

吸入制剂的研究进展

王守斌¹, 王博², 孙歆慧², 王维^{2,3}, 任晓文^{2*}

1. 天津市食品药品监督管理局 认证中心, 天津 300191
2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193
3. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300193

摘要: 吸入给药是防治哮喘、慢性阻塞性肺疾病等呼吸道疾病的首选给药方式。常见的吸入给药制剂包括压力定量吸入剂、干粉吸入剂和雾化吸入剂。吸入给药有效的评价指标为粒径的测定, 测定吸入制剂粒径的方法主要有撞击器法和光学仪器法。就目前吸入给药制剂的优点、剂型分类、体外评价和研究现状等进行综述。

关键词: 吸入给药; 哮喘; 慢性阻塞性肺疾病; 体外评价

中图分类号: R944.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)02-0232-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2013.02.034

Research progress in inhalation preparation

WANG Shou-bin¹, WANG Bo², SUN Xin-hui², WANG Wei^{2,3}, REN Xiao-wen²

1. Certification Center of Tianjin Food and Drug Administration, Tianjin 300193, China
2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
3. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Inhalation administration is the first choice for the treatment of respiratory diseases, such as asthma and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). In clinic, the most common used dosage forms for inhaled drug administration are pressurized metered-dose inhalation, dry powder inhalation, and atomizing inhalation. The *in vitro* effective evaluation index of inhalation is particle size, and the determination of particle size could be carried out with the impactors method and the optical instruments method. This review discusses the characteristic, classification, research status, and *in vitro* evaluation methods of inhalation preparation.

Key words: inhalation administration; asthma; chronic obstructive pulmonary diseases; *in vitro* evaluation

吸入给药是指一种或一种以上的药物经特殊的给药装置, 进入呼吸道深处的肺部, 发挥局部或全身作用的给药方式。近年来, 随着呼吸系统疾病所占比重加大, 以及吸入给药在治疗局部或全身性疾病的优势, 吸入治疗被多国推荐为防治哮喘、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 等呼吸道疾病的首选给药方式^[1]。吸入制剂市场前景广阔, 因此本文就吸入制剂的剂型分类以及体外评价等进行综述。

1 吸入制剂的特点

吸入给药作用部位为肺部, 由于肺部的特殊生理结构使之与其他途径相比, 吸入给药拥有明显的优势。肺部吸收表面积大、毛细血管网丰富, 而且肺泡上皮细胞层薄, 从而使得物质交换距离短、速度快; 肺部的生物代谢酶分布集中, 生物活性低从而减少对蛋白质的水解, 使得蛋白质和多肽易通过肺泡表面被快速吸收, 并且肺部给药可以避免肝脏首过效应^[2-3]。

收稿日期: 2012-11-05

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2011ZX09-401-009, 2011ZX09201-101-19, 2012ZX09105102); 天津市科技支撑项目 (09ZCKFSH01200)

作者简介: 王守斌 (1967—), 男, 河北邢台人, 高级工程师, 学士, 主要从事药品监督认证工作。Tel: (022) 60255158 E-mail: wangshb@sina.com

*通信作者 任晓文 (1966—), 女, 研究员, 主要从事药物新剂型及药物分析研究。Tel: (022)23006953 E-mail: renxw@tjipr.com

2 吸入制剂的剂型分类

经肺给药(吸入剂)装置主要有雾化吸入器、定量吸入器和干粉吸入器。因此分别对这3种剂型进行描述。

2.1 定量吸入气雾剂

定量吸入气雾剂(metered dose inhalation, MDI)系指含药溶液、乳状液或混悬液与适宜的抛射剂共同装封于具有特制阀门系统的耐压容器中,使用时借助抛射剂的压力将内容物呈雾状喷出,用于肺部吸入或直接喷至腔道黏膜、皮肤及空间消毒的制剂^[4]。该制剂通过定量阀门控制剂量,具有速效和定位作用,并且携带方便、价格便宜。但由于抛射剂氟利昂的使用破坏大气臭氧层,不利于环境保护而逐渐被淘汰。在各国政府与医药企业的共同努力下氢氟烷(hydrofluoroalkanes, HFA)获准用作MDI的抛射剂。目前常用的为四氟乙烷和七氟丙烷^[5]。丁立等^[6]制备抛射剂为异丁烷、张雯等^[7]制备以四氟乙烷为抛射剂的硫酸沙丁胺醇MDI,作用性质良好,均可替代氟利昂使用。

