияют на место осаждения препарата в носовой полости и, следовательно, на его абсорбцию и эффективность.

Преимущества: По сравнению с каплями, спреи обеспечивают лучшее и более равномерное распределение лекарственного вещества по большей площади слизистой оболочки носа. Дозированные спреи предлагают значительно более точное и воспроизводимое дозирование. Они также более удобны в применении, так как не всегда требуют сильного запрокидывания головы.

Недостатки: Несмотря на преимущества, значительная часть препарата, распыляемого стандартными спреями, может осаждаться в передних отделах носовой полости, не достигая более глубоких участков, особенно обонятельной зоны, что критично для доставки в ЦНС. Эффективность может варьировать в зависимости от правильности техники использования пациентом. Некоторые составы могут вызывать местное раздражение или сухость слизистой.

Перспективные и инновационные лекарственные формы

Развитие фармацевтической технологии привело к появлению ряда инновационных интраназальных лекарственных форм, направленных на преодоление ограничений традиционных капель и спреев.

- **Назальные порошки (Nasal powders):** Представляют собой мелкодисперсные порошковые формы лекарственного вещества, часто с добавлением вспомогательных веществ для улучшения текучести, растворимости или мукоадгезии.

Преимущества: Повышенная химическая стабильность лекарственных веществ, особенно чувствительных к гидролизу в водных растворах. Отсутствие необходимости в консервантах, что снижает риск раздражения. Возможность доставки более высоких доз по сравнению с растворами. Потенциально лучшее и более глубокое проникновение в носовую полость, включая обонятельную зону, при использовании специализированных устройств. Растворение in situ (непосредственно на слизистой) может способствовать лучшей абсорбции.

- **Назальные гели (Nasal gels), включая in situ гели:** Это полутвердые лекарственные формы, обладающие определенной вязкостью. Особый интерес представляют in situ гели, которые вводятся в виде жидкости низкой вязкости, а затем, при контакте со слизистой оболочкой носа (под влиянием температуры тела, ионов или pH носового секрета), претерпевают фазовый переход, образуя гель.

Преимущества: Значительное пролонгирование времени контакта препарата со слизистой оболочкой за счет высокой вязкости и/или мукоадгезивных свойств. Уменьшение стекания препарата в носоглотку. Возможность контролируемого высвобождения лекарственного вещества, что может улучшить абсорбцию и снизить частоту введения.

- **Наночастицы (Nanoparticles) и Липосомы (Liposomes):** Это коллоидные системы доставки, размер частиц которых варьирует от нескольких до сотен нанометров. Наночастицы могут быть полимерными, липидными (твердые липидные наночастицы – SLN, наноструктурированные липидные носители – NLC), металлическими и др. Липосомы представляют собой везикулы, состоящие из одного или нескольких липидных бислоев.

Преимущества: Способность инкапсулировать как гидрофильные, так и липофильные лекарственные вещества. Защита инкапсулированного лекарства от преждевременной деградации (например, ферментативной в носовой полости). Улучшение растворимости и стабильности плохо растворимых соединений. Облегчение проникновения лекарства через слизистую оболочку, в том числе путем трансцеллюлярного транспорта (например, через эндоцитоз). Возможность модификации поверхности наноносителей для таргетной доставки к определенным клеткам или тканям (например, для доставки в ЦНС). Обеспечение контролируемого или пролонгированного высвобождения лекарства.

- **Мукоадгезивные системы (Mucoadhesive systems):** Это лекарственные формы, содержащие в своем составе специальные полимеры (например, производные целлюлозы, хитозан, карбополы, альгинаты), обладающие способностью прилипать (адгезировать) к слизистой оболочке носа. Мукоадгезивные свойства могут быть приданы спреям, гелям, порошкам, пленкам или микросферам.

Преимущества: Значительное увеличение времени удержания (резидентности) препарата в носовой полости, что позволяет эффективно противостоять быстрому мукоцилиарному клиренсу. Улучшение контакта лекарственного вещества с абсорбирующей поверхностью слизистой. Повышение биодоступности, особенно для препаратов с медленной скоростью абсорбции или низкой проницаемостью.

Другие инновационные системы:

- **Микроэмульсии (Microemulsions):** Термодинамически стабильные, прозрачные дисперсии масла и воды, стабилизированные смесью ПАВ и со-ПАВ, с размером капель обычно 10-100 нм. Могут улучшать солюбилизацию липофильных лекарств и их проникновение через слизистую.
- **Наногели (Nanogels), наносуспензии (Nanosuspensions), мицеллы (Micelles):** Различные наноразмерные системы, направленные на улучшение растворимости, стабильности и/или доставки лекарственных веществ.

Выбор конкретной лекарственной формы для интраназального введения представляет собой сложный компромисс. С одной стороны, простые формы, такие как капли, дешевы в производстве и легки в первичной разработке, но их эффективность для системного действия или точного дозирования ограничена. Стандартные спреи предлагают лучшее распределение и более точное дозирование, но все еще сталкиваются с проблемой неполного достижения целевых зон (особенно обонятельной) и значительной вариабельностью из-за проглатывания части дозы. С другой стороны, инновационные лекарственные формы, такие как порошки для глубокой ингаляции, мукоадгезивные гели in situ или различные наносистемы, разрабатываются специально для преодоления этих ограничений. Они нацелены на улучшение стабильности лекарственного вещества, повышение его растворимости и проницаемости через слизистую, продление времени контакта с абсорбирующей поверхностью и обеспечение более точной таргетной доставки, в том числе в ЦНС. Однако разработка и производство таких высокотехнологичных форм значительно сложнее и дороже. Таким образом, если для местного лечения обычного насморка могут быть вполне достаточны традиционные капли или спреи, то для интраназальной доставки, например, дорогостоящих пептидных препаратов в ЦНС или для системной вакцинации, где требуется максимальная биодоступность, точное дозирование и защита активного вещества, необходимы более сложные и совершенные системы, такие как наночастицы, интегрированные в мукоадгезивную гелевую матрицу, или специализированные порошковые ингаляторы, обеспечивающие доставку в глубокие отделы носовой полости.