2.2 吸入粉雾剂

吸入粉雾剂(dry powder inhalation, DPI)又称为干粉吸入剂,系指微粉化药物或载体以胶囊、泡囊或多剂量贮库形式,采用特制的干粉吸入装置,由患者主动吸入雾化药物至肺部的制剂^[4]。干粉吸入剂不使用抛射剂,避免了抛射剂对大气层臭氧层的破坏,不使用压力容器使得装置简单易用,并且粉末制剂适合蛋白质和多肽,不受药物溶解度的影响,但应特别注意防止药物吸潮。

干粉吸入剂给药的关键是药物的微粉化。传统微粉化为研磨粉碎,如今较为成熟的技术如喷雾干燥、超临界流体技术、冷冻干燥法、共沉淀法等多用于多肽及蛋白质类药物的微粉化^[8]。Bi等^[9]利用冷冻干燥技术对胰岛素脂质体进行微粉化提高干粉吸入剂的肺部沉积率,增加生物利用度。李核成^[10]采用喷雾干燥技术制备硫酸特布他林干粉吸入剂,并进行处方工艺优化,结果所得干粉吸入剂的空气动力学粒径均在1.70~1.90 μm,性质优异并且重现性良好。

2.3 吸入喷雾剂

吸入喷雾剂(atomizing inhalation)系指含药溶液、乳状溶液或混悬液填充于特制的装置中,使用时借动手动泵的压力、高压气体、超声振动或其他方法将内容物呈雾状物释出,用于肺部吸入或直接

喷至腔道黏膜、皮肤及空间消毒的制剂^[4]。吸入喷雾剂所使用的雾化器类型较多,包括喷射雾化器、超声雾化器和振动筛雾化器等^[11]。目前已上市的吸入喷雾剂产品大多采用喷射雾化器。喷射雾化器的不足在于残留体积较大;与喷射雾化器不同,超声雾化器的雾化过程不受患者呼吸行为的影响,还可根据患者的病情调整雾化速率和雾滴大小等;而振动筛雾化器在三者中具有更显著的优点并且更适于雾化生物大分子等稳定性较差的药物。

李西睦等^[12]、钱旭胜^[13]分别探究了氧驱动雾化吸入、空气压缩泵驱动雾化吸入和超声雾化吸入3种不同雾化吸入方式对毛细支气管炎和慢性支气管炎急性发作期的治疗效果,结论均显示氧驱动雾化吸入方式治疗效果最好,空气压缩泵驱动雾化吸入方式治疗效果次之,而超声雾化吸入方式由于出现不良反应故不适宜于治疗。

3 体外评价方法

对于吸入给药治疗肺部疾病的制剂,其有效性取决于药物肺部沉积量。药物能否到达肺部与药物粒径密切相关,一般认为空气动力学粒径<6.5 μm的粒子是可在呼吸道深部和肺部沉积的有效粒子。迄今,测定吸入制剂粒径的方法主要有撞击器法和光学仪器法,其中撞击器法被各国药典广泛采用^[14]。

3.1 惯性撞击器法

惯性撞击器法(cascade impactor, CI)是利用惯性撞击的原理,按粒径大小分离药物颗粒的方法,它既能直接测量并计算获得药物空气动力学粒径,同时又能对不同粒径范围内的活性药物成分予以定量,与其他方法相比,该法操作简单、重现性好^[15]。

这类装置被各国药典所收录、采用,如双层液体碰撞器(《中国药典》2010年版),以及美国和欧洲药典收录的Marple Miller多级撞击器(USP apparatus 2)、Andersen多级撞击器(Andersen cascade impaction, ACI; USP apparatus 1)、多级液体采样器(multi-stage liquid impinger, MSLI; USP apparatus 4)以及新一代药用撞击器(next generation pharmaceutical impactor, NGI; USP apparatus 5, 6)。目前最新研发的为电子新一代撞击器(electrical next generation impactor, eNGI)^[16]。

相对于其他撞击器,双层液体碰撞器法存在所提供粒径分布信息有限的缺点,但其仪器简单、操作方便,仍被广泛使用。目前应用最广泛的多级碰

撞器是 Andersen 圆盘碰撞器 (ACI)^[17]。

严翠霞等^[18]分别采用双层玻璃撞击器、ACI 和 MSLI 测定了环索奈德吸入粉雾剂的粒径, 结果表明: 两级玻璃撞击器操作简单, 能快速获得空气动力学直径 < 6.4 μm 的细颗粒药物剂量, 却不能获得药物颗粒的空气动力学粒度大小分布; ACI 和 MSLI 均既能获得空气动力学直径在不同大小范围内的细颗粒药物剂量, 又能获得药物颗粒的空气动力学粒度大小分布, 但 ACI 不适合在高于 28.3 L/min 的体积流量下操作, 且药物颗粒在 ACI 各级间的损耗高于 MSLI。

3.2 光学仪器法

该方法是通过光散射、衍射和飞行时间等来测定粒子大小及分布的方法^[19], 现阶段应用广泛的有激光衍射 (laser diffraction, LD) 气雾粒径测定法和飞行时间 (time-of-flight, TOF) 空气动力学气雾粒径测定法。

陈桂良等^[19]分别采用了 LD 法和 TOF 法测定了硫酸沙丁胺醇气雾剂的粒度分布, 并与多级撞击器法进行比较。实验结果显示, TOF 法与撞击器法的结果一致, 而 LD 法则有一定的差异。Pilcer 等^[20]采用 LD 法和撞击器法测定了干粉吸入剂的粒径, 结果表明, LD 法获得几何学粒径, 与撞击器法所测得空气动力学粒径结果需要转化, 但其分析速度快, 拥有保留时间等重要参数, 可以很好地弥补撞击器法的不足。

4 安全性评价

吸入给药的显著特点为吸入药物的肺部沉积量远小于药物的标示量。其原因多为以下几方面: 小部分药物残留于给药装置或消散在空气中; 一部分沉积在其他作用部位如口腔、鼻腔未起到疗效; 还有一部分沉积在咽部, 被吞咽进入胃肠道, 然后经过肝脏的代谢后进入血循环。因此实际上的肺部的沉积量只有设定标示剂量的 10%~30%^[21]。

通过临床观察发现, 很多患者未能熟练掌握吸入给药装置的使用方法, 没能达到预定疗效, 甚至因吸入方法不当, 药物未达到作用部位, 降低了药物疗效, 增加了不良反应发生率。医药工作者应对患者进行吸入给药装置的使用指导, 以减少不良反应的发生, 提高患者顺应性, 更好地起到疗效^[22]。对于雾化吸入给药, 其使用方法方便无需患者特殊配合, 但受仪器装置的影响, 不易携带, 多在家庭或医院使用; 而定量气雾剂与干粉吸入剂, 对患者

的自身认知能力与熟练掌握能力有较高的要求, 尤其是定量气雾剂因含有抛射剂对吸入技巧要求高, 若达不到要求则容易引起呛咳。干粉吸入剂对于患者的吸气速率要求为 30~120 mL/min, 因此不推荐给 5 岁以下儿童或有严重肺功能障碍的患者使用, 而且其装置类型较多, 使用方法有一定的差异。