Более того, развитие нанотехнологий (включая создание наночастиц и липосом) и мукоадгезивных систем не просто совершенствует существующие интраназальные препараты, но и открывает принципиально новые возможности. Эти технологии позволяют рассматривать интраназальный путь для доставки таких классов лекарственных веществ, которые ранее считались неподходящими или неэффективными для этого способа введения. Речь идет, в первую очередь, о крупных молекулах (белки, пептиды), нуклеиновых кислотах (например, для генной или РНК-терапии) и антигенах вакцин. Традиционные интраназальные формы плохо подходят для таких соединений из-за их подверженности ферментативной деградации в носовой полости, низкой способности проникать через слизистый барьер и быстрого удаления мукоцилиарным клиренсом. Наноносители способны инкапсулировать и защищать эти лабильные молекулы от разрушения ферментами , улучшать их растворимость и стабильность, а также облегчать их транспорт через эпителиальные клетки, например, за счет механизмов эндоцитоза. Мукоадгезивные компоненты, в свою очередь, продлевают время контакта таких систем со слизистой, что особенно важно для медленно абсорбирующихся или крупных молекул, давая им больше времени для проникновения. Примерами такого расширения возможностей являются исследования по интраназальной доставке инсулина (белок), разработка интраназальных вакцин (крупные антигены или вирусные векторы) и изучение доставки siRNA (коротких интерферирующих РНК) для терапевтических целей. Таким образом, эти передовые технологии не просто "улучшают старое", а "делают возможное новым", существенно расширяя терапевтический потенциал и арсенал интраназального пути введения.

Преимущества и недостатки интраназального пути введения

Интраназальный путь введения лекарственных средств обладает рядом существенных преимуществ, но также и некоторыми ограничениями, которые необходимо учитывать при разработке и клиническом применении препаратов.

Ключевые преимущества

- **Быстрое начало действия:** Обусловлено высокой степенью васкуляризации слизистой оболочки носа и прямой абсорбцией лекарственного вещества в системный кровоток, что позволяет быстро достичь терапевтических концентраций.
- **Отсутствие эффекта первого прохождения через печень:** Лекарственные вещества, абсорбированные через слизистую носа, поступают непосредственно в большой круг кровообращения, минуя печень. Это особенно важно для препаратов, которые интенсивно метаболизируются в печени при пероральном приеме, так как позволяет значительно повысить их биодоступность и снизить требуемую дозу.
- **Возможность неинвазивной доставки в ЦНС:** Уникальной особенностью интраназального пути является способность доставлять лекарственные вещества напрямую в центральную нервную систему, обходя гематоэнцефалический барьер. Это достигается за счет транспорта вдоль обонятельных и тройничных нервов.
- **Удобство применения и улучшение комплаентности пациентов:** Интраназальное введение является неинвазивным, безболезненным и относительно простым методом, что особенно ценно для пациентов, испытывающих трудности с глотанием (например, дети, пожилые люди, пациенты с дисфагией), а также при тошноте или рвоте, когда пероральный прием затруднен. Возможность самовведения также повышает приверженность лечению.
- **Снижение системных побочных эффектов (для ЦНС-таргетированных препаратов):** Прямая доставка лекарств в мозг позволяет использовать меньшие дозы по сравнению с системным введением, что может снизить общее воздействие на организм и уменьшить риск системных побочных эффектов.
- **Подходит для лекарств, разрушающихся в ЖКТ:** Некоторые лекарственные вещества, особенно пептиды и белки, нестабильны в кислой среде желудка или подвержены деградации пищеварительными ферментами. Интраназальный путь позволяет избежать этих проблем.
- **Возможность доставки вакцин:** Интраназальная вакцинация может стимулировать как местный (мукозальный) иммунитет в "воротах" инфекции, так и системный иммунный ответ, что является перспективным подходом для профилактики респираторных инфекций.

Ограничения и проблемы

- **Малый объем вводимого препарата:** Объем жидкости, который может быть эффективно удержан и абсорбирован в одной ноздре, ограничен и обычно составляет от 25 до 200 мкл. Это накладывает ограничения на максимальную дозу лекарства, которую можно ввести за один раз, что может быть проблемой для низкоактивных соединений.
- **Возможное раздражение или повреждение слизистой оболочки носа:** Некоторые лекарственные вещества или вспомогательные компоненты лекарственной формы (особенно усилители проницаемости или консерванты) могут вызывать местное раздражение, жжение, чихание, сухость или отек слизистой. При длительном и частом применении высококонцентрированных или раздражающих препаратов возможно развитие хронического воспаления, атрофии слизистой или, в редких случаях, даже перфорации носовой перегородки.
- **Влияние мукоцилиарного клиренса:** Активная работа реснитчатого эпителия приводит к быстрому удалению большей части введенного препарата со слизистой оболочки, что сокращает время, доступное для абсорбции.
- **Влияние локальных патологических процессов:** Заболевания носовой полости, такие как острый или хронический ринит, синусит, аллергический ринит с выраженным отеком и ринореей, атрофические изменения слизистой или наличие полипов, могут существенно изменять состояние слизистой оболочки, ее проницаемость и эффективность мукоцилиарного клиренса, что приводит к нарушению абсорбции лекарств.
- **Вариабельность дозирования и абсорбции:** Конечная доза, доставленная в целевую зону абсорбции, и степень ее всасывания могут значительно варьировать в зависимости от правильности техники введения препарата пациентом, типа используемого устройства (капли, спрей, порошковый ингалятор), а также от индивидуальных анатомических и физиологических особенностей носовой полости пациента.
- **Низкая биодоступность для некоторых лекарств:** Несмотря на обход эффекта первого прохождения, некоторые лекарственные вещества, особенно крупные гидрофильные молекулы (например, белки, полисахариды) или плохо растворимые соединения, могут иметь низкую биодоступность при интраназальном введении без использования специальных систем доставки (например, наноносителей, усилителей проницаемости).
- **Неприятный вкус или запах:** Часть препарата может стекать в носоглотку и попадать в ротовую полость, вызывая неприятные вкусовые ощущения или запах, что может негативно сказаться на приверженности пациента лечению.
- **Ограниченная применимость для длительного и частого введения:** Из-за риска развития местных побочных эффектов и возможного повреждения слизистой оболочки, интраназальный путь может быть неоптимальным для препаратов, требующих очень частого или длительного (многолетнего) ежедневного введения, если не используются специально разработанные щадящие лекарственные формы.

Баланс между высокой эффективностью, обусловленной быстрым началом действия и возможностью обхода ГЭБ, и безопасностью, связанной с местной переносимостью и риском системных эффектов при нецелевой абсорбции, является ключевым вызовом при разработке интраназальных препаратов. Достижение этого баланса требует тщательного подбора дозы, оптимизации состава лекарственной формы (выбор активного фармацевтического ингредиента, вспомогательных веществ, pH, осмолярности, вязкости) и характеристик устройства доставки. Например, использование усилителей проницаемости, которые могут значительно улучшить доставку лекарств в ЦНС, одновременно несет риск повреждения нежной слизистой оболочки носа. Ограничение на объем вводимого препарата (обычно не более 0.2 мл на ноздрю) диктует необходимость создания высококонцентрированных растворов или суспензий, которые, в свою очередь, могут быть более раздражающими. Следовательно, разработка каждого интраназального препарата – это поиск оптимального соотношения между желаемой скоростью и полнотой доставки лекарства к месту действия и минимизацией локального дискомфорта и нежелательных системных эффектов.

Неинвазивность интраназального пути делает его особенно перспективным для применения в педиатрии и гериатрии, где пациенты часто испытывают трудности с глотанием таблеток или негативно относятся к инъекциям. Кроме того, быстрота наступления эффекта и простота введения делают ИН препараты незаменимыми в неотложной помощи, в том числе вне стационара. Яркими примерами служат интраназальный налоксон для купирования передозировки опиоидами и интраназальный мидазолам для прекращения судорожных приступов. Эти препараты могут успешно применяться не только медицинскими работниками, но и обученными немедицинскими лицами (например, родственниками пациента или социальными работниками), что критически важно для спасения жизни в экстренных ситуациях. Исследования подтверждают удобство и улучшение комфорта пациента при использовании интраназального мидазолама по сравнению, например, с ректальным введением диазепама. Клинические данные по интраназальному налоксону также подчеркивают его значимость для догоспитального этапа. Таким образом, социальные и логистические преимущества интраназального пути, такие как простота применения, возможность самовведения или введения неспециалистом, отсутствие необходимости в стерильных условиях для инъекций, в определенных клинических сценариях могут играть не менее важную роль, чем чисто фармакокинетические характеристики препарата.

Клиническое применение препаратов для назального введения

Интраназальный путь введения нашел широкое применение в клинической практике для лечения разнообразных состояний, начиная от местных заболеваний носовой полости и заканчивая системными расстройствами и патологиями ЦНС.

Местное действие

Препараты для местного применения нацелены на слизистую оболочку носа и околоносовых пазух для лечения ринитов, синуситов, аллергических реакций и инфекций.

- **Деконгестанты (сосудосуживающие средства):** К этой группе относятся альфа-адреномиметики, такие как ксилометазолин, оксиметазолин, нафазолин и фенилэфрин. Их механизм действия заключается в стимуляции альфа-адренорецепторов кровеносных сосудов слизистой оболочки носа, что приводит к их сужению, уменьшению отека и гиперемии, снижению выработки слизи и, как следствие, облегчению носового дыхания.

- **Интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС):** Препараты, такие как мометазона фуроат, флутиказона пропионат, беклометазона дипропионат, будесонид, являются "золотым стандартом" в лечении аллергического ринита и широко используются при хронических риносинуситах (в том числе полипозных). Они обладают выраженным местным противовоспалительным, противоаллергическим и противоотечным действием, уменьшая такие симптомы, как заложенность носа, ринорея, чихание и зуд. ИнГКС обычно назначаются курсами. При интраназальном применении системная биодоступность современных ИнГКС, как правило, низкая (например, для мометазона менее 1% 48), что минимизирует риск системных побочных эффектов, характерных для пероральных или инъекционных ГКС.