5 结语

近年来吸入给药系统在给药装置和制剂手段研究等方面取得了巨大进步, 其中一些已应用于临床并形成产品, 国外蛋白质和多肽类肺部给药系统的研制也取得了一定成果, 应用前景乐观。但由于肺部特殊的生理结构, 至今未有完整的评价体系, 相信随着装置研究的不断进步, 吸入给药的长期安全评价会更加完善。同时给药装置的简单、便携、易用, 也是吸入给药的一研究重点。

参考文献

- [1] 薛峰, 金方. 吸入制剂在哮喘和慢性阻塞性肺疾病治疗中的作用及地位 [J]. 世界临床药物, 2012, 33(4): 245-249.
- [2] 陈新梅. 肺部给药研究新进展 [J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(1): 224-226.
- [3] 王勉, 朱家璧, 汤玥. 肺部给药传递系统的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(8): 694-698.
- [4] 中国药典 [S]. 二部. 2010: 附录 I L.
- [5] 金方, 王彦. 我国吸入气雾剂用氟里昂替代的研究现状和挑战 [J]. 上海医药, 2009, 30(4): 156-159.
- [6] 丁立, 张钧寿. 沙丁胺醇/异丁烷气雾剂研究: 配方筛选和豚鼠呼吸道吸收 [J]. 药学报, 2009, 44(9): 1040-1045.
- [7] 张雯, 闫志猛. 含有新型抛射剂的硫酸沙丁胺醇气雾剂的制备 [J]. 齐鲁药事, 2012, 31(7): 377-378.
- [8] 缪旭, 刘旭, 苏健芬, 等. 影响干粉吸入剂雾化和沉积性能的制剂因素 [J]. 国际药学研究杂志, 2011, 38(1): 42-46.
- [9] Bi R, Shao W, Wang Q, et al. Spray-freeze-dried dry powder inhalation of insulin-loaded liposomes for enhanced pulmonary delivery [J]. *J Drug Target*, 2008, 16(9): 639-648.
- [10] 李核成. 硫酸特布他林干粉吸入剂制备工艺的优化研究 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(2): 180-183.
- [11] 王兆东, 邓家华, 周建平, 等. 呼吸道药物递送——雾化吸入剂的研究进展 [J]. 世界临床药物, 2011, 32(5): 316-320.
- [12] 李西睦, 喻广娟, 丁志远, 等. 3 种不同雾化吸入方式治疗毛细支气管炎疗效比较 [J]. 河北医药, 2009, 31(21): 2909-2910.

- [13] 钱旭胜. 不同雾化吸入方式吸入沐舒坦治疗慢性支气管炎急性发作期患者的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(18): 33-34.
- [14] 张 柳, 王 彦, 金 方. 不同药物释放系统的体外评价方法研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(2): 139-145.
- [15] 严翠霞, 王麟达, 陈桂良. 新一代药用撞击器及其应用 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(9): 1572-1578.
- [16] Hoe S, Young P M, Chan H K, *et al.* Introduction of the electrical next generation impactor (eNGI) and investigation of its capabilities for the study of pressurized metered dose inhalers [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(2): 431- 437.
- [17] 韩 飞, 赵志冬, 王跃生, 等. 肺部吸入制剂评价方法的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 303-306.
- [18] 严翠霞, 江文明, 陈桂良, 等. 吸入粉雾剂粒径测定方法的评价:3 种撞击器的比较 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(7): 1296-1299.
- [19] 陈桂良, 侯惠民. 吸入用气雾剂雾粒测定方法的评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38(3): 194-199.
- [20] Pilcer G, Vanderbist F, Amighi K. Correlations between cascade impactor analysis and laser diffraction techniques for the determination of the particle size of aerosolised powder formulations [J]. *Int J Pharm*, 2008, 358 (1/2): 75-81.
- [21] 史 宁, 吴久鸿. 常用吸入剂的正确使用方法 [J]. 临床药物治疗杂志, 2008, 6(1): 53-55.
- [22] 赵晓红, 朱立勤, 蒋 萍, 等. 吸入药物使用方法、剂量与发生不良反应的关系及药学服务效果 [J]. 中国药房, 2009, 20(26): 2076-2078.