- **Интраназальные антигистаминные препараты:** Азеластин является представителем этой группы. Он блокирует Н1-гистаминовые рецепторы на клетках слизистой оболочки, тем самым уменьшая эффекты гистамина – основного медиатора аллергических реакций немедленного типа. Применяется для лечения аллергического и вазомоторного ринита. Может использоваться как монотерапия или в комбинации с ИнГКС

- **Стабилизаторы мембран тучных клеток (Кромоны):** Кромоглициевая кислота (кромогликат натрия) стабилизирует мембраны тучных клеток, предотвращая их дегрануляцию и высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления. Используется преимущественно для профилактики аллергического ринита.

Системное действие

Интраназальный путь также используется для доставки лекарств, предназначенных для системного действия, когда требуется быстрое начало эффекта или необходимо избежать метаболизма первого прохождения.

- **Анальгетики:**
- **Гормональные препараты:**
    - Сердечно-сосудистые препараты
    - Противовирусные препараты

Широкий спектр одобренных и исследуемых интраназальных препаратов – от простых деконгестантов до сложных биомолекул для таргетной доставки в ЦНС – демонстрирует универсальность и высокую адаптируемость назального пути для решения разнообразных терапевтических задач. Однако важно понимать, что успех интраназальной доставки для каждого конкретного препарата сильно зависит от его физико-химических свойств и способности преодолевать специфические барьеры носовой полости и, при необходимости, ГЭБ. Так, для местного действия обычных деконгестантов часто достаточно простых водных растворов в форме капель или спреев. В то же время, для системной доставки или, тем более, для проникновения в ЦНС таких молекул, как инсулин или эскетамин, требуются значительно более сложные подходы: оптимизация самой молекулы, использование усилителей проницаемости, разработка наноразмерных носителей (липосом, наночастиц), создание мукоадгезивных систем или применение специализированных устройств для доставки препарата в целевые зоны носовой полости. Таким образом, "универсальность" интраназального пути заключается в его огромном потенциале, но реализация этого потенциала для каждого нового лекарственного кандидата представляет собой отдельную комплексную научно-исследовательскую задачу, требующую индивидуализированного подхода к разработке лекарственной формы и системы доставки.

Клинические исследования интраназальных препаратов, нацеленных на ЦНС, хотя и многочисленны и часто демонстрируют многообещающие результаты (особенно в отношении безопасности и скорости наступления эффекта), нередко характеризуются значительной гетерогенностью в методологиях, популяциях пациентов и оценке исходов. Это указывает на необходимость дальнейшей стандартизации протоколов исследований и проведения более крупных, хорошо спланированных, плацебо-контролируемых клинических испытаний для окончательного подтверждения их терапевтической ценности и определения оптимальных режимов дозирования и категорий пациентов, для которых такой подход будет наиболее эффективен. Несмотря на то, что доклинические данные часто выглядят очень оптимистично, переход от лабораторных успехов к рутинной клинической практике для многих интраназальных ЦНС-препаратов требует преодоления методологических сложностей в клинических испытаниях, включая выбор адекватных и объективных конечных точек, стандартизацию устройств доставки и доз, а также проведение долгосрочных исследований по оценке эффективности и безопасности.

Перспективы развития и научные исследования в области назальной доставки

Область интраназальной доставки лекарственных средств продолжает активно развиваться, открывая новые горизонты для лечения широкого спектра заболеваний. Научные исследования сосредоточены на нескольких ключевых направлениях.

Разработка новых систем доставки

- **Улучшенные наноносители:** Ведется интенсивная работа по созданию "умных" наночастиц, способных к активному таргетингу. Это включает модификацию их поверхности специфическими лигандами (например, антителами, пептидами), которые распознают определенные рецепторы на клетках-мишенях в носовой полости или в ЦНС, обеспечивая более точную доставку и повышая терапевтическую эффективность. Особое внимание уделяется использованию биоразлагаемых и биосовместимых полимеров и липидов для минимизации потенциальной токсичности наноносителей.

- **Комбинированные системы:** Перспективным подходом является создание гибридных систем, сочетающих преимущества различных технологий. Например, инкапсуляция наночастиц с лекарством в мукоадгезивный гель, который при интраназальном введении переходит в гелеобразное состояние (in situ гель). Такая система может обеспечить синергический эффект: наночастицы защищают лекарство и улучшают его проникновение, а гель пролонгирует время контакта со слизистой и обеспечивает контролируемое высвобождение.

- **Стимул-чувствительные системы:** Разрабатываются системы, способные высвобождать лекарственное вещество в ответ на определенные внутренние или внешние стимулы, такие как изменение pH, температуры, присутствие специфических ферментов или воздействие света/магнитного поля. Это позволяет добиться более точного контроля над процессом высвобождения лекарства в нужном месте и в нужное время.

- **3D-печать лекарственных форм:** Технологии аддитивного производства (3D-печать) открывают возможности для создания персонализированных интраназальных устройств или имплантируемых лекарственных форм с точно заданной дозировкой, сложной геометрией и индивидуально настроенным профилем высвобождения лекарственного вещества. Хотя большинство текущих исследований в области фармацевтической 3D-печати сфокусированы на пероральных или сублингвальных формах , фундаментальные принципы могут быть адаптированы и для разработки инновационных интраназальных систем.

Преодоление барьеров и расширение спектра препаратов

- **Усилители проницаемости (Permeation enhancers):** Продолжается поиск и разработка новых, более эффективных и, что крайне важно, безопасных усилителей проницаемости. Эти вещества временно изменяют структуру слизистой оболочки носа (например, обратимо открывая плотные контакты между клетками эпителия или изменяя текучесть клеточных мембран), облегчая тем самым абсорбцию крупных молекул, таких как пептиды, белки, и гидрофильных соединений.

- **Ингибиторы ферментов и P-gp эффлюксных насосов:** Для защиты лабильных лекарственных веществ от метаболической деградации в слизистой носа и для предотвращения их активного выведения из клеток (эффлюкса) с помощью транспортных белков, таких как P-гликопротеин (P-gp), разрабатываются и исследуются специфические ингибиторы этих ферментов и транспортеров. Их совместное применение с основным лекарством может значительно повысить его локальную концентрацию и биодоступность, особенно при доставке в ЦНС.

- **Доставка биомакромолекул:** Одно из наиболее приоритетных направлений – это разработка эффективных методов интраназальной доставки терапевтических биомакромолекул, включая пептиды (например, инсулин, окситоцин, аналоги ГПП-1), белки (факторы роста, антитела, ферменты), нуклеиновые кислоты (например, малые интерферирующие РНК – siRNA, плазмидную ДНК для генной терапии) и компоненты вакцин (антигены, адъюванты). Именно для этих классов соединений преимущества ИН пути (обход ЖКТ и первого прохождения, потенциальная доставка в ЦНС) особенно значимы.

Индивидуализированный подход и таргетная терапия

Будущее интраназальной доставки во многом связано с персонализированной медициной. Это предполагает учет индивидуальных особенностей пациента, таких как анатомия носовой полости, состояние слизистой оболочки, генетические факторы, влияющие на метаболизм лекарств или чувствительность к ним, при выборе оптимального препарата, его дозы, лекарственной формы и устройства доставки. Возможно, будут разработаны диагностические инструменты для быстрой оценки состояния носового барьера у конкретного пациента и прогнозирования эффективности интраназальной терапии.

Улучшение устройств доставки

Продолжается совершенствование устройств для интраназального введения. Цель – разработка устройств, которые обеспечивают не только точное и воспроизводимое дозирование, но и целенаправленное осаждение препарата в специфических областях носовой полости. Особенно это актуально для доставки лекарств в обонятельную зону для максимального транспорта в ЦНС. Примером такого подхода может служить устройство Breath Powered device, используемое для доставки порошка суматриптана, которое активируется дыханием пациента и способствует более глубокому проникновению препарата.

Расширение клинических исследований

Несмотря на большое количество доклинических исследований и отдельные успехи, существует потребность в проведении большего числа крупных, хорошо спланированных, рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических испытаний интраназальных препаратов. Это особенно касается лекарств, предназначенных для лечения заболеваний ЦНС, где необходимо убедительно доказать не только доставку препарата в мозг, но и его клиническую эффективность и долгосрочную безопасность.

Сочетание с другими технологиями

Интересным направлением является комбинация интраназальной доставки с другими физическими методами воздействия для усиления проникновения лекарств в ЦНС. Например, исследуется возможность сочетания интраназального введения с применением фокусированного ультразвука (FUS) низкой интенсивности, который способен временно и обратимо повышать проницаемость ГЭБ в строго определенной области мозга, тем самым облегчая доступ лекарства, доставленного назально и частично попавшего в системный кровоток, к этой области.

Будущее интраназальной доставки лекарственных средств во многом определяется синергией между достижениями в области материаловедения (разработка новых наноносителей, мукоадгезивных полимеров), инженерной мысли (создание точных и "умных" устройств доставки) и углубленным пониманием индивидуальных особенностей физиологии носовой полости и центральной нервной системы. Успешное преодоление существующих барьеров – мукоцилиарного клиренса, ферментативной деградации, низкой проницаемости слизистой для некоторых веществ – требует комплексного подхода. Продвинутые материалы, такие как наночастицы и гели, уже демонстрируют способность улучшать доставку. Точные устройства необходимы для того, чтобы эти материалы были доставлены в нужную анатомическую зону носа, особенно если речь идет о таргетинге обонятельной области для прямого доступа в ЦНС. При этом нельзя игнорировать индивидуальные различия в анатомии и физиологии пациентов, которые могут существенно влиять на абсорбцию и конечную эффективность терапии. Таким образом, становится очевидным, что простого наличия "хорошего лекарства" или даже "продвинутого носителя" недостаточно. Необходим системный подход, при котором свойства лекарственного вещества, дизайн носителя, характеристики устройства доставки и индивидуальные особенности пациента рассматриваются как взаимосвязанные компоненты единой терапевтической стратегии. Это открывает путь к концепции персонализированной назальной медицины, где выбор системы доставки и режима терапии будет адаптирован под конкретного пациента и его заболевание.

Несмотря на огромный научный и клинический потенциал, особенно в области лечения заболеваний ЦНС, широкое внедрение многих инновационных интраназальных систем в рутинную клиническую практику будет зависеть не только от доказанной эффективности и безопасности. Многие перспективные технологии, особенно в области наномедицины, в настоящее время находятся на стадии доклинических исследований или ранних фаз клинических испытаний. Как отмечается, очень немногие интраназальные препараты, нацеленные на ЦНС, получили официальное одобрение регуляторных органов, несмотря на их теоретические преимущества. Переход от лабораторных разработок к промышленному производству сложных наносистем может быть технологически сложным и экономически затратным. Кроме того, регуляторные органы предъявляют все более строгие требования к новым системам доставки, особенно к наноматериалам, в отношении их долгосрочной безопасности, биодеградации и потенциальной токсикологии. Следовательно, научный прорыв, достигнутый в лаборатории, – это лишь первый, хотя и очень важный, шаг. Для того чтобы пациенты получили реальный доступ к этим инновациям, необходимо решить комплекс инженерных, производственных, экономических и регуляторных задач. Это может объективно замедлить внедрение некоторых наиболее передовых интраназальных технологий в широкую клиническую практику, несмотря на их очевидные теоретические преимущества.

Интраназальный путь введения лекарственных средств представляет собой динамично развивающуюся и многообещающую область современной фармакологии и медицины. Уникальные анатомо-физиологические особенности носовой полости, включая обширную васкуляризированную поверхность слизистой оболочки и прямые нейрональные пути в центральную нервную систему, обуславливают его ключевые преимущества: быстрое начало действия, обход эффекта первого прохождения через печень и возможность неинвазивной доставки лекарств, в том числе крупномолекулярных соединений, непосредственно в мозг, минуя гематоэнцефалический барьер.

Многообразие механизмов абсорбции – от пассивной трансцеллюлярной и парацеллюлярной диффузии до активного транспорта и прямого нейронального переноса – открывает возможности для доставки широкого спектра лекарственных веществ. Фармакокинетические исследования подтверждают способность интраназального пути обеспечивать высокую биодоступность и быстрое достижение терапевтических концентраций для многих препаратов.

Развитие фармацевтической технологии привело к созданию разнообразных назальных лекарственных форм – от традиционных капель и спреев до инновационных систем, таких как назальные порошки, гели (включая in situ гели), мукоадгезивные системы и различные типы наноносителей (липосомы, полимерные и липидные наночастицы, наноэмульсии). Эти передовые разработки направлены на преодоление существующих ограничений интраназального пути, таких как быстрый мукоцилиарный клиренс, ферментативная деградация лекарств, барьерные свойства слизистой и вариабельность абсорбции.

Клиническое применение интраназальных препаратов охватывает лечение местных заболеваний носа (риниты, синуситы, аллергии), системную терапию (купирование боли, мигрени, гормональная терапия, вакцинация) и, что особенно важно, открывает новые перспективы в лечении сложнейших заболеваний ЦНС (нейродегенеративные расстройства, психические заболевания, эпилепсия, инсульты).

Тем не менее, несмотря на значительные достижения, остаются актуальными вызовы, связанные с необходимостью дальнейшего повышения эффективности и безопасности интраназальной доставки, стандартизации методов оценки и устройств, а также проведения масштабных клинических исследований для подтверждения долгосрочных преимуществ новых терапевтических подходов.

В целом, интраназальный путь введения лекарственных средств обладает огромным потенциалом для улучшения существующих методов лечения и создания принципиально новых терапевтических стратегий. Продолжающиеся междисциплинарные исследования в области фармакологии, материаловедения, биотехнологии и клинической медицины, несомненно, приведут к дальнейшему расширению возможностей и повышению значимости этого уникального пути доставки лекарств в арсенале современной медицины.

Источники

1. Recent developments in intranasal drug delivery of ... - Frontiers, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1463976/full

2. www.frontiersin.org, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1463976/full#:~:text=Intranasal%20(IN)%20drug%20delivery%20has,administration%20has%20overcome%20this%20problem.

3. Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33491126/

4. Введение лекарственного препарата - Лекарственные препараты - Справочник MSD Версия для потребителей - MSD Manuals, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.msdmanuals.com/ru/home/%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5-%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82%D1%8B/%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5-%D0%B8-%D0%BA%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0-%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D1%85-%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%B2/%D0%B2%D0%B2%D0%B5%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5-%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%B0

5. Review of Intranasal Active Pharmaceutical Ingredient Delivery Systems - PMC, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11435088/

6. Review of Intranasal Active Pharmaceutical Ingredient Delivery Systems - MDPI, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.mdpi.com/1424-8247/17/9/1180

7. Интраназальное введение лекарств - самый простой путь к мозгу | Блог Good Cells, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://goodcells.com/ru/blog/intranazalne-vvedennya-likiv-nayprostishiy-shlyah-do-mozku

8. Nose to Brain Drug Delivery System: A Comprehensive Review ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://benthamscience.com/public/article/106923

9. Nasal Delivery to the Brain: Harnessing Nanoparticles for Effective ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11055100/

10. Intranasal Treatment of Central Nervous System Dysfunction in ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3761088/

11. Full article: The nose may help the brain: intranasal drug delivery for ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/14796708.3.1.1

12. Intranasal Drug Delivery to the Central Nervous System: Present Status and Future Outlook, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://benthamscience.com/public/article/47540

13. Navigating the Nose-to-Brain Route: A Systematic Review on Lipid ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.mdpi.com/1999-4923/16/3/329

14. Drug delivery to the brain via the nasal route of administration ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/publication/362226062_Drug_delivery_to_the_brain_via_the_nasal_route_of_administration_exploration_of_key_targets_and_major_consideration_factors

15. Интраназальное введение как способ доставки лекарств в головной мозг (обзор) - ResearchGate, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/publication/356558033_Intranasal_Administration_as_a_Route_to_Deliver_Drugs_to_the_Brain_Review/fulltext/61a0dda36a0f6e76c2b0ad75/Intranasal-Administration-as-a-Route-to-Deliver-Drugs-to-the-Brain-Review.pdf

16. Navigating the Nose-to-Brain Route: A Systematic Review on Lipid-Based Nanocarriers for Central Nervous System Disorders - PubMed, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38543223/

17. A Guide to Nasal Drug Delivery: Formulations and Devices, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://upperton.com/a-guide-to-nasal-drug-delivery-formulations-and-devices/

18. Intranasal drug delivery in pediatric emergency departments: brief review and future outlook - KoreaMed Synapse, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://synapse.koreamed.org/func/download.php?path=L2hvbWUvdmlydHVhbC9rYW1qZS9zeW5hcHNlL3VwbG9hZC9TeW5hcHNlWE1MLzAyMzVwZW1qL3BkZi9wZW1qLTIwMjMtMDA3NDUucGRm&filename=cGVtai0yMDIzLTAwNzQ1LnBkZg==

19. Intranasal insulin in Alzheimer disease (diabetes in situ?): - SciELO, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.scielo.br/j/dn/a/8DgQRwjJTHFSk7QztHnqybc/?format=pdf&lang=en

20. Safety and efficacy of intranasal insulin in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis - AccScience Publishing, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.accscience.com/journal/JCTR/9/4/10.18053/jctres.09.202304.23-00013

21. Six Years After Approval of Esketamine Nasal Spray for Serious Depression: Clinical Conundrums and Unanswered Questions - Psychiatry Online, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.20241177

22. Intranasal esketamine for patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis - PubMed, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39522447/

23. Using the Intranasal Route to Administer Drugs to Treat Neurological and Psychiatric Illnesses: Rationale, Successes, and Future Needs - PubMed Central, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9243954/

24. Nasal administration - Wikipedia, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://en.wikipedia.org/wiki/Nasal_administration

25. Not Just a Single Squirt: Understanding Nasal Drug Delivery - EMS Airway, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://emsairway.com/2022/04/01/understanding-nasal-drug-delivery/

26. A New Brain Drug Delivery Strategy: Focused Ultrasound-Enhanced ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0108880

27. Efficacy of intranasal naloxone compared to other administration routes in prehospital opioid overdose management and beyond: a narrative review | Emergency Care Journal - PAGEPress Publications, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.pagepressjournals.org/ecj/article/view/13110

28. Effect of Intranasal vs Intramuscular Naloxone on Opioid Overdose: A Randomized Clinical Trial - PubMed, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31722024/

29. (PDF) The Evaluation of the Efficacy and Safety of Midazolam Nasal Spray in Patients With Seizure Clusters: A Systematic Review and Meta-Analysis - ResearchGate, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/publication/367345727_The_Evaluation_of_the_Efficacy_and_Safety_of_Midazolam_Nasal_Spray_in_Patients_With_Seizure_Clusters_A_Systematic_Review_and_Meta-Analysis

30. Less-Invasive Rescue Treatment for Seizure Clusters | PPA - Dove Medical Press, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.dovepress.com/taking-a-newer-faster-intranasal-route-a-narrative-review-of-transitio-peer-reviewed-fulltext-article-PPA

31. Clinical trials of a nasal vaccine for COVID-19 have begun - MedTour, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://medtour.help/nachalis-klinicheskie-ispytaniya-nazalnoj-vakcziny-ot-covid-19/

32. Nasal COVID-19 vaccine based on WashU technology to enter U.S. clinical trials, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://medicine.washu.edu/news/nasal-covid-19-vaccine-based-on-washu-technology-to-enter-u-s-clinical-trials/

33. Esketamine Treatment for Depression in Adults: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis | American Journal of Psychiatry, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.20240515

34. Efficacy and safety of intranasal medications for allergic rhinitis: Network meta-analysis, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39548801/

35. Research progress in brain-targeted nasal drug delivery - Frontiers, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2023.1341295/full

36. Nasopulmonary-DDS-NDDS.7th semester notes | PPT - SlideShare, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.slideshare.net/slideshow/nasopulmonaryddsndds7th-semester-notes/266402073

37. NDDS.pptx - SlideShare, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.slideshare.net/slideshow/nddspptx/259815205

38. Main nose-to-brain delivery pathway. | Download Scientific Diagram - ResearchGate, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/figure/Main-nose-to-brain-delivery-pathway_fig1_382229688

39. Nasal anatomy and physiology - Intranasal.net, дата последнего обращения: мая 9, 2025, http://intranasal.net/anatomyphysiology/default.htm

40. Non-Invasive Strategies for Nose-to-Brain Drug Delivery - PMC, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7836101/

41. Strategies to Enhance Drug Absorption via Nasal and Pulmonary ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6470976/

42. Всасывание - Клиническая фармакология - Справочник MSD Профессиональная версия, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.msdmanuals.com/ru/professional/%D0%BA%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F-%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F/%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BA%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0/%D0%B2%D1%81%D0%B0%D1%81%D1%8B%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5

43. Сквозь тернии к нервам: особенности доставки лекарств в нервную систему, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://biomolecula.ru/articles/skvoz-ternii-k-nervam-osobennosti-dostavki-lekarstv-v-nervnuiu-sistemu
44. Наносистемы для доставки лекарств из носа в мозг – тема ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://cyberleninka.ru/article/n/nanosistemy-dlya-dostavki-lekarstv-iz-nosa-v-mozg
45. Medication Routes of Administration - StatPearls - NCBI Bookshelf, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/
46. Pharmacokinetics of Intranasal Spray Versus Oral Tablet Formulations of a Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor in Healthy Subjects - University Archives Digital Collections, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://westernu.contentdm.oclc.org/digital/collection/p15885coll6/id/3439/
47. Ринт назальный спрей с ментолом применяется в лечении ринита - Farmak Казахстан, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://farmak.kz/drugs/rint-nasal-spray/
48. Назонекс инструкция по применению, состав, побочные эффекты, показания, противопоказания, форма выпуска - АСНА, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.asna.ru/product/nazoneks/instruction/
49. Fentanyl (as citrate) - Therapeutic Goods Administration (TGA), дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-fentanyl-140520-pi.docx
50. Clinical Pharmacokinetics of Intranasal Sumatriptan | Request PDF - ResearchGate, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/publication/11198021_Clinical_Pharmacokinetics_of_Intranasal_Sumatriptan
51. Improved Pharmacokinetics of Sumatriptan With Breath Powered™ Nasal Delivery of Sumatriptan Powder - PMC, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4232272/
52. Fentanyl - Wikipedia, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://en.wikipedia.org/wiki/Fentanyl
53. Что поможет носу: капли или спрей - Санорин, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://sanorin.ru/articles/sprej-ili-kapli-dlya-nosa
54. Интраназальное введение лекарственных препаратов – Цена процедуры в СПб, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://ms4sm.ru/directions/otolaryngologist/intranazalnoye-vvedeniye-lekarstvennykh-preparatov
55. Advantages and disadvantages of Intranasal (IN) drug delivery., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/figure/Advantages-and-disadvantages-of-Intranasal-IN-drug-delivery_tbl1_331704281
56. Преимущества и недостатки назального введения ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_395516/68f2939a760480dcea1a57d451fa8bfdb3ac3c92/
57. Drug Absorption through the Nasal Mucosa: - Universidade de Lisboa, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://repositorio.ulisboa.pt/bitstream/10451/53090/1/MICF_Patr%C3%ADcia_Sim%C3%B5es_Jorge.pdf
58. Different Methods and Formulations of Drugs and Vaccines for ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9144811/
59. Midazolam (nasal route) - Mayo Clinic, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/midazolam-nasal-route/description/drg-20463386
60. Prescription to Nonprescription Switch List - FDA, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/prescription-nonprescription-switch-list
61. Препараты для лечения заболеваний носа; деконгестанты и ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.vidal.ru/drugs/pharm-group/1810
62. Средства от заложенности носа и насморка для взрослых - "Аптечество" - Владимир, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://vladimir.aptechestvo.ru/catalog/lekarstva_i_bady/sredstva_ot_prostudy_i_grippa/sredstva_ot_nasmorka_pri_zalozhennosti_dlya_vzroslykh/
63. Bioequivalence for Locally Acting Nasal Spray and Nasal Aerosol ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3691440/
64. List of Nasal steroids - Drugs.com, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.drugs.com/drug-class/nasal-steroids.html
65. Esketamine (nasal route) - Mayo Clinic, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/esketamine-nasal-route/description/drg-20458442
66. neffy® (epinephrine nasal spray) Page 1 - accessdata.fda.gov, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214697s000lbl.pdf
67. Pharmaceutical 3D Printing Technology Integrating Nanomaterials and Nanodevices for Precision Neurological Therapies - PMC - PubMed Central, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11945809/
68. A Comparative Review of 3D Printing Technologies and their Applications: A Systematic Review for Future of Medicine Fabrication, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://jpionline.org/10.5530/ijpi.20250024
69. 3D-Printed Sublingual Tablets for Rapid Drug Absorption: Design, Formulation, and Patient Compliance | OMICS International | Abstract, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.omicsonline.org/peer-reviewed/3dprinted-sublingual-tablets-for-rapid-drug-absorption-design-formulation-and-patient-compliance-134698.html
70. Анатомия и физиология носа - Зеленин Н. В., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://zeleninn.ru/operacii/golova/plastika-nosa/anatomiya-i-fiziologiya-nosa/
71. 2.1.1.2. Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства - РЛС, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.rlsnet.ru/library/books/farmakologiya-pod-red-yu-f-krylova-i-v-m-bobyreva-moskva-1999/23-2.1.1.2.-vyazhushhie-obvolakivayushhie-i-adsorbiruyushhie-sredstva
72. Model illustrating drug absorption and disposition following nasal ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/figure/Model-illustrating-drug-absorption-and-disposition-following-nasal-administration-and_fig1_354242639
73. Nasal Medication Administration | Reichman's Emergency Medicine Procedures, 3e, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://accessemergencymedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2498§ionid=201301951
74. дата последнего обращения: января 1, 1970, https://www.msdmanuals.com/ru/home/%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5-%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82%D1%8B/%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5-%D0%B8-%D0%BA%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0-%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D1%85-%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%B2/%D0%B2%D0%B2%D0%B5%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5-%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%B0
75. Pharmacokinetics part 1: Overview, Absorption and Bioavailability, Animation - YouTube, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.youtube.com/watch?v=0d2F-GKSVYw&pp=0gcJCdgAo7VqN5tD